Paires de catalyseurs organiques à base de (thio)urée chirale pour la polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du lactide racémique

Mohamed Zaky

▶ **To cite this version:**

Mohamed Zaky. Paires de catalyseurs organiques à base de (thio)urée chirale pour la polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du lactide racémique. Polymères. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0286 . tel-04055309

HAL Id: tel-04055309

https://theses.hal.science/tel-04055309

Submitted on 2 Apr 2023

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.

université de BORDEAUX

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE

L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

SPÉCIALITÉ : POLYMÈRES

Par Mohamed Samir ZAKY

Paires de catalyseurs organiques à base de (thio)urée chirale pour la polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du lactide racémique

Sous la direction de : Pr. Daniel TATON

Soutenue le 04 novembre 2022

Membres du jury :

M. Gilles GUICHARD	Directeur de recherche CNRS, Université de Bordeaux	Président
Mme Sophie GUILLAUME	Directrice de recherche CNRS, Université de Rennes	Rapporteur
M. Christophe THOMAS	Professeur, Chimie ParisTech	Rapporteur
M. Christophe BOISSON	Directeur de Recherche CNRS, Université Lyon 1	Examinateur
M. Philippe CARBONNIERE	Professeur, Université de Pau	Examinateur
M. Daniel TATON	Professeur, Université de Bordeaux	Directeur de thèse

A mon père,

إلي أبي العزيز،

Le travail de recherche présenté dans ce manuscrit de thèse a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO) dans le cadre du projet HCO_for_LLAC, financé par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

Je remercie tout d'abord, Pr. Sébastien Lecommandoux, directeur du LCPO, d'avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire, pour tous les efforts fournis à la direction du LCPO pour nous permettre de travailler et de mener nos recherches dans les meilleures conditions.

Je tiens à remercier Mme Sophie Guillaume, directrice de recherche à l'Université de Rennes, M. Christophe Thomas, professeur à Chimie ParisTech, M. Christophe Boisson, directeur de recherche à l'Université de Lyon et M. Philippe Carbonnière, professeur à l'Université de Pau qui ont accepté de juger ces travaux de thèse, ainsi que M. Gilles Guichard, directeur de recherche à l'Université de Bordeaux pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à exprimer ma gratitude à l'ensemble des membres du jury pour la richesse et la qualité de la discussion scientifique que nous avons eu durant cette soutenance de thèse.

Je remercie chaleureusement tous les membres du projet HCO_for_LLAC : Pr. Philippe Carbonnière, Dr. Jean-Marc Sotiropoulos et Yaidel Gonzalez de l'IPREM pour leur expertise et leur pédagogie en chimie théorique, Dr. Gilles Guichard et Antoine Hacihasanoglu du CBMN ainsi que Dr. Antonia mielgo et Dr. Mikel Oiarbide de l'UPV/EHU pour leur expertise en chimie moléculaire. Nos différentes réunions, interactions et échanges m'ont été extrêmement bénéfiques et j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Merci à mon directeur de thèse, Pr. Daniel Taton, de m'avoir accordé sa confiance pour ce projet et de m'avoir transmis sa passion pour les polymères depuis la deuxième année de licence. Je suis très fier de la qualité et de la quantité du travail accompli, cependant je regrette les tensions et conflits extra-scientifiques qui ont souvent eu lieu au cours de cette thèse, qui n'ont pas été bénéfiques à et n'ont rien à voir avec une supposée exigence ou recherche d'excellence. J'aurais aimé apprendre davantage et profiter de vos connaissances et de votre expérience.

Je tiens également à remercier tous les membres permanents de l'équipe 1, à commencer par Dr. Fréderic Peruch son leader et Pr. Stéphane Carlotti, Dr. Simon Harisson, Pr. Michel Dumont, Dr. Audrey Llevot, Dr. Joan Vignolle et Dr. Anne-Laure Wirotius pour leurs conseils et les échanges que nous avons pu avoir tout au long de cette thèse. Merci à Joan pour tes conseils en chimie moléculaire et pour m'avoir parlé de la GTP entre deux réparations de boîte à gants. Merci à Anne-Laure pour toutes les analyses RMN.

Un grand merci à tous les membres permanents du LCPO, en particulier Dominique, Claude, Corinne, Séverine et Loïc qui participent quotidiennement au bon fonctionnement du laboratoire, mais aussi aux experts de l'analyse et de la caractérisation, Anne-Laure, Amélie, Sylvain, Cédric, Paul et Manu. La gentillesse, la bienveillance et la disponibilité de tous les membres du LCPO nous permettent d'avancer grandement dans nos travaux de recherche dans une ambiance extrêmement agréable.

Je remercie bien évidemment toute la famille du LCPO, les doctorants, les post-docs, les stagiaires avec lesquels j'ai pu partager trois-quatre années inoubliables : Pr. Valentin Maingret, Dr. Hanaé Dupont, Assia, Dr. Mostafa, Peter, Chloé, Dijwar, Margaux, Nicolas, Imane, Karine, Nadia S., Pierre, Beste, Qilei, Vaïana, Victor, Martin, Anne, Tim, Guillaume, David, Boris, Pedro, Clémence, Stéphanie, Péroline, Anouk, Dharshana, Anderson, Zakir, Jamie, TingTing, Charles, Nadia M., Corentin, Manon L., Manon C., Martin, Diana, Marie, Quentin, Simon, Lou,...

Merci à Assia, sans toi je ne serais jamais devenu la personne que je suis aujourd'hui. Merci d'être restée à mes côtés depuis 9 ans maintenant. Merci de m'avoir toujours donné espoir, encouragement, joie et soutien. Nous avons grandi et appris beaucoup de choses ensemble et j'espère que nous continuerons à le faire pour toujours.

Enfin, je tiens à remercier toute ma famille, en particulier ma mère et mon frère, شكرا لحضرتك يا ماما علي كل تعبك و مجهودك السنين اللي فاتت، دايما ورانا بدعاكي و سؤالك علينا. يا رب اكون قدرت افرحك و اخليكي فخورة بالدكتوراه و يا رب اقدر اردلك كل تعبك براحة وسعادة ليكي السنين الجايه ان شاء الله. شكرا لاحمد الوحيد اللي كان عارف اني بحضر للسفر من حداشر سنه قبل اي حد، شكرا لتشجيعك ووقوفك جمبي من بداية المشوار وربنا يجمعنا علي خير ان شاء الله.

Table des matières

Introduction générale……..1

Chapitre 1. Récents progrès en catalyse stéréosélective de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide racémique……..11

INTRODUCTION 13

I. SYNTHÈSE DES POLYESTERS ALIPHATIQUES 19

I.1. Polymérisation par étapes 19

I.2. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) 21

I.3. Exemples d'organocatalyse de la polymérisation par ouverture de cycle 26

I.3.1. Catalyseurs bifonctionnels mono-composants 27

I.3.2. Catalyseurs bifonctionnels bi-composants 28

II. SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU POLYLACTIDE 31

II.1. Généralités sur le polylactide (PLA) 31

II.2. Microstructure et stéréochimie 32

II.3. Polymérisation stéréosélective du lactide racémique (*rac*-LA) 37

II.3.1. Mécanisme de contrôle de la stéréosélectivité 37

II.3.2. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organométallique 39

II.3.2.1. Complexes à base d'aluminium 39

II.3.2.2. Complexes à base de zinc et de magnésium 43

II.3.2.3. Complexes à base de fer 47

II.3.2.4. Complexes à base de terres-rares 49

II.3.2.5. Complexes à base d'indium 50

II.3.2.6. Complexes à base de titanium, zirconium et hafnium 51

II.3.2.7. Complexes à base de cuivre 52

II.3.3. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organique 54

II.3.3.1. Acides aminés 54

II.3.3.2. Acides phosphoriques dérivés du binaphtol 55

II.3.3.3. Alcaloïdes de quinquina 56

II.3.3.4. Carbènes N-hétérocycliques (NHCs) 58

II.3.3.5. Bases phosphazènes 59

II.3.3.6. (Thio)urées.....61
CONCLUSIONS ET OBJECTIFS DE CE TRAVAIL DE THESE 71
RÉFÉRENCES 73
Chapitre 2. Thiourée chirale et base phosphazène comme paire organocatalytique pour la polymérisation stéréosélective du lactide racémique……80
RÉSUMÉ 82
INTRODUTCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL 83
Partie A. Association de la thiourée chirale de Takemoto aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....87
I. ROP du *rac*-LA catalysée par les bases phosphazènes 87
I.I. Étude de la stéréosélectivité et caractérisation des PLAs par RMN et DSC.....91
II. ROP du *rac*-LA catalysée par le système binaire phosphazène/thiourée chirale dite de Takemoto 96
II.1. Analyses RMN et SEC des PLAs synthétisés 96
II.2. Analyse MALDI-TOF des PLAs.....100
II.3. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 101
II.4. Caractérisation par DSC des PLAs obtenus à partir du système phosphazène/ TU1.....104
II.5. Influence du solvant.....106
II.6. Influence de la température 107
II.7. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN.....108
II.8. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA 110
III. Conclusions.....112
Partie B. Autres thiourées chirales associées en paires avec une base phosphazène pour la ROP stéréosélective du lactide racémique.....114
I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ aminothiourée 115
I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir des paires phosphazène/ aminothiourée chirale 117
I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 120
I.3. Caractérisation des PLAs par DSC.....123
I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 124
I.5. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA.....126
II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ thiourée chirale 128

II.1. Étude de la stéréosélectivité par analyse RMN de la microstructure des PLAs.....131
Conclusions et perspectives 134
RÉFÉRENCES 136
Chapitre 3. Paires organocatalytiques à base d'urées chirales et de bases phosphazènes pour la polymérisation stéréosélective du lactide racémique……..139
RÉSUMÉ 141
INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL..... 142
I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ aminourée 148
I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ aminourée 148
I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 151
I.3. Caractérisation des PLAs par DSC.....153
I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 154
II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ oligourée.....155
II.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ oligourée.....157
II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 161
II.3. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA 164
III. Conclusions et perspectives 165
RÉFÉRENCES 167
Chapitre 4. Combinaison organocatalytique entre un carbène et une (thio)urée chirale pour la polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du lactide racémique……169
RÉSUMÉ 171
INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL..... 172
I. ROP du lactide racémique catalysée par les carbènes *N*-hétérocycliques seuls.....179
I.1. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN et DSC 180
II. ROP du *rac*-LA en présence du système binaire NHC/ (thio)urée 180
II.1. Analyses RMN, SEC et MALDI-ToF des PLAs synthétisés.....181
II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 184
II.3. Caractérisation des PLAs par DSC.....187
II.4. Influence de la température 188
II.5. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN.....190
II.6. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA 192
III. Conclusions et perspectives 193

RÉFÉRENCES 196

Chapitre 5. De la polymérisation par transfert de groupe (GTP) du méthacrylate de méthyle à la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide pour la synthèse de copolymères à blocs par organocatalyse par voie séquentielle……199

RÉSUMÉ 201

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL..... 202

I. La polymérisation par transfert de groupe (GTP) 208

II. Généralités sur la synthèse de copolymères à blocs.....211

III. Exemples de systèmes catalytiques pour la synthèse de copolymères à blocs à base d'unité MMA et lactone 213

IV. Copolymère à blocs obtenu par addition séquentielle du MMA et du *rac*-lactide.....219

IV.1. Polymérisation par transfert du groupe du MMA.....219

IV.2. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par le MTS.....222

IV.3. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par un PMMA obtenu par GTP : synthèse de copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA.....225

IV.4. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure du PMMA-*b*-PLA 229

V. Conclusions et perspectives.....231

RÉFÉRENCES 233

Conclusion générale……235

Chapitre 6. Matériels, méthodes et analyses complémentaires……241

Liste des abréviations……...257

Liste des Figures……260

Liste des Schémas……269

Résumé……271

Introduction générale

Le contrôle de la stéréochimie est probablement mieux connu dans le domaine pharmaceutique pour les médicaments constitués de petites molécules, comme la thalidomide pour laquelle un énantiomère est efficace contre les nausées matinales, tandis que l'autre est tératogène (**Figure 1**).[1] On peut aussi citer l'exemple du naproxène où un énantiomère est utilisé pour traiter les douleurs arthritiques, tandis que l'autre est nocif pour le foie et n'a pas d'effet analgésique (**Figure 1**).[2]

Le contrôle stéréochimique est aussi très important dans le domaine de la science des polymères, où la distribution des centres stéréogéniques dans le squelette macromoléculaire influence grandement la structure et, par conséquent, la fonction finale au matériau. Dans la nature, par exemple, l'ADN, qui est au cœur de tous les systèmes biologiques, la chiralité associée au sucre désoxyribose de son squelette est à l'origine de la structure en double hélice, induite par interactions supramoléculaires entre les résidus nucléobases complémentaires qui y sont attachés.[3] En outre, la simple différence stéréochimique entre le caoutchouc naturel et la gutta-percha, *i.e*, les stéréoisomères 1,4 *cis* et 1,4 *trans* du polyisoprène de haute masse molaire, respectivement, entraîne des différences remarquables dans leurs propriétés mécaniques.[4] La guttapercha est en effet un matériau plus dur, plus cassant et moins élastique que son isomère cis-1,4.[4]

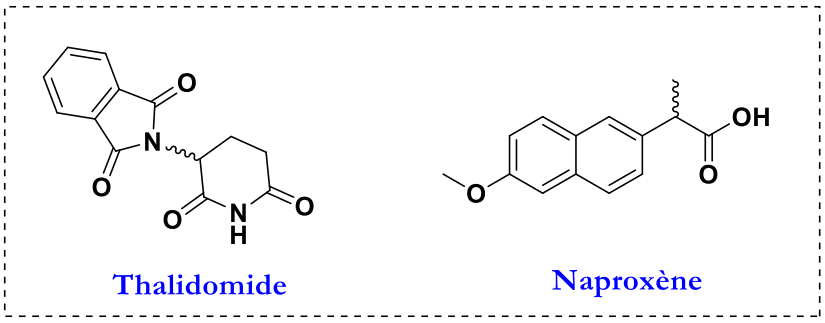


Figure 1. Structures chimique du thalidomide et du naproxène.[1,2]

L'influence distincte de la stéréochimie dans les biopolymères sur leur structure et, par conséquent, sur leurs performances, est un aspect primordial des matériaux synthétiques. Pourtant, ce domaine a été relativement peu étudié, ce qui s'explique, en partie, par les difficultés à créer de grandes macromolécules avec une séquence et une stéréochimie bien définie pour chaque unité répétitive. La création de matériaux présentant une stéréochimie contrôlée donne naissance à de nouveaux matériaux au comportement unique.[5] Bien qu'une grande partie de nos connaissances dans ce domaine proviennent des progrès spectaculaires réalisés au cours des 70 dernières années avec les polyoléfines,[6] la conception de polymères stéréocontrôlés a encore une marge de progression

importante. On peut penser que les années futures témoigneront de nouveaux développements dans ce domaine, compte tenu, notamment, de l'importance de centre(s) stéréochimique(s) dans de nombreuses matières premières qui pourront servir de monomères durables et/ ou renouvelables et de la volonté croissante de les utiliser.

La très grande majorité des polymères synthétiques produits industriellement proviennent du pétrole, mais cette source fossile tend à s'épuiser en conséquence de nos demandes énergétiques croissantes contribuant largement aux problèmes de déchets environnementaux et aux gaz à effet de serre.[7] Ainsi, l'utilisation de matériaux renouvelables, biodégradables et issus de la biomasse est considérée comme une alternative prometteuse pour remplacer les produits pétrochimiques équivalents. Il s'agit d'un défi académique et industriel de longue date, pour lequel quelques polymères bio-sourcés, ayant une stéréochimie riche, ont été particulièrement investigués (**Figure 2**).

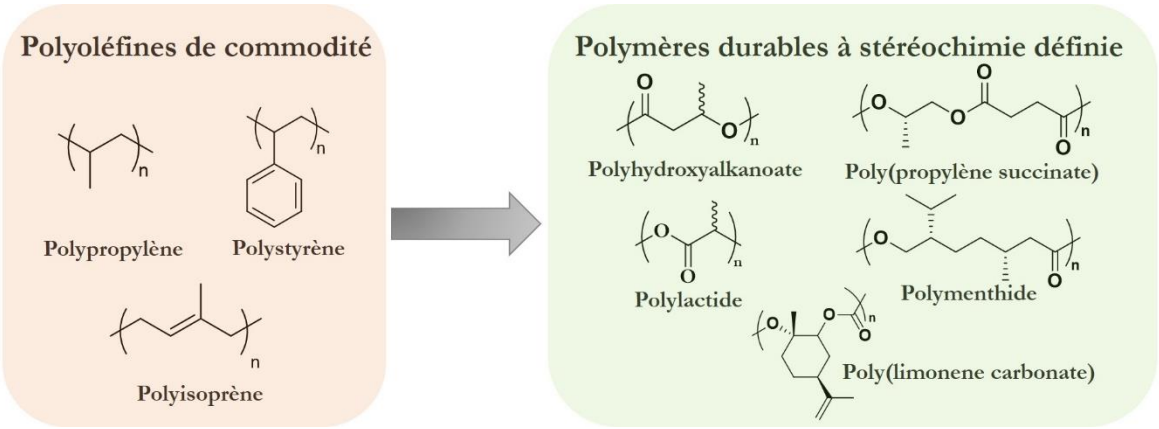


Figure 2. Exemples de polymères dégradables (**à droite**) à stéréochimie définie pour remplacer potentiellement les polymères vinyliques dits « de commodité » (**à gauche**) ; adaptée de la référence [5].

Pour réussir, les procédés d'élaboration de ces polymères doivent devenir plus rentables et leurs performances spécifiques doivent correspondre aux normes actuelles, voire les dépasser. De plus, leurs possibilités d'utilisation finale doivent être diversifiées.[8] Dans ce contexte, l'exploitation du contrôle stéréochimique sera certainement un facteur crucial dans le développement de ces technologies. Le polymère d'origine durable le plus connu est le polylactide (PLA ; **Figure 2**).[9,10] Le PLA est un polyester aliphatique, biodégradable sous certaines conditions, biosourcé, dérivé de sources renouvelables, telles que le sucre de maïs, la pomme de terre et la canne à sucre.[11] Le PLA joue un rôle central dans la possibilité de remplacer des polymères d'origine fossile pour certaines

applications.[11] En tant que polymère compostable, le PLA est considéré comme une alternative prometteuse pour réduire le problème de l'élimination des déchets solides.[12]

NatureWorks LLC est le principal producteur de PLA, avec une capacité de 150 000 tonnes par an dans son usine de fabrication américaine (à Blair, Nebraska).[11,13,14] En raison de l'augmentation de la production et de l'attention mondiale portée au PLA, le nombre d'études et de rapports de recherche publiés sur ce polymère a augmenté de façon exponentielle, au cours des 20 dernières années, comme illustré sur la **Figure 3** montrant que plusieurs milliers d'articles sont publiés chaque année.

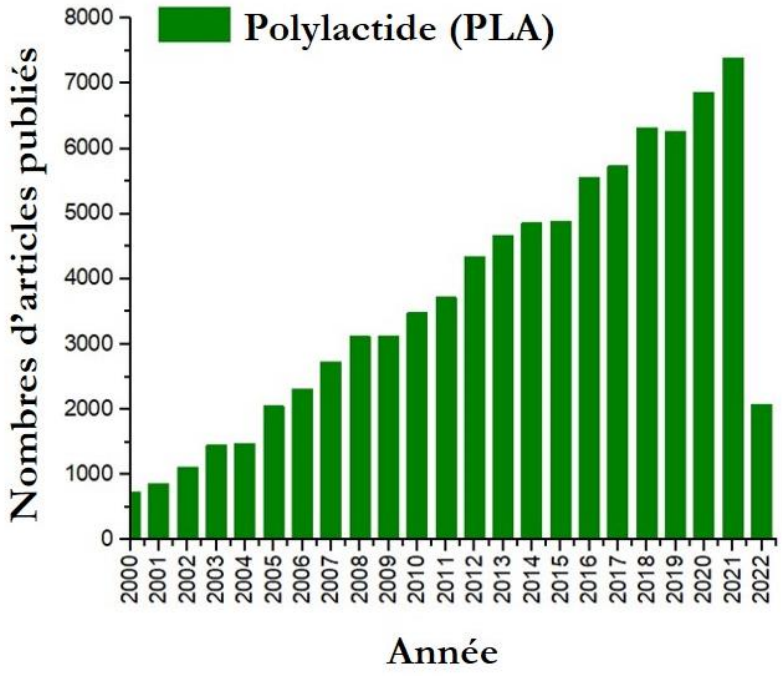


Figure 3. Évolution du nombre d'articles publiés sur le thème du PLA depuis 2000 et jusqu'à avril 2022. Les données ont été obtenues par une recherche dans SciFinder® en utilisant les mots-clés « polylactide » et « PLA ».

L'utilisation du PLA était initialement limitée aux applications médicales, en raison du coût élevé de sa production, mais le PLA de forte masse molaire peut maintenant être traité par injection, soufflage, extrusion, moussage, *etc.*[15] De plus, le PLA offre des propriétés optiques, mécaniques et thermiques comparables à celles des polymères de base disponibles dans le commerce tels que le polypropylène (PP), le polyéthylène téréphtalate (PET) et le polystyrène (PS), ce qui élargit sa gamme d'applications commerciales.[13] Dans le domaine médical, le PLA est largement utilisé en raison de sa

biocompatibilité avec le corps humain, notamment pour des applications telles que les implants médicaux ou les sutures chirurgicales.[15]

Deux voies principales sont généralement évoquées pour transformer l'acide lactique en PLA. La polymérisation directe par polycondensation conduit au poly(acide lactique), tandis que la voie indirecte *via* le lactide (LA), un dimère cyclique de l'acide lactique, conduit au poly(lactide) (**Schéma 1**). Les deux produits sont appelés PLA.[16] En raison du fait que l'acide lactique porte à la fois une fonction hydroxyle et une fonction acide carboxylique, la polycondensation est la voie la plus directe vers le PLA. Cependant, les masses molaires ainsi obtenues ne sont pas suffisamment élevées pour les diverses applications envisagées. La polymérisation par ouverture de cycle (ROP = *Ring-Opening-Polymerization en anglais*) du LA est ainsi une méthode puissante pour synthétiser des PLAs bien définis car elle permet, dans certaines conditions, de réaliser des polymérisations « vivantes/ contrôlées » pour moduler les propriétés physiques et chimiques du PLA.

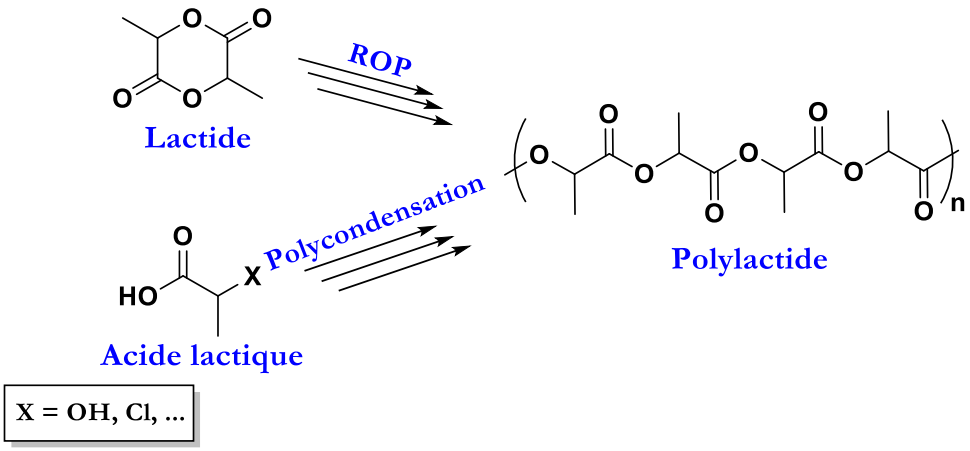


Schéma 1. Monomère de lactide et d'acide lactique conduisant au PLA par ROP et polycondensation, respectivement.

Le mécanisme de polymérisation impliqué dans un processus ROP peut être anionique, cationique ou avoir lieu par coordination-insertion ou bien encore *via* un mécanisme dit « du monomère activé » selon le système d'amorçage utilisé.[17] Une large gamme d'espèces catalytiques a ainsi été utilisée pour induire la ROP du LA, incluant des complexes métalliques, des enzymes et des catalyseurs organiques.[18] Le développement de catalyseurs organiques pour la ROP du LA a, notamment, permis d'obtenir des niveaux très élevés de contrôle de polymérisation. De plus, les catalyseurs organiques permettent la polymérisation du LA dans des conditions plus douces, à faibles températures.

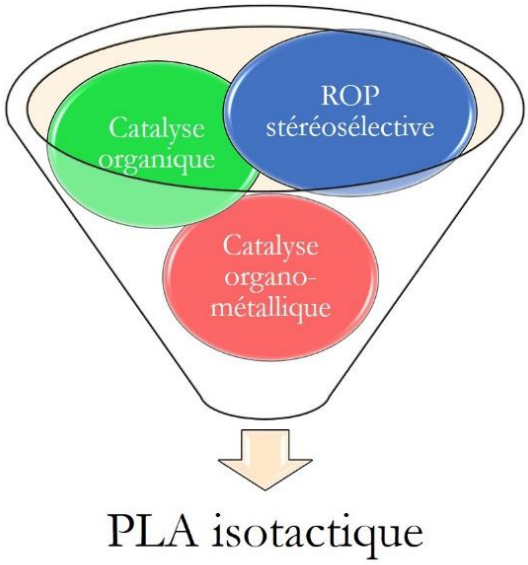
La particularité des PLAs tient à la possibilité d'obtenir des différentes microstructures stéréochimiques en raison de la présence de deux stéréocentres par monomère LA. La ROP du *L*- ou *D*-LA énantiopur permet d'isoler un PLA isotactique dans lequel tous les stéréocentres sont identiques.[12] Cependant, la ROP du *rac*-lactide (mélange racémique de *L*- et *D*-lactide) ou du *méso*-lactide (lactide possédant à la fois le stéréocentre *L*- et *D*) conduit à un PLA atactique si le catalyseur utilisé manque de stéréosélectivité. Le PLLA isotactique présente des propriétés mécaniques et thermiques intéressantes dues à sa semi-cristallinité. Le PLLA isotactique est préféré au PDLA isotactique en raison de la plus grande disponibilité du *L*-LA issu de la biomasse.[12] Les températures de fusion typiques se situent dans la gamme de 170-180 °C pour les PDLA et PLLA. Le méso-lactide ou le mélange racémique de *L*- et *D*-LA, en revanche, forme un poly(*D*, *L*-lactide) atactique (PDLLA) qui est complètement amorphe et présente une valeur de T_g comprise entre 50 et 60 °C.[12]

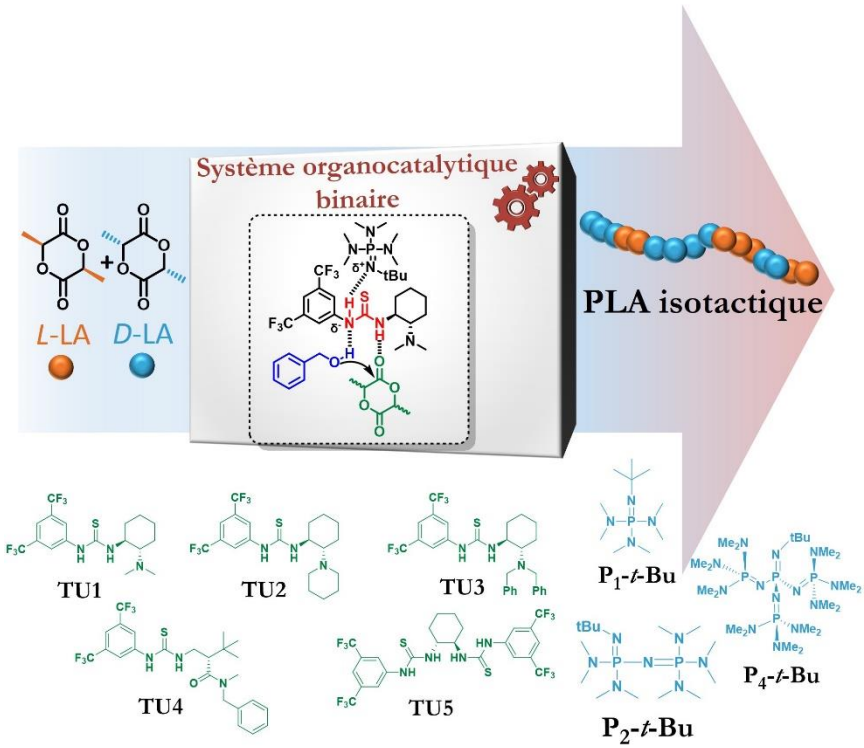
Parmi les organocatalyseurs développés, seuls quelques-uns ont été rapportés pour la ROP stéréosélective organocatalysée.[19] Par polymérisation stéréosélective du *rac*-LA, on peut ainsi espérer élaborer des PLAs « sur mesure », semi cristallins et dépourvus de traces métalliques en présence de systèmes catalytiques chiraux. Cependant, de manière assez surprenante, les recherches portant sur des catalyseurs organiques stéréosélectifs pour la polymérisation du *rac*-LA, demeurent assez restreintes.[19]

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce projet de thèse, en l'occurrence dans le cadre d'une ANR portée par le Dr. Gilles Guichard comme coordinateur (CNRS/ CBMN, Bordeaux). Au LCPO, notre équipe avait notamment pour mission d'étudier de nouveaux catalyseurs organiques chiraux, applicables à la polymérisation isosélective. Nos choix se sont orientés vers l'utilisation de molécules chirales à base de thiourée ou d'urée combinées à des bases fortes, capables de transférer ainsi la chiralité vers le squelette du PLA pendant la polymérisation.

Ainsi, cette thèse se divise en six chapitres et s'organise comme indiqué ci-après.

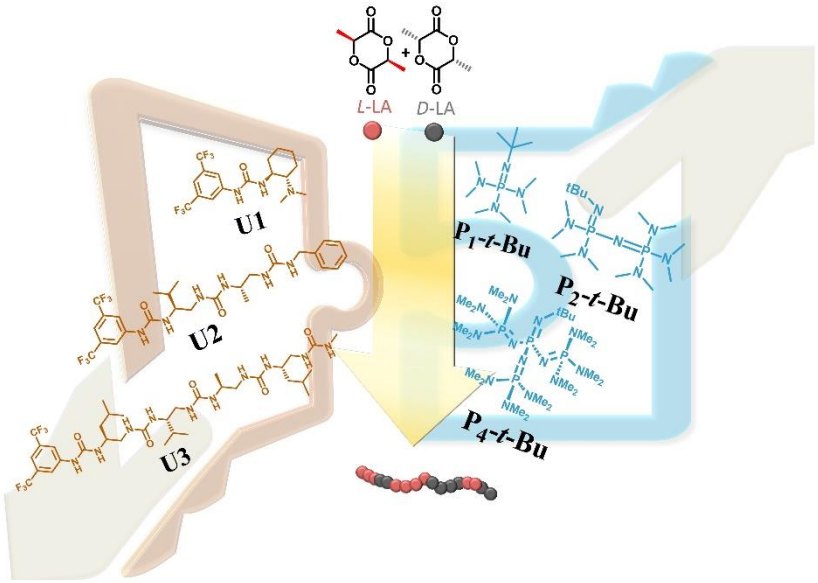
Le premier chapitre présente une vue d'ensemble de la littérature sur les stratégies de synthèse des polyesters aliphatiques biodégradables, pour se focaliser ensuite sur les différents mécanismes de la méthode ROP permettant d'accéder à des structures de PLAs bien définies. L'accent sera alors mis sur les catalyseurs organiques et organométallique utilisés ces deux dernières décennies pour la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA, ainsi que sur les caractéristiques générales des PLAs ainsi générés.



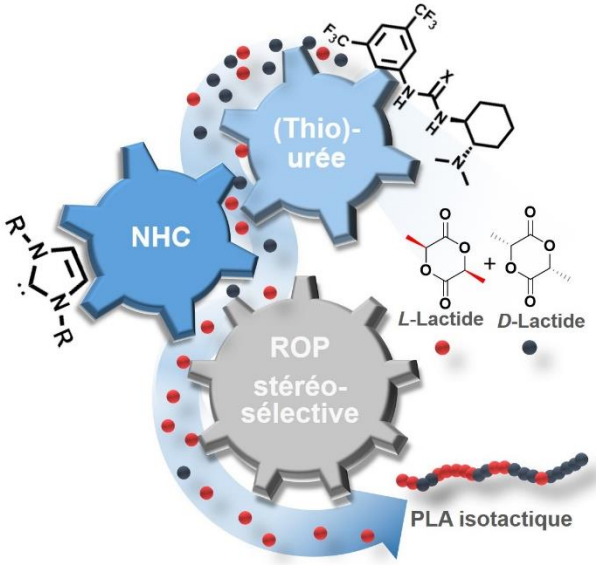


Le chapitre 2 décrit des réactions ROP du *rac*-LA à l'aide d'un système binaire organocatalytique constitué d'une thiourée chirale et d'une base phosphazène. L'aminothiourée chirale « dite de Takemoto » ainsi qu'un ensemble de thiourées chirales avec des substituants variés ont été ainsi associées à plusieurs bases phosphazènes pour la polymérisation du *rac*-LA à température ambiante. Les effets de structure des thiourées et des bases phosphazènes sur la qualité du (stéréo)contrôle de la polymérisation seront élucidées.

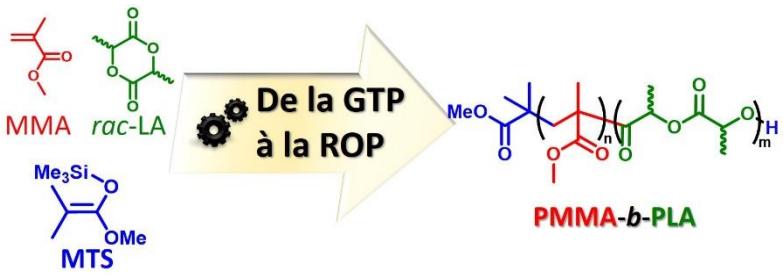
Dans le chapitre 3, nous avons mis à profit les connaissances générées à partir du système catalytique décrit dans le chapitre 2, pour concevoir de nouveaux systèmes organocatalytiques à base d'urées, associées à nouveau à différentes bases phosphazènes pour la ROP du *rac*-LA. Non seulement des urées chirales commerciales, mais aussi des oligourées chirales fournies par l'équipe de Gilles Guichard (CBMN) et dont certaines montrent une structure hélicoïdale, ont ainsi été évaluées pour polymériser le *rac*-LA.[20] L'objectif principal de ce chapitre a été d'étudier la manière avec laquelle la chiralité peut être transférée de l'(oligo)urée chirale au squelette PLA, par des réactions stéréosélectives.



Dans le chapitre 4, nous avons envisagé qu'en associant une thiourée (ou une urée) chirale non plus à une base phosphazène mais à un carbène *N*-hétérocyclique (NHC), une base *a priori* moins toxique, il serait possible d'établir une nouvelle stratégie « plus verte » pour obtenir à la fois une stéréosélectivité et une activité catalytique élevée pour la polymérisation du *rac*-LA. Nous décrirons ainsi, dans ce chapitre, un système unique d'organocatalyse binaire composé, de l'aminothiourée chirale de Takemoto, soit de son homologue urée, utilisé conjointement avec un NHC pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante et au-delà.



Le chapitre 5 sera consacré à la combinaison de deux méthodes de polymérisation en chaîne catalysées par une sélection de catalyseurs décrits dans les chapitres précèdents : passage de la polymérisation par transfert de groupe (GTP)[21] du méthacrylate de méthyle (MMA) à la



polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide pour la synthèse de copolymères à blocs, par addition séquentielle des deux monomères. La difficulté pour cibler de tels copolymères à blocs est d'adapter la chimie à la réactivité souvent disparate des monomères impliqués et des centres actifs correspondants. Une analyse de la littérature disponible sur les différentes voies de synthèse de copolymères à blocs, à base de polyacryliques et de polyesters, a ainsi été réalisée dans ce chapitre et montre que la synthèse de PMMA-*b*-PLA suivant une copolymérisation séquentielle organocatalytique à blocs n'a jamais été rapportée à ce jour. C'est donc ce défi qui est relevé dans ce chapitre. Il s'agit donc de proposer une méthode directe de synthèse de copolymères à blocs bien définis, composés d'un bloc méthacrylique (MMA) obtenu par GTP et d'un bloc polyester (*rac*-lactide) issu de la ROP, en basculant d'un mécanisme de polymérisation à l'autre, grâce à l'utilisation de catalyseurs organiques.

Enfin, le chapitre 6 présentera les techniques expérimentales utilisées au cours de ce travail de thèse ainsi que des analyses complémentaires.

Références

[1] E. Tokunaga, T. Yamamoto, E. Ito, N. Shibata, *Sci. Reports* **2018**, *8*, 1–7.

[2] W. F. Kean, C. J. L. Lock, J. Rischke, R. Butt, W. W. Buchanan, H. Howard-Lock, *J. Pharm. Sci.* **1989**, *78*, 324–327.

[3] D. Winogradoff, P. Y. Li, H. Joshi, L. Quednau, C. Maffeo, A. Aksimentiev, *Adv. Sci.* **2021**, *8*, 2003113.

[4] F. G. Torres, S. Rodriguez, A. C. Saavedra, *J. Polym. Environ.* **2019**, *27*, 2651–2673.

[5] J. C. Worch, H. Prydderch, S. Jimaja, P. Bexis, M. L. Becker, A. P. Dove, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 514–535.

[6] A. J. Teator, T. P. Varner, P. C. Knutson, C. C. Sorensen, F. A. Leibfarth, *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 1638–1654.

[7] L. Lebreton, B. Slat, F. Ferrari, B. Sainte-Rose, J. Aitken, R. Marthouse, S. Hajbane, S. Cunsolo, A. Schwarz, A. Levivier, K. Noble, P. Debeljak, H. Maral, R. Schoeneich-Argent, R. Brambini, J. Reisser, *Sci. Reports* **2018**, *8*, 1–15.

[8] D. K. Schneiderman, M. A. Hillmyer, *Macromolecules* **2017**, *50*, 3733–3749.

[9] S. Farah, D. G. Anderson, R. Langer, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 367–392.

[10] A. Södergård, M. Stolt, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1123–1163.

[11] L. T. Lim, R. Auras, M. Rubino, *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 820–852.

[12] K. Madhavan Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. John, *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8493–8501.

[13] R. Auras, B. Harte, S. Selke, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 835–864.

[14] E. T. H. Vink, S. Davies, *Ind. Biotechnol.* **2015**, *11*, 167–180.

[15] E. Castro-Aguirre, F. Iñiguez-Franco, H. Samsudin, X. Fang, R. Auras, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 333–366.

[16] L. E. Chile, P. Mehrkhodavandi, S. G. Hatzikiriakos, *Macromolecules* **2016**, *49*, 909–919.

[17] S. Penczek, J. Pretula, S. Slomkowski, **2021**, *3*, 33–57.

[18] A. P. Dove, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1409–1412.

[19] M. J.-L. J. L. Tschan, R. M. Gauvin, C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13587–13608.

[20] D. Bécart, V. Diemer, A. Salaün, M. Oiarbide, Y. R. Nelli, B. Kauffmann, L. Fischer, C. Palomo, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524–12532.

[21] K. Fuchise, Y. Chen, T. Satoh, T. Kakuchi, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4278–4291.

Chapitre 1.

Récents progrès en catalyse stéréosélective de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide racémique

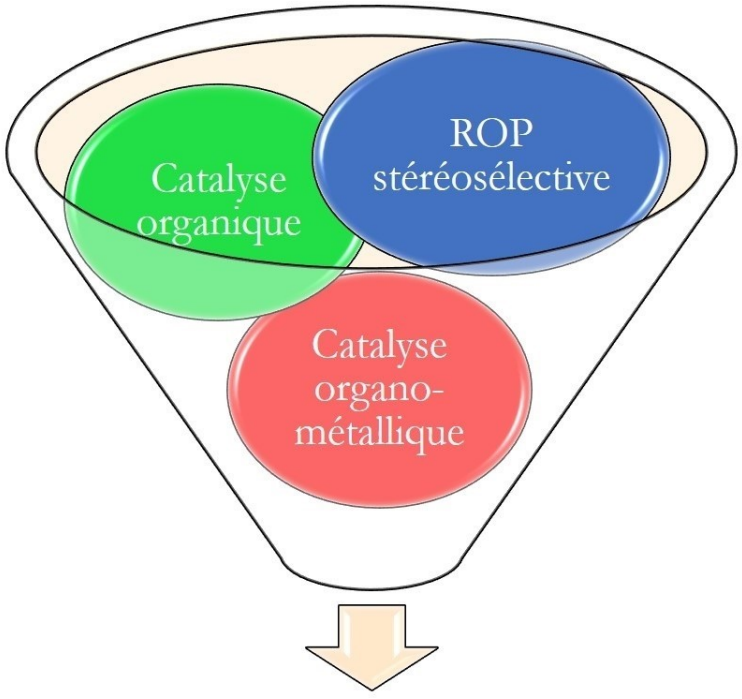


Table des matières

INTRODUCTION **13**

I. SYNTHÈSE DES POLYESTERS ALIPHATIQUES **19**

I.1. Polymérisation par étapes 19

I.2. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP) 20

I.3. Exemples d'organocatalyse de la polymérisation par ouverture de cycle 26

I.3.1. Catalyseurs bifonctionnels mono-composants 27

I.3.2. Catalyseurs bifonctionnels bi-composants 28

II. SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU POLYLACTIDE **31**

II.1. Généralités sur le polylactide (PLA) 31

II.2. Microstructure et stéréochimie 32

II.3. Polymérisation stéréosélective du lactide racémique (*rac*-LA) 37

II.3.1. Mécanisme de contrôle de la stéréosélectivité 37

II.3.2. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organométallique 39

II.3.2.1. Complexes à base d'aluminium 39

II.3.2.2. Complexes à base de zinc et de magnésium 43

II.3.2.3. Complexes à base de fer 47

II.3.2.4. Complexes à base de terres-rares 49

II.3.2.5. Complexes à base d'indium 50

II.3.2.6. Complexes à base de titanium, zirconium et hafnium 51

II.3.2.7. Complexes à base de cuivre 52

II.3.3. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organique 54

II.3.3.1. Acides aminés 54

II.3.3.2. Acides phosphoriques dérivés du binaphtol 55

II.3.3.3. Alcaloïdes de quinquina 56

II.3.3.4. Carbènes N-hétérocycliques (NHCs) 57

II.3.3.5. Bases phosphazènes 59

II.3.3.6. (Thio)urées 61

CONCLUSIONS ET OBJECTIFS DE CE TRAVAIL DE THESE **71**

RÉFÉRENCES **73**

Introduction

Le contrôle de la tacticité des polymères offre une occasion unique de comprendre les relations structure-propriété à l'échelle macroscopique. Les polymères dont les unités répétitives sont stéréo-aléatoires produisent souvent des matériaux aux propriétés radicalement différentes de celles de leurs homologues stéréo-contrôlées.[1] Dans certains cas, la tacticité des polymères se manifeste par des changements infimes des températures de fusion ou de transition vitreuse, tandis que dans d'autres, elle constitue un changement de phase ou bien conduit a des effets spectaculaires sur les propriétés thermo-mécaniques.[1]

Les années 1950 ont connu un développement considérable de la chimie organométallique ; Karl Ziegler venait de découvrir que la polymérisation de l'éthylène à température ambiante était possible en utilisant le système $TiCl_4$/ $AlEt_3$.[2] Giulio Natta a utilisé ces découvertes pour mettre au point le système $TiCl_3$/$AlEt_3$ permettant de produire du polypropylène isotactique (*it*-PP) (**Schéma 1. 1**).[3] Pour ce travail révolutionnaire, Ziegler et Natta ont reçu le prix Nobel de chimie en 1963.[4] Certaines des avancées les plus remarquables en matière de stéréochimie des polymères concerne la synthèse de formes isotactiques de PP, de polystyrène (PS) et de polyméthacrylate de méthyle (PMMA).[5,6]

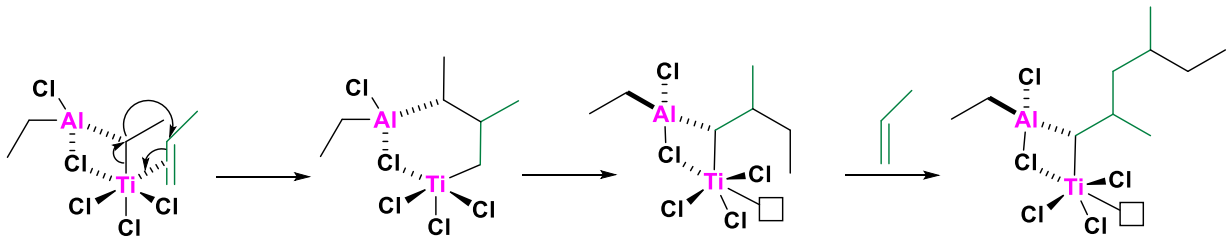


Schéma 1. 1. Mécanisme de la polymérisation du polypropylène par le système catalytique $TiCl_3$/ $AlEt_3$.[7]

À l'heure actuelle, les méthodes de synthèse les plus récentes pour les polymérisations des monomères vinyliques stéréocontrôlées font généralement appel à des catalyseurs à site unique à base de métaux de transition.[7,8] Il existe de nombreuses études décrivant les mécanismes de synthèse généraux de ces polymérisations stéréospécifiques d'α-oléfines.[7–10]

La cristallinité du polymère final peut être considérée comme un indicateur de l'ordre au niveau moléculaire, qui dépend fortement de l'orientation relative des substituants de la chaîne latérale (tacticité) le long de la chaîne principale (**Figure 1. 1**).

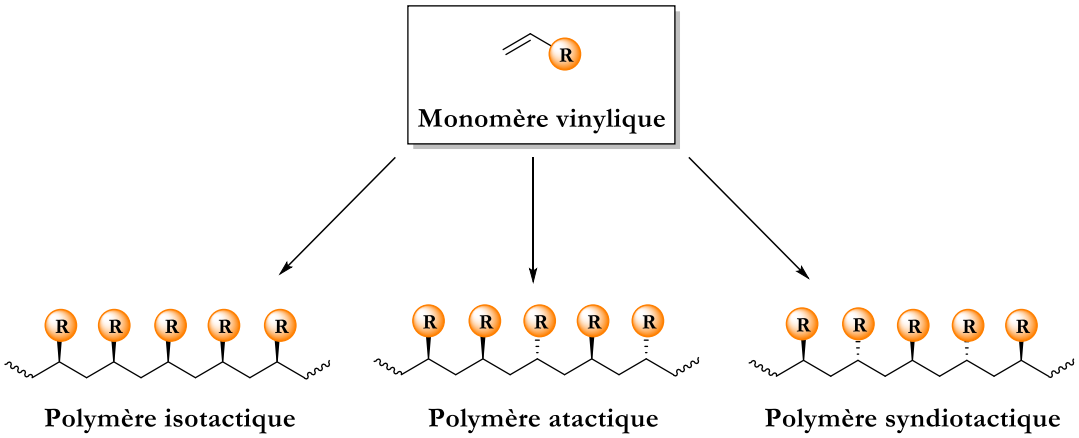


Figure 1. 1. Polymères isotactiques, atactiques et syndiotactiques dérivés d'un monomère vinylique monosubstitué de forme générale, C_2H=CHR.

Dans ce contexte, le PP est sans doute le plus étudié des polymères vinyliques ; ses propriétés dépendent largement de sa tacticité. Les propriétés thermiques telles que la température de transition vitreuse (T_g) et la température de fusion (T_f) du PP atactique (*at*-PP) et du PP isotactique (*it*-PP) varient considérablement. Les différents isomères présentant également des propriétés mécaniques variées.[11] Alors que l'*at*-PP est de nature molle, caoutchouteuse et amorphe, l'*it*-PP est un thermoplastique avec une température de fusion (T_f) d'environ 170 °C, conséquence directe de la configuration ordonnée des chaînes de polymère (**Figure 1. 2**). Natta a été le premier à produire et à caractériser un PP contenant à la fois des segments isotactiques (cristallins) et atactiques (amorphes), ce qui a permis d'obtenir un matériau présentant une résistance à la traction et une élasticité élevée, et ces matériaux sont aujourd'hui connus sous le nom d'élastomères thermoplastiques.[12]

Le PS, quant à lui, est considéré comme l'un des plastiques industriels les plus anciens et les plus importants. Avant la découverte du PS isotactique (*it*-PS) par Natta en 1960,[5] il n'était connu que sous sa forme amorphe et atactique (*at*-PS). Il y a peu de différence dans la plupart des propriétés thermiques (par exemple, la valeur de la T_g) entre les polymères *at*-PS et *it*-PS, mais l'*it*-PS est capable de cristalliser lors du recuit (60 % de cristallinité, $T_f \approx 250$ °C ; **Figure 1. 2**).[11] Cela confère au matériau des propriétés mécaniques améliorées par rapport à son analogue vitreux désordonné, en particulier à des températures supérieures à leurs T_g respectives (~ 100 °C). Cependant, l'*it*-PS a trouvé peu d'utilisation commerciale, car le processus de cristallisation est trop lent pour les techniques de traitement industriel.[13] À l'inverse, le PS syndiotactique (*st*-PS) a été produit quasi par hasard en 1986 et s'est avéré nettement différent des versions atactique et isotactique (**Figure 1. 2**).[14] Ainsi, en réglant la stéréochimie des polymères, les propriétés mécaniques d'un polymère peuvent être

considérablement améliorées pour produire un matériau utile. Ainsi, alors que l'*at*-PS présente des propriétés mécaniques très médiocres, le *st*-PS est un thermoplastique résistant dont les propriétés mécaniques sont comparables à celles de certains nylons. Même si tous les polymères vinyliques à base de carbone ont suscité une grande attention au cours des dernières décennies, les polymères vinyliques polaires, par exemple, les poly(acrylates d'alkyles) sont maintenant omniprésents en raison des progrès réalisés dans le développement des catalyseurs/ amorceurs de polymérisation.[15]

Les PMMAs syndiotactique (*st*-PMMA) et isotactique (*it*-PMMA) ont été découverts en même temps que les travaux de Natta dédiés aux polyoléfines.[6] Contrairement aux tendances stéréochimiques observées pour la plupart des polymères vinyliques non polaires, la stéréochimie du PMMA a un effet très notable sur les transitions thermiques entre les analogues syndiotactiques et isotactiques (ΔT_g > 70 °C ; **Figure 1. 2**).[16–18] Ainsi, même si l'*it*-PMMA se ramollit à une température beaucoup plus basse que le *st*-PMMA, le premier est capable de cristalliser, tandis que le second est amorphe et se comporte de manière similaire au PMMA atactique (**Figure 1. 2**). Il existe également des différences marquées entre les propriétés mécaniques dynamiques, les processus de relaxation se produisant à des températures plus basses dans le cas des polymères isotactiques.[19,20]

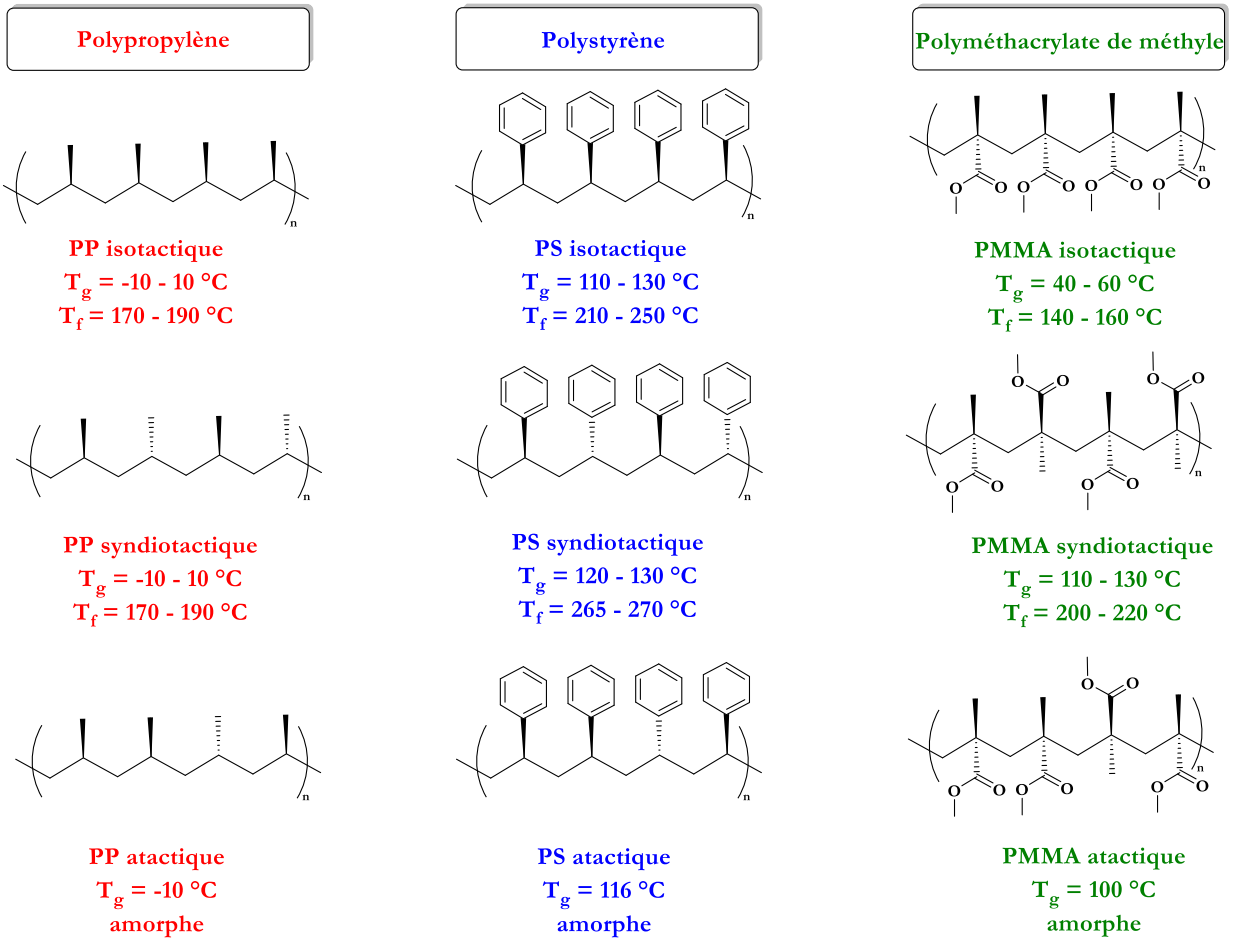


Figure 1. 2. Propriétés thermiques de polymères industriels courants en fonction de leur tacticité. (T_g = température de transition vitreuse, T_f = température de fusion).[21]

Il convient par ailleurs de rappeler que l'association de deux polymères stéréoréguliers différents peut donner lieu à un nouveau matériau, dont les propriétés seront distinctes de celles de l'un ou l'autre des homopolymères purs.[11] Si un tel complexe est composé de polymères isomères qui diffèrent en termes de tacticité ou de chiralité, on le nomme alors un stéréocomplexe. Ce dernier présente généralement un ordre moléculaire amélioré. À ce titre, la stéréocomplexation est apparue comme un outil puissant pour améliorer les propriétés thermiques et/ou mécaniques des matériaux polymères.[22,23]

Les principes de la stéréocomplexation ont été notamment étudiés dans le cas du PMMA. La faculté d'agrégation des chaînes stéréoisomères s'est avérée être un processus complexe dépendant de plusieurs facteurs, incluant la stéréopureté du polymère, la stœchiométrie, le solvant et la concentration, la température et la structure des séquences agrégées.[24,25]

Les stéréocomplexes sont souvent formés par le mélange de divers ratios d'homopolymères stéréopurs. À titre d'exemple, des études ont démontré que les chaînes de *st*-PMMA et d'*it*-PMMA peuvent s'auto-assembler en un stéréocomplexe à triple hélice, constitué d'une hélice extérieure simple brin de *st*-PMMA enveloppant une hélice intérieure double brin d'*it*-PMMA (**Schéma 1. 2**).[26–30]

Schéma 1. 2. Illustration de la formation du stéréocomplexe à partir de l'*it*-PMMA et *st*-PMMA adaptée de la référence [26].

Bien qu'il existe encore des possibilités d'innovation, les progrès les plus importants viendront probablement de l'application de ces concepts aux classes de polymères émergentes. En effet, malgré les nombreux avantages que présentent les polyoléfines,[31] celles-ci montrent deux inconvénients majeurs, à savoir l'utilisation de ressources non renouvelables comme le pétrole lors de leur production et le devenir de ces polymères de commodité, en particulier, leur impact environnemental. En dépit des avancées significatives dans le domaine du recyclage des « plastiques »,[32] l'élimination de ces matériaux non dégradables entraîne en effet une grave pollution de l'environnement.

Afin de pallier ces problèmes, de nombreuses recherches se sont orientées sur le développement des polymères biodégradables.[33] Des progrès spectaculaires ont ainsi été réalisés au cours des 30 dernières années, concernant la synthèse, la fabrication et le traitement de ces matériaux biodégradables donnant lieu à un large éventail d'applications allant des simples emballages jusqu'à des dispositifs biomédicaux plus sophistiqués.[33,34] Parmi la variété de polymères dégradables connus, on peut citer le poly(lactide) (PLA), la polycaprolactone (PCL), le poly(glycolide) (PGA), et le poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) (voir **Schéma 1. 4**). Certains de ces polyesters aliphatiques sont synthétisés à partir de ressources peu coûteuses et renouvelables, par polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactide (LA), du caprolactone (CL), du glycolide (GA) et d'un mélange de LA et GA, respectivement.[35]

Le PLA et la PCL sont à la fois biodégradables et bioassimilables sous conditions. En effet, le squelette de ces polyesters aliphatiques est sensible à l'hydrolyse. Celle-ci libère des acides lactiques, des acides glycoliques et des acides caproïques, composés non toxiques qui sont éliminés ou assimilés *via* le cycle de Krebs.[36,37] Ces deux polyesters ont donc suscité un intérêt croissant pour des applications biomédicales au cours des dernières décennies, en raison de leurs propriétés biodégradables et biocompatibles. Leur synthèse est notamment réalisée par polymérisation par ouverture de cycle (ROP = *Ring-Opening-Polymerization* en anglais). Au cours des dernières décennies, de nombreux catalyseurs, tels que les catalyseurs enzymatiques, organométalliques et organiques ont été décrits pour ces réactions de la ROP.[36,38]

Les polyesters souffrent, cependant, de certains inconvénients qui limitent encore leur généralisation dans l'industrie. Par exemple, le PLA est un matériau amorphe, très fragile et à l'état brut sa résistance au choc est insuffisante.[39] Afin d'obtenir un PLA hautement cristallin et résistant, le contrôle de la stéréosélectivité et la microstructure du polymère est primordiale. Selon la tacticité du PLA, des températures de fusion radicalement différents peuvent être observés (**Figure 1. 3**).[40]

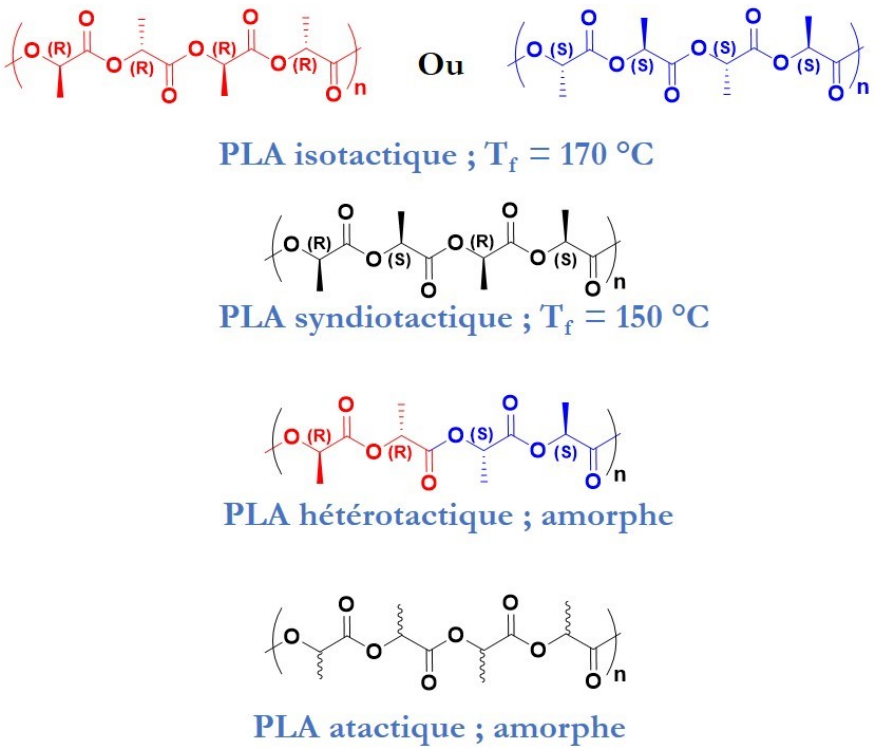


Figure 1. 3. Différentes propriétés physiques des polylactides en fonction de leur tacticité.[41]

Dans ce chapitre bibliographique, nous donnerons une vue d'ensemble des avancées de la polymérisation par ouverture de cycle du lactide et de certaines lactones, comme la butyrolactone (γ-BL), la δ-valerolactone (δ-VL) et l'ε-caprolactone (ε-CL). Dans la première partie, nous discuterons des stratégies de synthèse de ces polymères dégradables, en nous focalisant sur les différents mécanismes de la ROP. Dans la partie suivante, les caractéristiques générales des polylactides seront présentées. La dernière partie concernera la polymérisation stéréosélective du lactide racémique. Les mécanismes spécifiques de la polymérisation mis en jeu et les différents catalyseurs qui ont été développés au cours des deux dernières décennies seront alors discutés, avec une attention particulière portée sur les catalyseurs organiques.

I. Synthèse des polyesters aliphatiques

La synthèse de polyesters s'est développée depuis la découverte, en 1930, du premier polyester synthétique par Carothers *et al.*[42,43] À l'origine, la majorité de ces polymères étaient produits à partir de ressources non renouvelables, notamment des combustibles fossiles. Cependant, avec à la fois l'évolution de la conscience écologique et l'augmentation du coût des matières premières, les tendances de la recherche se sont tournées vers une perspective plus « écologique ». De nombreux polyesters thermoplastiques biosourcés et (bio)dégradables et /ou compostables peuvent être produits par polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques, et en particulier le polylactide.[44] Les polyesters thermodurcissables issus de polyesters insaturés, sont quant à eux utilisés principalement comme résines de composites pour le bâtiment ou les transports. Aujourd'hui, les développements majeurs autour des polyesters résident dans leur utilisation comme substituts biosourcés et/ou (bio)dégradable de certaines polyoléfines. La production de polyesters peut se faire par diverses méthodes, telles que la polymérisation par étapes, la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) et la polymérisation radicalaire (FRP).

I.1. Polymérisation par étapes

La polymérisation par étapes implique la réaction de deux groupes fonctionnels réactifs pour former un nouveau groupe fonctionnel. Par exemple, une réaction d'addition-élimination entre deux monomères, un acide dicarboxylique et un diol, crée un dimère entre deux monomères ainsi chimiquement liés par une nouvelle liaison ester en même temps que l'élimination d'eau comme sous-produit (**Schéma 1. 3**).

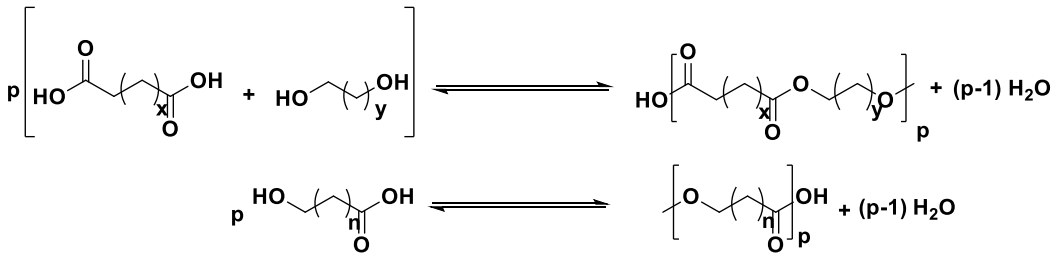


Schéma 1. 3. Synthèse de polyesters aliphatiques par polycondensation.

La réaction par étapes des dimères avec les monomères ou dimères suivants produit, respectivement, les trimères, les tétramères, etc... La polycondensation produit des polymères *via* l'élimination du sous-produit tel que l'acide chlorhydrique, l'eau, le méthanol, l'acide acétique selon la nature des monomères de départ. Cependant, cette méthode n'offre que peu de contrôle sur la conversion des monomères, des masses molaires (M_n) et des dispersités (*Đ*) pour le polymère final. En outre, les polycondensations nécessitent souvent une température élevée (> 100 °C) pour favoriser l'estérification et pour atteindre une conversion quasi complète et une masse molaire élevée.

Afin de maintenir le contrôle de la polymérisation en ciblant des masses molaires précises et en maintenant de faibles dispersités, les techniques de la polymérisation par ouverture de cycle sont généralement utilisées. Des polyesters aliphatiques, plus contrôlés, des masses molaires plus élevées avec des dispersités étroites proches de l'unité sont ainsi potentiellement accessibles par ROP. Dans ce contexte, le polylactide (PLA) est actuellement l'un des rares polyesters commercialement disponibles produits par cette ROP.[45]

I.2. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP)

La polymérisation du lactide et des lactones par ouverture de cycle surmonte les limitations de la polymérisation par étapes. En effet, la méthode ROP est la plus pratique et la plus efficace pour synthétiser des polyesters offrant un meilleur contrôle des masses molaires, de leur dispersité, des extrémités de chaîne et possiblement de la tacticité du polyester final. Des polyesters de masse molaire élevée (> 100 000 $g.mol^{-1}$) peuvent ainsi être préparés dans des conditions relativement douces à partir de lactide et de lactones de différentes tailles de cycle (**Schéma 1. 4**).[35,46,47]

La capacité des lactones à réagir *via* la méthode ROP est déterminée par la stabilité du cycle et leur aptitude à déplacer l'équilibre monomère/polymère du côté du produit réactionnel.[48,49] L'énergie de déformation du cycle est directement liée à la stabilité thermodynamique des monomères cycliques. Certains cycles présentent des valeurs d'énergie de déformation similaires, comme la γ-valérolactone et le glycolide, mais leur réactivité dans les réactions ROP est complètement différente.[50] Ainsi, dans l'analyse des ROPs de lactone, l'aspect thermodynamique doit également être considéré.[48]

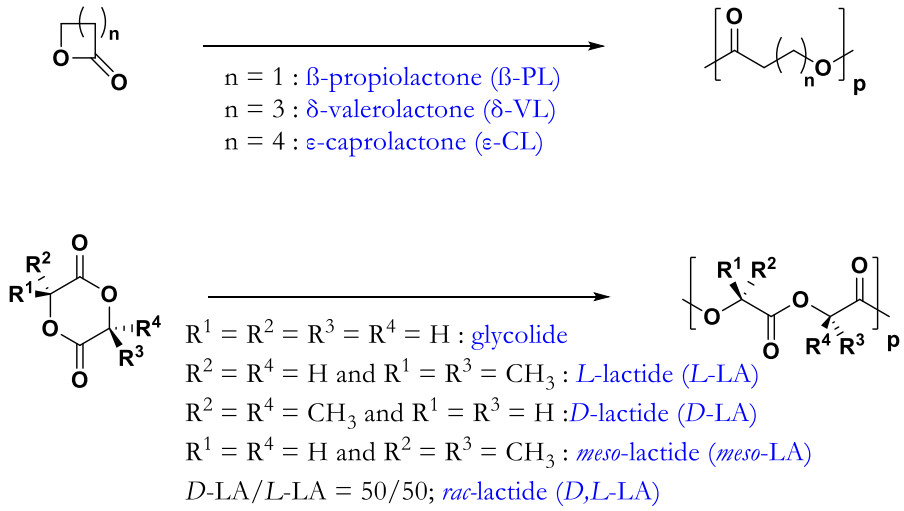


Schéma 1. 4. Polymérisation par ouverture de cycle des lactones, lactides et glycolides non substitués.

La possibilité de réaliser un processus ROP « contrôlé/vivant » dépend notamment du catalyseur et des conditions globales mises en œuvre. Dans le cas d'une polymérisation « vivante », il y a absence de réactions irréversibles de terminaison et de transfert.[51,52] On observe alors une relation linéaire entre $\ln\frac{[M]_0}{[M]}$ et le temps de réaction, d'une part, où $[M_0]$ est la concentration initiale en monomère, [M] est la concentration en monomère à un instant t. D'autre part, la masse molaire moyenne en nombre (M_n) évolue aussi linéairement avec la conversion du monomères (C), témoignant de l'absence de réactions de transfert.[51,52] Pour que la polymérisation soit « contrôlée », l'amorçage doit être rapide par rapport à la propagation, ce qui aboutit à une dispersité (*Đ*) faible, c'est-à-dire proche de l'unité.

I.2.1. Mécanisme de polymérisation par coordination-insertion

La polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion a été largement utilisée pour la préparation de polyesters aliphatiques présentant une microstructure et une architecture bien définies. Les alcoolates et carboxylates métalliques covalents possédant des orbitales « d » vacantes agissent comme des amorceurs de coordination et non comme des amorceurs anioniques dans cette polymérisation. Les premières générations d'amorceurs métalliques sont principalement ceux correspondant aux complexes métalliques homoleptiques.[53] L'octanoate d'étain(II) [$Sn(Oct)_2$], l'isopropylate d'aluminium(III) $Al(O^i\text{-}Pr)_3$ ou encore le lactate de zinc(II)[$Zn(Lact)_2$] sont les complexes les plus utilisés (**Figure 1. 4**).[54]

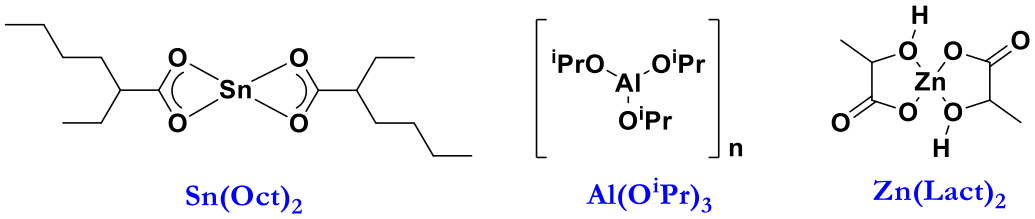


Figure 1. 4. Structure de l'octanoate d'étain(II), de l'isopropoxyde d'aluminium(III) et du lactate de zinc(II) utilisés pour la ROP des polyseters aliphatiques.

Le mécanisme de coordination-insertion de la polymérisation du lactide implique la coordination du monomère sur le centre métallique jouant le rôle d'acide de Lewis (**Schéma 1. 5**), ce qui augmente l'électrophilie du groupement carbonyle et la nucléophilie du groupement alcoolate (OR). Le monomère est ensuite inséré dans l'une des liaisons alcoolates métalliques *via* l'addition nucléophile du groupement OR sur le carbone du carbonyle, suivie par l'ouverture du cycle par le clivage de la liaison O-acyle. La propagation de la chaîne se poursuit avec l'ajout ultérieur du monomère (**Schéma 1. 5**). L'hydrolyse des liaisons alcoolate métallique conduit à une chaîne polymère dotée d'un groupement terminal hydroxyle et l'autre extrémité de chaîne comportant un ester isopropylique (**Schéma 1. 5**).

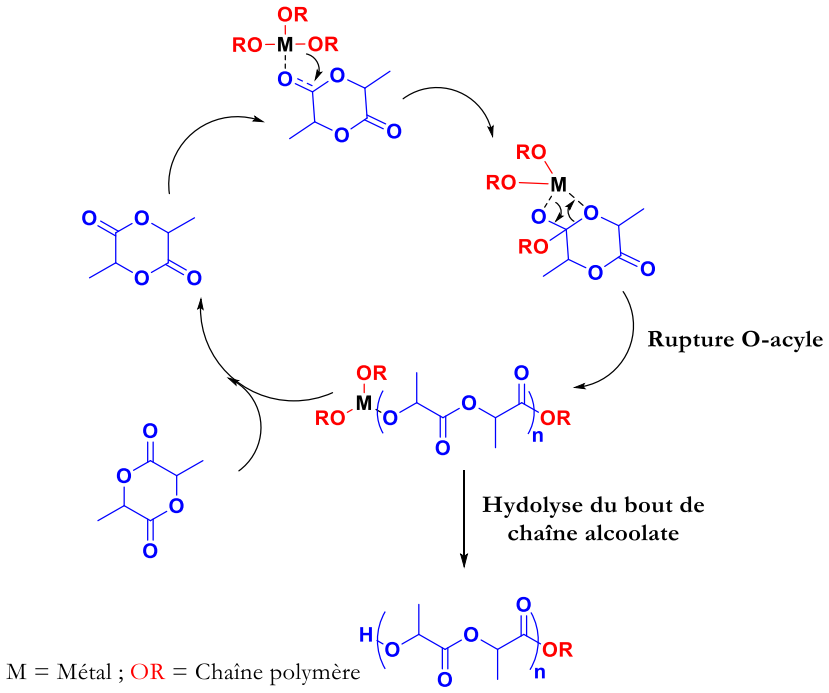


Schéma 1. 5. Mécanisme de coordination-insertion au cours de la polymérisation du lactide utilisant un alcoolate métallique comme catalyseur.

I.2.2. Mécanisme de polymérisation par le « bout de chaîne activé »

Le mécanisme dit du « bout de chaîne activé » (ACEM = *Active Chain End Mechanism* en anglais) opère dans de nombreux cas de ROP, incluant la ROP procédant par voie ionique et par voie ionique coordinées ainsi que par voie organocatalytique. Ce mécanisme intervient au cours de la ROP d'un grand nombre d'hétérocycles, tels que les oxiranes, les lactones, les phosphoesters cycliques, les carbonates, etc.[55]

Dans le contexte spécifique de l'utilisation de catalyseurs organométalliques, la propagation se produit par attaque directe de l'extrémité de chaîne active, par ex. un alcoolate, un carboxylate ou un amidate, sur le monomère cyclique (**Schéma 1. 6**. **A**).

Avec les systèmes organocatalytiques, l'extrémité de chaîne peut être activée par interaction hydrogène avec l'organocatalyseur, ou bien par déprotonation complète, en fonction de la différence de pKa entre l'amorceur/les extrémités de chaîne et le catalyseur jouant le rôle de base de Brønsted (**Schéma 1. 6. B**). Les superbases organiques, telles que les carbènes N-hétérocycliques (NHC), les phosphazènes, les guanidines et les amidines, ont été beaucoup utilisées pour contrôler la ROP organocatalytique (OROP) des hétérocycles.[56–61]

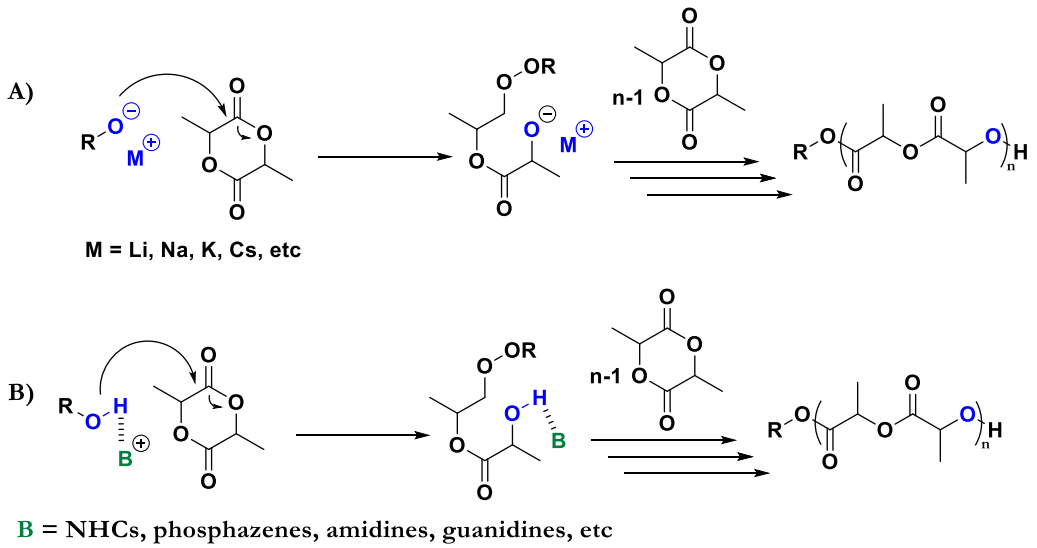


Schéma 1. 6. ACEM dans **A)** AROP et **B)** ROP organocatalysé amorcée par les alcoolates.

I.2.3. Mécanisme de polymérisation par le « monomère activé »

- **Mécanisme d'activation nucléophile du monomère**

Le mécanisme dit du « monomère activé » (*Activated Monomer Mechanism* en anglais = *AMM)* implique l'activation du monomère par le catalyseur. L'activation nucléophile, précisément, du monomère a été suggérée au début des années 1970 dans quelques réactions de polymérisation amorcées par des espèces organométalliques.[62] La ROP anionique des lactames est l'exemple représentatif d'un tel mécanisme, comme illustré dans le **Schéma 1. 7. A**.[63] Dans ce cas, le mécanisme consiste à déprotoner de monomère lactame, ce qui conduit à un anion lactamate activé capable d'attaquer le bout de chaîne neutre *N*-acyllactame par ouverture de cycle.[63]

Avec le développement rapide de la polymérisation organocatalysée, de nombreux exemples basés sur le principe d'un AMM nucléophile ont été rapportés. Dans ce cas, l'AMM procède par attaque directe du monomère cyclique par un catalyseur nucléophile (**Schéma 1. 7. B**),[58–61,64–67] générant une espèce intermédiaire zwitterionique. Ce dernier peut être considéré comme le cas d'un monomère activé qui subit par la suite une attaque d'un monomère d'une nouvelle molécule pour construire la chaîne.[58–61] Divers monomères cycliques, tels que les époxydes, les lactones, les carbonates cycliques, des cyclo-siloxanes cycliques ou encore les *N*- ou *O*-carboxy-anhydrides ont été polymérisés suivant cette voie.

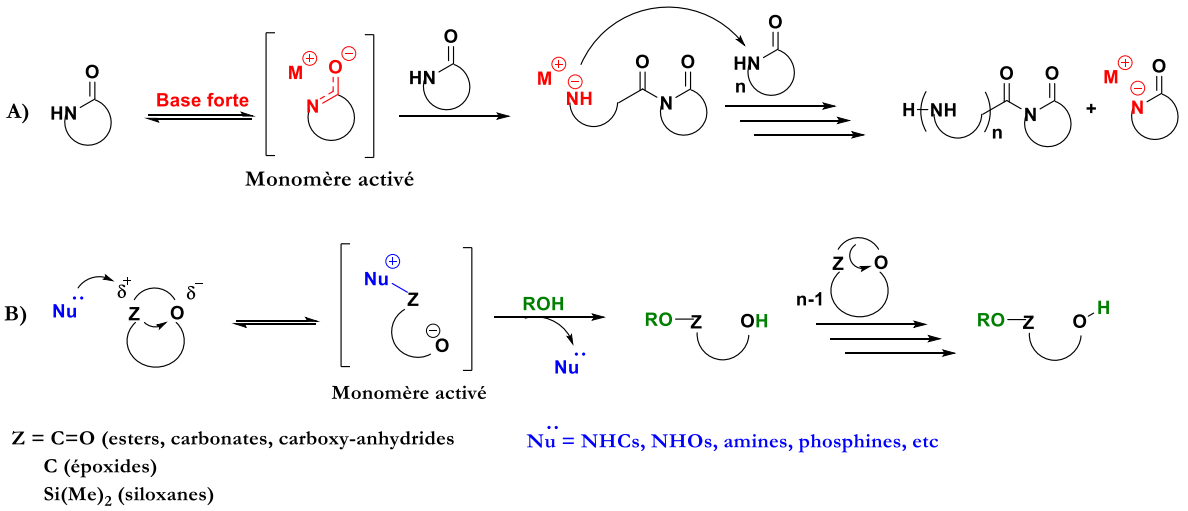


Schéma 1. 7. A) AMM nucléophile dans la ROP des lactames et **B)** AMM *via* activation nucléophile du monomère.[63,65]

- **Mécanisme d'activation électrophile du monomère**

Le mécanisme d'activation électrophile du monomère a été initiée par le groupe Penczek dans le cadre de la ROP cationique (CROP) d'époxydes d'abord, puis d'esters cycliques.[68,69] Dans ce cas, un acide de Lewis ou bien un acide de Brønsted peut activer l'hétérocycle par coordination/ protonation de l'hétéroatome.[70] Le monomère activé résultant subit alors une ouverture de cycle par attaque nucléophile de l'espèce d'amorçage/propagation (généralement un alcool), régénérant ainsi le catalyseur acide (**Schéma 1. 8**).

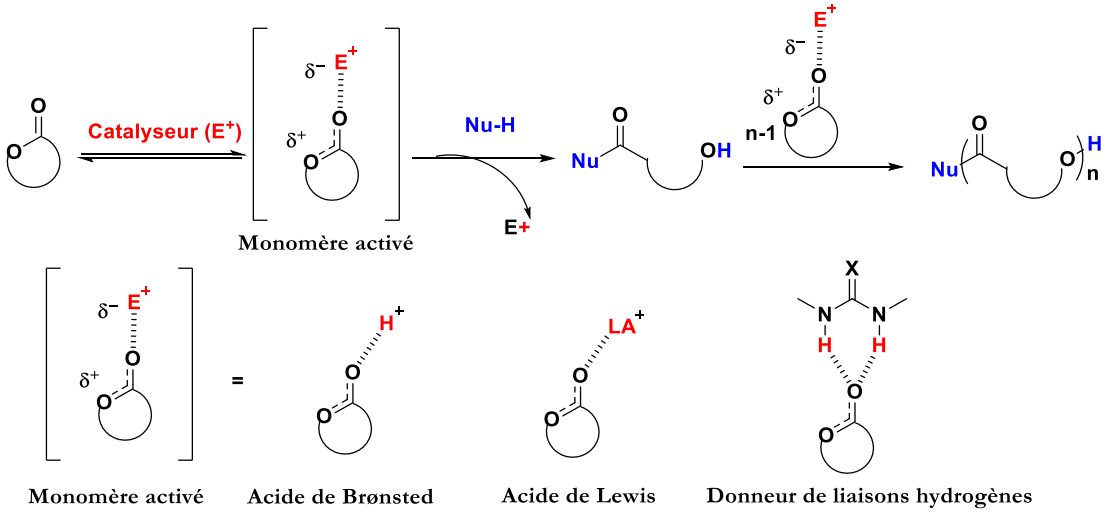


Schéma 1. 8. Mécanisme de monomère activé par activation électrophile illustré pour la ROP des esters cycliques.[70]

I.2.4. Mécanisme de polymérisation par double activation du monomère et de l'amorceur

L'activation concomitante à la fois du monomère et de l'amorceur/de l'extrémité de chaîne se réfère à une double activation coopérative. Ceci peut être réalisé en utilisant des catalyseurs spécifiques constitués de systèmes mono- ou bi-composants. Des organocatalyseurs typiques incluent les dérivés amino-urées et thiourées et leurs anions apparentés, le 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD) et l'association d'une base et d'un acide de Lewis, le système correspondant étant appelé paires de Lewis.[58,60,71–75] La double activation implique généralement une activation électrophile de l'hétéroatome du monomère cyclique par un proton ou un acide de Lewis, tandis que l'espèce amorçant/propagatrice est activée par une entité basique, typiquement une base de Lewis (**Schéma 1. 9**).

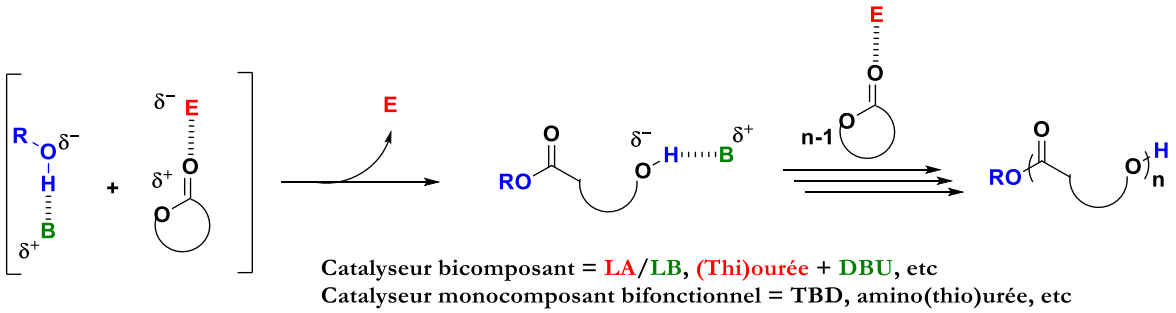


Schéma 1. 9. Double activation coopérative du monomère (par un électrophile) et de l'amorceur (par un nucléophile) illustrée pour la ROP des esters cycliques.

I.3. Exemples d'organocatalyse de la polymérisation par ouverture de cycle

Il existe une grande variété d'organocatalyseurs utilisés pour la ROP organocatalysée, tels que les carbènes *N*-hétérocycliques à base de pyridine (NHC), la guanidine, l'amidine, les bases de phosphazène et les cocatalyseurs thiourée/amine.[58,60,76–78] Les organocatalyseurs sont remarquables par leur polyvalence, leur sélectivité élevée, la réutilisation possible du catalyseur et la purification relativement facile du polymère final.[79] Conceptuellement, ces catalyseurs activent soit le monomère, soit l'extrémité de la chaîne active, soit les deux en même temps.[80,81] Un système catalytique double, unimoléculaire ou bimoléculaire, peut activer à la fois le monomère et l'extrémité de la chaîne, ce qui permet d'atténuer les réactions secondaires et conduit à des dispersités étroites.[60,82,83]

La discussion focalisera ici sur les systèmes organocatalytiques bifonctionnels mono- ou bi-composants, car ce sont ces systèmes qui y inspiré les travaux de cette thèse pour la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA. Une présentation particulière d'autres catalyseurs organiques emblématiques utilisés en ROP, tels que les bases phosphazènes et les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sera faite dans les chapitres 2 et 4.

I.3.1. Catalyseurs bifonctionnels mono-composants

Des avancées importantes en organocatalyse de polymérisation ont été réalisées avec des composés procurant un mécanisme dual, en ce sens qu'ils sont capables d'activer à la fois les substrats monomères et amorceurs (**Figure 1. 5**).[84] À titre d'exemple, la thiourée de Takemoto qui agit comme un catalyseur bifonctionnel unimoléculaire (**Figure 1. 5**), car elle possède un groupement accepteur de liaison-H (l'amine tertiaire) et un autre donneur de liaison-H (la fonction thiourée).[85] Le lactide est ainsi activé par le groupement thiourée et l'amorceur par l'amine tertiaire tel qu'illustré sur le **Schéma 1. 10**. **A**. Cette double activation permet une polymérisation bien contrôlée. Malgré une grande sélectivité, des vitesses de polymérisation relativement lentes sont cependant observées.[86] Par ailleurs, la thiourée de Takemoto n'est pas active vis-à-vis de la ROP de la VL et de la CL.

La guanidine 1,5,7 triazabicyclo [4.4.0]déc-5-ène (TBD) est une base forte très active et disponible dans le commerce. Elle se comporte également comme un catalyseur bifonctionnel mono-composant, par exemple pour la ROP du lactide (**Schéma 1. 10. B**). La molécule de TBD permet d'obtenir des conversions complètes avec des vitesses de polymérisation de l'ordre de quelques secondes dans des solvants non polaires. Elle est également capable de polymériser efficacement la VL et la CL. Cependant, on peut noter l'occurrence de réactions secondaires et parfois un mauvais contrôle de la polymérisation avec notamment l'observation d'une dispersité élevée.[76,87]

En 2013, Dixon *et al.* ont rapporté une nouvelle classe de catalyseurs unimoléculaires bifonctionnels d'iminophosphorane (IPTU), équipés d'un donneur de liaison-H et d'une base de BrØnsted pour la ROP des lactones (**Figure 1. 5**). Cependant, pour la ROP de la CL, un écart croissant entre la masse molaire ciblé et celle obtenue est observé.[88]

Plus généralement, les groupements d'activation ne sont pas nécessairement localisés sur un seul composé, mais peuvent faire intervenir un système bi-composant.[86]

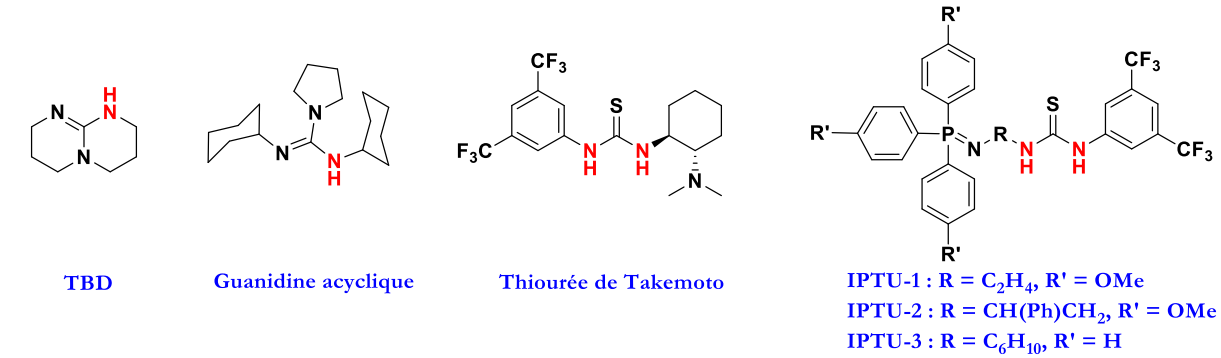


Figure 1. 5. Exemples de catalyseurs unimoléculaires pour la polymérisation par ouverture de cycle.

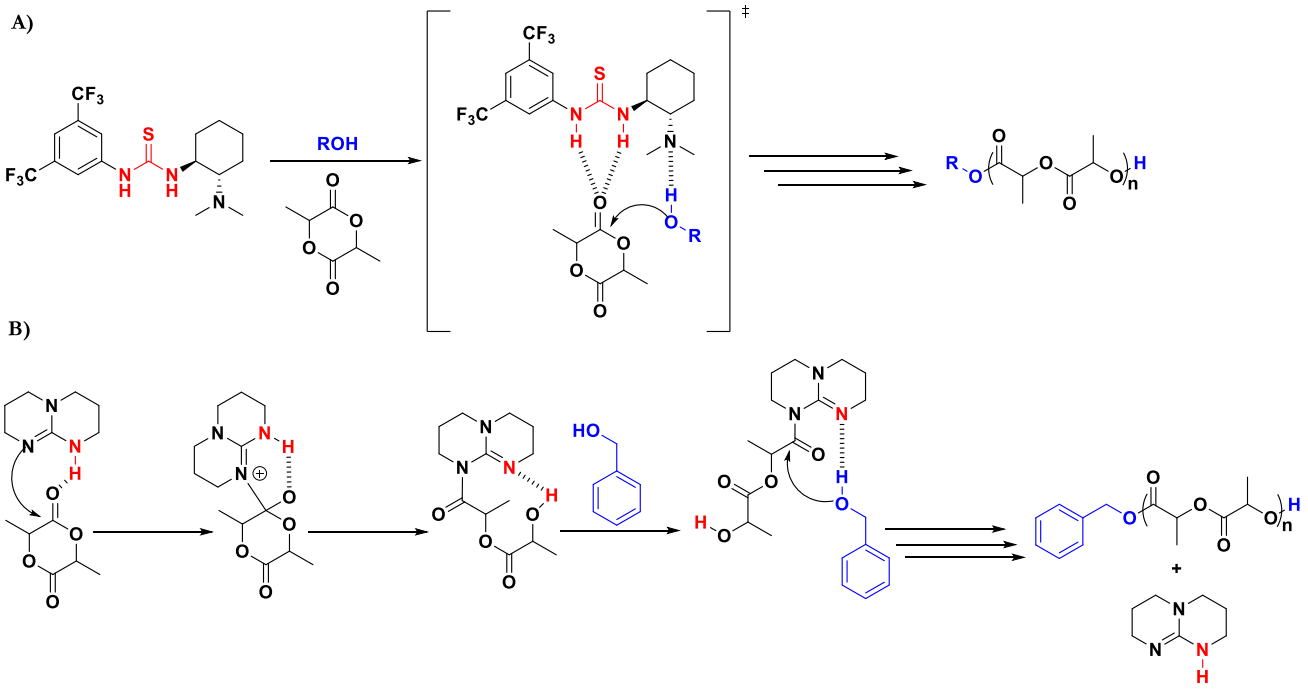


Schéma 1. 10. Activation bifonctionnelle du monomère et de l'amorceur/de l'extrémité de chaîne par (**A**) la thiourée de Takemoto et (**B**) la molécule TBD.

I.3.2. Catalyseurs bifonctionnels bi-composants

Au cours des deux dernières décennies, un large éventail de composés donneurs de liaisons hydrogène ont été explorés comme catalyseurs organiques pour la ROP des lactones. Ces familles incluent, les squaramides (SQA)[89,90], les amides (A1)[91], les alcools fluorés (FA)[92], et les phénols (**Figure 1. 6**).[93] Ces derniers ont par exemple été combinés à des bases aminées tertiaires plus faibles pour la ROP des lactones. Les polymérisations s'avèrent lentes mais bien contrôlées. Pour pallier ce

problème de réactivité, Waymouth *et al.* ont proposé une méthodologie très efficace. En l'occurrence, les auteurs ont montré que le système catalytique binaire constitués d'une (thio)urée et une base externe permet d'obtenir des polymères bien contrôlés et monodisperses ($Đ$ < 1,1).[77, 57,75] En général, les thiourées comportant des cycles aryle avec des groupements substituants électroattracteurs donnent des vitesses de polymérisation plus rapides, bien que cela dépende des conditions de réaction.[94] Kieswetter *et al.* ont rapporté que l'addition d'un ou de deux fragments (thio)urée (2-S(O) et 3-S(O) ; **Figure 1. 6**) permet d'augmenter les vitesses de la ROP du LA, de la VL et de la CL, dans des solvants non polaires, sans compromettre la sélectivité élevée initiale.[74,95]

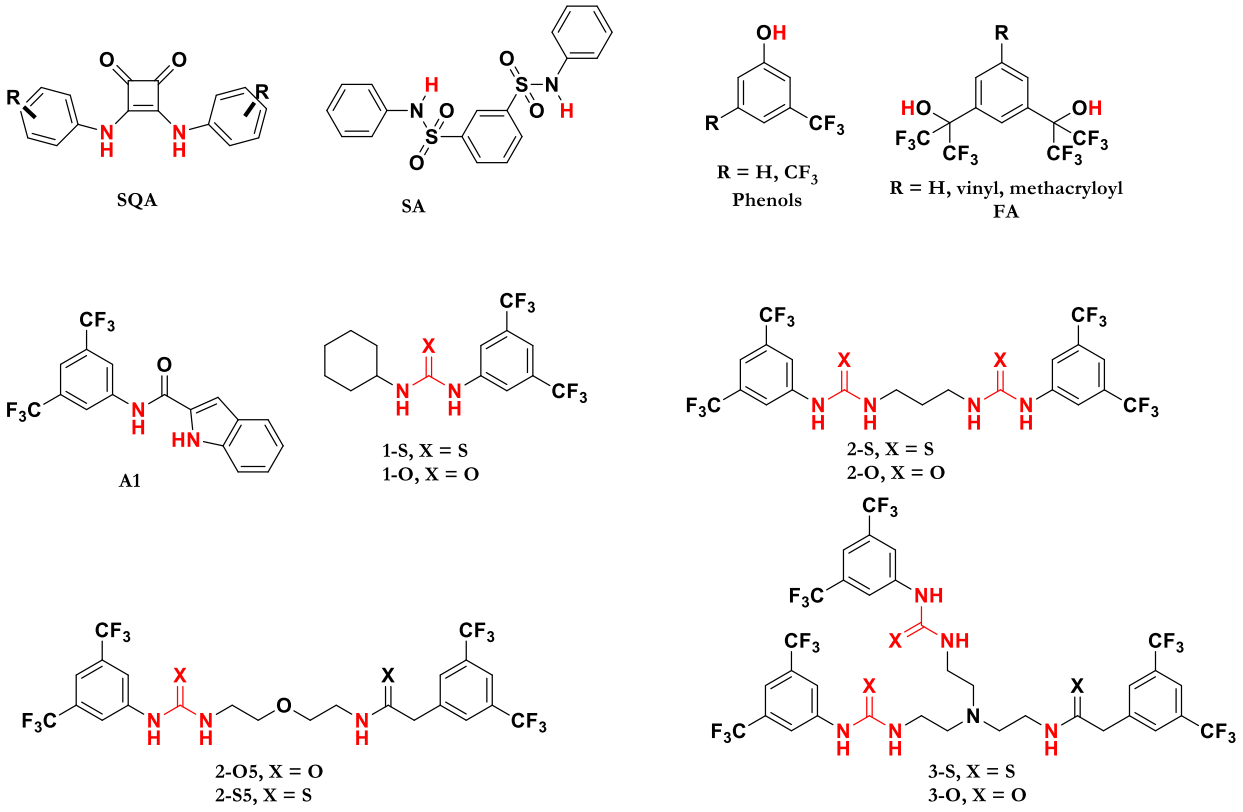


Figure 1. 6. Exemples de catalyseurs donneurs de liaison hydrogène utilisés en polymérisation par ouverture de cycle.

Plus tard, Waymouth *et al.* ont démontré que l'anion (thio)urée ((thio)imidate), issu d'une déprotonation par un hydrure métallique, un alcoolate, une amine forte ou un hydroxyde de tétra- *n* butylammonium, conduit à des vitesses et des sélectivités remarquables pour la ROP des lactones (**Figure 1. 7**).[71,96–98] À la fois expérimentalement et théoriquement, les auteurs ont établi que la structure du (thio)imidate peut agir de la même manière que la TBD où le donneur et l'accepteur

de liaison H sont dans la même molécule.[71,97] La thiourée combinée avec des alcoolates métalliques, tels que $NaOCH_3$ ou $KOCH_3$, produit un sel de thioimidate et un alcool, qui peuvent agir comme catalyseur et amorceur respectivement.

Par conséquent, les réactions ROP du LA (1-10 équivalents de thiourée par rapport à l'alcool) donnent lieu à des polymérisations rapides (quelques minutes) et une sélectivité plus élevée ($Đ$ ~1,1), par rapport à des quantités plus faibles de thiourée agissant seules. Cependant, lorsque la thiourée ne se trouve pas en excès, la dispersité est élargie à 1,55.[97] Par rapport à la (thio)urée/alcoolate, la (thio)urée/base organique forte montre des résultats prometteurs dans le contrôle de la polymérisation. Lorsque la (thio)urée est combinée à une base organique forte, les mécanismes de la ROP par liaisons hydrogène classiques et les mécanismes de la ROP par (thio)imidate peuvent coexister. Par ailleurs, cet équilibre peut aider à contrôler la réaction contrairement au cas du système (thio)urée/alcoolate (**Figure 1. 7**).[96,97,99]

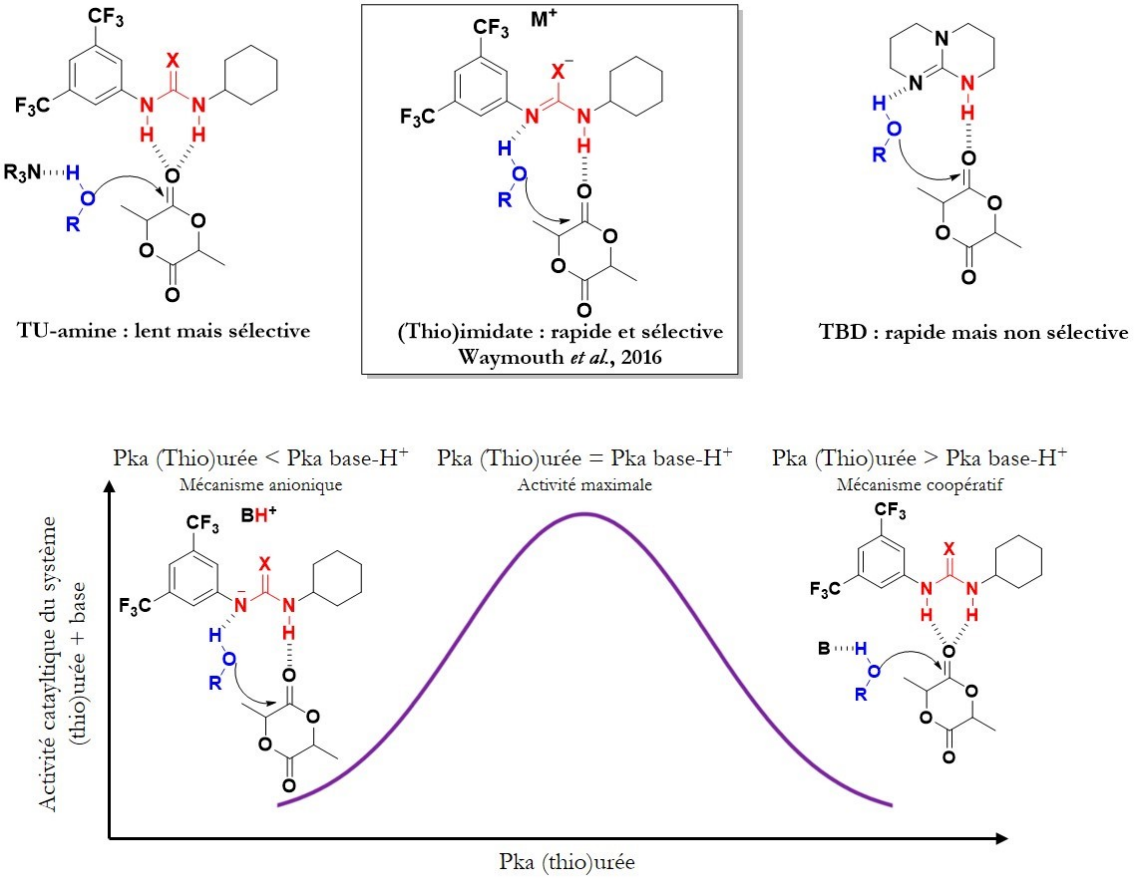


Figure 1. 7. Structures de (thio)urée-amine, TBD et thioimidate pour la ROP du lactide ; Les (thio)imidates sont générés *in situ* par déprotonation de la thiourée neutre avec des alcoolates de sodium, de potassium ou d'imidazolium (**en haut**).[97] Diagramme illustrant l'activité catalytique du système (thio)urée + base (**en bas**), adapté de la référence [99].

En résumé, la catalyse organique pour la ROP a émergé comme une alternative performante des catalyseurs métalliques. Les vitesses de polymérisations et les sélectivités des organocatalyseurs peuvent en effet être comparables à celles des catalyseurs métalliques les plus performants. En outre, les différents mécanismes spécifiques engendrés par les différentes classes d'organocatalyseurs offrent de nouvelles possibilités pour la synthèse contrôlée de macromolécules. À titre d'exemple, les organocatalyseurs ioniques à liaison hydrogène,[84] qui ont été largement développés au cours de ces dix dernières années, présentant des vitesses de polymérisation très élevées et une très grande sélectivité élevée. La deuxième partie de ce chapitre met en lumière les caractéristiques générales des PLAs, ainsi que sur les différentes techniques de polymérisation et les catalyseurs (organiques et organométallique) utilisés pour sa polymérisation stéréosélective.

II. Synthèse stéréosélective et propriétés physico-chimiques du polylactide

II.1. Généralités sur le polylactide (PLA)

Le poly(acide lactique) ou polylactide (PLA) est un polyester aliphatique biodégradable sous conditions, biocompatible, dérivé de ressources 100% renouvelables telles que le maïs, la betterave et les produits laitiers. Le PLA étant biodégradable par le biais de processus biologiques (microbiennes et enzymatiques)[100] et les produits de sa dégradation étant non toxiques, ce polymère a trouvé de nombreuses applications dans le domaine biomédical (points de suture, implants médicaux résorbables et les systèmes pour la libération contrôlée de médicaments de produits pharmaceutiques).[101] Les applications du PLA comme substitut des thermoplastiques dérivés de combustibles fossiles, par exemple dans les films d'emballage, sont eux en cours de développement.[54] Les grands fabricants comme Natureworks (USA), Purac (Pays-Bas) et Galactic (Belgique) s'intéressent fortement au PLA en raison de ses propriétés renouvelables et biodégradables. Le cycle de vie du PLA est illustré sur la **Figure 1. 8**.[102]

La copolymérisation du lactide avec d'autres monomères, comme le glycolide ou les lactones, peut considérablement améliorer les propriétés et élargir l'utilisation du PLA.[103,104] Une large gamme de taux de dégradation, de propriétés physiques et mécaniques, peuvent ainsi être atteintes en faisant varier la proportion des différentes unités ainsi que la molaire des copolymères.

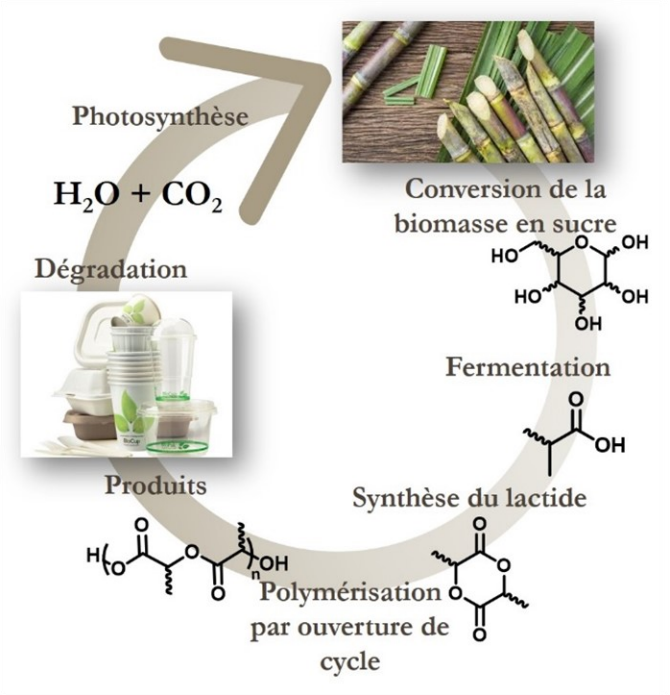


Figure 1. 8. Cycle de vie du polylactide (PLA).[105]

II.2. Microstructure et stéréochimie

Les PLAs synthétisés par polymérisation par ouverture de cycle du lactide (LA) peuvent présenter des microstructures différentes, car le lactide possède deux centres asymétriques. Ainsi, le lactide peut exister sous la forme de différents stéréoisomères. La configuration RR correspond au *D*-lactide, tandis que la SS correspond au *L*-lactide et avec une configuration RS, on parle du *méso*-lactide (**Figure 1. 9**). Un mélange équimolaire de *D*- et *L*-lactide est appelé mélange racémique ou DL-lactide.

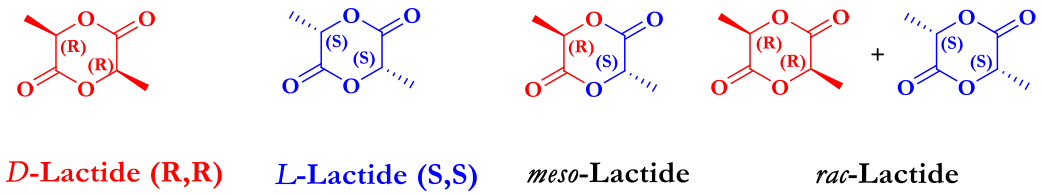


Figure 1. 9. Stéréoisomères du lactide.

Les propriétés du PLA, notamment sa température de fusion, sa cristallinité et sa résistance mécanique, dépendent étroitement de la microstructure et de la masse molaire du polymère. Par

exemple, les homopolymères du *L*-LA ou du *D*-LA présentent une température de fusion (T_f) de 170 °C et une température de transition vitreuse (T_g) de 55-65 °C. Ces résultats confèrent au PLA un module d'élasticité élevé (3-4 GPa) et un faible allongement à la rupture (2 à 6 %) à température ambiante, tandis que l'homopolymère de DL-LA (*rac*-LA) est amorphe et possède une valeur de T_g de 59°C.

Les deux chaînes énantiomères PLLA et du PDLA peuvent co-cristalliser ensemble et former des cristaux appelés stéréocomplexes.[106] Des exemples bien connus de stéréocomplexation pour des polymères énantiomères et pour des polymères de tacticités différentes ont été rapportés par Pauling et Corey en 1953, et par Fox *et al.* en 1958.[107,108] La formation de stéréocomplexes entre les polymères énantiomères permet d'obtenir de meilleures propriétés physiques et mécaniques que celles des composants seuls.

De manière intéressante, la température de fusion du stéréocomplexe est d'environ 50 °C supérieure à celle des homocristaux du PLA. La stéréocomplexation peut être obtenue par interactions complémentaires attractives résultant de type liaison hydrogène.[109] Les unités *L*-lactide et *D*-lactide peuvent maintenir les deux chaînes hélicoïdales, avec une configuration opposée, assemblées grâce aux interactions hydrogène multicentriques, entre CH_3····O=C< et ≡CH····O=C< (**Figure 1. 10**).[110–112] Ces améliorations résultent d'une interaction particulièrement forte entre les énantiomères *L*- et *D*-lactide, ouvrant ainsi une nouvelle voie de préparation de matériaux innovants.

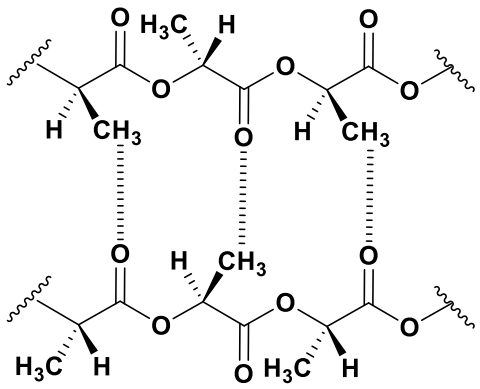


Figure 1. 10. Structure des chaînes du PLA stéréocomplexe obtenue à partir du poly(*L*-lactide) et du poly(*D*-lactide).[22]

Les microstructures du polymère résultant dépendent fortement du type de monomère utilisé ainsi que des conditions de polymérisation (**Schéma 1. 11**).[113]

- Les **polylactides isotactiques**, poly(*L*-LA) ou poly(*D*-LA), contenant des stéréocentres séquentiels de la même configuration relative sont préparés à partir du *L*- et *D*-LA énantiomériquement purs, respectivement.
- Les **polylactides syndiotactiques**, à savoir les poly(*méso*-lactides), contiennent des stéréocentres séquentiels de configuration opposée préparés à partir du *méso*-lactide.
- Les **polylactides hétérotactiques,** contiennent une alternance régulière d'unités lactides *L* et *D* le long de la chaîne du polymère résultant de la polymérisation du *rac*-lactide ou du *méso*-lactide.
- Les **stéréoblocs à base de polylactides**, contiennent des blocs alternés de *D*- et *L*-lactides dans la chaîne principale fournie par le *rac*-lactide grâce à l'utilisation d'un catalyseur stéréosélectif.[114] Dans une résolution cinétique parfaite, la formation de chaînes énantiopures PDLA et PLLA est possible. Le degré de sélectivité, l'échange de chaîne et les erreurs d'insertion influenceront la microstructure du polymère. De cette façon, des copolymères stéréoblocs et des copolymères stéréoblocs à gradient peuvent être synthétisés.
- Les **polylactides atactiques** amorphes sont obtenus à partir de la polymérisation du *rac*-lactide ou du *méso*-lactide avec des catalyseurs non stéréosélectifs.[115,116] Ces polymères atactiques possèdent des emplacements aléatoires de stéréoséquences -RR- et -SS - pour le *rac*-lactide et de stéréoséquences –RS- et –SR pour le *méso*-lactide.

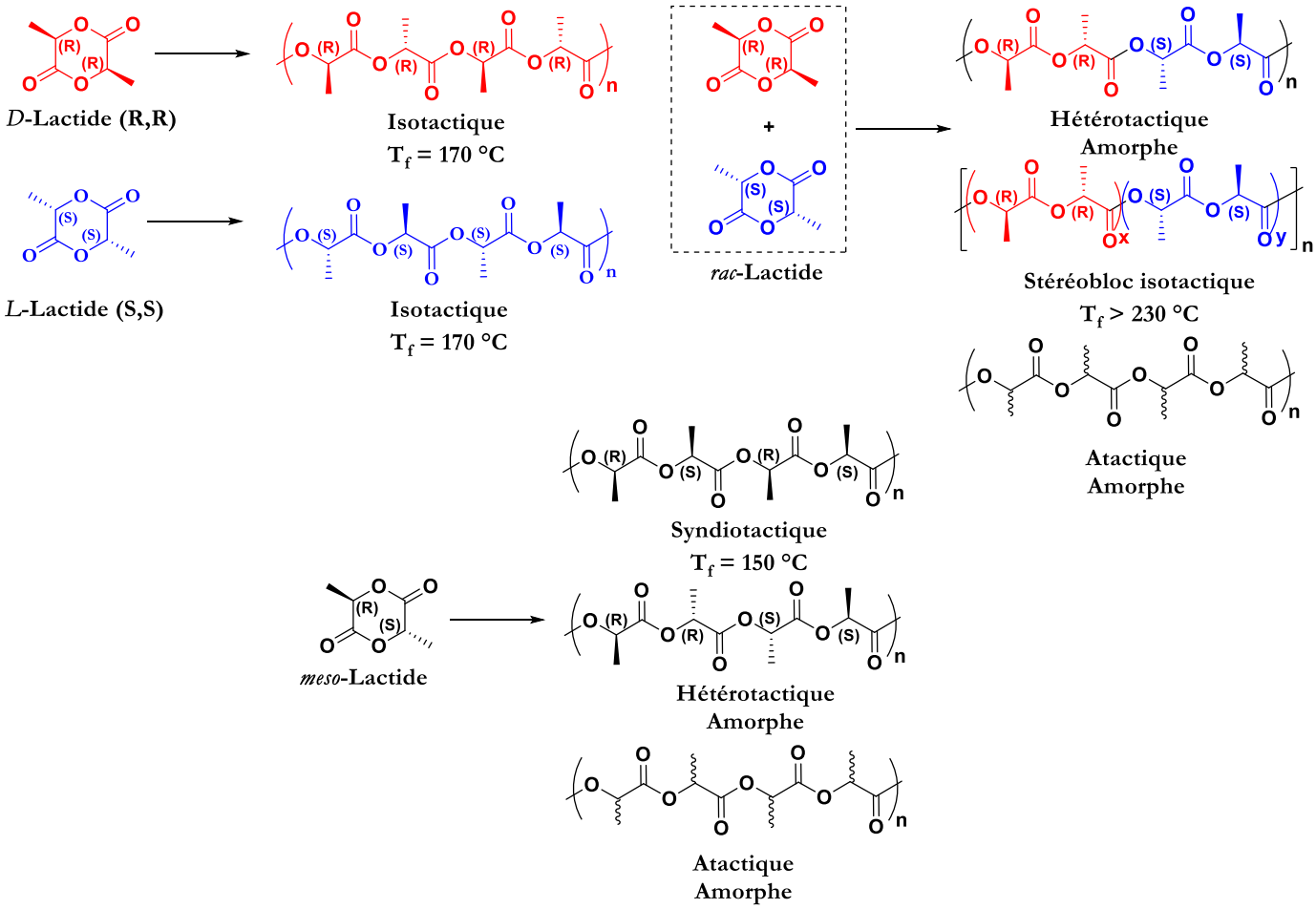


Schéma 1. 11. Microstructures du poly(lactide).[41]

Initialement, l'activité optique du polymère a été utilisée pour caractériser la formation de PLA isotactiques, en se basant sur le fait que pour le PLLA de M_w > 6000g/mol, le pouvoir rotatoire (α^{22}_D) reste constant à 142°.[117,118]

Munson *et al.* ont démontré de manière concluante que la tacticité du polymère au niveau de la tétrade peut être déterminée à partir de l'analyse RMN ^{13}C quantitative et RMN ^{1}H découplée homonucléaire (**Figure 1. 11**).[119] Afin de découpler l'effet de la scission entre les protons méthyle et méthine, le découplage homonucléaire du signal méthyle est effectué entraînant ainsi des résonances singulets dans la région des protons méthine (δ = 5,15 - 5,25 ppm). Le formalisme de Bovey, où « *i* » décrit une relation iso et « *s* » une relation syndio entre les stéréocentres adjacents (notez qu'il s'agit parfois de m/méso et r/racémique), fournit une méthode pour décrire la tacticité du polymère. Au niveau de la tétrade, il s'agit d'une séquence de trois lettres telle qu'une chaîne de poly(*L*-lactide) pur

aura une tétrade répétée de stéréoisomères LLLL. Celle-ci serait représentée alors par iii, alors qu'un PLA hétérotactique pur contiendrait des tétrades de LLDD et de LDDL, c'est-à-dire notées isi et sis, respectivement.

Dans le contexte des réactions ROP du lactide, la qualité du contrôle stéréochimique est exprimée à travers la probabilité d'enchaînement racémique ou méso, en l'occurrence la probabilité de former une diade racémique (syndiotactique) ou méso (isotactique), notée respectivement, P_r et P_m. Ces paramètres peuvent être directement calculés à partir des spectres de RMN ^{1}H découplée homonucléaire.[120]

Pour la ROP du *rac*- et du *méso*-lactide, P_r ou P_m = 0,50 décrit un polymère complètement atactique. Dans le cas du *rac*-lactide, des valeurs de P_r = 1,00 (P_m = 0,00) et P_m = 1,00 (P_r = 0,00) se rapportent, respectivement, à des polymères hétérotactiques et isotactiques parfaits. Pour la ROP du *méso*-lactide avec des valeurs de P_r = 1,00 (P_m = 0,00) et P_m = 1,00 (P_r = 0,00), des polymères parfaitement syndiotactiques et hétérotactiques sont obtenus, respectivement.

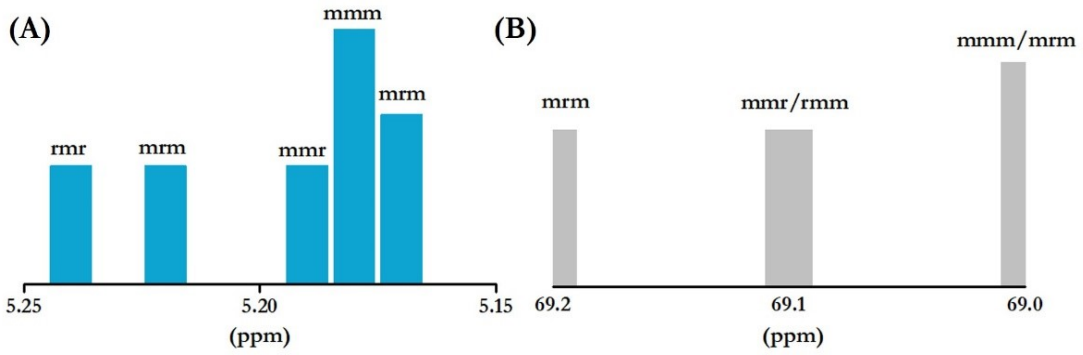


Figure 1. 11. Schématisation illustrant les déplacements chimiques (en ppm) des tétrades du PLA obtenus à partir du *rac*-lactide dans (**A**) RMN ^{1}H découplée homonucléaire du PLA ; (**B**) RMN ^{13}C du PLA.[41]

La possibilité de contrôler la stéréochimie des réactions ROP stéréosélectives du *rac*-LA a reçu une attention considérable ces dernières années, à la fois dans l'industrie ainsi que dans le milieu académique.[105,121] Ceci est dû au fait que les PLAs de tacticité contrôlée possèdent une température de fusion (~ 230°C) plus élevée que celle du PLLA homochiral (~170°C). Ainsi un tel PLA issu d'un monomère racémique et bon marché pourrait être un matériau aux propriétés supérieures à celles d'un PLLA homochiral.

Le PLA à forte prédominance isotactique peut être obtenu par polymérisation séquentielle du (*R*,*R*) -lactide ou (*S*,*S*)- lactide. Cependant, cette stratégie souffre du fait que le (*R*,*R*)-lactide est beaucoup plus cher que le (*S*,*S*)-lactide (150 euros/ 25 g pour le *S*,*S* contre 44 euros/ 25 g pour le *R*,*R* chez TCI chemicals). Une approche alternative consiste donc à utiliser un catalyseur hautement sélectif pour induire un processus de résolution cinétique du *rac*-lactide. Ceci toutefois requiert l'utilisation d'un catalyseur montrant une constante de vitesse de propagation de l'énantiomère préféré qui serait beaucoup plus élevée que la constante de vitesse correspondant à l'énantiomère non préféré.

II.3. Polymérisation stéréosélective du lactide racémique (*rac*-LA)

Dans les paragraphes suivants, après avoir présenté les mécanismes régulant la stéréosélectivité, nous présenterons les principaux résultats décrits dans la littérature concernant la synthèse de PLA stéréocontrôlée.

II.3.1. Mécanisme de contrôle de la stéréosélectivité

Deux mécanismes sont proposés pour la polymérisation stéréocsélective du *rac*-LA (**Figure 1. 12**) : (**A**) le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (*Enantiomorphic Site Control mechanism* en anglais (ESC)) et (**B**) le mécanisme de contrôle de l'extrémité de la chaîne (*Chain End Control mechanism* en anglais (CEC)).

(**A**) Dans le mécanisme ESC, la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'insertion ultérieure du monomère. Les catalyseurs chiraux sont seuls capables de générer un tel mécanisme (**Figure 1. 12. A**). Pour calculer la valeur de P_m associée au PLA obtenu par ESC, des statistiques non-Bernoullienne sont appliquées aux rapports des tétrades qui peuvent être obtenus à partir de la RMN ^{13}C quantitative ou de la RMN ^{1}H découplée homonucléaire.[114]

(**B**) Dans le mécanisme CEC, la stéréochimie du dernier monomère inséré dans la chaîne polymère en croissance influence l'énantiomère du monomère qui est ensuite incorporé (**Figure 1. 12. B**). Des catalyseurs aussi bien chiraux que non chiraux peuvent être utilisés pour induire un tel mécanisme. Typiquement, des catalyseurs organométalliques constitués de ligands adaptés, en l'occurrence à encombrement stérique peuvent être employés à cette fin.[41,121,122] La mésotacticité est calculée en appliquant les statistiques de Bernoullien en utilisant le rapport de mésotacticité éventuellement calculé à partir d'une analyse quantitative RMN ^{13}C ou RMN ^{1}H découplée homonucléaire.[114]

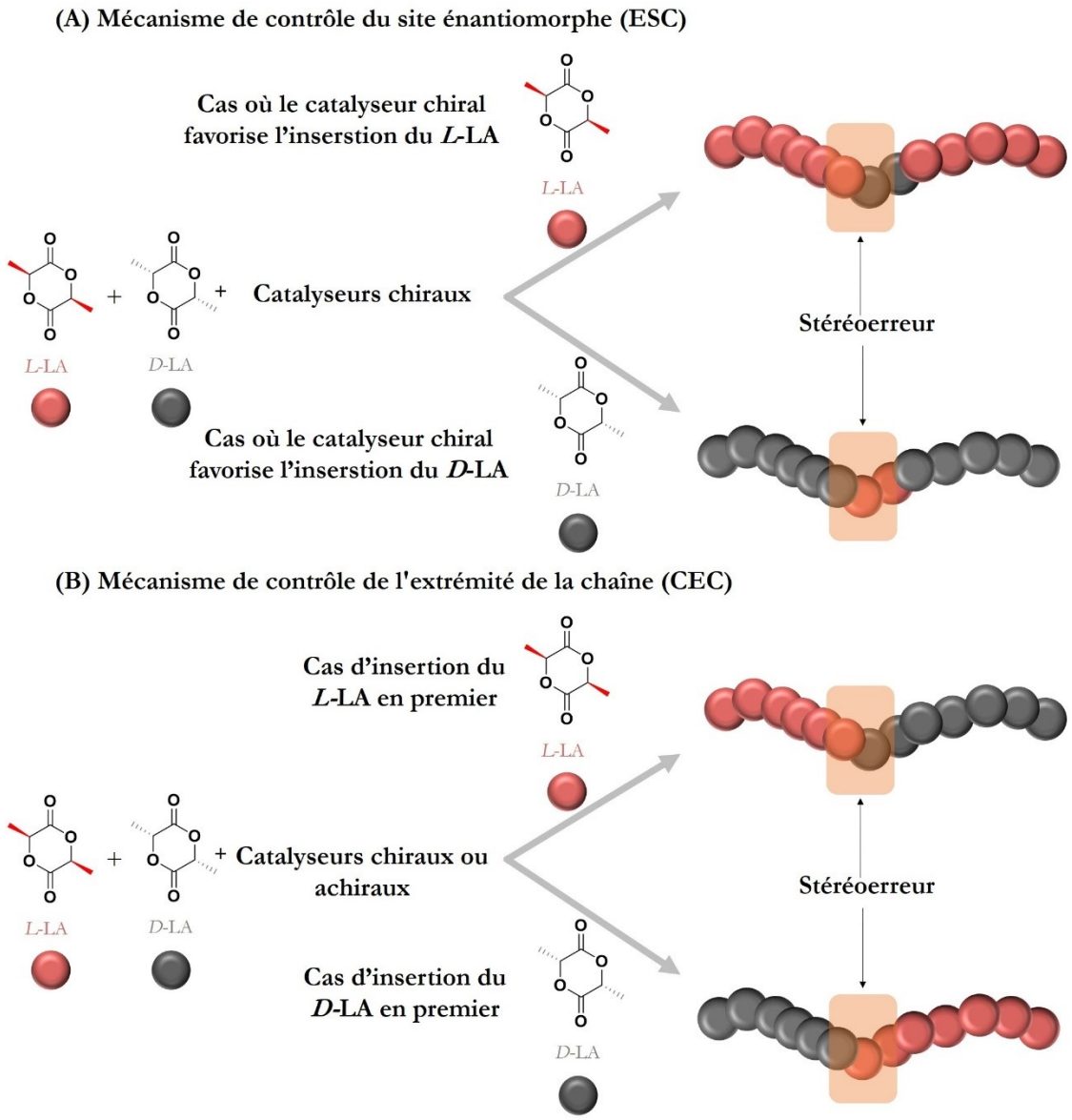


Figure 1. 12. Schématisation des deux mécanismes proposés pour la polymérisation stéréocsélective du *rac*-LA : (**A**) le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (*Enantiomorphic Site Control mechanism* (ESC)) et (**B**) le mécanisme de contrôle de l'extrémité de la chaîne (*Chain End Control mechanism* (CEC)).

Les expressions des différents rapports des tétrades du PLA, tels qu'obtenus par ROP du *rac*-LA, du *D*-LA et du *L*-LA, sont résumées dans le **Tableau 1. 1**. Pour le mécanisme CEC, les statistiques de Bernoulli peuvent être appliquées sur le rapport des tétrades, de la manière suivante mrm = rmm ≠ rmr. Dans le cas du mécanisme ESC, des statistiques non Bernoullienne sont appliquées et les rapports des tétrades peuvent être écrits de la manière suivante : rmr = mmr = rmm = 2/mrm.[114]

Tableau 1. 1. Probabilités des tétrades des mécanismes ESC et CEC basées sur les statistiques non-Bernoullien et Bernoullien.[114]

tétrades	Probabilité de l'ESC (non-Bernoullien)	Probabilité du CEC (Bernoullien)
mmm	$[P_m^2+(1- P_m)^2+ P_m^3+(1- P_m)^3]/2$	$P_m^2+0{,}5\ P_mP_r$
mmr	$[P_m^2(1- P_m)+ P_m(1- P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_mP_r$
rmm	$[P_m^2(1- P_m)+ P_m(1- P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_mP_r$
rmr	$[P_m^2(1- P_m)+ P_m(1- P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_r^2$
mrm	$[P_m(1- P_m)]$	$0{,}5\ (P_m^2+P_mP_r)$

II.3.2. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organométallique

Il existe un très grand nombre de systèmes catalytiques qui ont été étudiés pour la ROP du lactide : organiques, enzymatiques, anioniques ou à base de métal. Les catalyseurs à base de métal sont de loin les plus étudiés pour la ROP stéréocontrôlée du *rac*-LA.[41] Des exemples récents montrant des valeurs de P_r ou $P_m > 0{,}8$ seront discutés ci-après. Cette discussion sera construite en classant les sysstèmes catalytiques par type de métal pour les réactions ROPs stéréosélectives du *rac*- et du *méso*-lactide utilisant de tels amorceurs organométalliques. Pour plus d'informations sur ce sujet, le lecteur peut se référer à la revue très récente (2021) publiée par Thomas *et al.*[121]

II.3.2.1. Complexes à base d'aluminium

Suite aux travaux fondateurs de Spassky *et al.*,[123] sur les complexes métalliques dérivés d'aluminium (Al), un grand nombre de ligands ont été conçus pour la préparation d'amorceurs à base d'aluminium, notamment les ligands de type de base de Schiff.[124–133] Plusieurs équipes de recherche ont rapporté des exemples de complexes d'Al capables de catalyser la ROP du *rac*-LA à température ambiante.[134–136] Cependant, seuls quelques catalyseurs ont permis d'atteindre un stéréocontrôle élevé (P_m ou $P_r > 0{,}8$).

En 2014, Kol, Lamberti *et al.* ont décrit un salalène chiral à base d'aminométhylpyrrolidine pour préparer des amorceurs d'aluminium pour la ROP du *rac*-LA (**Figure 1. 14**).[137] Le complexe d'aluminium énantiopur, portant les ligands **1b** et **1c**, conduit au PLA isotactique avec une valeur de P_m allant jusqu'à 0,82. Des études cinétiques ont montré une réaction du premier ordre pour les trois stéréoisomères du lactide (*L*-, *D*- et *rac*-), avec un amorceur d'isopropoxyde d'aluminium **1c** et un

facteur de sélectivité $s = k_{fast}/k_{slow}$ de 10. Ce résultat suggère l'intervention d'un mécanisme ESC. Cependant, les vitesses de polymérisation apparents (k_{app}) pour le *rac*-LA et le *D*-LA sont quasi identiques. Avec un mécanisme ESC pur, on devrait s'attendre à observer une cinétique différente du premier ordre du *rac*-LA, puisque l'énantiomère lactide préféré est censé être consommé plus rapidement par rapport à l'énantiomère lactide non préféré, comme observé avec l'amorceur salen de Spassky.[123] La pureté optique du PLA produit et du *rac*-lactide n'ayant pas réagi au cours de la polymérisation ont révélé un taux de stéréosélectivité plus faible que celui prédit en se basant sur la cinétique. Ce comportement suggère que pendant la ROP du *rac*-LA, le CEC devient dominant, avec une influence marquée de l'ESC à faible conversion, ce qui produit ainsi un nouveau type de microstructure, à savoir un PLA multiblocs isotactique à gradient, composé d'unités *D*- et *L*-lactide. De tels PLAs semi-cristallins présentent une température de fusion nette autour de 160 °C au premier cycle de chauffage par analyse DSC.

Le salan chiral à base de bipyrrolidine portant différents substituants sur les deux unités phénoliques a été décrit séparément par Kol *et al.* et Jones *et al.*[138–140] Différents stéréoisomères du ligand ont été étudiés, à savoir les formes (*R*,*R*), (*S*,*S*) et méso (*R*,*S*).

Ainsi, Kol *et al.* ont rapporté les amorceurs d'aluminium **2a** et **2b** pour la ROP du *rac*-LA (**Figure 1. 14**). Dans de tels complexes, les ligands énantiopurs conduisent à un seul diastéréoisomère. Les auteurs ont proposé que le ligand (*R*,*R*) forme un complexe diastéréomère avec les configurations (*S*,*S*)-azote lors de la coordination et *vice- versa*. Cette affirmation a été confirmée par un seul ensemble de signaux sur la RMN ^{1}H des complexes et par la structure moléculaire d'un dérivé volumineux de **2** avec des substituants *ortho*- et *para*-*t*-butyle sur les bras phénoliques, comme le montre l'analyse aux rayons X d'un monocristal. Les amorceurs dérivés du complexe énantiopur **2a** ont produit du PLA légèrement isotactique à partir du *rac*-LA.

L'utilisation d'un mélange racémique de complexes diminue l'isotacticité précédemment observée, probablement en raison du mécanisme d'échange entre les chaînes polymère issues des deux énantiomères d'aluminium (*R*,*R*),(S_N,S_N) et (*S*,*S*),(R_N,R_N). En revanche, les amorceurs dérivés du ligand chloro-dérivé **2b**, utilisé sous sa forme énantiopure, s'avèrent non stéréosélectifs pour la ROP du *rac*-lactide. Cependant, lorsque le mélange racémique de complexes d'aluminium a été utilisé comme amorceur, un PLA très hétérotactique a été obtenu (P_r pouvant atteindre 0,98 à 50 °C dans le toluène) avec une avec une valeur de k_{app} environ 7 fois supérieure à celle de l'amorceur énantiopur.

Des études cinétiques ont montré une dépendance du premier ordre *vis-à-vis* de la concentration en lactide, comme prévu, mais également une dépendance du second ordre vis-à-vis des amorceurs

d'aluminium. Les auteurs ont ainsi proposé un mécanisme fondé sur l'activation par échange de chaînes polymères entre diastéréoisomères d'amorceur dormants, dépendant de la chiralité des amorceurs et de l'extrémité de chaîne du polymère (**Figure 1. 13**). En raison du faible encombrement stérique des substituants sur les composés **2a** et **2b**, une autre hypothèse est celle de la formation d'amorceurs d'aluminium dinucléaires dans lesquels la version méso des complexes dinucléaires est l'espèce active et hétérosélective pour la ROP du lactide *via* un mécanisme CEC. La dépendance du second ordre vis-à-vis de l'aluminium appuierait une telle hypothèse.

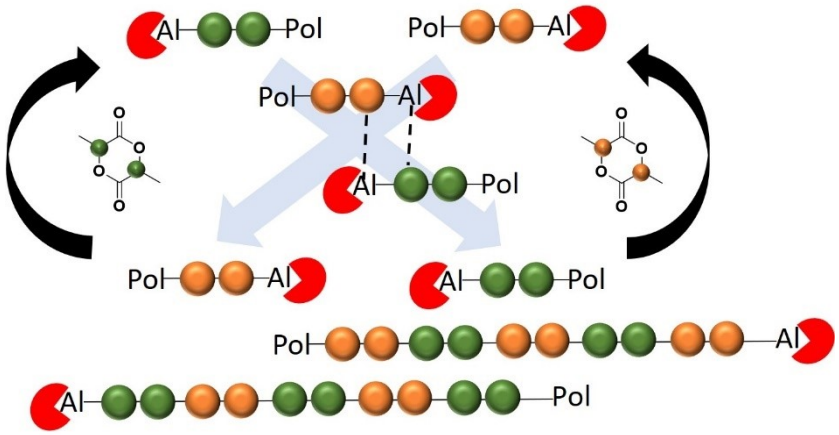


Figure 1. 13. Schématisation du mécanisme proposé pour la haute hétérosélectivité induite par les ligands 2a et 2b. Les deux énantiomères du ligand salan sont représentés schématiquement comme des environnements chiraux opposés ; schéma adapté de la référence [138].

Jones *et al.* ont conçu des ligands chiraux (*R*,*R*)-**2c**, (*S*,*S*)-**2d** et le composé méso (*R*,*S*) **2e-f** pour élaborer de nouveaux complexes d'aluminium. Les ligands énantiopurs fournissent des complexes non stéréosélectifs, tandis qu'avec le ligand méso, la réaction montre une prédominance hétérosélectif (P_r allant jusqu'à 0,87 à 70 °C dans le toluène).

En 2015, Kol *et al.* ont proposé une variante de cette structure, en introduisant le système de proligand **3**, où la substitution d'unités phénol induirait soit une symétrie C2 (**3a**) ou bien une symétrie C1 (**3b** ; **Figure 1. 14**).[139] Dans cette étude, les expériences de RMN DOESY et la structure moléculaire des différents complexes d'aluminium tendent à confirmer l'existence d'une espèce mononucléaire à la fois en solution et à l'état solide. Comme indiqué précédemment, les ligands énantiopurs forment un seul complexe d'aluminium diastéréomère. Pour la ROP du *rac*-LA, les amorceurs énantiopurs n'ont pas permis de produire des matériaux PLA isotactiques. Avec, en revanche, les amorceurs racémiques dérivés de **3a** et **3b** des échantillons de PLA hautement

hétérotactiques, avec des valeurs de P_r de 0,93 à 0,99 à 50 °C. Les mêmes amorceurs ont été étudiés plus en détail pour la ROP stéréocontrôlée du *méso*-lactide. Le composé énantiopur a montré un meilleur stéréocontrôle pour la synthèse de PLA syndiotactique, avec le proligand **3b** moins volumineux fournissant les amorceurs les plus syndiosélectifs. Le PLA syndiotactique obtenu présente une valeur de T_f de 153 °C et un taux de cristallinité élevée (ΔH_f = 56 J.g^{-1}).

Jones *et al.* ont rapporté l'utilisation d'une série d'amorceurs à base d'aluminium utilisant des ligands salan **4a-c** pour la ROP du *rac*-lactide en solution et en masse (**Figure 1. 14**).[141] Un PLA isotactique (P_m allant jusqu'à 0,81) a ainsi été obtenu en solution. Cette isotacticité semble être maintenue même en masse. Cependant, les propriétés thermiques des matériaux obtenus n'ont pas été décrites.

Comme dernier exemple dans cette partie, on peut citer les travaux de Chen *et al.* qui ont développé une famille de ligands tris-salen symétriques C3, pour préparer des complexes trinucléaires d'aluminium.[142] Plus intéressant encore, l'amorceur a base de proligand **5c** fournit un PLA avec une valeur de P_m allant jusqu'à 0,98 et une valeur de T_f de 220 °C (**Figure 1. 14**). À ce jour, il s'agit de la température de fusion la plus élevée rapportée pour un stéréocomplexe à base de PLA isotactique et obtenu par ROP du *rac*-LA.

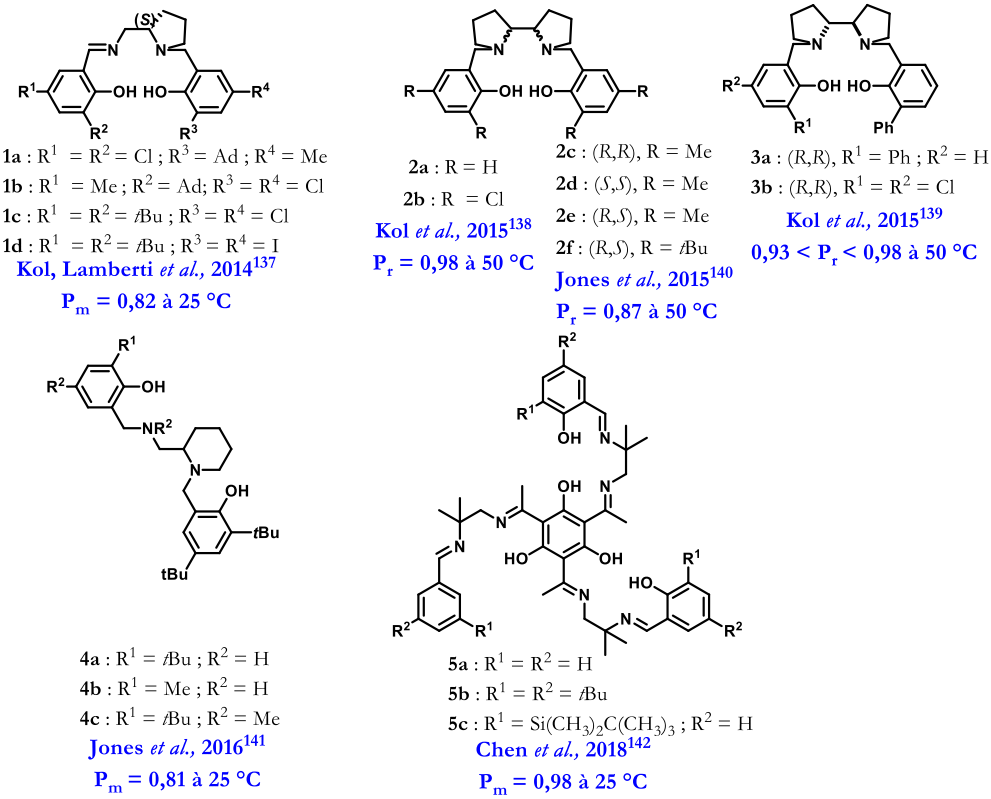


Figure 1. 14. Ligands développés pour la complexation de l'aluminium pour les réactions ROPs stéréosélecitve du *rac*-LA.

II.3.2.2. Complexes à base de zinc et de magnésium

Le zinc et le magnésium dans leur état d'oxydation +2 présentent une chimie similaire, bien qu'en affichant une réactivité catalytique parfois distincte.[143] Dans le contexte de la conception d'amorceurs pour la ROP, ces deux métaux sont fréquemment comparés, en combinaison avec les mêmes ensembles de ligands, comme discutés ci-après.

Du *et al.* par exemple ont élaboré des amorceurs de zinc portant des ligands bidentés de type oxazoline amine chiraux (**6**) pour la ROP isosélective du *rac*-LA (**Figure 1. 15**).[144] Les amorceurs ont été préparés à partir de $Zn[N(SiMe_3)_2]_2$ pour donner le $(L)ZnN(SiMe_3)_2$ correspondant. En raison de la lenteur de l'étape d'amorçage, par rapport à la propagation, et en raison des réactions secondaires de transestérification, des valeurs de dispersités du PLA relativement élevées (entre 1,05 et 1,32) ont été obtenues. Avec le ligand **6a**, un amorceur de zinc hautement isosélectif a été conçu : des valeurs de P_m de 0,90 et 0,77 ont été obtenues en solution à 0 °C et en masse à 130 °C, respectivement. L'amorceur de zinc basé sur le ligand **6g** a donné l'isotacticité la plus élevée rapportée pour un amorceur à base de zinc à température ambiante : une valeur de P_m de 0,91 a été déterminée et le PLA résultant a présenté l'une des températures de fusion les plus élevées (T_f = 212 °C) observées à ce jour pour un PLA synthétisé à partir du *rac*-LA.

Du *et al.* ont également étudié le mécanisme de stéréocontrôle, montrant que les amorceurs n'ont pas de préférence marquée pour la ROP de l'un ou l'autre des deux énantiomères du lactide ($s = k_{fast}/k_{slow} \approx 1.6$) et que la forte tendance à l'isotacticité ne résulte pas d'un mécanisme ESC. Les auteurs ont donc postulé un mécanisme de type CEC, même si le rapport des tétrades [rmm] et [rmr] ne correspond pas à la valeur attendue.

Ma *et al.* ont rapporté des études intéressantes concernant la ROP stéréocontrôlée du *rac*-LA, en utilisant des systèmes catalytiques amine-pyrrolidine-phénol.[145–147] De nombreuses variations structurelles et électroniques ont été faites sur le ligand pour optimiser la stéréosélectivité des systèmes d'amorçage. Dans le premier article, Ma *et al.* ont observé un changement de stéréosélectivité intéressant lors de la comparaison des substituants des motifs *ortho*- et *para*-phénoliques. Ainsi, l'utilisation de deux groupements chloro ou *o*-trityl et un *p*-methyl (**7a**) a donné lieu à la production de PLA légèrement hétérotactique (P_r = 0,60) ou hautement isotactique (P_m = 0,84), respectivement (**Figure 1. 15. A**). Cet effet a également été observé précédemment par Gibson *et al.*[148]

L'amorceur à base de zinc portant le ligand **7a** produit, en effet, du PLA de forte masse molaire avec une bonne activité (TOF = 140 h^{-1}). L'isotacticité la plus élevée a été obtenue à -38 °C, et le PLA

obtenu montre une T_f égale à 166 °C. Lors de la coordination au zinc, ces ligands ont conduit à la formation de complexes de zinc du type (*N*,*O*,*N*')ZnN(SiMe$_3$)$_2$. Étant donné que les ligands eux-mêmes sont chiraux et ont été préparés sous forme d'énantiomères purs (*R*) ou (*S*), les formes diastéréomères des deux complexes ont pu être observées et leur rapport diastéréomère estimé. Avec les ligands **7a**, **b**, **c**, **e**, un seul diastéréoisomère est formé et la structure moléculaire a pu être déterminée à partir de résultats des diffractions des rayons X sur un monocristal. Avec un ligand (*R*), les complexes (R_L,S_{Zn}) se sont formés et *vice versa*. Les ligands **7a** et **7b** ont fourni les amorceurs de zinc les plus isosélectifs de l'étude. L'alcoolyse du groupement amido pour générer les espèces alcoolates correspondantes a permis d'augmenter les vitesses de polymérisation et d'améliorer le contrôle de la masse molaire. Les amorceurs énantiopurs dérivés de **7a** et **7b** ont montré un facteur de sélectivité allant jusqu'à 4 vis-à-vis des énantiomères lactides, confortant l'idée d'un mécanisme ESC. Cependant, les expériences de RMN ^{1}H découplée homonucléaire ont révélé une distribution en tétrades en accord avec un mécanisme CEC. Aucun changement dans la tacticité et la vitesse de réaction du polylactide n'a pu être observé lors de l'utilisation du mélange racémique des amorceurs (**7b**, S_{Zn}) et (**7a**, R_{Zn}). Un mécanisme hypothétique de coopération CEC et ESC a donc été proposé, sur la base d'études cinétiques et de réactivité, ainsi qu'à partir de la caractérisation de complexes modèles de zinc avec (*S*)-méthyllactate et les lactides.

Wang, Ma *et al.* ont décrit une version optimisée des systèmes de ligands aminophénols en remplaçant le fragment de pyrrolidine par un groupement oxazoline.[149] Plusieurs variantes ont été synthétisées avec des oxazolines chirales et non chirales, mais seuls les amorceurs préparés à partir du composé énantiopur **8** seront discutés ici (**Figure 1. 15. A**). Le complexe zinc-silylamide obtenu avec le ligand **8** a été obtenu sous forme de diastéréomères dans un rapport (R_{21},R_{Zn}) : (R_{21},S_{Zn}) de 7 : 3. Dans ce cas, le diastéréomère principal présente un métal dans la même configuration que le ligand, contrairement à ce qui a été observé dans le système précédent décrit ci-dessus impliquant le proligand **7**. Le complexe **8**-zinc-amido en présence d'isopropanol a produit du PLA de M_n allant jusqu'à 190 kg.mol^{-1}, $Đ$ = 1,37, P_m = 0,87 avec une valeur de TOF de 3400 heures^{-1}. Toutefois, les propriétés thermiques n'ont pas été discutés pour ce matériau. À basse température, une valeur de P_m plus élevée est obtenue et le PLA présente une valeur de T_f de 188 °C. Bien que les amorceurs soient chiraux, l'isosélectivité a été attribuée à un mécanisme CEC. Le système catalytique a même fonctionné en masse dans les conditions d'une polymérisation vivante avec un rapport [LA]$_0$: [Zn]$_0$: [iPrOH]$_0$ de 20 000 : 1 : 100, pour produire du PLA isotactique (P_m = 0,80) de manière contrôlée. Cependant, aucune analyse thermique du PLA obtenu n'a été rapportée.

En utilisant les ligands **7a** et **7b**, Ma *et al.* ont également présenté la synthèse de dérivés de magnésium (**Figure 1. 15. B**).[146] Comme dans le cas des catalyseurs au zinc, des complexes chiraux métalliques ont été obtenus. Alors que le zinc a fourni un seul diastéréoisomère pour une configuration de ligand donnée, les complexes de magnésium ont été obtenus sous la forme d'un mélange de complexes (**7a**, R_{Mg}):(**7a**, S_{Mg}) et (**7b**, S_{Mg}):(**7b**, R_{Mg}) dans un rapport de 7 : 1, respectivement. De manière surprenante, un changement de sélectivité d'une iso- à une hétérotacticité a été observé lorsque le zinc est remplacé par le magnésium, dans les mêmes conditions de réaction. Les amorceurs de magnésium ont donné des PLAs hétérotactiques avec une valeur de P_r de 0,81 *via* un mécanisme CEC. Les auteurs ont expliqué cette différence de stéréosélectivité par la formation d'un complexe de magnésium hexacoordonné au cours de la ROP du lactide, alors que dans le cas des amorceurs de zinc il s'agissait d'un site actif pentacoordonné (**Schéma 1. 12**). Une étude détaillée portant sur la cinétique et la chimie de coordination des complexes de magnésium et de zinc (par exemple, ajout de ligand libre tel que le DMAP, solvant coordinateur ou non coordinateur, expériences de RMN à température variable) a soutenu cette hypothèse.

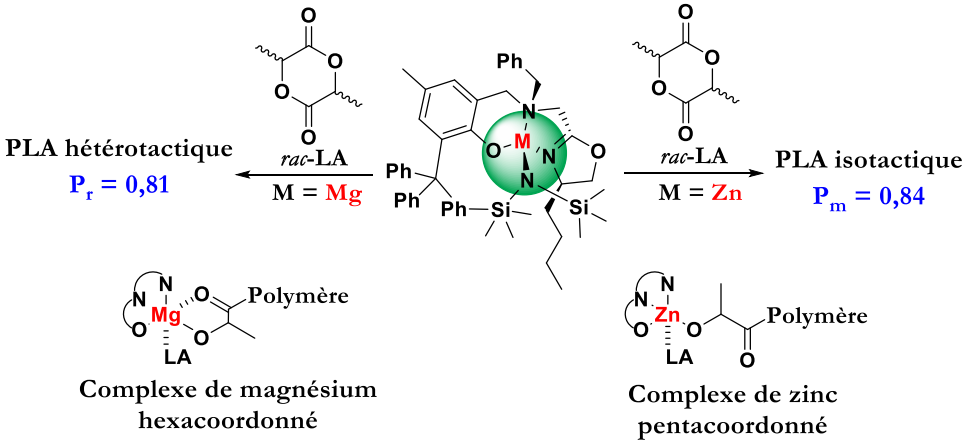


Schéma 1. 12. L'impact probable de la différence de géométrie de coordination entre les espèces actives de zinc et de magnésium dans le contrôle de la stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA. [146]

En 2018, Wang, Ma *et al.* ont étudié des amorceurs de magnésium porteurs de ligands aminophénol-oxazoline pour la ROP isosélective du *rac*-LA, de manière similaire aux systèmes à base de zinc rapportés en 2017.[149,150] Avec les ligands **8a** et **8b**, des mélanges diastéréoisomères de complexes de magnésium sont formés dans un rapport de 4 : 1 (**Figure 1. 15. B**). Dans le cas de **8a**, à savoir le ligand (*R*), le diastéréoisomère principal est notée R_{22a},R_{Mg}. Dans le cas de **8b**, le

diastéréoisomère (S_{22b},S_{Mg}) est formé préférentiellement. Le mélange diastéréoisomère des complexes amido obtenu avec **8a** et **8b**, forme après alcoolyse, un amorceur isosélectif actif pour la ROP du *rac*-LA dans le toluène. Des PLAs de hautes masses molaires ont pu être obtenus de manière assez bien contrôlée (M_n = 160 kg mol^{-1}, $Đ \approx 1,5$), avec une activité élevée (TOF = 22 000 h^{-1}), à température ambiante. Les PLAs sont ainsi modérément isotactiques (P_m = 0,78), mais aucune propriété thermique n'a été rapportée. La cinétique des réactions ROP a été étudiée avec le *D*- et *L*-LA et un facteur de 3,5 dans les vitesses de polymérisations correspondantes tend à soutenir un mécanisme ESC. De plus, les cinétiques de pseudo-premier ordre pour la réaction du *rac*-LA ne sont pas linéaires et montent deux constantes de vitesse de polymérisation associées à la ROP des énantiomères LA préférentiels et non préférentiels. Pour confirmer l'occurrence d'un mécanisme ESC, l'analyse du PLA par RMN ^{1}H découplée homonucléaire a montré que le rapport des tétrades est tel que suit : [rmr] = [mmr] = [rmm] = [mrm]/2, c'est-à-dire en accord avec un mécanisme ESC. De plus, les isotacticités des PLAs sont plus élevées à une conversion en LA faible (> 50 %). Ceci est également caractéristique de la formation de chaînes polymères de type stéréobloc formée *via* un mécanisme ESC.

Inspirés des travaux de Baker *et al.*[151] et Coates *et al.*[114] utilisant le mélange racémique des amorceurs de Spassky,[123] les auteurs ont testé le potentiel du mélange racémique de complexes contenant principalement les énantiomères (R_{22a},R_{Mg}) et (S_{22b},S_{Mg}). La ROP est alors significativement plus rapide et les isotacticités des PLAs augmentent. Le mélange d'amorceurs racémiques permet de polymériser 5000 équivalents du *rac*-LA en 5 minutes (TOF = 54000 h^{-1}) (M_n = 461 kg mol^{-1}, $Đ$ = 1,26, P_m = 0,80, T_f = 164 °C). Dans ce cas, les analyses de découplage homonucléaire ^{1}H ont révélé que les PLAs résultants sont essentiellement des stéréoblocs tels qu'obtenus par le mécanisme CEC. Comme indiqué précédemment par Coates *et al.* avec des amorceurs d'aluminium, les PLAs obtenus ici étaient essentiellement constitués de séquences -RRRRRRSSSSS formées par un mécanisme d'échange des chaînes polymères.

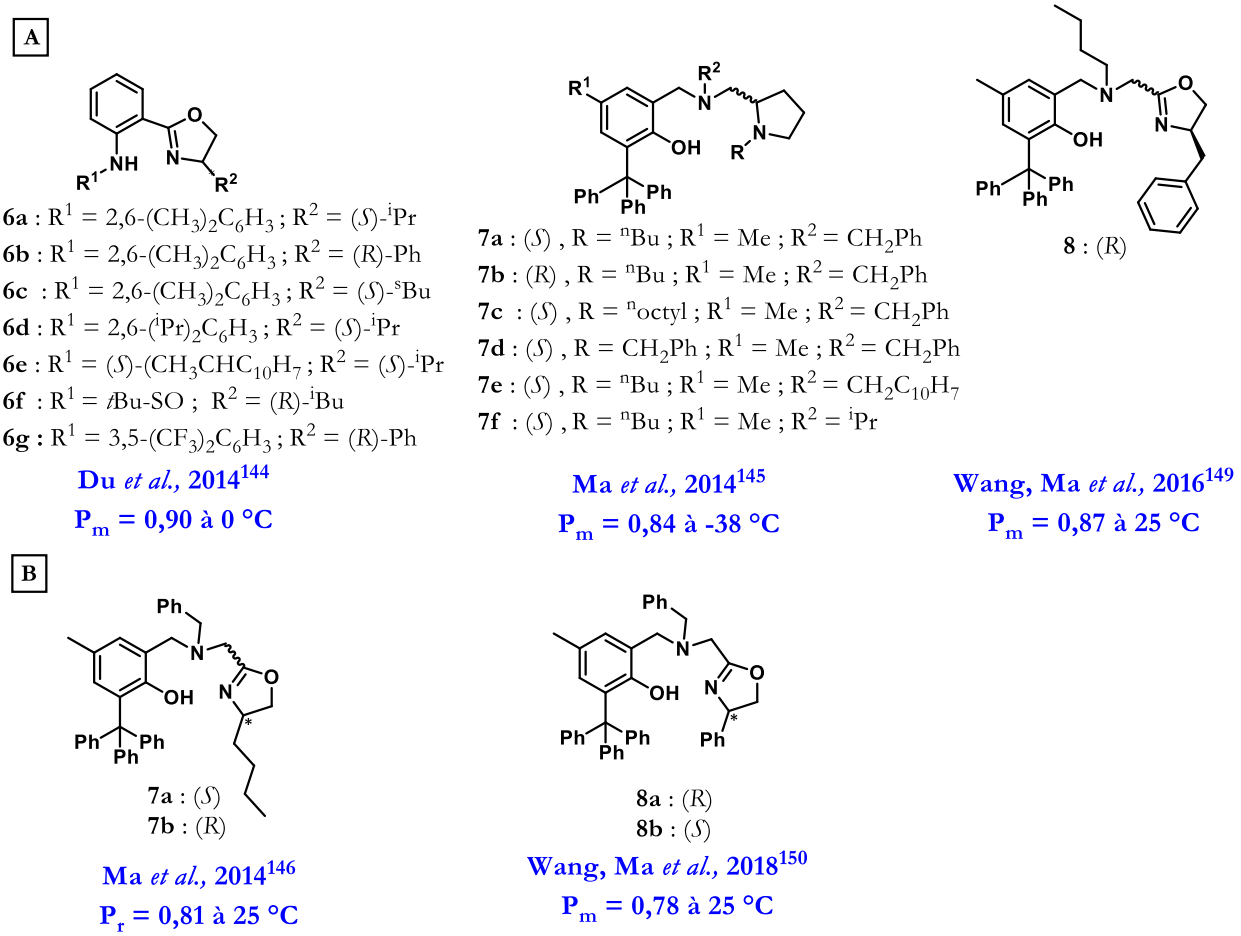


Figure 1. 15. (**A**) Ligands chiraux développés pour la complexation du zinc et (**B**) pour la complexation du magnésium pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

II.3.2.3. Complexes à base de fer

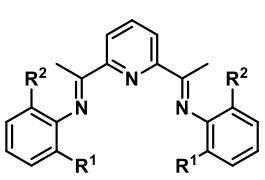
Le fer étant un métal biocompatible, bon marché et abondant, son utilisation en catalyse de polymérisation a suscité un intérêt considérable. Cependant, très peu d'exemples de la ROP stéréocontrôlée amorcée par le fer du lactide ont été décrits à ce jour.[152–156]

En 2015, Byers *et al.* ont rapporté un catalyseur à base de fer pour la ROP stéréocontrôlée du *rac*- et du *méso*-LA.[153,155] Le catalyseur emblématique de Brookhart utilisé pour la polymérisation des oléfines a inspiré de nombreux travaux.[157] Le complexe bisalcoolate de fer (II) avec le ligand neutre **9b** est un amorceur stable permettant un meilleur contrôle de la ROP par rapport à l'analogue **9a**.[153] Ces complexes ont été décrits comme des espèces mono-amorçantes, même si les complexes possèdent deux alcoolates (**Figure 1. 16**). Ainsi, le groupement alcoolate non amorçant restant dans

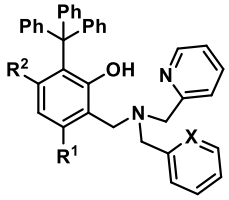
le complexe est important, car il permet d'ajuster les propriétés stérique et électronique de l'amorceur. La ROP du *rac*-LA avec ces amorceurs de fer achiraux produit du PLA modérément hétérotactique, avec une valeur de P_r allant jusqu'à 0,75. La ROP du *méso*-LA avec l'amorceur de fer achiral donne, comme prévu, un PLA syndiotactique *via* un mécanisme de type CEC.

Thomas, Venditto *et al.* ont rapporté une nouvelle série de complexes à base de fer portant des ligands tripodes **10a-e** facilement disponibles. Les auteurs ont étudié l'influence des ligands sur les microstructures des PLAs produits (**Figure 1. 16**).[156] Des groupements volumineux ont été choisis comme substituants *ortho*-phénolate pour favoriser la formation de complexes mononucléaires et augmenter l'influence du centre stéréogénique du dernier monomère inséré, et ainsi contrôler la stéréochimie de la propagation avec ces amorceurs de fer achiraux. Lorsque l'encombrement stérique est suffisant, les substituants *ortho* sur le ligand n'influencent pas significativement la capacité de l'amorceur à contrôler l'enchaînement des monomères. Par exemple, le changement des substituants *ortho* du ligand de groupements trityle (**10a**), en groupements *sec*-butyle (**10d**), n'entraîne pratiquement aucun changement d'isotacticité (P_m = 0,83). Cependant, en substituant un ligand tétradenté par un ligand tridenté (**10e**), les auteurs ont mis en évidence une diminution de la stéréosélectivité de la polymérisation (P_m = 0,68). Cette influence peut être due au site de coordination vacant, qui conduit à un site d'addition de monomère supplémentaire et affecte par conséquent la sélectivité du catalyseur. De plus, les amorceurs de fer ont montré des activités remarquables dans des conditions douces (TOF jusqu'à 32 000 h^{-1}). La valeur de P_m élevée (0,83) pour le PLA obtenu, avec **10a** comme ligand, a pu être augmentée à 0,91 en réalisant la polymérisation à 0 °C. A titre d'exemple, un PLA cristallin de haute masse molaire (M_n = 52 kg mol^{-1}, $Đ$ = 1,14, P_m = 0,82, T_f = 152 °C, ΔH_f = 21 $J.g^{-1}$) peut ainsi être préparé en une minute.

Plus tard, Thomas *et al.* ont rapporté les analogues du Co et du Zn.[158] Bien que les dérivés du Zn aient montré d'excellentes activités (valeurs de TOF jusqu'à 19 500 h^{-1}) et des degrés élevés de contrôle de la polymérisation, ces complexes ne se sont pas révélés aussi stéréosélectifs que leurs homologues au fer (P_m allant jusqu'à 0,74). Cependant, un changement de sélectivité intéressant a été observé avec les complexes de Co correspondants (P_r = 0,61). Ainsi, le choix du centre métallique s'avère crucial pour déterminer le niveau et le mode de stéréocontrôle.



9a : $R^1 = R^2 = Me$
9b : $R^1 = H$; $R^2 = t$Bu
Byers *et al.*, 2015[153]
P_r = 0,75 à 25 °C



10a : X = N ; $R^1 = C(Ph)_3$; $R^2 = Me$
10b : X = N ; $R^1 = OMe$; $R^2 = Me$
10c : X = N ; $R^1 = i$Pr ; $R^2 = H$
10d : X = N ; $R^1 = sec$Bu ; $R^2 = H$
10e : X = CH ; $R^1 = C(Ph)_3$; $R^2 = Me$
Thomas *et al.*, 2019[157]
P_m = 0,83 à 25 °C

Figure 1. 16. Ligands développés pour la complexation de fer pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

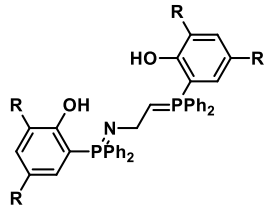
II.3.2.4. Complexes à base de terres-rares

Après la découverte des premiers systèmes stéréosélectifs à base d'yttrium dans les années 2000,[159–161] Williams, Auffrant *et al.* ont rapporté des amorceurs d'yttrium portant des ligands phosphosalènes achiraux (**11**, **Figure 1. 17**) capables de produire du PLA isotactique.[162] L'isotacticité du PLA est similaire avec celles obtenues avec les systèmes d'Arnold *et al.*[163] mais avec des activités beaucoup plus faibles (TOF 4 100 h^{-1} à -15 °C). Cependant, la polymérisation est mieux contrôlée, le PLA formé présentant la masse molaire attendue. Les isotacticités les plus élevées ont été obtenues avec le ligand **11a**. En outre, la modification du pont phosphosalène dans les ligands **11a** et **11b**, par exemple, permet de moduler la stéréosélectivité du catalyseur à l'yttrium en favorisant un processus hétérotactique. Des hétérotacticités élevées (P_r = 0,90) sont ainsi atteintes à température ambiante avec des activités très élevées (TOF 4 20 000 h^{-1}).[164]

En 2014, Williams *et al.* de même que Long *et al.,* ont étudié l'influence de la nature du centre métallique sur la stéréochimie de la ROP du *rac*-LA. Le ligand **11a** a été coordonné au lutétium et au lanthane et comparé à l'analogue d'yttrium précédemment décrit (**Figure 1. 17**).[165] Le lutétium fournit du PLA isotactique avec une faible activité par rapport aux analogues de lanthane. Des isotacticités plus élevées sont obtenues avec le lutétium par rapport à l'yttrium (P_m = 0,80 contre P_m = 0,75 à température ambiante, respectivement) mais avec des vitesses de polymérisation plus faibles. Cependant, l'amorceur de lanthane produit des PLAs hétérotactiques. De tels comportements contrastés ont été expliqués par une sphère de coordination métallique plus encombrée stériquement des substituants du phosphore dans le cas de l'yttrium et du lutétium. En revanche, une géométrie de

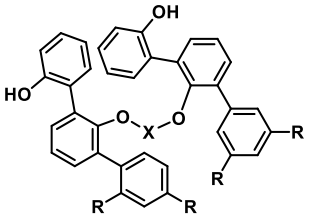
coordination plus ouverte des substituants phosphore expliquent l'hétérosélectivité dans le cas d'un plus grand centre métallique, tel que le lanthane.

En 2017, Xu *et al.* ont décrit la synthèse d'un amorceur d'yttrium isosélectif basé sur un système de ligand bisphénol-bisether (*O*,*O*,*O*,*O*). Par un mécanisme de type CEC, des PLAs avec des P_m allant jusqu'à 0,90 ont été obtenus à –15 °C avec le ligand le plus volumineux **12a** (**Figure 1. 17**). À température ambiante, des valeurs de P_m atteignant 0,84 ont été obtenus avec **12a–b** (TOF 4 2000 h^{-1}). Des valeurs de T_f d'environ 175 °C ont été déterminées pour ces PLAs.[166]



11a : X = -$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2$- ; R = *t*Bu
11b : X = -$(CH_2)_2$- ; R = *t*Bu
11c :X = -$(CH_2)_2$- ; R = $C(CH_3)_2Ph$

Williams *et al.*, 2014
P_m = 0,80 à 25 °C ; métal = lutnium[165]
P_m = 0,75 à 25 °C ; métal = yttrium[162]
Williams *et al.*, 2017
P_m = 0,87 à 25 °C ; métal = indium[167]



12a : X = -$(CH_2)_3$- ; R = *t*Bu
12b : X = -$(CH_2)_4$- ; R = *t*Bu
12c : X = -$(CH_2)_3$- ; R = H
12d : X = X = -$(CH_2)_4$- ; R = H

Xu *et al.*, 2017[166]
P_m = 0,90 à 25 °C ; métal = yttrium

Figure 1. 17. Ligands développés pour la complexation de métaux de terre-rare.

II.3.2.5. Complexes à base d'indium

En 2017, Williams *et al.* ont proposé un nouvel amorceur phosphosalène d'indium contenant le ligand **11c** et produisant du PLA hautement isotactique *via* la méthode ROP du *rac*-lactide (**Figure 1. 17**).[167] À titre de comparaison, les systèmes d'yttrium basés sur **11b-c** conduisent à des PLAs hétérotactiques. En utilisant les ligands moins volumineux comme le **11b**, des isotacticités inférieures ont été obtenues (**Figure 1. 17**). Avec le **11c** comme ligand, les amorceurs d'alcoolate d'indium produisent des PLAs hautement isotactiques (P_m = 0,87, T_f = 165 °C) avec une activité raisonnable (TOF > 500 h^{-1}). La réaction ROP est par ailleurs bien contrôlée et des PLAs de fortes masses molaires ont pu être obtenus (M_n allant jusqu'à 70 $kg.mol^{-1}$). Comme attendu, la réaction ROP à basse température a permis d'augmenter les isotacticités jusqu'à une valeur de P_m de 0,92, la température de

fusion du PLA allant jusqu'à 179 °C. Un mécanisme CEC a été mis en évidence pour ces amorceurs achiraux d'indium.

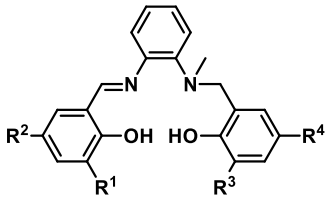
II.3.2.6. Complexes à base de titanium, zirconium et hafnium

Kol *et al.* ont récemment décrit des amorceurs à base de métaux du groupe 4 pour la ROP isosélective du *rac*-LA.[168] Une série de ligands de type salalène a été étudiée avec différents modèles de substitution sur les cycles aromatiques. Les ligands **13a** et **13b,** portant des substituants halogènes en position R^1 et R^2 et le substituant le plus volumineux adamantyle (Ad) en position R^3, fournissent les amorceurs les plus isosélectifs avec le zirconium et l'hafnium (**Figure 1. 18**). L'activité des amorceurs restent toutefois modeste à 70 °C (TOF < 100) et la dispersité du PLA légèrement élargie ($Đ \approx 1{,}4$). À cette température, des isotacticités (P_m) comprises entre 0,82 et 0,89 ont pu être obtenues avec les deux ligands, avec l'hafnium ou avec le zirconium, ce dernier montrant des isotacticités légèrement plus élevées. Ces PLAs montrent une valeur de T_f atteignant 180 °C avec une ΔH_f élevée de 65 $J.g^{-1}$, confirmant la forte cristallinité des PLAs.

En 2014, Jones *et al.* ont montré que la coordination des ligands **2c–e** (**Figure 1. 14**) sur le zirconium peut former des complexes bis-isopropylate.[169] Les configurations énantiopures (*R*,*R*), (*S*,*S*) et méso du ligand ont été préparées. Des PLAs modérément isotactiques ont ainsi pu être synthétisés par la ROP du LA en masse, les versions énantiopures donnant des isotacticités légèrement plus élevées par rapport à la version méso (P_m = 0,70 contre 0,66). Cependant, à température ambiante, le *méso*-(**2e**)$Zr(O^iPr)_2$ produit des PLAs hautement isotactiques, avec des valeurs de P_m allant jusqu'à 0,86 et des vitesses de polymérisation plus élevées. Lors de la coordination, les ligands symétriques énantiopurs C_2 (*R*,*R*)-**2c** et (*S*,*S*)-**2d** forment des énantiomères uniques « verrouillés » des complexes de zirconium Δ et Λ. Ces complexes présentent un facteur de sélectivité de 4 pour la réaction ROP des énantiomères lactides, exerçant un stéréocontrôle *via* le mécanisme ESC. Cependant, Jones *et al.* ont démontré que le *méso*-**2e**, un ligand de symétrie C_s, conduit à un complexe de zirconium où les énantiomères Δ et Λ-hélice coexistent dans un mélange racémique. Ainsi, l'isotacticité élevée du PLA obtenu avec le *méso*-complexe a été attribuée à la substitution hélicoïdale entre les formes Δ et Λ en fonction de l'énantiomère lactide inséré, produisant un PLA stéréobloc isotactique via un mécanisme CEC.

Avec le même système de ligand **2** (**Figure 1. 14**), Jones *et al.* ont mis en évidence l'influence de la nature du centre métallique sur le stéréocontrôle de la réaction ROP du *rac*-LA. Comme mentionné précédemment avec l'aluminium et le zirconium, le complexe *méso*-**2e** a donné les stéréosélectivités les

plus élevées. Le complexe *méso*- amorceur dérivé du titane produit des PLAs atactiques, tandis que le dérivé d'hafnium permet d'accéder à des PLAs hautement isotactiques, alors que le dérivé d'aluminium est hétérosélectif. Les amorceurs d'hafnium peuvent quant à eux, produire des PLAs isotactiques notamment dans des conditions de réaction ROP en masse à 130 °C, bien que la valeur de P_m soit plutôt modeste (P_m = 0,7). La réaction ROP dans le toluène à 50 °C donne du PLA cristallin avec une température de fusion élevée (181 °C) pour une valeur de P_m calculé de 0,84. Le système à l'hafnium s'avère plus isosélectif que son analogue zirconium dans les mêmes conditions (P_m = 0,80 contre 0,75 à 70 °C dans le toluène). Contrairement à l'observation de Williams *et al.*, le plus grand centre métallique (hafnium) conduit à des polymères isotactiques, tandis que le moins volumineux (aluminium) offre une meilleure hétérosélectivité.



13a : $R^1 = R^2$ = Cl ; R^3 = Ad ; R^4 = Me

13b : $R^1 = R^2$ = Br ; R^3 = Ad ; R^4 = Me

Kol *et al.*, 2017[168]

0,82 < P_m < 0,89 à 70 °C ; métal = hafnium ou zirconium

Figure 1. 18. Ligands développés pour la complexation de métaux du groupe 4.

II.3.2.7. Complexes à base de cuivre

Les complexes de cuivre ont été initialement étudiés pour remplacer l'octanoate d'étain dans les polymérisations en masse, mais leur activité catalytique est généralement modeste. Malgré le nombre croissant d'études portant sur la ROP du *rac*-LA à l'aide de complexes de cuivre au cours de la dernière décennie, il existe encore un nombre limité de tels amorceurs capables de produire du PLA hétérotactique ou isotactique.

Schaper *et al.* ont décrit la première réaction ROP stéréocontrôlée du *rac*-LA à l'aide de complexes de cuivre.[170–172] Les complexes chiraux de cuivre diiminopyrrole, comportant des proligands **14**, ont montré une préférence pour la croissance de la chaîne isotactique en ROP du *rac*-LA (**Figure 1. 19**).[170] Cependant, la valeur de P_m du PLA obtenue est modeste (0,7) et l'activité est plutôt modérée (TOF < 20 h^{-1}). La nature dinucléaire des espèces actives semble jouer un rôle important dans le stéréocontrôle et ainsi, le ligand pontant est crucial. La chiralité du ligand n'affecte pas le stéréocontrôle et le

mécanisme de stéréocontrôle s'avère être de type CEC. Malheureusement, malgré de nombreuses variations structuralles des ligands et des modèles de substitution de ligands (comme dans **15a-e**), aucune amélioration de la stéréosélectivité n'a pu être obtenue.[171,172]

Jeong *et al.* ont également rapporté des activités élevées avec des catalyseurs de cuivre diamino formés *in situ,* à partir du complexe de chlorure de cuivre dérivé du ligand **16** et de l'alcoolate de lithium. Ces dérivés chiraux présentent des activités et des sélectivités élevées, offrant un PLA hautement hétérotactique (P_r allant jusqu'à 0,90) à partir du *rac*-LA, en incorporant le (*R*,*R*)- et (*S*,*S*)-LA de manière alternée (**Figure 1. 19**).[173–175]

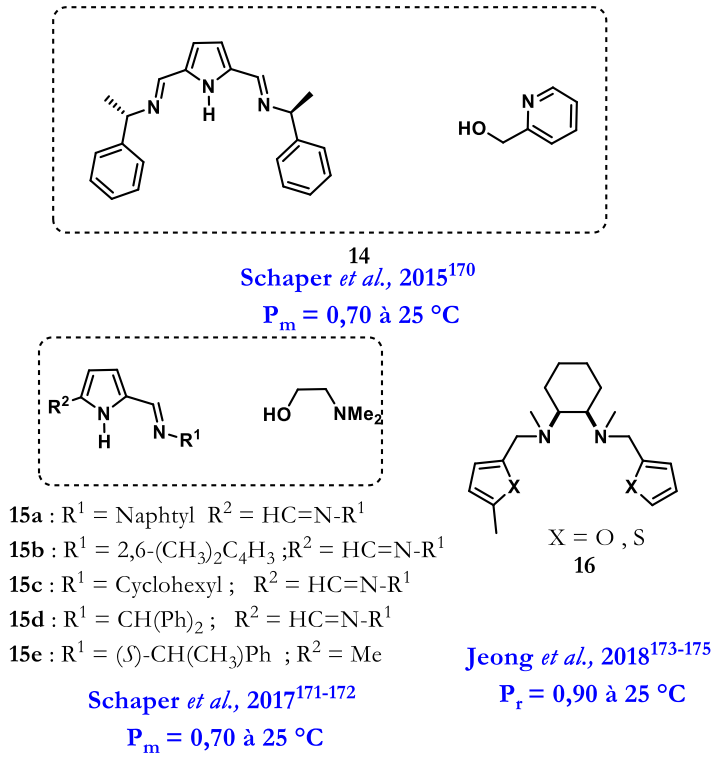


Figure 1. 19. Ligands développés pour la complexation du cuivre.

Des avancées significatives concernant la ROP stéréosélective du *rac*-LA ont été réalisées au cours de ces deux dernières décennies. Grâce à un choix judicieux du système métal-ligand, des niveaux élevés d'iso- ou d'hétérosélectivité peuvent être atteintes. Les développements futurs viseront sans aucun doute à développer davantage la gamme d'espèces de catalyseurs stéréosélectifs afin d'obtenir une sélectivité accrue, un coût et une récupérabilité moindres ainsi qu'une toxicité réduite. Il sera

également important de développer des catalyseurs qui présentent des niveaux élevés de stéréosélectivité à température ambiante.

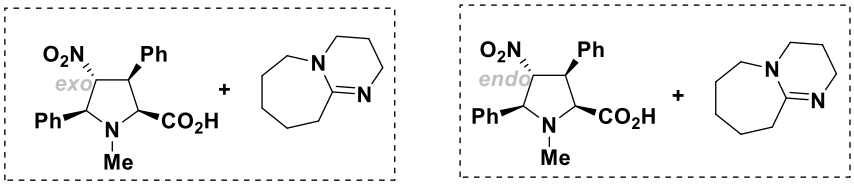
II.3.3. Polymérisation stéréosélective du *rac*-lactide par catalyse organique

En dépit de la grande sélectivité stéréochimique (stéréosélectivité) des catalyseurs métalliques pour la *rac*-LA, la contamination inévitable du polymère final par des traces de résidus métalliques peut avoir des impacts non négligeables sur la qualité globale du produit, en particulier lorsqu'il est destiné à des applications biomédicales ou au domaine microélectronique. Ces considérations ont fortement incité à intensifier la recherche sur l'utilisation d'organocatalyseurs pour la ROP des esters cycliques en général et pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA particulièrement. Les paragraphes qui suivent, discutent les exemples décrits dans littérature depuis un peu plus de 10 ans.

II.3.3.1. Acides aminés

Cosssio *et al.* ont développé une série d'acides aminés synthétiques densément substitués capables d'induire un processus ROP stéréocontrôlée du *rac*-LA.[176] L'inspiration pour ce projet découle des succès réalisés avec des acides aminés chiraux utilisés pour la synthèse asymétrique.[177,178] Initialement, les auteurs ont utilisé la proline comme catalyseur pour la ROP du *rac*-LA, ce catalyseur s'étant révélé efficace dans des exemples de synthèses asymétriques.[176] Ainsi, le composé Boc-*L*-Pro, une dérivée de la proline plus volumineuse, et le DBU, ont été utilisés à hauteur de 5 équivalents par rapport à l'amorceur (BnOH) pour la ROP du *rac*-LA. Un polymère a été obtenu avec une conversion d'environ 98 %, un bon contrôle sur la polymérisation (M_n = 8000 g/mol, $Đ$ = 1,2) mais avec une modeste valeur de P_m (P_m = 0,65).[176] Les auteurs ont ainsi poursuivi sur la voie de la modification de la proline, l'idée générale étant d'augmenter l'encombrement stérique de cette espèce catalytique par la fixation de groupements fonctionnels sur le cycle proline. Divers catalyseurs d'acides aminés densément substitués, en position *exo*-6 et *endo*-6 ont ainsi été élaborés (**Figure 1. 20**).[176] D'abord appliqués à la ROP du *L*-LA, les deux composés *exo*-6 et *endo*-6 ont produit des PLLAs avec des masses molaires contrôlées et des valeurs de P_m de 1,00. En d'autres termes, le processus ROP se produit sans racémisation.

La ROP du *rac*-LA a ensuite été réalisée dans les mêmes conditions. La paire *exo*-6/ DBU a permis l'obtention d'un PLA à 50 % de conversion (M_n = 3300 g/mol, $Đ$ = 1,1) avec une valeur de P_m de 0,96. Dans les mêmes conditions, l'*endo*-6/DBU conduit à un PLA à 51 % de conversion (M_n = 3100 g/mol, $Đ$ = 1,2) pour une valeur de P_m 0,90 (**Figure 1. 20**).[176]



exo-6 + DBU
P_m = 0,96 à 50 % de conversion

endo-6 + DBU
P_m = 0,90 à 51 % de conversion

Figure 1. 20. Catalyseurs à base d'acide aminés pour la ROP du *rac*-lactide.[176]

Cossio *et al.* ont ainsi démontré que la chiralité de l'organocatalyseur à base d'acide aminé est capable de cibler la polymérisation de l'un ou l'autre des deux énantiomères du *rac*-LA avec un excellent niveau de contrôle stéréochimique.

II.3.3.2. Acides phosphoriques dérivés du binaphtol

Les acides phosphoriques dérivés du binaphtol sont utilisés en chimie organique pour des réactions de catalyse organique asymétrique.[179,180] Les deux caractéristiques essentielles de ces composés, à savoir le groupement doneur de liaisons hydrogène et le motif chiral, ont fait de ces substances des organocatalyseurs potentiels pour la ROP stéréoselective du *rac*-lactide.[181] Sure cette base, Satoh *et al.* ont proposé divers acides phosphoriques, dérivés du binaphtol, pour la ROP stéréosélective par du *rac*-LA (**Figure 1. 21**).[181] Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur **(*R*)-1a.** La ROP du *rac*-LA a ainsi été réalisée dans le toluène, à 60 °C, pour conduire à des ratios de k_D/k_L de 1,99 et un excès énantiomérique (ee)[1] de 24,4. La polymérisation à 75 °C s'est avérée optimale puisque les valeurs k_D/k_L les plus élevées sont de 28,3 et un ee de 80,6 ont été obtenues. Une nouvelle augmentation de la température a conduit à une diminution de ces valeurs : à 80°C, k_D/k_L = 17,3, ee = 74,8 et une valeur de P_m de 0,86.[181]

Un mécanisme de polymérisation procédant par double activation à la fois du monomère et de l'amorceur a été proposé (**Figure 1. 21**). Les deux sites d'activation situés dans la structure du catalyseur sont les fragments acide et basique. La partie acide active le monomère LA entrant, tandis que le fragment phosphonate (base conjuguée de l'acide) du catalyseur servirait à activer la chaîne polymère en croissance pour l'attaque et l'ouverture de cycle du monomère suivant.[181]

[1] L'excès énantiomérique (ee) mesure l'énantiosélectivité d'une réaction chimique en quantifiant la quantité de l'énantiomère qui dépasse la quantité de l'énantiomère opposé.

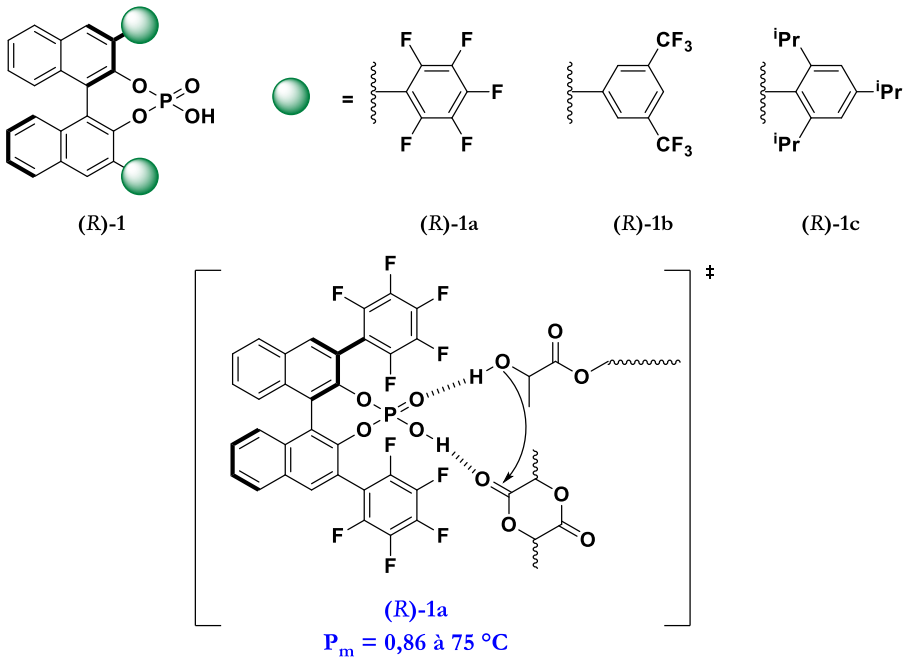


Figure 1. 21. Exemples d'acides phosphoriques utilisés et mécanisme proposé pour la polymerisation stéréosélective du *rac*-LA par **(*R*)-1a**.[181]

II.3.3.3. Alcaloïdes de quinquina

Chen, Miyake *et al.* ont exploré la capacité de produits naturels, les alcaloïdes de quinquina, pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA (**Schéma 1. 13**).[182] Le catalyseur (noté CD) s'est avéré inactif pour la ROP du *rac*-LA, et ce malgré des temps de réaction prolongés.[182] A cause de la faiblesse relative du groupement amine du CD par rapport à l'ICD et du fait que le groupement hydroxy du CD ne soit pas assez acide par rapport à celui de l'ICD pour activer le monomère, le premier composé ne permet pas de polymériser le LA. En l'absence d'amorceur, une conversion de 57,9% est atteinte en 126 heures, produisant très probablement des PLAs cycliques avec une valeur de dispersité de 1,31. L'emploi d'alcool benzylique comme amorceur (BnOH) a permis d'accéléré la réaction tout en améliorant le contrôle : une conversion de 86,3% est obtenue en 31,5 heures, avec une valeur de *Đ* de 1,12 pour le polymère correspondant.[182]

Le mécanisme de la ROP induit par ces catalyseurs est illustré sur le **Schéma 1. 13**. Une polymérisation préférentielle du *L*-LA conduit à la production de PLAs modérément isotactiques. Le PLA obtenu a donné une valeur de P_m de 0,75 et trois points de fusions T_f, à 120 °C, 132 °C et 148

°C lors de l'analyse DSC. Selon les auteurs, ces zones de fusions correspondraient à des chaînes du polymère de différents taux d'isotacticité.[182]

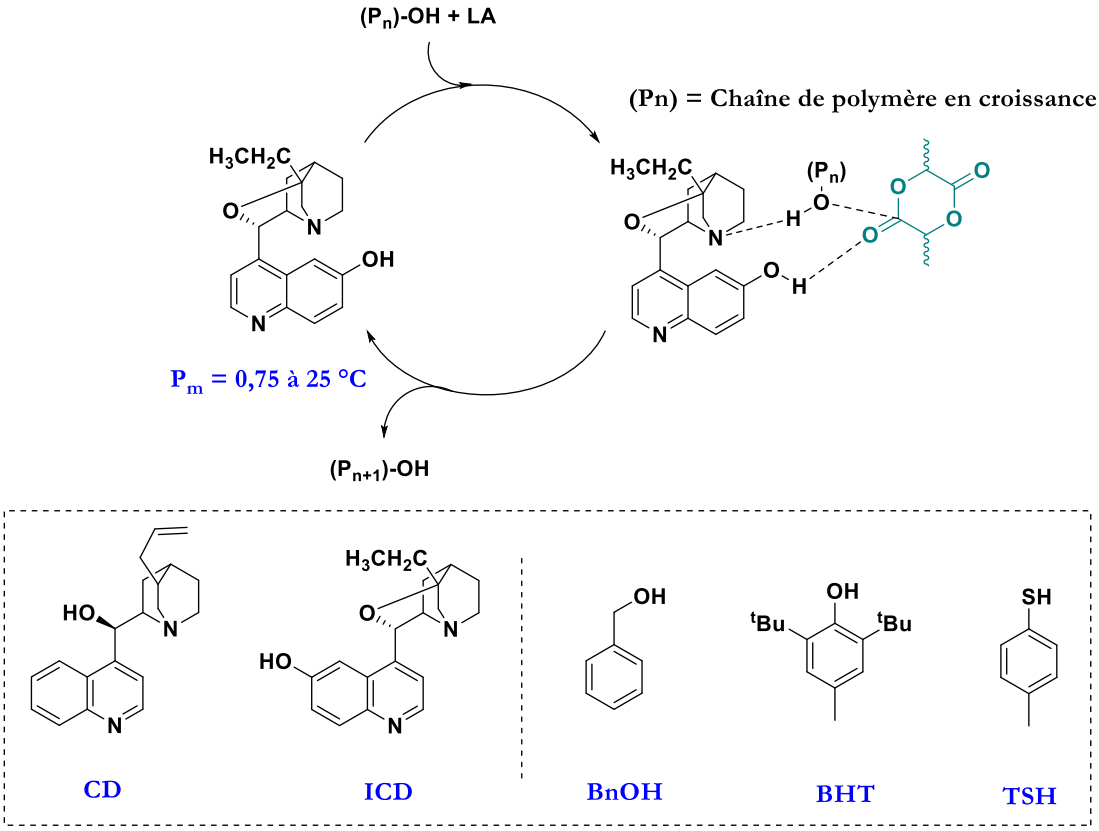


Schéma 1. 13. Mécanisme proposé pour la ROP stéréoselective du *rac*-LA catalysé par l'ICD ; sélection des alcaloïdes de quinquina (**à gauche**) et des amorceurs (**à droite**) employés pour la polymérisation stéréosélective du lactide.[182]

II.3.3.4. Carbènes N-hétérocycliques (NHCs)

Hedrick *et al.* ont étudié un certain nombre de NHCs possédant des substituants relativement volumineux (**Figure 1. 22**).[183] Les auteurs ont alors tenté de corréler la structure avec l'activité catalytique de ces NHCs.[183] Ceux-ci ont été utilisés pour la ROP du *rac*-LA et du *méso*-LA, à différentes températures. En utilisant le catalyseur **3** et en commençant avec un rapport monomère/ amorceur de 100: 1, à température ambiante, un PLA avec une dispersité étroite ($Đ$ = 1,24) a été obtenu en seulement 1 minute pour 95% de conversion. Cependant, le contrôle de la stéréosélectivité est assez faible (P_m = 0,59).[183] En effectuant la réaction à des températures plus basses, une augmentation

significative des valeurs de P_m a été observée avec le catalyseur **3** : P_m = 0,72 à -15 °C, P_m = 0,80 à -40 °C, P_m = 0,90 à -70 °C. Un encombrement stérique dans la structure du catalyseur permet par ailleurs une légère augmentation de la valeur de la P_m, de 0,83 avec le **catalyseur 1**, jusqu'à 0,90 avec le **catalyseur 2**. Une analyse DSC du polymère synthétisé à -70 °C a révélé un point de fusion T_f à 153,3 °C (ΔH_f = 12,8 J/g).[183]

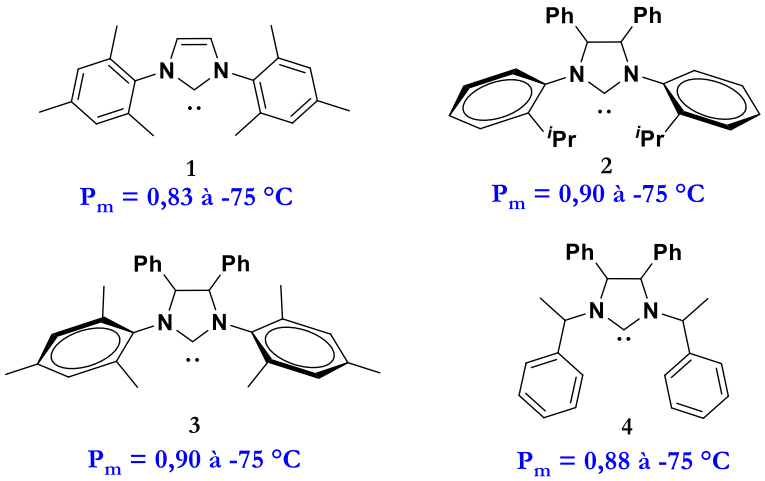


Figure 1. 22. Exemple de carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) employé dans la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA.[183]

Pour rendre compte du contrôle stéréosélectif pendant la réaction ROP, le **Schéma 1. 14** illustre la proposition des auteurs. Ainsi, un mécanisme de type CEC serait opérationnel. Les polymérisations du *rac*-LA conduisent à des PLAs à prédominance isotactiques, avec des valeurs de P_m significativement supérieures à basse température pour les versions racémique et optiquement pure du **catalyseur 4** (P_m = 0,88). Ainsi, le rôle des motifs chiraux semble être sans conséquence et n'exercent aucun rôle sur la stéréosélectivité et seul son encombrement stérique semble influencer la tacticité du polymère.[183]

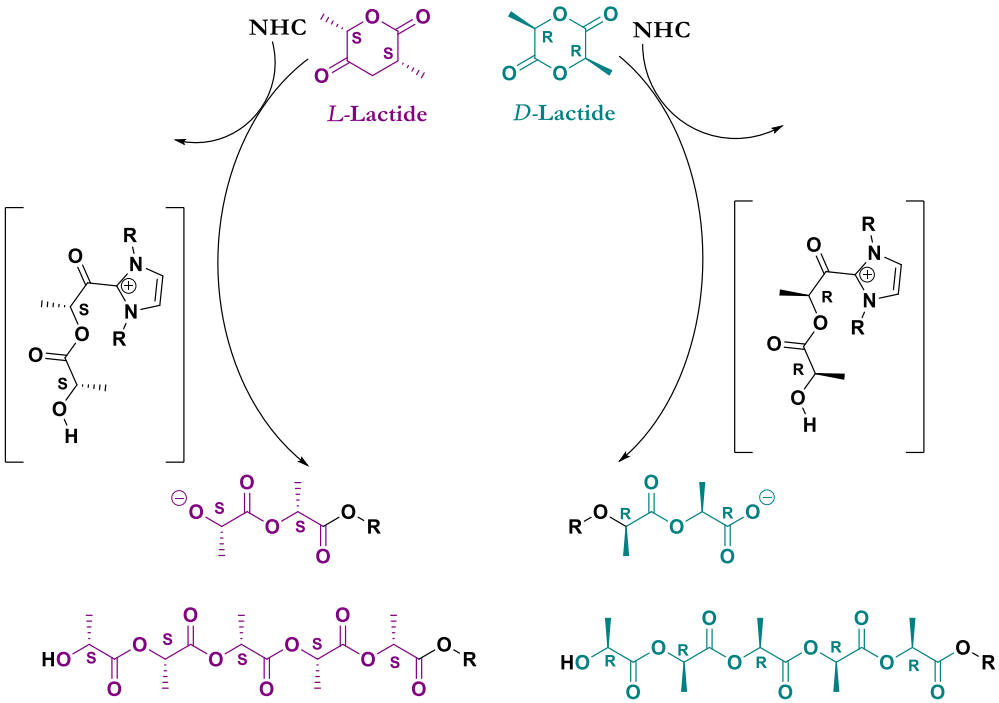


Schéma 1. 14. Mécanisme de la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA catalysée par NHC.[183]

II.3.3.5. Bases phosphazènes

L'encombrement stérique de certaines bases phosphazènes est particulièrement intéressant car il peut permettre de restreindre la mobilité des espèces réactives, exerçant ainsi une forme de stéréocontrôle. L'absence de motifs chiraux dans la structure des phosphazènes suggère d'emblée un mécanisme de type CEC. Dans les travaux de Wade *et al.,* la base phosphazène P_2-*t*-Bu a été sélectionnée comme organocatalyseur pour la ROP du *rac*-LA. Les polymérisations ont été effectuées en employant un alcool (BnOH) comme amorceur dans le toluène.[184] Le catalyseur P_2-*t*-Bu s'avère efficace pour la ROP du lactide, et a permis des vitesses de polymérisation rapides. Plus précisément, la ROP du *L*-LA a conduit à un polymère bien contrôlé en seulement quelques secondes, en montrant une évolution linéaire des masses molaires avec la conversion et des dispersités < 1,3 pour les PLAs résultants.

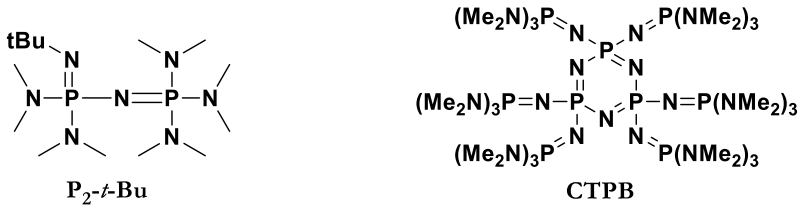
La ROP du *rac*-LA utilisant un rapport monomère/amorceur/catalyseur de 100: 1: 1, $[M]_0$ = 0,08 mol/L, réalisée à température ambiante, produit un PLA avec une valeur de M_n de 13300 g/mol et une dispersité de 1,06 à 85 % de conversion en 3 minutes. La même polymérisation à -75 °C fournit un PLA en 180 minutes avec plus 99% de conversion (M_n = 27200 g/mol, $Đ$ = 1,11). La RMN ^{1}H découplée de ces deux PLAs et des analyses statistiques de la distribution des stéréocentres dans les

deux polymères, ont donné deux valeurs de P_m très différentes : P_m = 0,72 à température ambiante et P_m = 0,95 à -75°C(**Figure 1. 23**).[184] Le PLA synthétisé à -75°C présente de fait un degré élevé de cristallinité avec une température de transition vitreuse T_g à 62°C et une température de fusion T_f à 201°C.[184] Ainsi, la base phosphazène P_2-*t*-Bu s'avère très efficace pour la ROP du *rac*-LA en conduisant à une stéréosélectivité semblable à celles observée avec les systèmes catalytiques métalliques, mais dans des conditions cryogéniques.[121,184]

Li *et al.* ont développé un nouveau type de base de phosphazène de structure cyclique (CTPB = *cyclic trimeric phosphaszene base* en anglais). Cette base avait déjà démontré des performances catalytiques intéressantes vis-à-vis la ROP de la butyrolactone (γ-BL) et de la caprolactone (ε-CL).[185] La base CTPB présente une structure sphérique avec un diamètre plus grand (environ 1,4 nm) que celui de la P_2-*t*-Bu. Il est alors raisonnable de postuler que la CTPB puisse induire un processus de la ROP stéréosélectif procédant *via* un mécanisme CEC.

L'activité catalytique du CTPB pour la ROP du *rac*-LA a d'abord été testée dans le toluène à température ambiante, en utilisant BnOH comme amorceur. Le *rac*-LA a ainsi été polymérisé quantitativement en 10 minutes conduisant à un PLA de M_n = 12500 g/mol et une dispersité relativement large (*Đ* =1,42). Le PLA produit à température ambiante est essentiellement atactique (P_m = 0,52).[186] Inspirés par les résultats de Wade *et al.*[184], Li *et al.* ont ensuite effectué la polymérisation à température plus faible (-75 °C). La formation des séquences isotactiques a ainsi été mis en évidence et les auteurs ont déterminé une valeur de P_m de 0,93 par RMN ^{1}H (**Figure 1. 23**)

L'augmentation de la température de réaction à -50 °C a induit une diminution de la stéréosélétivité (P_m = 0,83). La valeur de la T_f du PLA synthétisé à -75 °C a atteint 184 °C, indiquant la formation probable de stéréocomplexe, par cocristallisation des blocs isotactiques PLLA et PDLA. Les polymérisations sont très bien contrôlées, comme en témoigne la relation linéaire entre les masses molaires et la conversion du monomère, ainsi que la dispersité étroite des polymères résultants (*Đ* < 1,2).[186]



P_2-*t*-Bu — **CTPB**

P_m = 0,95 à -75 °C — **P_m = 0,93 à -75 °C**

Figure 1. 23. Exemples de bases phosphazènes employés dans la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA.[184,185]

II.3.3.6. (Thio)urées

- *Catalyseurs bifonctionnels unimoléculaires*

L'équipe de Takemoto a développé un catalyseur à base de thiourée (TU)-amine bifonctionnel et l'a utilisé dans diverses synthèses organiques.[85,187] En 2005, Hedrick *et al.* ont exploité l'activité de la version racémique du catalyseur **1** de Takemoto pour la ROP du *L*-LA dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de pyrènebutanol comme amorceur (**Schéma 1. 15. A**).[82] Le catalyseur présente une excellente sélectivité et produit du PLLA bien défini à 97 % en 48 heures ($Đ \leq 1{,}05$). Les auteurs ont attribué cette sélectivité à la partie thiourée (TU), en se liant préférentiellement au monomère plutôt qu'au polymère. Le même groupe a synthétisé **2a**, **2b** et **2c** et a étudié l'effet des groupements alkyles de la TU bifonctionnelle sur la ROP du *L*- et du *rac*-LA (**Schéma 1. 15. B**).[188] Ainsi, le composé **2a** a montré une réactivité élevée pour la ROP du *rac*-LA ; un PLA isotactique et bien contrôlé a été obtenu (P_m = 0,76, $Đ$ = 1,05 ; **Schéma 1. 15. B**).

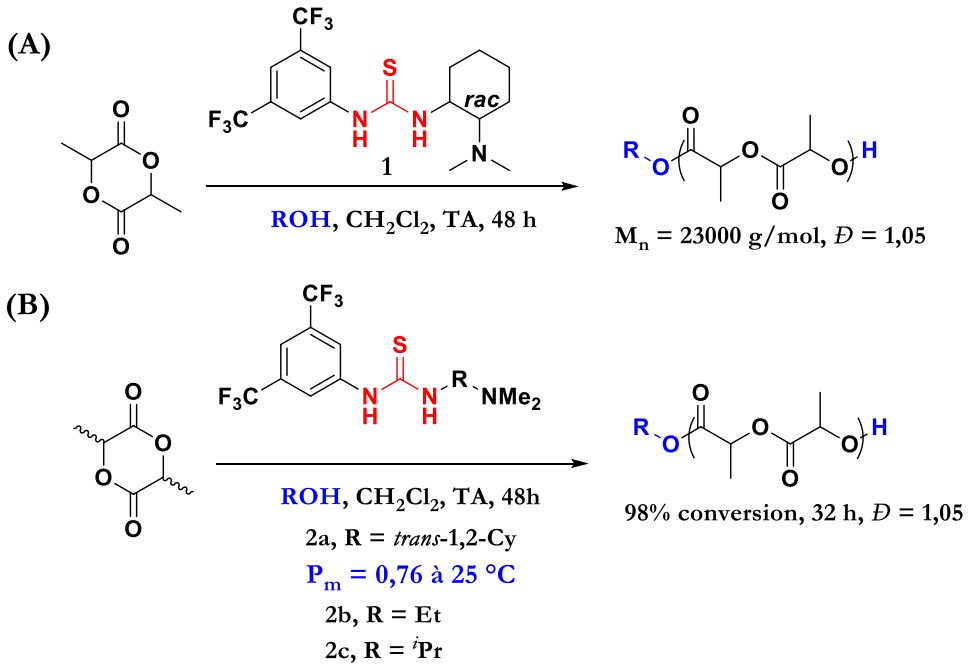


Schéma 1. 15. **(A)** Polymérisation par ouverture de cycle du *L*-LA catalysée par la thiourée de Takemoto. Polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA catalysée par des thiourées bifonctionnelles.[86,188]

Bien que les catalyseurs à base de thiourée décrites précédemment ont montré une sélectivité élevée en ROP, leur réactivité reste faible. Afin d'augmenter l'activité de ces catalyseurs thiourées, Dixon, Goldys *et al.* ont synthétisé de nouveaux composés iminophosphoranes bifonctionnels robustes (**3** et **4**). Ces iminophosphoranes sont caractérisés par une basicité élevée (pKa ≈ 22) (**Figure 1. 24**).[88] Les composés **3** et **4** ont été utilisés pour la ROP du *rac*-LA (et des lactones) en présence du pyrènebutanol comme amorceur dans le dichlorométhane et à température ambiante. La thiourée bifonctionnelle **3** s'est montrée très active pour la ROP du *rac*-LA en conduisant à un PLA modérément isotactique en 3 minutes (P_m = 0,68).

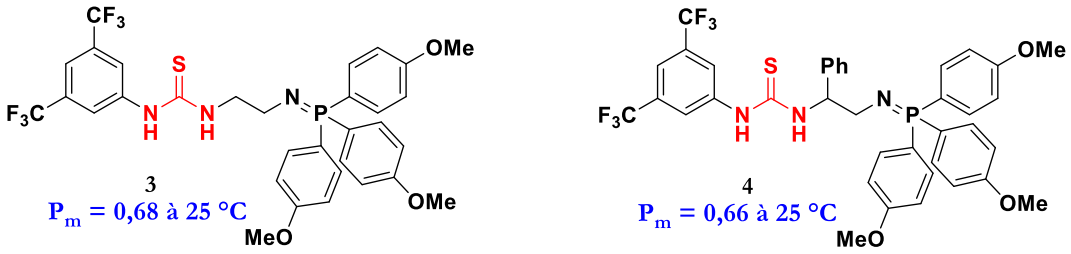


Figure 1. 24. Exemples de catalyseurs bifonctionnels iminophoshphoranes pour la ROP du *rac-LA* et des esters cycliques.[88]

Dans la production à l'échelle industrielle du PLLA, une quantité considérable du *méso*-LA est produite en tant que sous-produit qui doit être retiré du système, affectant ainsi le coût de production du PLLA.[189] Zhu, Chen *et al.* ont utilisé une nouvelle approche dans laquelle l'épimérisation *in situ* du *méso*-LA a été réalisée pour obtenir le *rac*-LA.[190] La ROP du *rac*-LA obtenu a été réalisée en utilisant de la cupréidine substituée par une thiourée bifonctionnelle **5** (**CPD**) et de la β-isocupréidine **6** (**β-ICD** ; **Figure 1. 25**). La thiourée bifonctionnelle **5**, fournit un PLA isotactique ayant un facteur de stéréosélectivité (s) de 10 ($s = k_{fast}/k_{slow}$ ou k_L/k_D), un excès énantiomérique (ee) de 63%. Le PLA ainsi préparé est caractérisé par une dispersité de 1,1 dans le dichlorométhane à température ambiante. Afin d'étudier l'effet de l'encombrement stérique autour de la thiourée sur la ROP, le cycle aromatique a été remplacé par une structure binaphtyle dans le catalyseur **7**, augmentant ainsi les valeurs de s, ee et P_m à 53, 93 % et 0,88 respectivement, avec des conversions de monomères de 50,6% dans l'*o*-difluorobenzène.

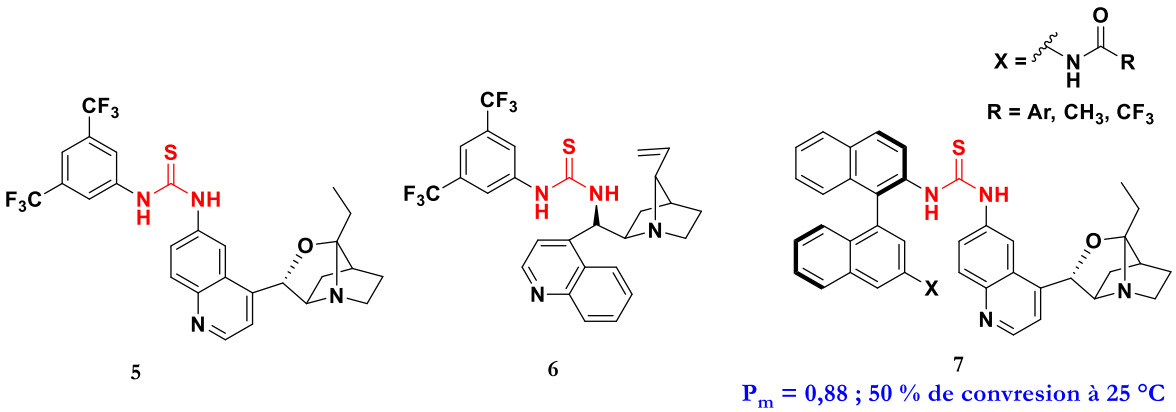


Figure 1. 25. Exemples de thiourées bifonctionnelles de la cupreidine, de la β-isocupréidine et de la binaphtyle pour la ROP du *rac*-LA.[190]

Les énantiomères (*R,R*) et (*S,S*) du catalyseur de Takemoto ont été employés par Coulembier, Dove, Taton *et al.* pour la synthèse de PLA semi-cristallin.[191] Dans les deux cas, des échantillons de PLA semi-cristallins et hautement isotactiques, ($P_m \geq 0,87$ et $T_f \geq 152°C$), ont été obtenus à température ambiante dans le dichlorométhane. Dans le toluène, la valeur de la P_m obtenue est de 0,90. Une telle augmentation a été attribuée à l'absence de liaison H compétitive. Lorsque la température de réaction a été augmentée de 25 à 45 °C, le stéréocontrôle n'a pas été modifié, mais à 85°C, les dispersités ont été compromises et aucun stéréocontrôle n'a été observé. Les études cinétiques combinées à l'analyse stéréochimique des PLAs synthétisés ont permis de mettre en évidence l'implication concomitante des deux mécanismes, à savoir le mécanisme de contrôle du site

énantiomorphe (ESC) et le mécanisme de contrôle en bout de chaîne (CEC). Il a été observé par ailleurs que les catalyseurs **8a** et **8b** incorporent préférentiellement, le *L*-LA et le *D*-LA respectivement (**Schéma 1. 16**).

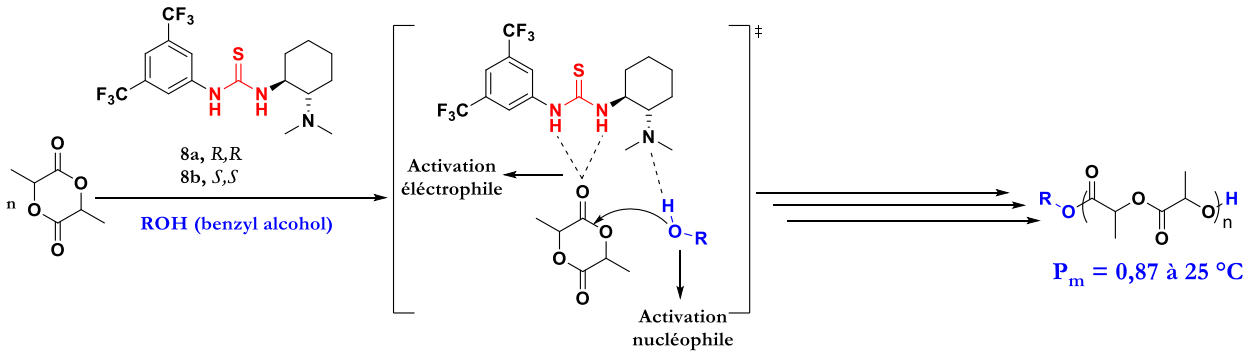


Schéma 1. 16. Polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA catalysée par la thiourée de Takemoto.[191]

Comme déjà mentionné, les bases phosphazènes sont connues pour montrer une réactivité élevée vis-à-vis de la ROP du *rac*-LA mais elles n'offrent pas de stéréosélectivités sauf qu'à très basse température.[192] En 2020, c'est-à-dire, au cours de ce travail de thèse, Wang *et al.* ont ainsi développé des catalyseurs bifonctionnels phosphazène-urée (U) et TU pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[193] Parmi les catalyseurs utilisés, la thiourée bifonctionnelle **9** possédant une liaison cyclohexyle rigide, a montré une activité et une sélectivité élevée à température ambiante. Dans ces conditions, les auteurs ont obtenu, *via* un mécanisme de de type CEC, un PLA monodisperse et isotactique en 9 heures (P_m = 0,71 et $Đ$ = 1,12 ; **Schéma 1. 17**). De même, la ROP du *D*-LA catalysée par **9** a produit un PLA d'une valeur de P_m de 0,99 et une dispersité de 1,10.

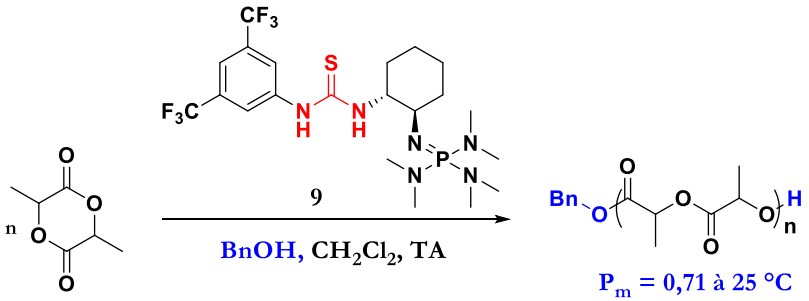
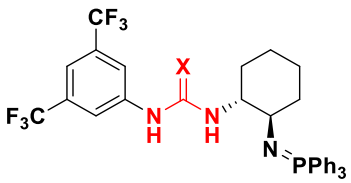
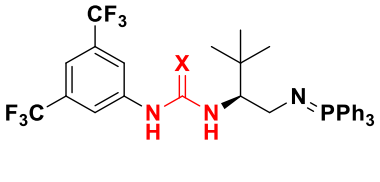


Schéma 1. 17. Polymérisation par ouverture du cycle du *rac*-LA catalysées par des phosphazène-thiourées bifonctionnelles.[193]

Les catalyseurs chiraux et achiraux urée ou thiourée-iminophosphorane, **10** et **11**, ont également été développé par Wang *et al.* pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante (**Figure 1. 26**).[194] Les dérivés urée de **10** ont ainsi montré une meilleure activité catalytique par rapport aux dérivés thiourée et en produisent des PLAs isotactiques (P_m ~ 0,70). Une sélectivité presque similaire entre **10a** et **10a'** a indiqué que la polymérisation procède par un mécanisme de type CEC. Bien qu'étant les catalyseurs les plus actifs, **11a** et **11b** n'ont permis d'obtenir qu'une stéréosélectivité modérée (P_m = 0,59-0,68).



X = O, 10a = *rac*. (P_m = 0,68 à 25 °C), 10a' = (*R,R* ; P_m = 0,69 à 25 °C)
X = S, 10b = *rac*. (P_m = 0,71 à 25 °C), 10b' = (*R,R* ; P_m = 0,68 à 25 °C)



X = O, 11a = *rac*., 11a' = (*S*)
X = S, 11b = *rac*., 11b' = (*S*)
0,59 < P_m < 0,68

Figure 1. 26. Exemples de catalyseurs chiraux et achiraux U, TU-iminophosphoranes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[194]

Pour la première fois, Williams *et al.,* en 2019, ont rapporté des rotaxanes **12** comme catalyseurs pour la polymérisation du *rac*-LA dans le THF à température ambiante.[195] L'effet du dynamisme sur le stéréocontrôle de la ROP a été étudié. Le rotaxane est constitué d'éther couronne contenant un macrocycle, d'un axe comprenant un groupement ammonium et d'un groupe TU ou triazole (**Figure 1. 27**). Le composé rotaxane **12a** fournit un PLA isotactique avec une valeur de P_m de 0,81 et une dispersité de 1,08. Le remplacement du groupement thiourée par du triazole (**12b**) dans le rotaxane rend la réaction moins stéréosélective (P_m = 0,73), en raison de la faible capacité du triazole de liaisons hydrogène. Stériquement encombré, **12c** conduit à une diminution du stéréocontrôle (P_m = 0,66). Ces résultats tendent à prouver que l'accessibilité des monomères au groupement thiourée est essentielle pour le stéréocontrôle.

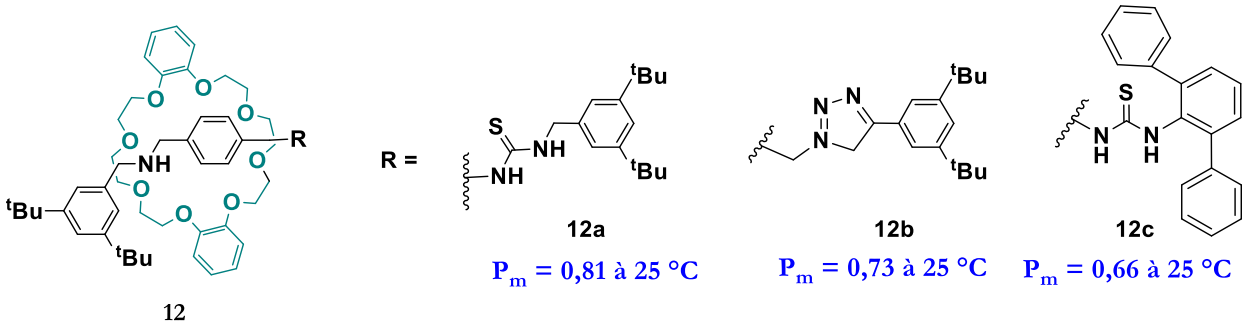


Figure 1. 27. Exemples de rotaxanes utilisés en tant que catalyseurs pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[195]

En 2020, Taton, Coulemebier *et al.* ont montré qu'un catalyseur achiral simple et facilement disponible comme la TBD peut efficacement induire un processus ROP stéréosélective du *rac*-LA pour former un PLA hautement isotactique avec une valeur de P_m de 0,88 tandis que le méso-LA donne un PLA hétérotactique (P_m ~ 0,80) à -75 °C.[196]

- *Catalyseurs bifonctionnels bi-composants*

La molécule triazabicyclodécène (TBD) a été évaluée en tant qu'organocatalyseur bifonctionnel à molécule unique efficace pour la ROP.[60,197] Comme déjà souligné cependant, la forte basicité de la TBD induit des réactions de transestérifications et il est difficile de moduler l'activité de la TBD. Inspirés par cette dernière, Waymouth *et al.* ont conçu un système catalytique ajustable montrant une activité comparable à celle de la TBD. Comme discuté précédemment, les auteurs ont développé des systèmes catalytiques très actifs et sélectifs.[97] Le traitement du composé **14** avec une base forte (alcoolate de sodium ou de potassium) dans du THF génère un thioimidate très réactif, qui est à la fois donneur et accepteur de liaison hydrogène.[97] L'alcoolate de sodium-**14** a été utilisé pour la ROP du *L*-LA et a fourni les meilleurs résultats avec une conversion de 92% en 6 min pour former un PLLA isotactique cristallin (*Đ* = 1,18 ; **Schéma 1. 18**).[97]

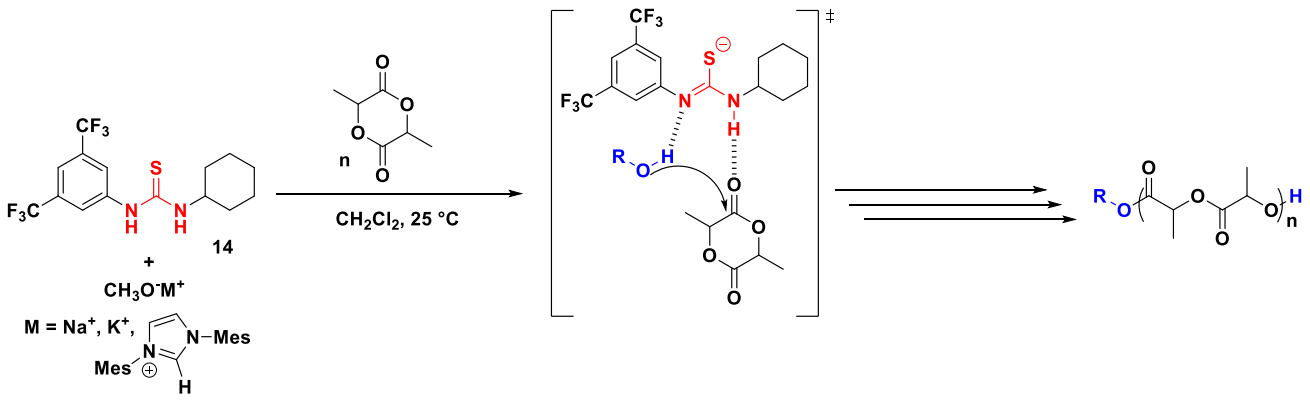


Schéma 1. 18. Thioimidate utilisée en tant que catalyseur pour la ROP du *L*-LA.[97]

Liu *et al.* en 2018, ont rapporté des systèmes catalytiques semblables à base d'alcoolates métallique et d'urées achiraux rapides et sélectifs pour la ROP du *rac*-LA aussi bien à basse température qu'à température ambiante (**Schéma 1. 19**).[198] Le **15a**-KOMe permet d'obtenir un PLA hautement isotactique (P_m = 0,87) à température ambiante à 90 % de conversion en 1 minute. À -20 °C, la même conversion a été atteinte en 1 min avec une augmentation de la stéréosélectivité (P_m = 0,90). Une nouvelle diminution de la température, jusqu'à -60 °C, a permis d'améliorer encore la stéréoselectivité (P_m = 0,93). Les auteurs ont alors suggéré que ce système catalytique achiral atteint un stéréocontrôle si élevé grâce à un mécanisme de type CEC.

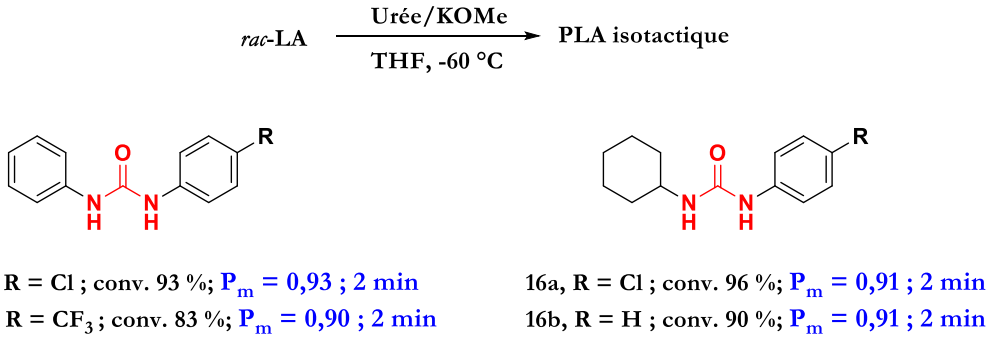


Schéma 1. 19. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par les systèmes urée-alcoolates.[198]

En 2019, Zhang *et al.* ont eu recours à un simple hydroxyde de tétra-n-butylammonium (TBOH) peu coûteux et facilement accessible en présence des dérivés urées ou thiourées symétrique et asymétrique pour la ROP des lactones (**Schéma 1. 20. A**).[199] Les urées et thiourées (**17-21**) réagissent avec du TBOH et subissent une déprotonation pour générer des anions urées et thiourées, qui, en présence d'amorceurs alcools, ont catalysé les ROP de la VL et de la CL à température ambiante. Le

même groupe a étendu la méthodologie au *rac*-LA et au *L*-LA.[98] Parmi les catalyseurs étudiés, le **22b-**TBOH a démontré une activité remarquable pour la ROP du *L*-LA, des PLA hautement isotactiques ont été obtenus en moins d'1 min *via* l'activation synergique du monomère et de l'amorceur hydroxyle par l'anion U (**Schéma 1. 20. B**).[98] Une réactivité similaire a été observée dans le cas du *rac*-LA. Cependant, les auteurs n'ont pas donné d'explications quant à la raison de ce stéréocontrôle de la polymérisation du *rac*-LA. Par ailleurs, le composé **21-**TBOH a conduit à une conversion de monomère plus faible et à une large dispersité, ce qui confirme que les deux protons -NH sont nécessaires pour une activité et une sélectivité élevée des catalyseurs.

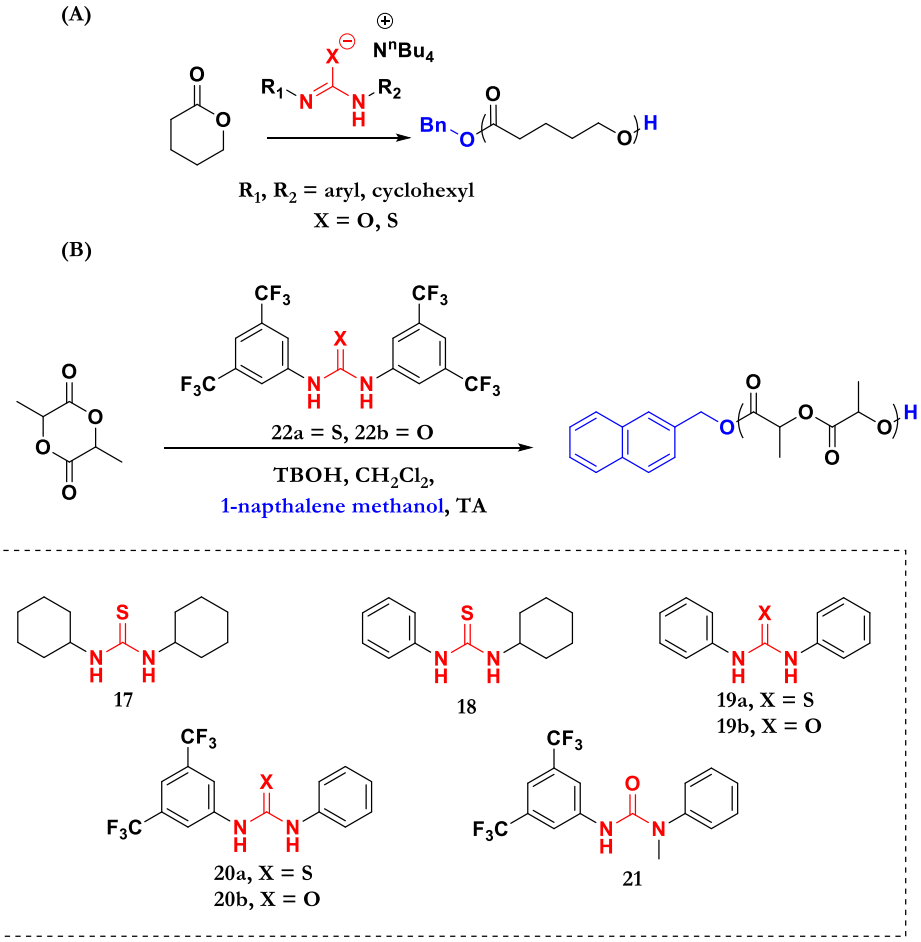


Schéma 1. 20. (**A**) ROP de la VL catalysée par les systèmes urée/thiourée – TBOH. (**B**)ROP du *L*-LA catalysée par un système urée/thiourée – TBOH ; Exemples d'urées et de thiourées utilisées dans cette étude. [99]

Hedrick *et al.* ont étudié l'effet de l'acidité de la thiourée et de la basicité du cocatalyseur sur la ROP du *L*-LA.[188] Les auteurs ont synthétisé des catalyseurs thiourées avec des substituants attracteurs et

donneurs d'électrons sur le cycle phényle. Parmi les bases étudiées, la base forte (-)-sparteine combinée à la thiourée **14**, offre une meilleure activité pour la ROP du *L*-LA tandis que les bases faibles comme la pyridine et la diméthylaniline sont inactives. Une conversion complète a été obtenue avec 10 % M de **14** et 5 % M de (-)-sparteine en 2 heures, il s'agit alors d'un système environ 25 fois plus réactif que la thiourée de Takemoto seule (**Schéma 1. 21**). Dans le cas du *rac*-LA, un PLA hautement isotactique a été produit en 2 heures (P_m = 0,77).

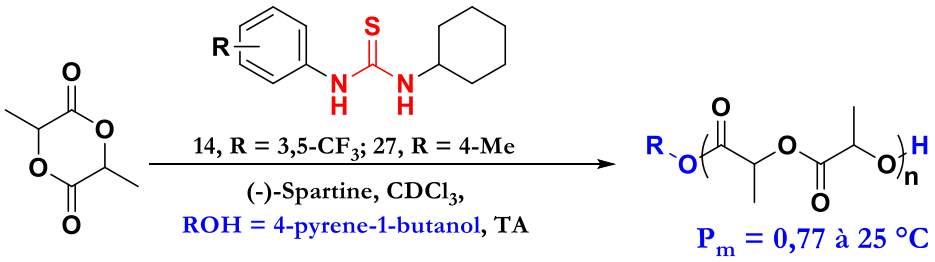


Schéma 1. 21. ROP du *L*-LA catalysée par un système thiourée – (-)sparteine.[188]

Dove *et al.* a proposé une alternative à la (-) sparteine (non commerciale) et ont étudié l'activité de la dibenzyl bispidine (pK_a = 21,25), pour la ROP du *L*-LA dans le $CDCl_3$ à température ambiante.[200] Le composé **14**-dibenzyl bispidine a montré une activité élevée et a conduit à un PLA isotactique bien contrôlé (M_n = 13400 g/mol, $Đ$ = 1,08 et P_m = 0,74 ; **Schéma 1. 22**).

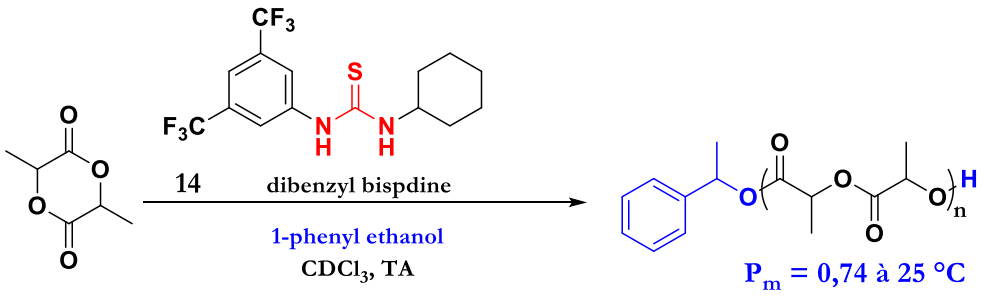


Schéma 1. 22. ROP du *L*-LA catalysée par un système thiourée – dibenzyl bispidine.[200]

Ces paragraphes ont donc montré l'état de l'art concernant la ROP *via* un mode stéréosélectif et organocatalysé du *rac*-LA. Le cours de la recherche dans ce domaine peu exploré et difficile a connu une évolution substantielle. Les tentatives pour réaliser la ROP stéréosélective organocatalysée du *rac*-LA ont été constamment entreprises et divers systèmes organocatalytiques ont été utilisés. Les premiers exemples peuvent probablement être représentés par des carbènes *N*-hétérocycliques *via* un

mécanisme de type CEC, donnant une isotacticité relativement élevée du PLA (**Figure 1. 28**).[183] Les études constantes de catalyseurs à base de thiourée portant des motifs chiraux ont laissé présager, également, l'utilisation de ces composés comme catalyseurs potentiels pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA (**Figure 1. 28**).[191] Les mécanisme de type CEC ont été étudiés et améliorés au fil du temps pour permettre une isotacticité remarquable des PLAs, comme l'a démontré l'avènement des phosphazènes comme catalyseurs pour la ROP (**Figure 1. 28**).[184,185] D'autres efforts de recherche dans ce domaine ont permis de mettre au point des systèmes organocatalytique capables de contrôler la stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA avec d'excellents indicateurs de performance (**Figure 1. 28**).[121]

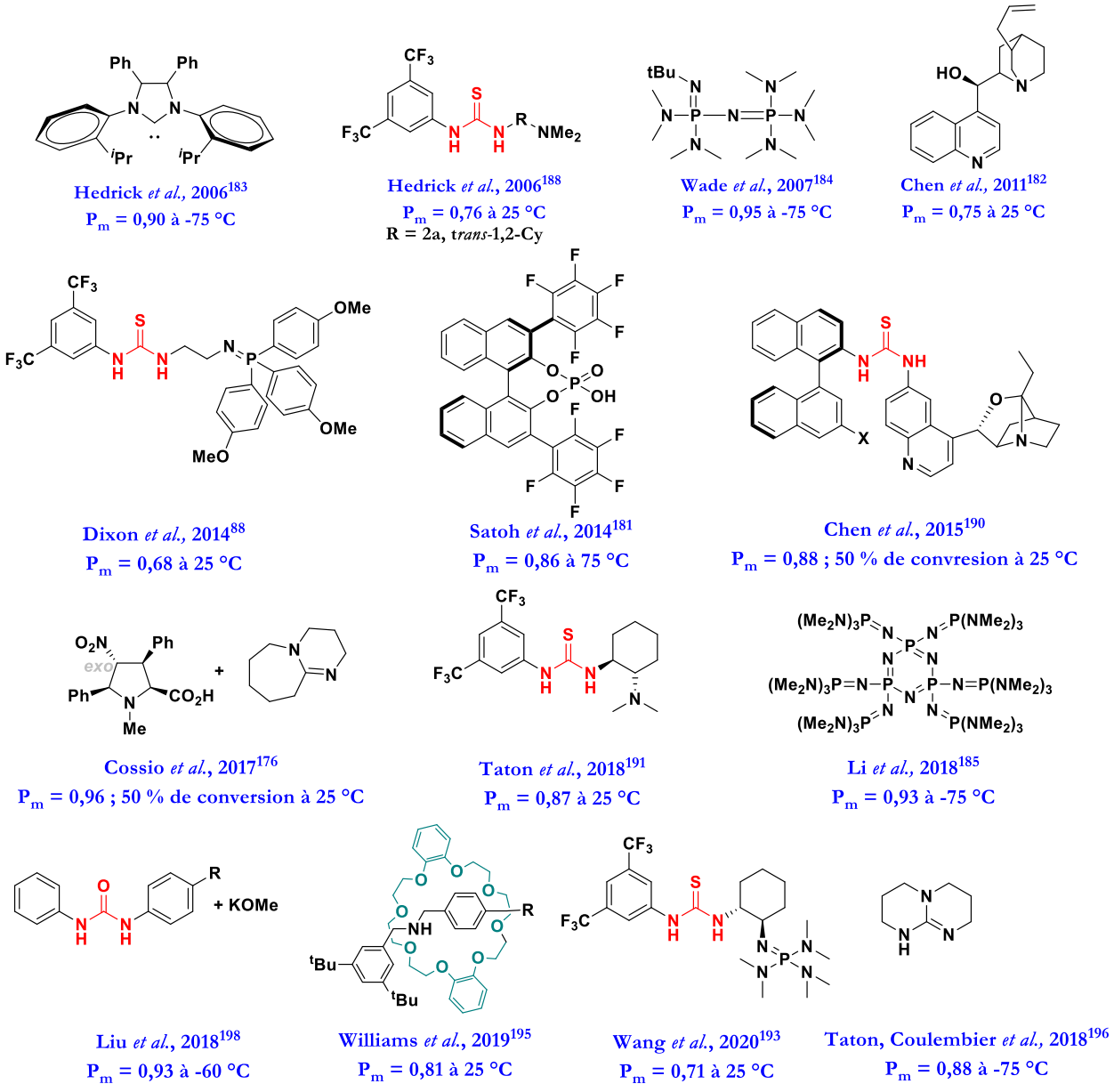


Figure 1. 28. Résumé des catalyseurs organiques employés pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Conclusions et objectifs de ce travail de thèse

Dans ce chapitre bibliographique, l'état de l'art des réactions ROP stéréosélectives du *rac*-LA a été présenté. Les 20 dernières années ont témoigné d'un essor important dans le domaine de la recherche, même s'il semble que le nombre d'équipes qui s'y intéressent à travers le monde restent assez limitée.

Grâce à un choix judicieux du métal et du ligand, des niveaux élevés d'iso- ou d'hétéro-tacticité peuvent être atteints. Il est attendu que des systèmes catalytiques bien conçus puisent induire des processus ROP dans des conditions proches de celles mises en œuvre pour polymériser le *L*-LA industriellement, à savoir en masse et à température ambiante.

Les premiers exemples d'organocatalyse de ROP stéréosélective du *rac*-LA ont été rapportés au milieu des années 2000. Les études ultérieurs portant sur les thiourées ont témoignés du potentiel de de ces composés potentiels pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[191,201] D'autres familles d'organocatalyseurs ont été investigués comme, les acides phosphoriques binaphtyles chiraux, des bases phosphazènes, des alcaloïdes de quinquina chiraux, des acides aminés et rotaxanes.[181,185,195,202] La plupart de ces organocatalyseurs présentent généralement une activité catalytique faible ou bien un stéréocontrôle assez modéré à (très) basse température. C'est dans ce contexte que s'inscrivent ces travaux de thèse, puisqu'il s'agissait de concevoir différents systèmes organocatalytiques chiraux pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

L'objectif de ce travail est en particulier d'étendre le champ d'application et les limites de la ROP stéréosélective organocatalysée du *rac*-lactide. Pour ce faire, nous avons eu recours à des systèmes organocatalytiques bi-composants constitués d'un composé chiral de type urée ou thiourée associée à une base forte, une base phosphazène ou un carbène *N*-hétérocyclique (**Schéma 1. 23**). Les mécanismes de stéréocontrôle ont été étudiés en détail pour ces différentes familles de catalyseurs. Le chapitre 2 se concentrera davantage sur l'investigation d'un nouveau système catalytique bi-composant constitué d'une thiourée et d'une base phosphazène. Un ensemble de thiourées chirales de structures variées seront associées à différentes bases phosphazènes pour la ROP du *rac*-LA. Dans le chapitre 3, une monourée chirale ainsi que trois multi-urées allant de la tri-urée jusqu'à l'hepta-urée seront également combinées aux bases phosphazènes pour la ROP du *rac*-LA. Les effets de l'utilisation d'un tel système sur le stéréocontrôle ainsi que les différences entre les catalyseurs à base de thiourée et d'urée seront évalués. Dans le chapitre 4, un nouveau système catalytique bi-composant sera introduit, constitué d'un carbène *N*-hétérocyclique et d'une thiourée (ou urée), afin d'établir une nouvelle stratégie pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA à température ambiante.

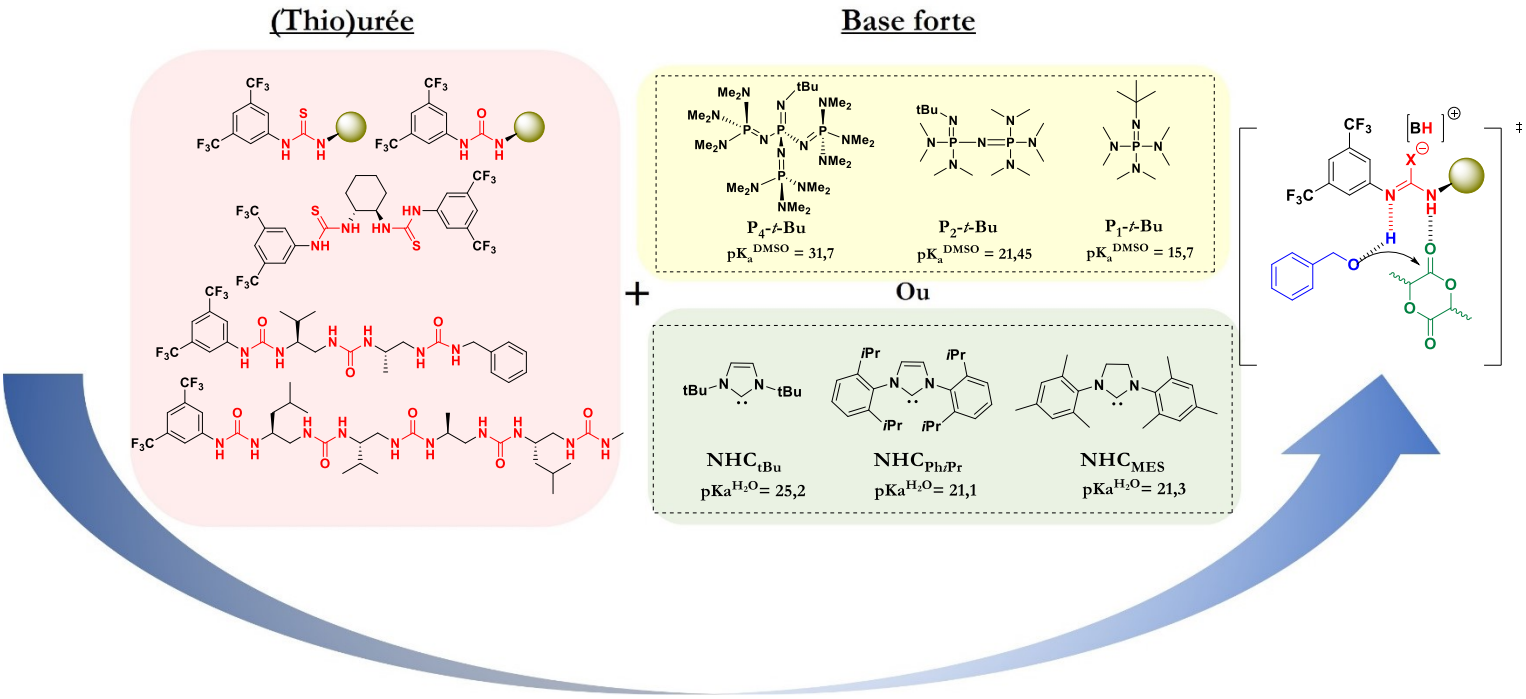


Schéma 1. 23. Illustration des systèmes organocatalytiques bi-composants étudiés pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré à la combinaison *in situ* de deux méthodes de polymérisation en chaîne, la polymérisation par transfert de groupe (GTP)[203] et la ROP, catalysées par une sélection de catalyseurs décrits dans les chapitres qui précèdent (**Schéma 1. 24**). Il s'agira de proposer une méthode directe de synthèse de copolymères à blocs bien définis, composés d'un bloc méthacrylique (MMA) obtenu par GTP et d'un bloc polyester (*rac*-lactide) issu de la ROP.

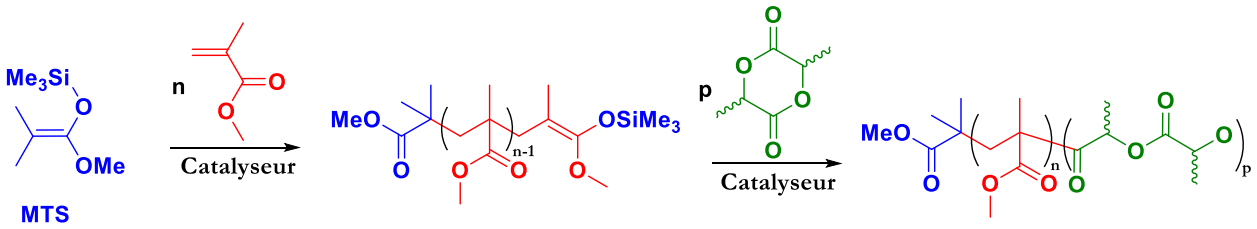


Schéma 1. 24. Proposition de synthèse de copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA *via* la transition entre la GTP et la ROP.

Références

[1] A. J. Teator, F. A. Leibfarth, *Science* **2019**, *363*, 1439–1443.
[2] K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil, H. Martin, *Angew. Chemie* **1955**, *67*, 426–426.
[3] G. Natta, P. Pino, P. Corradini, F. Danusso, G. Moraglio, E. Mantica, G. Mazzanti, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1708–1710.
[4] "The Nobel Prize in Chemistry 1963 - NobelPrize.org," can be found under https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1963/summary/
[5] G. Natta, P. Corradini, I. W. Bassi, *Stereoregular Polym. Stereospecific Polym.* **1967**, 750–752.
[6] T. G. Fox, B. S. Garrett, W. E. Goode, S. Gratch, J. F. Kincaid, A. Spell, J. D. Stroupe, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1768–1769.
[7] G. W. Coates, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1223–1252.
[8] G. J. Domski, J. M. Rose, G. W. Coates, A. D. Bolig, M. Brookhart, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 30–92.
[9] V. Busico, R. Cipullo, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 443–533.
[10] L. Resconi, L. Cavallo, A. Fait, F. Piemontesi, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1253–1345.
[11] J. C. Worch, H. Prydderch, S. Jimaja, P. Bexis, M. L. Becker, A. P. Dove, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 514–535.
[12] G. Natta, *J. Polym. Sci.* **1959**, *34*, 531–549.
[13] A. Sorrentino, V. Vittoria, *Syndiotactic Polystyr.* **2009**, 157–193.
[14] N. Ishihara, T. Seimiya, M. Kuramoto, M. Uoi, *Macromolecules* **1986**, *19*, 2464–2465.
[15] E. Y. X. Chen, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5157–5214.
[16] K. Ute, N. Miyatake, K. Hatada, *Polymer* **1995**, *36*, 1415–1419.
[17] E. V. Thompson, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Phys.* **1966**, *4*, 199–208.
[18] S. Bywater, P. M. Toporowski, *Polymer* **1972**, *13*, 94–96.
[19] I. Katime, R. D. Calleja, *Polym. Int.* **1994**, *35*, 281–285.
[20] J. K. Gillham, S. J. Stadnicki, Y. Hazony, *J. Appl. Polym. Sci.* **1977**, *21*, 401–424.
[21] A. J. Teator, T. P. Varner, P. C. Knutson, C. C. Sorensen, F. A. Leibfarth, *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 1638–1654.
[22] B. H. Tan, J. K. Muiruri, Z. Li, C. He, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5370–5391.
[23] G. Tutoni, M. L. Becker, *Macromolecules* **2020**, *53*, 10303–10314.
[24] K. Hatada, T. Kitayama, *Polym. Int.* **2000**, *49*, 11–47.
[25] J. Spěváček, B. Schneider, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1987**, *27*, 81–150.
[26] J. M. Ren, J. Lawrence, A. S. Knight, A. Abdilla, R. B. Zerdan, A. E. Levi, B. Oschmann, W. R. Gutekunst, S. H. Lee, Y. Li, A. J. McGrath, C. M. Bates, G. G. Qiao, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1945–1951.
[27] J. Kumaki, T. Kawauchi, K. Okoshi, H. Kusanagi, E. Yashima, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2007**, *46*, 5348–5351.
[28] Y. Furusho, E. Yashima, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 5195–5207.
[29] T. Kawauchi, A. Kitaura, J. Kumaki, H. Kusanagi, E. Yashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11889–11891.
[30] A. J. Christofferson, G. Yiapanis, J. M. Ren, G. G. Qiao, K. Satoh, M. Kamigaito, I. Yarovsky, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1370–1378.
[31] B. Heurtefeu, C. Bouilhac, É. Cloutet, D. Taton, A. Deffieux, H. Cramail, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 89–126.
[32] I. A. Ignatyev, W. Thielemans, B. Vander Beke, *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1579–1593.
[33] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 762–798.

[34] M. A. Woodruff, D. W. Hutmacher, *Prog. Polym. Sci.* **2010**, *35*, 1217–1256.
[35] C. Jérôme, P. Lecomte, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1056–1076.
[36] O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147–6176.
[37] Ann-Christine Albertsson, I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466–1486.
[38] S. Penczek, J. Pretula, S. Slomkowski, **2021**, *3*, 33–57.
[39] J. M. Raquez, Y. Habibi, M. Murariu, P. Dubois, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1504–1542.
[40] J. Ahmed, S. K. Varshney, *Int. J. Food Prop.* **2011**, *14*, 37–58.
[41] M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 486–494.
[42] Wallace H. Carothers and J. A. Arvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2560–2570.
[43] W. H. Carothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 2548–2559.
[44] O. Nuyken, S. D. Pask, *Polymers* **2013**, *5*, 361–403.
[45] R. Auras, B. Harte, S. Selke, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 835–864.
[46] C. K. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1573–1580.
[47] X. Lou, C. Detrembleur, R. Jérôme, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 161–172.
[48] W. Saiyasombat, R. Molloy, T. M. Nicholson, A. F. Johnson, I. M. Ward, S. Poshyachinda, *Polymer* **1998**, *39*, 5581–5585.
[49] M. Gagliardi, A. Bifone, *PLoS One* **2018**, *13*, e0199231.
[50] C. Alemán, O. Betran, J. Casanovas, K. N. Houk, H. K. Hall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6237–6244.
[51] D. Baskaran, A. H. E. Müller, *Anionic Vinyl Polymerization*, **2010**.
[52] D. Baskaran, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 521–581.
[53] S. K. Roymuhury, M. Mandal, D. Chakraborty, V. Ramkumar, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 3953–3967.
[54] R. E. Drumright, P. R. Gruber, D. E. Henton, *Advanced Materials* **2000**, *12*, 1841 - 1846.
[55] M. Fèvre, J. Vignolle, Y. Gnanou, D. Taton, *Organocatalyzed Ring-Opening Polymerizations*, Elsevier B.V., **2012**.
[56] C. Thomas, B. Bibal, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1687–1699.
[57] S. Hu, J. Zhao, G. Zhang, H. Schlaad, *Prog. Polym. Sci.* **2017**, *74*, 34–77.
[58] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840.
[59] W. N. Ottou, H. Sardon, D. Mecerreyes, J. Vignolle, D. Taton, *Prog. Polym. Sci.* **2016**, *56*, 64–115.
[60] M. K. Kiesewetter, E. J. Shin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2093–2107.
[61] M. Fèvre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142–2172.
[62] J. Herzberger, K. Niederer, H. Pohlit, J. Seiwert, M. Worm, F. R. Wurm, H. Frey, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2170–2243.
[63] K. Hashimoto, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1411–1462.
[64] S. Naumann, A. W. Thomas, A. P. Dove, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 9550–9554.
[65] H. A. Brown, R. M. Waymouth, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2585–2596.
[66] W. Jeong, E. J. Shin, D. A. Culkin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4884–4891.
[67] H. A. Brown, Y. A. Chang, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18738–18741.
[68] S. Penczek, M. Cypryk, A. Duda, P. Kubisa, S. Słomkowski, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 247–282.
[69] P. Kubisa, S. Penczek, *Prog. Polym. Sci.* **1999**, *24*, 1409–1437.
[70] S. Penczek, J. Pretula, *ACS Macro Lett.* **2021**, *10*, 1377–1397.
[71] B. Lin, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1645–1652.
[72] E. Piedra-Arroni, A. Amgoune, D. Bourissou, *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 9024–9029.

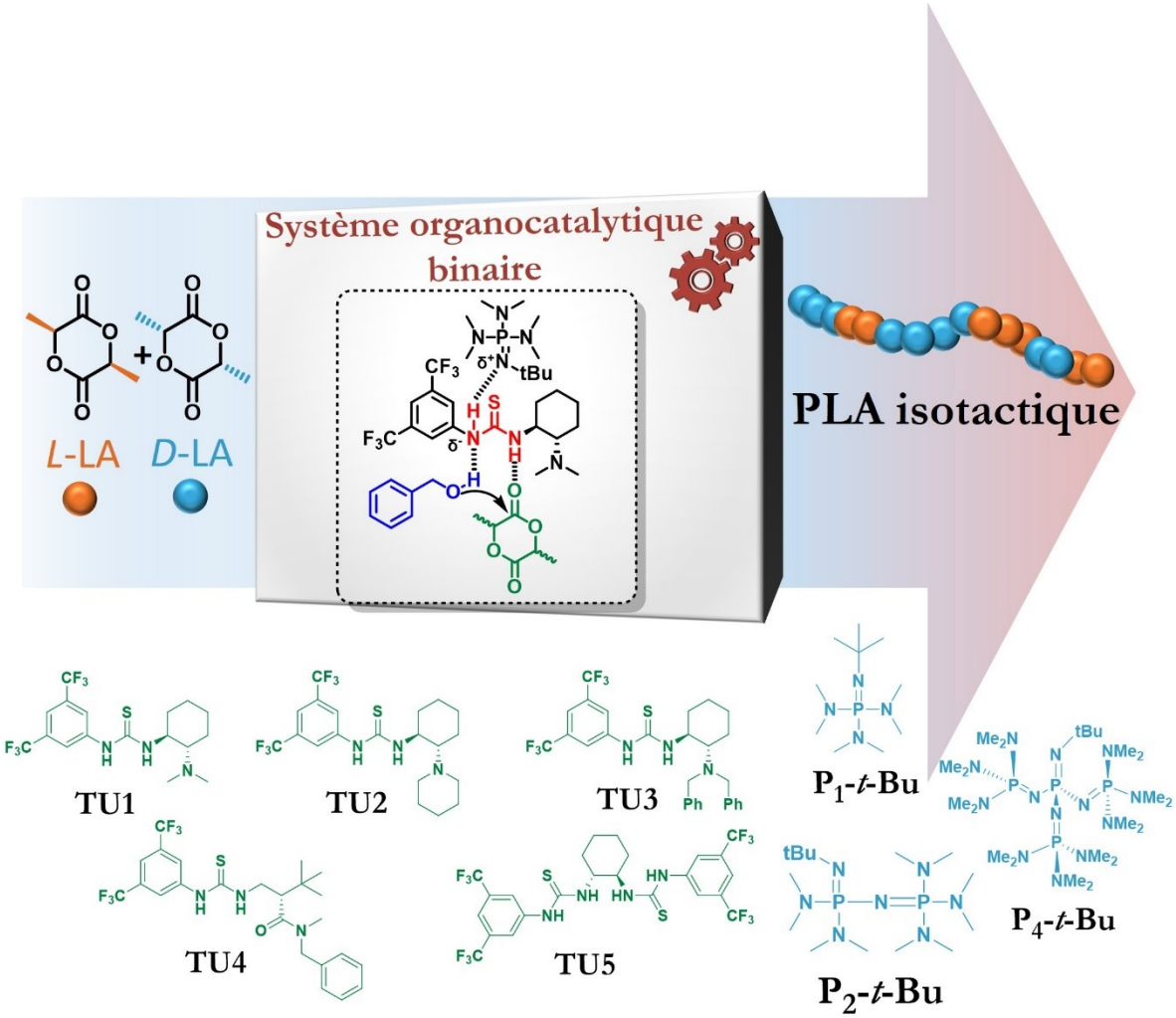
[73] E. Piedra-Arroni, P. Brignou, A. Amgoune, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9828–9830.
[74] K. V. Fastnacht, S. S. Spink, N. U. Dharmaratne, J. U. Pothupitiya, P. P. Datta, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 982–986.
[75] C. Tan, S. Xiong, C. Chen, *Macromolecules,* **2018,** *51*, 2048–2053.
[76] Bas G. G. Lohmeijer, Russell C. Pratt, Frank Leibfarth, John W. Logan, David A. Long, Andrew P. Dove, Fredrik Nederberg, Jeongsoo Choi, Charles Wade, Robert M. Waymouth, James L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574–8583.
[77] Eric F. Connor, Gregory W. Nyce, Matthew Myers, and Andreas Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 914–915.
[78] Szilárd Csihony, Darcy A. Culkin, Alan C. Sentman, Andrew P. Dove, Robert M. Waymouth, James L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9079–9084.
[79] L. Mezzasalma, A. P. Dove, O. Coulembier, *Eur. Polym. J.* **2017**, *95*, 628–634.
[80] A. P. Dove, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1409–1412.
[81] M. Winnacker, J. Sag, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 841–844.
[82] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. W. And, J. L. Hedrick, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799.
[83] P. Dubois, O. Coulembier, J. M. Raquez, *Handbook Ring-Opening Polym.* **2009**, 1–408.
[84] J. Xu, X. Wang, J. Liu, X. Feng, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Prog. Polym. Sci.* **2022**, *125*, 101484.
[85] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
[86] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. W. And, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799.
[87] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 24.
[88] A. M. Goldys, D. J. Dixon, *Macromolecules* **2014**, *47*, 1277–1284.
[89] J. Liu, J. Xu, Z. Li, S. Xu, X. Wang, H. Wang, T. Guo, Y. Gao, L. Zhang, K. Guo, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 7054–7068.
[90] J. Liu, C. Chen, Z. Li, W. Wu, X. Zhi, Q. Zhang, H. Wu, X. Wang, S. Cui, K. Guo, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3754–3757.
[91] S. Koeller, J. Kadota, A. Deffieux, F. Peruch, S. Massip, J. M. Léger, J. P. Desvergne, B. Bibal, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15088–15089.
[92] O. Coulembier, D. P. Sanders, A. Nelson, A. N. Hollenbeck, H. W. Horn, J. E. Rice, M. Fujiwara, P. Dubois, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 5170–5173.
[93] C. Thomas, F. Peruch, A. Deffieux, A. Milet, J.-P. Desvergne, B. Bibal, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1049–1054.
[94] J. U. Pothupitiya, R. S. Hewawasam, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2018**, *51*, 3203–3211.
[95] S. S. Spink, O. I. Kazakov, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2015**, *48*, 6127–6131.
[96] R. S. Hewawasam, U. L. D. I. Kalana, N. U. Dharmaratne, T. J. Wright, T. J. Bannin, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2019**, *52*, 9232–9237.
[97] X. Zhang, G. O. Jones, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1047–1053.
[98] Z. Jiang, J. Zhao, G. Zhang, *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 759–765.
[99] B. Lin, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2018**, *51*, 2932–2938.
[100] Y. Tokiwa, B. P. Calabia, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *72*, 244–251.
[101] v. M. buyanov, L. I. . C. Dorgan, J. R.; Lehermeier, H. J.; Palade, v. M. buyanov, *Macromol. Symp.* **2001**, *175*, 55–66.
[102] K. Madhavan Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. John, *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8493–8501.

[103] C. D. Xiong, L. M. Cheng, R. P. Xu, X. M. Deng, *J. Appl. Polym. Sci.* **1995**, *55*, 865–869.
[104] Xianhai Chen, and Stephen P. McCarthy, R. A. Gross, *Macromolecules* **1998**, *31*, 662–668.
[105] K. Madhavan Nampoothiri, N. R. Nair, R. P. John, *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 8493–8501.
[106] Y. Ikada, K. Jamshidi, H. Tsuji, S. H. Hyon, *Macromolecules* **1987**, *20*, 904–906.
[107] L. Pauling, R. B. Corey, **1953**, *39*, 253.
[108] T. G. Fox, B. S. Garrett, W. E. Goode, S. Gratch, J. F. Kincaid, A. Spell, J. D. Stroupe, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 1768–1769.
[109] J. Slager, A. J. Domb, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2003**, *55*, 549–583.
[110] H. Tsuji, T. Tajima, *Macromol. Mater. Eng.* **2014**, *299*, 1089–1105.
[111] Y. Sakamoto, H. Tsuji, *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 776–786.
[112] H. Tsuji, M. Hosokawa, Y. Sakamoto, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 687–691.
[113] Zhiyuan Zhong, A. Pieter J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11291–11298.
[114] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1316–1326.
[115] Adam Kowalski, Andrzej Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **2000**, *33*, 689–695.
[116] P. Dubois, C. Jacobs, R. Jerome, P. Teyssie, *Macromolecules* **1991**, *24*, 2266–2270.
[117] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4072–4073.
[118] M. H. Chisholm, J. C. Huffman, K. Phomphrai, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **2001**, 222–224.
[119] M. T. Zell, B. E. Padden, A. J. Paterick, K. A. M. Thakur, R. T. Kean, M. A. Hillmyer, E. J. Munson, *Macromolecules* **2002**, *35*, 7700–7707.
[120] J. Coudane, C. Ustariz-Peyret, G. Schwach, M. Vert, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1997**, *35*, 1651–1658.
[121] M. J.-L. J. L. Tschan, R. M. Gauvin, C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13587–13608.
[122] C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 165–173.
[123] N. Spassky, M. Wisniewski, C. Pluta, A. Le, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *2637*, 2627–2637.
[124] E. L. Whitelaw, G. Loraine, M. F. Mahon, M. D. Jones, *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 11469–11473.
[125] S. L. Hancock, M. F. Mahon, M. D. Jones, *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 9279–9285.
[126] L. Britton, D. Ditz, J. Beament, P. McKeown, H. C. Quilter, K. Riley, M. F. Mahon, M. D. Jones, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, *2019*, 2768–2773.
[127] I. D. S. Vieira, E. L. Whitelaw, M. D. Jones, S. Herres-Pawlis, *Chem. – A Eur. J.* **2013**, *19*, 4712–4716.
[128] J. Beament, M. F. Mahon, A. Buchard, M. D. Jones, *Organometallics* **2018**, *37*, 1719–1724.
[129] S. M. Kirk, H. C. Quilter, A. Buchard, L. H. Thomas, G. Kociok-Kohn, M. D. Jones, *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 13846–13852.
[130] P. McKeown, M. G. Davidson, J. P. Lowe, M. F. Mahon, L. H. Thomas, T. J. Woodman, M. D. Jones, *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 5374–5387.
[131] W. L. Kong, Z. X. Wang, *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 9126–9135.
[132] M. Normand, V. Dorcet, E. Kirillov, J. F. Carpentier, *Organometallics* **2013**, *32*, 1694–1709.
[133] C. Bakewell, R. H. Platel, S. K. Cary, S. M. Hubbard, J. M. Roaf, A. C. Levine, A. J. P. White, N. J. Long, M. Haaf, C. K. Williams, *Organometallics* **2012**, *31*, 4729–4736.
[134] M. Anker, C. Balasanthiran, V. Balasanthiran, M. H. Chisholm, S. Jayaraj, K. Mathieu, P. Piromjitpong, S. Praban, B. Raya, W. J. Simonsick, *Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 5938–5945.
[135] M. H. Chisholm, K. Phomphrai, *Dalt. Trans.* **2019**, *48*, DOI 10.1039/c8dt04699a.
[136] C. Robert, T. E. Schmid, V. Richard, P. Haquette, S. K. Raman, M. N. Rager, R. M. Gauvin, Y. Morin, X. Trivelli, V. Guérineau, I. Del Rosal, L. Maron, C. M. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6217–6225.
[137] A. Pilone, K. Press, I. Goldberg, M. Kol, M. Mazzeo, M. Lamberti, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2940–2943.
[138] K. Press, I. Goldberg, M. Kol, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 14858–14861.

[139] R. Hador, A. Botta, V. Venditto, S. Lipstman, I. Goldberg, M. Kol, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 14679–14685.
[140] M. D. Jones, L. Brady, P. McKeown, A. Buchard, P. M. Schäfer, L. H. Thomas, M. F. Mahon, T. J. Woodman, J. P. Lowe, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5034–5039.
[141] P. McKeown, M. G. Davidson, G. Kociok-Köhn, M. D. Jones, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10431–10434.
[142] X. Pang, R. Duan, X. Li, C. Hu, X. Wang, X. Chen, *Macromolecules* **2018**, *51*, 906–913.
[143] A. Friedrich, J. Eyselein, J. Langer, S. Harder, *Organometallics* **2021**, *40*, 448–457.
[144] S. Abbina, G. Du, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 689–692.
[145] Haobing Wang, Haiyan Ma, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8686–8688.
[146] H. Wang, Y. Yang, H. Ma, *Macromolecules* **2014**, *47*, 7750–7764.
[147] H. Wang, Y. Yang, H. Ma, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 7356–7372.
[148] P. Hormnirun, E. L. Marshall, V. C. Gibson, A. J. P. White, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2688–2689.
[149] C. Kan, J. Hu, Y. Huang, H. Wang, H. Ma, *Macromolecules* **2017**, *50*, 7911–7919.
[150] J. Hu, C. Kan, H. Wang, H. Ma, *Macromolecules* **2018**, *51*, 5304–5312.
[151] C. P. Radano, G. L. Baker, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1552–1553.
[152] R. Duan, C. Hu, X. Li, X. Pang, Z. Sun, X. Chen, X. Wang, *Macromolecules* **2017**, *50*, 9188–9195.
[153] C. M. Manna, H. Z. Kaplan, B. Li, J. A. Byers, *Polyhedron* **2014**, *84*, 160–167.
[154] J. K. C. Leung, C. Mckeown, P. F. Mahon, M. D. Jones, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 5129–5135.
[155] C. M. Manna, A. Kaur, L. M. Yablon, F. Haeffner, B. Li, J. A. Byers, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14232–14235.
[156] P. Marin, M. J. L. Tschan, F. Isnard, C. Robert, P. Haquette, X. Trivelli, L. M. Chamoreau, V. Guérineau, I. del Rosal, L. Maron, V. Venditto, C. M. Thomas, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 12585–12589.
[157] B. L. Small, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7143–7144.
[158] P. Marin, M. J. L. Tschan, P. Haquette, T. Roisnel, I. del Rosal, L. Maron, C. M. Thomas, *Eur. Polym. J.* **2019**, *120*, 109208.
[159] A. Amgoune, C. M. Thomas, J. F. Carpentier, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 2013–2030.
[160] A. Amgoune, C. M. Thomas, J. F. Carpentier, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 693–697.
[161] P. L. Arnold, J.-C. Buffet, R. P. Blaudeck, S. Sujecki, A. J. Blake, C. Wilson, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 6122–6125.
[162] C. Bakewell, T. P. A. Cao, N. Long, X. F. Le Goff, A. Auffrant, C. K. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20577–20580.
[163] P. L. Arnold, J.-C. Buffet, R. P. Blaudeck, S. Sujecki, A. J. Blake, C. Wilson, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 6122–6125.
[164] T. P. A. Cao, A. Buchard, X. F. Le Goff, A. Auffrant, C. K. Williams, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2157–2169.
[165] C. Bakewell, A. J. P. White, N. J. Long, C. K. Williams, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 9380–9384.
[166] T. Q. Xu, G. W. Yang, C. Liu, X. B. Lu, *Macromolecules* **2017**, *50*, 515–522.
[167] D. Myers, A. J. P. White, C. M. Forsyth, M. Bown, C. K. Williams, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 5277–5282.
[168] A. Stopper, T. Rosen, V. Venditto, I. Goldberg, M. Kol, *Chem. – A Eur. J.* **2017**, *23*, 11540–11548.
[169] M. D. Jones, S. L. Hancock, P. McKeown, P. M. Schäfer, A. Buchard, L. H. Thomas, M. F. Mahon, J. P. Lowe, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15967–15970.
[170] S. Fortun, P. Daneshmand, F. Schaper, *Angew. Chemie* **2015**, *127*, 13873–13876.

[171] P. Daneshmand, A. Van Der Est, F. Schaper, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6289–6301.
[172] P. Daneshmand, S. Fortun, F. Schaper, *Organometallics* **2017**, *36*, 3860–3877.
[173] S. H. Ahn, M. K. Chun, E. Kim, J. H. Jeong, S. Nayab, H. Lee, *Polyhedron* **2017**, *127*, 51–58.
[174] J. Cho, S. Nayab, J. H. Jeong, *Polyhedron* **2016**, *113*, 81–87.
[175] K. S. Kwon, J. Cho, S. Nayab, J. H. Jeong, *Inorg. Chem. Commun.* **2015**, *55*, 36–38.
[176] A. Sanchez-Sanchez, I. Rivilla, M. Agirre, A. Basterretxea, A. Etxeberria, A. Veloso, H. Sardon, D. Mecerreyes, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4805–4814.
[177] C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 6130–6133.
[178] J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453–455.
[179] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566–1568.
[180] D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356–5357.
[181] K. Makiguchi, T. Yamanaka, T. Kakuchi, M. Terada, T. Satoh, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2883–5.
[182] G. M. Miyake, E. Y. X. Chen, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4116–4124.
[183] A. P. Dove, H. Li, R. C. Pratt, B. G. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2006**, 2881–2883.
[184] L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12610–12611.
[185] S. Liu, H. Li, N. Zhao, Z. Li, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 624–628.
[186] S. Liu, H. Li, N. Zhao, Z. Li, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 624–628.
[187] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
[188] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. P. Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863–7871.
[189] S. Inkinen, M. Hakkarainen, A.-C. Albertsson, A. Södergård, *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 523–532.
[190] J. B. Zhu, E. Y. X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12506–12509.
[191] B. Orhan, M. J.-L. Tschan, A.-L. Wirotius, A. P. Dove, O. Coulembier, D. Taton, *ACS Macro Lett.* **2018**, 1413–1419.
[192] Lei Zhang, Fredrik Nederberg, Russell C. Pratt, Robert M. Waymouth, James L. Hedrick, Charles G. Wade, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154–4158.
[193] R. Yuan, G. Xu, C. Lv, L. Zhou, R. Yang, Q. Wang, *Mater. Today Commun.* **2020**, *22*, 100747.
[194] C. Lv, L. Zhou, R. Yuan, Q. Mahmood, G. Xu, Q. Wang, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 1648–1655.
[195] J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 6007–6011.
[196] S. Moins, S. Hoyas, V. Lemaur, B. Orhan, K. D. Chiaie, R. Lazzaroni, D. Taton, A. P. Dove, O. Coulembier, *Catalysts* **2020**, *10*, 1–8.
[197] M. K. Kiesewetter, M. D. Scholten, N. Kirn, R. L. Weber, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9490–9496.
[198] Z. Kan, W. Luo, T. Shi, C. Wei, B. Han, D. Zheng, S. Liu, Z. Kan, S. Liu, B. Han, T. Shi, C. Wei, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–9.
[199] Z.-L. Jiang, J.-P. Zhao, G.-Z. Zhang, *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, *37*, 1205–1214.
[200] R. Todd, G. Rubio, D. J. Hall, S. Tempelaar, A. P. Dove, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1092–1097.
[201] M. Formica, D. Rozsar, G. Su, A. J. M. Farley, D. J. Dixon, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2235–2247.
[202] L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc* **2007**, *129*, 12610–12611.
[203] K. Fuchise, Y. Chen, T. Satoh, T. Kakuchi, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4278–4291.

Chapitre 2.
Thiourée chirale et base phosphazène comme paire organocatalytique pour la polymérisation stéréosélective du lactide racémique



Une partie de ces résultats a fait l'objet de l'article :

M.S. Zaky, A-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *Chem.Commun.*, **2020**, *57*, 3777-3780.

Table des matières

RÉSUMÉ **82**

INTRODUTCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL **83**

Partie A. Association de la thiourée chirale de Takemoto aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA **87**

I. ROP du *rac*-LA catalysée par les bases phosphazènes **87**

I.I. Étude de la stéréosélectivité et caractérisation des PLAs par RMN et DSC 91

II. ROP du *rac*-LA catalysée par le système binaire phosphazène/thiourée chirale dite de Takemoto **96**

II.1. Analyses RMN et SEC des PLAs synthétisés 96

II.2. Analyse MALDI-TOF des PLAs 100

II.3. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 101

II.4. Caractérisation par DSC des PLAs obtenus à partir du système phosphazène/ TU1 104

II.5. Influence du solvant 106

II.6. Influence de la température 107

II.7. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 108

II.8. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA 110

III. Conclusions **112**

Partie B. Autres thiourées chirales associées en paires avec une base phosphazène pour la ROP stéréosélective du lactide racémique **114**

I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ aminothiourée **115**

I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir des paires phosphazène/ aminothiourée chirale 117

I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 120

I.3. Caractérisation des PLAs par DSC 123

I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 124

I.5. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA 126

II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ thiourée chirale **128**

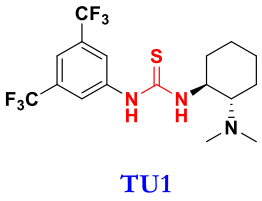
II.1. Étude de la stéréosélectivité par analyse RMN de la microstructure des PLAs 131

Conclusions et perspectives **134**

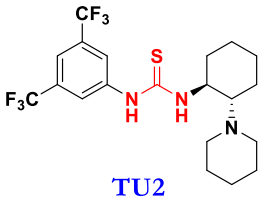
RÉFÉRENCES **136**

Résumé

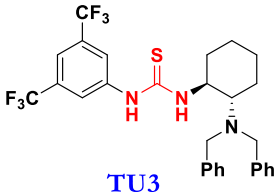
Le contrôle de la stéréosélectivité est un moyen puissant en chimie des polymères pour le développement de matériaux fonctionnels. Un exemple typique d'une telle stratégie est illustré par la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide racémique (*rac*-LA), un monomère biosourcé et dégradable. Malgré des avancées significatives en organocatalyse, la ROP stéréosélective du *rac*-LA à l'aide d'organocatalyseurs chiraux reste sous-explorée. Nous relevons ici ce défi en recourant à un ensemble de thiourées chirales, mono- et bi-fonctionnelles, incluant l'aminothiourée chirale dite de Takemoto, en présence d'une base organique forte de type phosphazène (P_4-*t*-Bu ou P_2-*t*-Bu ou P_1-*t*-Bu). Ce système organocatalytique binaire chiral permet de polymériser le *rac*-LA de manière rapide, chimio- et stéréosélectif à température ambiante dans le toluène, en fournissant des polylactides (PLAs) hautement isotactiques, semi-cristallins et dépourvus de toute trace métallique.



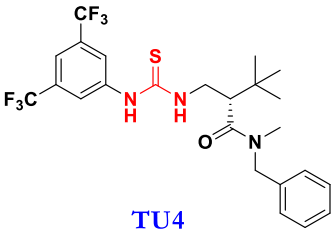
TU1



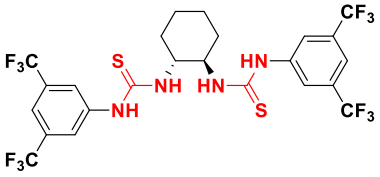
TU2



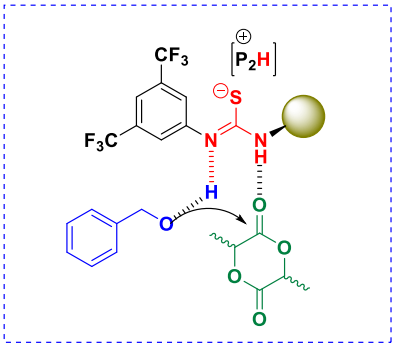
TU3

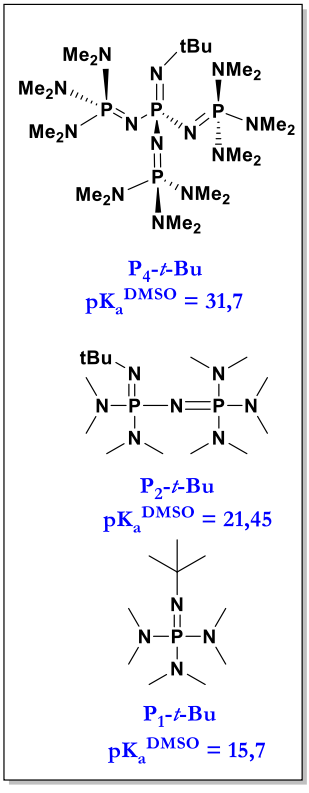


TU4



TU5





Introduction et objectifs du travail

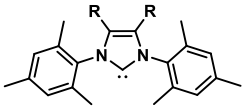
Le polylactide (PLA) est un thermoplastique commercialement disponible ; il est ainsi bio-sourcé, biodégradable dans certaines conditions et recyclable.[1,2] Le PLA représente une alternative prometteuse des polymères dérivés du pétrole dans un certain nombre d'applications, notamment dans les domaines biomédical, pharmaceutique et de l'emballage.[3–5] Les propriétés thermomécaniques du PLA dépendent cependant fortement de sa microstructure, c'est-à-dire de sa tacticité.[6,7] Alors que le PLA atactique est amorphe et présente une température de transition vitreuse (T_g) d'environ 50 °C, les PLAs hétérotactiques et isotactiques présentent des propriétés semi-cristallines, avec une température de fusion (T_f) comprise entre 130 et 180 °C et une meilleure résistance mécanique. De manière intéressante, les énantiomères *L*-PLA et *D*-PLA peuvent co-cristalliser lorsqu'ils sont mélangés dans un rapport molaire de 1 : 1, formant ainsi un stéréocomplexe présentant des valeurs de T_f encore plus élevées, allant jusqu'à 230 °C.[8] Le contrôle de la stéréochimie du PLA joue donc un rôle crucial, car il définit sa cristallinité et sa biodégradabilité, ainsi que l'application finale du matériau.[9]

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) stéréosélective du lactide racémique (*rac*-LA) est un exemple typique de synthèse de polymère stéréocontrôlée. Comme discuté dans le chapitre bibliographique, deux mécanismes distincts peuvent avoir lieu dans ce cas, à savoir le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (*Enantiomorphic Site Control mechanism* en anglais, ESC) et le mécanisme de contrôle de l'extrémité de la chaîne (*Chain End Control mechanism*, CEC).[10,11] Dans le premier cas, la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'incorporation du monomère suivant par résolution cinétique. Dans le mécanisme CEC, la chiralité du bout de la chaîne du PLA affecte la stéréochimie du monomère qui est ensuite incorporé. Dans ce dernier cas, le contrôle stéréochimique élevé résulte principalement d'un encombrement stérique à l'extrémité de la chaîne qui propage. La ROP stéréosélective du *rac*-LA fait principalement intervenir des complexes organométalliques comme catalyseurs, suivant un mécanisme de coordination-insertion. Comme catalyseurs organométalliques, on peut citer les complexes à base d'aluminium comportant des ligands de type salen, rapportés à l'origine par Spassky *et al.*[12] et repris ensuite par de nombreux autres groupes.[13–17]

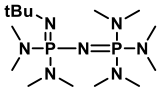
Bien qu'il soit possible d'obtenir un excellent stéréocontrôle, il existe cependant certaines limitations associées à l'utilisation de catalyseurs métalliques. Par exemple, leur stockage et parfois leur synthèse sont complexes en raison de leur sensibilité à l'air et/ou à l'eau, ce qui augmente le coût final du PLA obtenu. Enfin, les réactions ROP stéréosélectives nécessitent parfois des températures de

réaction très faibles (< -20 °C). Par conséquent, il s'avère nécessaire de développer des systèmes catalytiques qui pourraient, simultanément, présenter une activité élevée, une (stéréo)sélectivité dans des conditions douces, c'est-à-dire à température ambiante ou supérieure, une synthèse facile et une manipulation aisée. Les organocatalyseurs sont apparus comme des alternatives prometteuse aux catalyseurs organométalliques dans les réactions de ROP.[18] Jusqu'à présent, seules quelques études de réactions ROP stéréocontrôlées du *rac*-LA, employant des catalyseurs organiques chiraux ou achiraux, ont été rapportées (**Figure 2. 1**).[19–28] On peut citer, par exemple, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) (P_m[1] = 0,90 à -70 °C)[19] (**1, 2** ; **Figure 2. 1**), les phosphazènes comme la base P_2-*t*-Bu (**3**) (P_m = 0,95 à -75 °C)[20] ou la CTPB développée par Li *et al.* (**4**) (P_m = 0,93 à -75 °C)[21], les guanidines (**5**) (P_m = 0,89 à -75 °C)[22], les [2] rotaxanes (**6**) (P_m = 0,8 à 25 °C),[23] les thiourées (**7, 8**) (P_m = 0,89 et 0,86 à 25 °C respectivement), [24,25] les acides aminés (**9**) (P_m = 0,96 à 25 °C)[26], les acides phosphoriques dérivés du binaphtol (**10**) (P_m = 0,86 à 75 °C)[27] ou les squaramides (**11**) (P_m = 0,88 à 25 °C)[28]. Cependant, les catalyseurs organiques combinant stéréosélectivité et activité catalytique élevées dans des conditions douces font encore défaut.

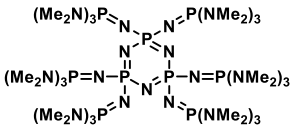
Catalyseurs organiques achiraux



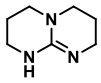
1 : R = H : P_m = 0,83 ; -70 °C[19]
2 : R = Ph : P_m = 0,90 ; -70 °C



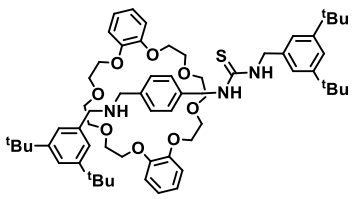
3 : P_m = 0,95 ; -75 °C[20]



4 : P_m = 0,93 ; -75 °C[21]

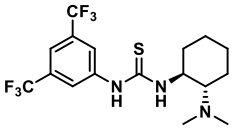


5 : P_m = 0,89 ; -75 °C[22]

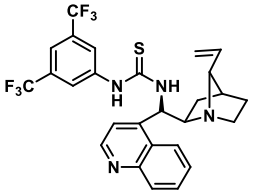


6 : P_m = 0,80 ; 25 °C[23]

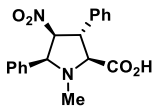
Catalyseurs organiques chiraux

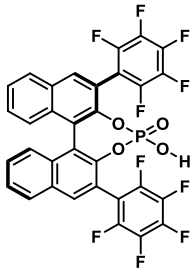


7 : P_m = 0,89 ; 25 °C[24]



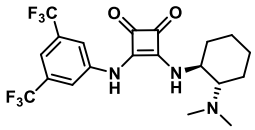
8 : P_m = 0,86 ; 25 °C[25]





9 : P_m = 0,96 ; 25 °C[26]

10 : P_m = 0,86 ; 75 °C[27]



11 : P_m = 0,88 ; 25 °C[28]

Figure 2. 1. Catalyseurs organiques utilisés dans la littérature pour la méthode ROP stéréosélective du *rac*-LA.

[1] Valeur caractérisant la probabilité de former une diade méso (isotactique), calculée à partir des spectres RMN ^{1}H découplés homonucléaire du PLA pur.

L'organocatalyse fondée sur l'établissement de liaisons hydrogène (liaisons H) pour l'activation du monomère et de l'amorceur représente une stratégie efficace et polyvalente pour la méthode ROP.[29] Très peu d'exemples de ROP stéréosélective utilisant cette méthodologie ont cependant été décrits. Par exemple, la β-isocupreidine rapportée par Chen *et al.* et la dibenzyl bispidine/thiourée rapportée par Dove *et al.*, sont des catalyseurs bifonctionnels efficaces pour polymériser le *rac*-LA de façon stéréocontrôlée par résolution cinétique, en produisant du PLLA isotactique (**Figure 2. 2**).[30,31]

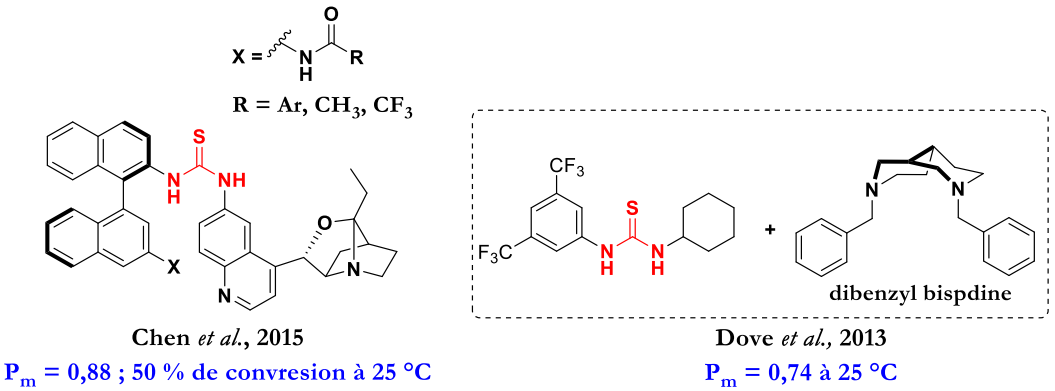


Figure 2. 2. Exemples d'organocatalyse fondée sur l'établissement de liaisons hydrogène pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[30,31]

Dans ce contexte, notre équipe au LCPO a montré que les énantiomères commerciaux (*R*,*R*) et (*S*,*S*) du catalyseur organique « dit de Takemoto », en l'occurrence à base de thiourée-amine chirale, peut favoriser une isosélectivité élevée de la ROP du *rac*-LA, en produisant du PLA partiellement isotactique (**Schéma 2. 1**).[24] Les études cinétiques correspondantes ont mis en évidence l'intervention concomitante des mécanismes CEC et ESC discutés précédemment. Malgré un excellent contrôle, ces réactions ROP ont toutefois montré une activité catalytique très faible, puisque la conversion totale des monomères n'est atteinte qu'après 238 heures de réaction.

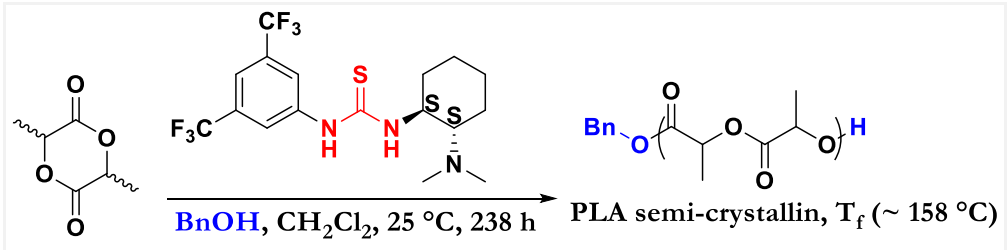


Schéma 2. 1. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysé par la thiourée de Takemoto (**TU1**).[24]

En 2016, Waymouth *et al.* ont établi que le traitement de (thio)urées avec une base forte génère des anions de type (thio)imidate. De tels systèmes binaires (non chiraux) conduisent à une activité catalytique sans précédent pour la polymérisation des esters cycliques, surmontant certaines des limitations associées à l'utilisation des (thio)urées seules.[32]

Nous avons ainsi envisagé que, en associant une thiourée chirale avec une base organique telle qu'une base phosphazène, les systèmes catalytiques résultants pourraient combiner à la fois une activité catalytique et une stéréosélectivité élevées (**Figure 2. 3**). Nous décrivons dans ce chapitre un système d'organocatalyse binaire chirale, consistant à associer un catalyseur à base d'une thiourée chirale avec une base organique forte de type phosphazène. Une telle combinaison permet d'atteindre une activité catalytique et une stéréosélectivité remarquablement élevées pour la ROP du *rac*-LA. Un ensemble de thiourées chirales, avec des substituants variées a été associé à plusieurs bases phosphazènes pour la polymérisation du *rac*-LA (**Figure 2. 3**). Les thiourées, (**TU2**, **3** et **4**), présentées sur la **Figure 2. 3** possèdent le même squelette de base que celui de la thiourée de Takemoto (**TU1**), avec toutefois des variations au niveau des substituants de la partie chirale. Une bis-thiourée chirale (**TU5**, **Figure 2. 3**) a été également associée aux bases phosphazène, afin d'étudier son effet sur la stéréosélectivité de la polymérisation du *rac*-LA.

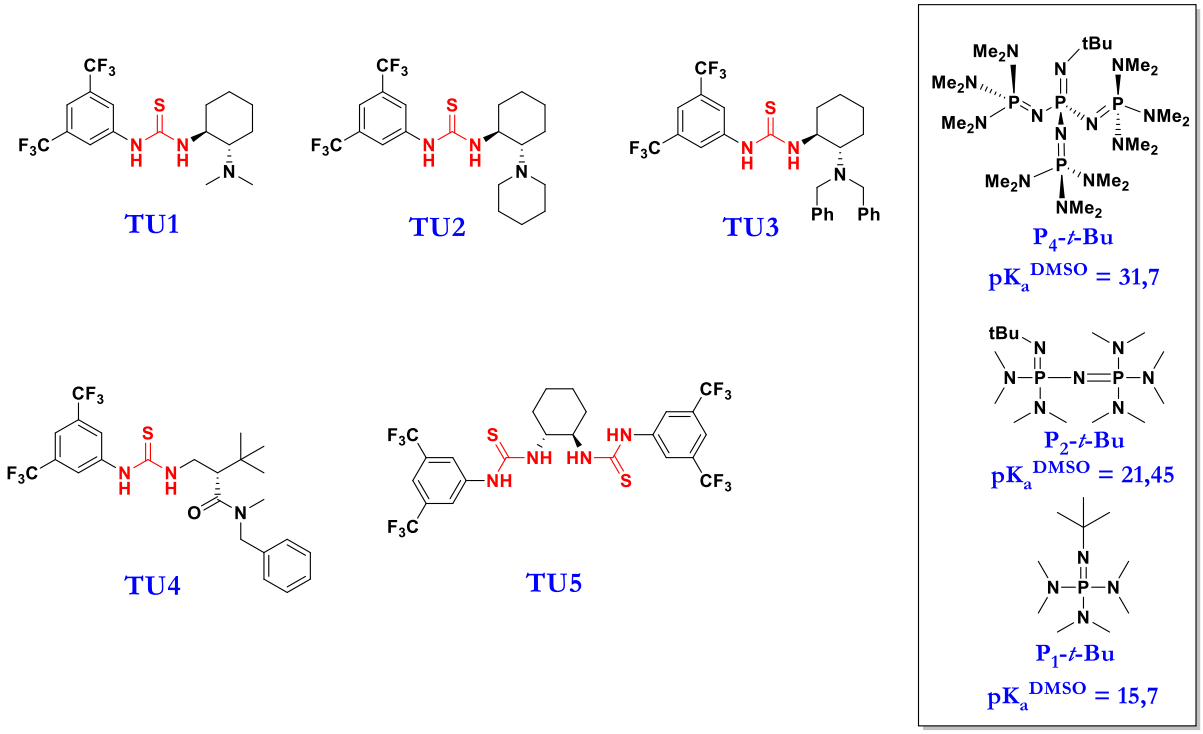


Figure 2. 3. Thiourées chirales et bases phosphazènes utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Partie A. Association de la thiourée chirale de Takemoto aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA

Dans la première partie de ce chapitre, la thiourée chirale dite de Takemoto (**TU1**) sera associé aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA (**Figure 2. 4**). Avant d'étudier ce système catalytique, nous décrirons d'abord l'utilisation des bases phosphazènes seules pour la polymérisation du *rac*-LA.

Catalyseurs organiques bifonctionnels et bi-composants utilisés dans cette partie du travail

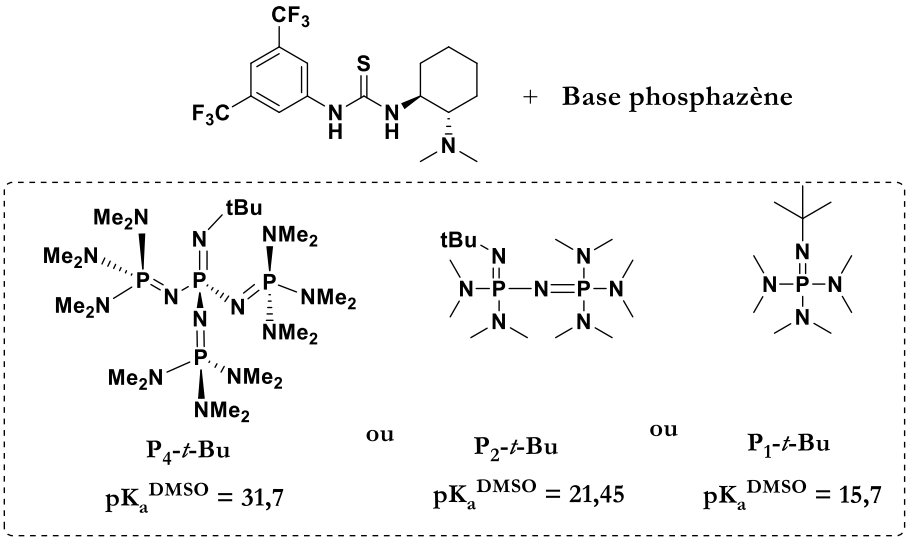


Figure 2. 4. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par le système binaire TU1/ base phosphazène.

I. ROP du *rac*-LA catalysée par les bases phosphazènes

Les bases phosphazènes ont été largement étudiées pour la (co)polymérisation de divers types de monomères, tels que les époxydes,[33] les cyclosiloxanes,[34] les lactames,[35] les dérivés de cyclopropane,[36] les esters cycliques,[37] les carbonates cycliques,[38] et les (méth)acrylates d'alkyle.[39]

Les phosphazènes sont des « super » bases de Brønsted non chargées et non nucléophiles. La première base phosphazène connue a été synthétisée au début des années 1970. Elle possède un atome de phosphore P(V) lié par un groupement imine et trois groupements amine (**Figure 2. 5**).[40]

Ces bases ont véritablement connu un essor en chimie avec les travaux de l'équipe de Schwesinger à la fin des années 1980.[41,42] Une méthodologie de synthèse générale a ensuite été développée pour

élaborer toute une série de bases phosphazènes, avec un nombre variable d'atomes de phosphores de topologies variées et de basicité ainsi différentiée (**Figure 2. 5**).

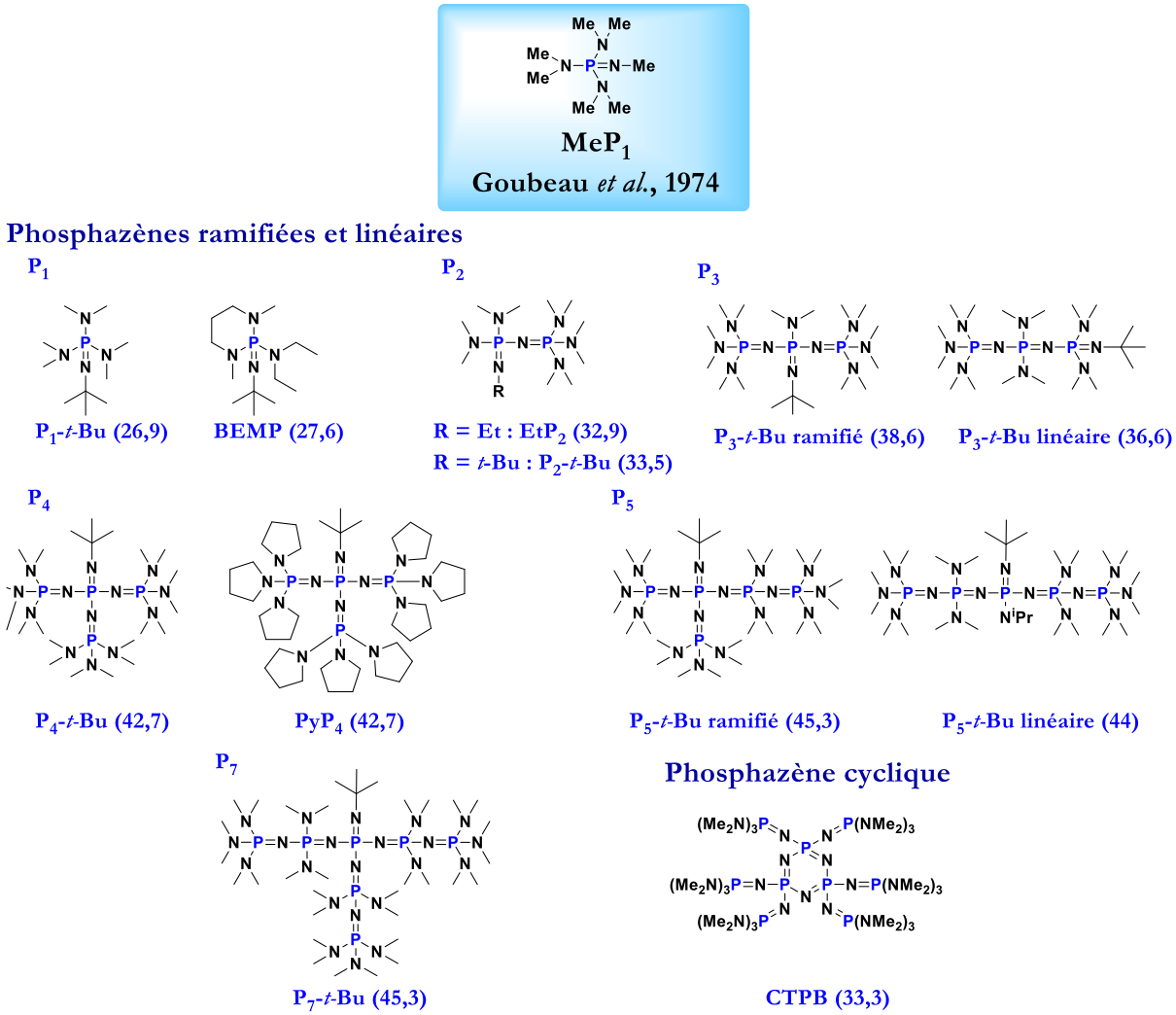


Figure 2. 5. La première base phosphazène rapportée, MeP_1 et les bases phosphazènes ramifiées, linéaires et cycliques utilisées dans la synthèse des polymères. Les valeurs de pKa dans l'acétonitrile (MeCN) sont indiquées entre parenthèses.

En raison de leur nature fortement basique (au sens de Brønsted) et non nucléophile, les phosphazènes peuvent transformer des composés protiques en amorceurs nucléophiles, par déprotonation ou simple activation. Les alcools,[43] thiols,[36]et amides[44] peuvent ainsi servir d'amorceurs de polymérisation en présence de phosphazène. L'efficacité catalytique des phosphazènes dépend évidemment de leur structure moléculaire et de leur basicité. Une basicité plus élevée conduit

généralement à des vitesses de polymérisation accrues, mais en même temps à des réactions secondaires pouvant nuire au contrôle de la polymérisation (des réactions de transfert de chaîne et transestérifications).[37,45]

Les phosphazènes montrant une basicité relativement faible, par exemple, BEMP, *tert*-butylimino-tris(diméthylamino)phosphorane, N'-tert-butyl-N,N,N',N',N",N"-hexaméthyl-phosphorimidic triamide (**P_1-*t*-Bu**) et 1-*tert*-butyl-2,2,4,4,4-pentakis(diméthylamino)-2λ^5,4λ^5-catenadi(phosphazène) (**P_2-*t*-Bu**), ont montré un grand potentiel en tant qu'organocatalyseurs pour la ROP des esters cycliques, incluant le *L*-LA, le *rac*-LA, la *δ*-VL et la *ε*-CL.[46,47] Cette voie organocatalytique de synthèse des polyesters permet d'accéder à des masses molaires prédictibles, à de faibles dispersités et à un bon contrôle des extrémités de chaînes. Cependant, les vitesses des réactions ROP avec ces bases phosphazènes relativement faibles, sont généralement lentes et nécessitent des heures voire, des jours pour atteindre des conversions élevées.[48]

Les phosphazènes ayant une basicité plus élevée, par exemple la base 1-*tert*-butyl-4,4,4-tris(diméthylamino)-2,2-bis[tris(diméthylamino)-phosphoranylidenamino]-2λ^5,4λ^5-catenadi-(phosphazène) (**P_4-*t*-Bu**), sont beaucoup plus réactives vis-à-vis de la ROP des esters cycliques, mais elles conduisent à des polymérisations moins contrôlées et à des dispersités plus larges, en raison des réactions secondaires de transestérification qui en découlent.[37] Le choix d'une phosphazène adaptée au monomère est donc d'une grande importance.

L'encombrement stérique de certaines bases phosphazènes est particulièrement intéressant car il peut restreindre la mobilité d'espèces chirales mises en jeu dans le processus de réaction, exerçant ainsi une forme de stéréocontrôle. L'absence de motifs chiraux dans la structure de base de la phosphazène suggère un mécanisme de contrôle de type CEC au cours de la ROP.

Dans les travaux de Wade *et al.,* comme discuté dans le chapitre bibliographique, la base phosphazène **P_2-*t*-Bu** a été sélectionnée comme catalyseur organique pour la ROP du lactide. Les polymérisations ont été effectuées en employant un alcool (BnOH) comme amorceur dans le toluène.[20] Le catalyseur **P_2-*t*-Bu** s'est ainsi avéré très efficace pour la ROP du lactide avec des vitesses de polymérisation rapides. L'objectif principal de l'étude a été d'évaluer la base **P_2-*t*-Bu** comme catalyseur pour la ROP stéréosélective du lactide. Les polymérisations avec des concentrations optimales en monomère et en catalyseur ont été effectuées dans une gamme de températures de 25 °C à -75 °C.[47] Ainsi, la ROP du *rac*-LA, avec un rapport monomère/amorceur/catalyseur de 100: 1: 1, $[M]_0$ = 0,08 mol/L, a été réalisée à température ambiante. Un PLA a été obtenu à 85 % de conversion en 3 minutes (M_n = 13300 g/mol, $Đ$ = 1,06). La même polymérisation à -75 °C a donné

un PLA en 180 minutes à plus de 99% de conversion (M_n = 27200 g/mol, $Đ$ = 1,11). Les spectres de RMN ^{1}H découplés homonucléaire de ces deux PLAs et des analyses statistiques de la distribution des stéréocentres dans les deux polymères, ont donné des valeurs de P_m très différentes : une valeur de P_m de 0,72 a été obtenu à température ambiante et une valeur de P_m de 0,95 à -75°C.[20]

Dans notre cas, la ROP du *rac*-LA a d'abord été étudiée dans le toluène en utilisant des bases phosphazènes avec des valeurs de pKa différentes, incluant **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu**, dans les conditions suivantes : [*rac*-LA]$_0$/ [BnOH]$_0$/ [Base]$_0$ = 200/ 1/ 1 (**Tableau 2. 1**).

Tableau 2. 1. ROP du *rac*-LA catalysée par les bases phosphazènes.[a]

Entrée	Catalyeur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4	200:1:1	5	96	27	26	2,01	0,56	-	46
2	P_2	200:1:1	30	92	26	27	1,34	0,69	-	55
3	P_1	200:1:1	240	>99	26	24	1,30	0,59	-	49

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans le toluène sec à 25°C avec [*rac*-LA]$_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.}$ = M_{LA} (144,13 g mol^{-1}) x ([LA]$_0$/[I]$_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[48] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire considérant les statistiques Bernoullien (pour un mécanisme CEC).[f] Déterminé par DSC.

Toutes les bases phosphazènes se sont révélées particulièrement actives en tant que telles dans ces conditions de polymérisation, en conduisant à des conversions du *rac*-LA de >90 %, en 5 minutes pour la base phosphazène la plus forte (**P_4-*t*-Bu**) et en 240 minutes pour la base la plus faible (**P_1-*t*-Bu**). Un assez bon contrôle de la dispersité ($Đ$), dans la gamme de 1,30 à 1,34 a également été observé. Cependant, la valeur de $Đ$ du PLA obtenu avec **P_4-*t*-Bu** s'est avérée bien plus large ($Đ$ = 2,01) par rapport aux autres phosphazènes (**Figure 2. 6**). Cet élargissement de la distribution des masses molaires peut être un indicateur de réactions de transestérification se produisant pendant la polymérisation, en raison de la forte basicité de **P_4-*t*-Bu**.

Les masses molaires des polymères obtenues par chromatographie par perméation de gel (SEC) ont montré des valeurs plus élevées que les valeurs théoriques, en raison de la différence de structure du PLA par rapport aux échantillons standards de polystyrène utilisés pour calibrer les colonnes de SEC. Duda, Penczek *et al.* ont alors suggéré que pour obtenir les valeurs correctes des PLAs, la valeur expérimentale obtenue par les chromatogrammes en utilisant des standards de polystyrène doit être

multipliée par un facteur de correction de 0,58 pour le PLA.[49] Ainsi, les valeurs de M_n obtenues après application de ce facteur de correction sont alors en bon accord avec les valeurs théoriques. Par exemple, le polymère synthétisé en utilisant P_2-*t*-Bu (**Tableau 2. 1**, **entrée 2**), a montré une valeur de M_{nSEC} de 27582 g.mol^{-1} proche de celle calculée (M_{nth} = 26627 g.mol^{-1}).

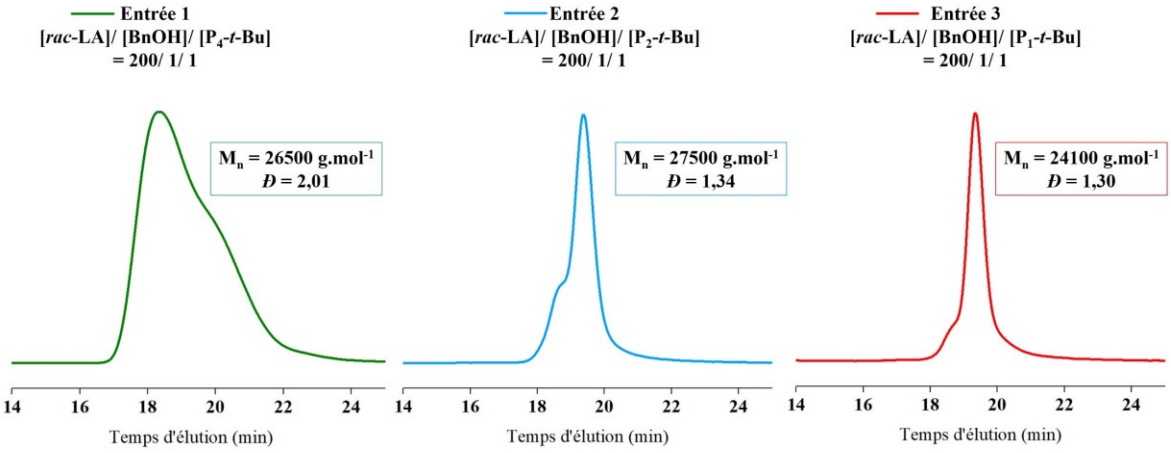


Figure 2. 6. Chromatogrammes (détecteur RI) des PLAs préparés et catalysés par la P_4-*t*-Bu (**vert**), la P_2-*t*-Bu (**bleu**) et la P_1-*t*-Bu (**rouge**).

I.I. Étude de la stéréosélectivité et caractérisation des PLAs par RMN et DSC

L'étude de la stéréosélectivité d'une réaction ROP impliquant le *rac*-LA est généralement réalisée par spectroscopies RMN ^{1}H découplées homonucléaire et par RMN ^{13}C quantitative.[50] Dans notre cas, ces analyses ont été réalisées avec l'instrument Bruker Advance à 400 MHz à température ambiante, dans le chloroforme ($CDCl_3$). L'impulsion de découplage a été focalisée dans la région des protons méthyles, à environ 1,6 ppm, pour la séparation des cinq signaux correspondant à la tétrade dans la région du groupement méthine (δ = 5,00-5,20 ppm).[51–54] Dans les cas où cinq pics sont observés, les intégrations de ces pics sont en corrélation avec les probabilités des séquences de tétrade possibles, telles que prédites par les statistiques Bernoullienne ou non-Bernoullienne.[55] Les statistiques Bernoulliennes sont généralement appliquées sur la base du mécanisme de contrôle de type CEC et celles non-Bernoulliennes au mécanisme de contrôle de type ESC (**Tableau 2. 2**).[55]

Tableau 2. 2. Probabilités de tétrade des mécanismes ESC et CEC basées sur des statistiques non-Bernoullien et Bernoullien.[55]

tétrades	Probabilité de l'ESC (non-Bernoullienne)	Probabilité du CEC (Bernoullienne)
mmm	$[P_m^2+(1-P_m)^2+P_m^3+(1-P_m)^3]/2$	$P_m^2+0{,}5\ P_mP_r$
mmr	$[P_m^2(1-P_m)+P_m(1-P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_mP_r$
rmm	$[P_m^2(1-P_m)+P_m(1-P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_mP_r$
rmr	$[P_m^2(1-P_m)+P_m(1-P_m)^2]/2$	$0{,}5\ P_r^2$
mrm	$[P_m(1-P_m)]$	$0{,}5\ (P_m^2+P_mP_r)$

Pour une valeur de P_m comprise entre 0 et 0,5, la polymérisation génère des enchaînements hétérotactiques, tandis que pour une valeur de P_m comprise entre 0,5 et 1, la réaction intègre des enchaînements isotactiques. Comme mentionné au chapitre 1, ces paramètres peuvent être directement calculés à partir des spectres RMN ^{1}H découplés homonucléaire et déconvolués. Pour la réaction ROP du *rac*- et du *méso*-lactide, conduisant à un polylactide de P_r ou P_m = 0,50, on qualifiera le polymère d'atactique. Dans le cas de la ROP du *rac*-lactide conduisant à un PLA de P_r = 1,00 (P_m = 0,00) ou de P_m = 1,00 (P_r = 0,00), les PLAs sont 100 % hétérotactiques et isotactiques, respectivement. Dans le cas de la ROP du *méso*-lactide conduisant à un PLA de P_r = 1,00 (P_m = 0,00) ou P_m = 1,00 (P_r = 0,00), on parle, respectivement, de PLAs syndiotactiques et hétérotactiques.[17,56]

Des exemples de spectres expérimentaux de RMN ^{1}H découplés homonucléaire d'un PLA atactique et d'un PLA isotactique sont présentés ci-dessous (**Figure 2. 7**).

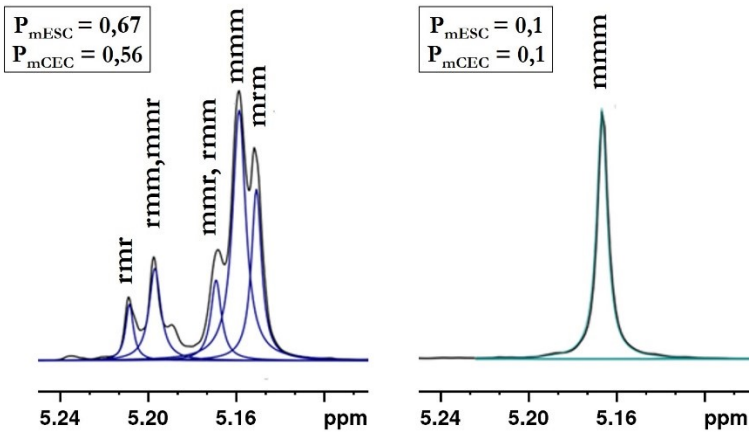


Figure 2. 7. Exemples de spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplés homonucléaire de la région méthine d'un PLA atactique (**gauche**) et un PLA complètement isotactique (**droite**).[57]

La spectroscopie RMN ^{13}C quantitative fournit également un découplage pour l'atome de carbone lié au proton du groupement méthine. Les intensités des rapports des tétrades sont calculées à partir de deux distributions de pics déconvolués (δ = 68,4 - 69,6 ppm). Les spectres RMN du ^{13}C déconvolués associés aux PLAs atactiques et isotactiques sont présentés ci-dessous (**Figure 2. 8**).

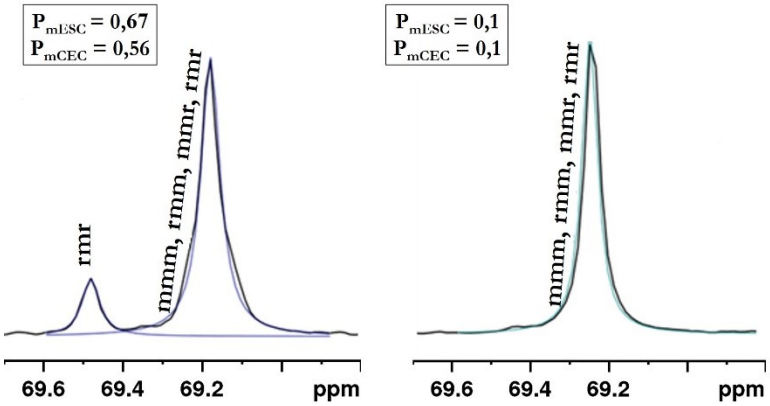


Figure 2. 8. Spectres de RMN ^{13}C quantitatifs déconvolués (400 MHz, $CDCl_3$) d'un PLA atactique (**à gauche**) et un PLA parfaitement isotactique (**à droite**).[57]

Les spectres de RMN ^{1}H découplés homonucléaire de la région des protons méthines des PLAs obtenus à température ambiante avec les bases phosphazènes, **P_4-*t*-Bu** (P_m = 0,56, **Tableau 2. 1**, **entrée 1**) et **P_1-*t*-Bu** (P_m = 0,59, **Tableau 2. 1**, **entrée 3**) montrent cinq pics distincts. Ceux-ci correspondent aux tétrades mrm, mmm, mmr/rmm, rmm/mmr, rmr, indiquant la formation de polymères atactiques, c'est-à-dire avec une distribution aléatoire des stéréoséquences (*R*,*R*) et (*S*,*S*) dans la chaîne principale du polymère (**Figure 2. 7**). Par ailleurs les rapports de mésotacticité du polymère obtenu avec la base **P_2-*t*-Bu**, également à température ambiante, sont légèrement supérieurs à ceux obtenus avec **P_4-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu** (P_{mESC} = 0,72, **Tableau 2. 1**, **entrée 2** ; **Figure 2. 9**).

Les réactions secondaires telles que les transestérifications entravent généralement le contrôle de la polymérisation. Ceci pourrait expliquer le meilleur stéréocontrôle obtenu avec la base **P_2-*t*-Bu**. On démontre ainsi, avec ces expériences préliminaires, que l'encombrement stérique des bases phosphazènes n'est pas le seul facteur à prendre en compte pour un contrôle stéréosélectif de la polymérisation du *rac*-LA.

Afin d'avoir un aperçu des propriétés physiques des PLAs obtenus à partir des bases phosphazènes, des analyses DSC ont été réalisées. Les données thermiques ont été obtenues après le

premier cycle de chauffage à 10 °C/ minute. Celles-ci ont confirmé le caractère atactique et amorphe des PLAs obtenus, avec des températures de transition vitreuse (T_g) d'environ 45 °C. (**Figure 2. 9**). Cependant, une température de transition vitreuse plus élevée (T_g = 55,5 °C ; **Tableau 2. 1, entrée 2**) a été observée pour le PLA produit avec P_2-*t*-Bu (**Figure 2. 9**). Ceci pourrait refléter l'occurrence d'un certain degré de stéréocontrôle sur les propriétés thermomécaniques du PLA final.

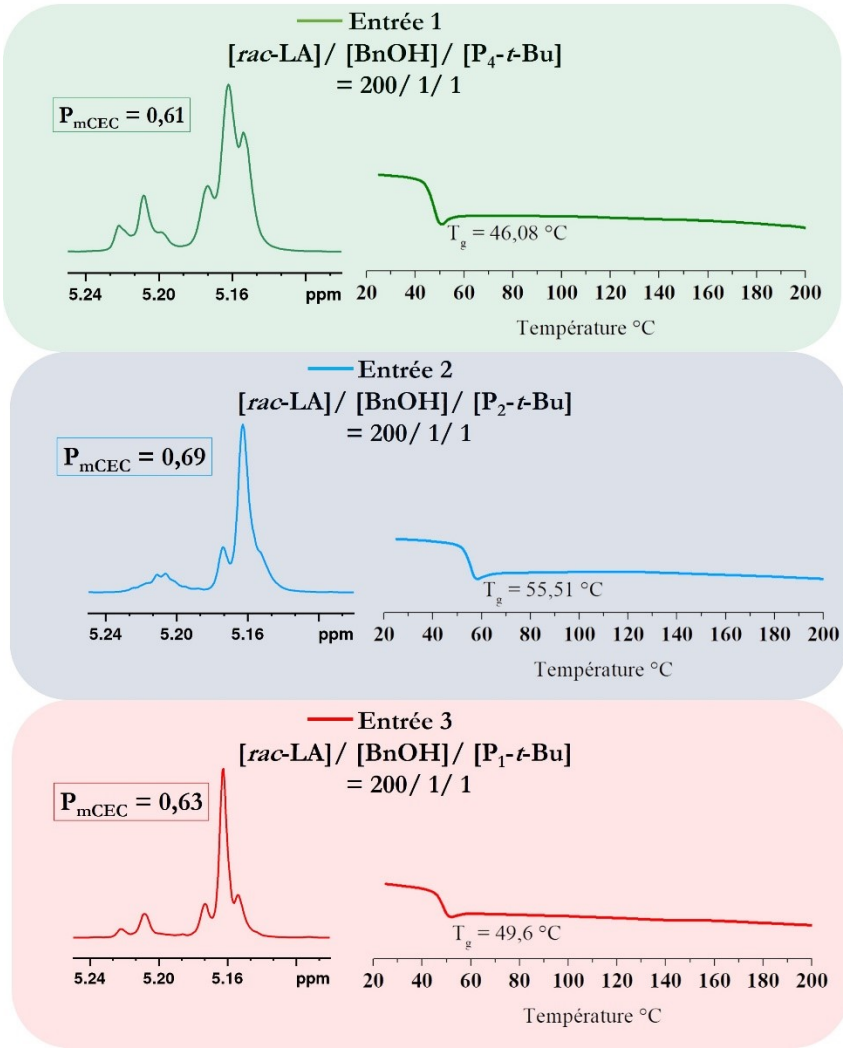


Figure 2. 9. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplés homonucléaire de la région des protons méthine et thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs catalysés par P_4-*t*-Bu (**en vert**), P_2-*t*-Bu (**en bleu**) et P_1-*t*-Bu (**en rouge**) dans le toluène à température ambiante.

La réaction ROP du *rac*-LA en présence de P_2-*t*-Bu opère *via* un mécanisme d'activation de l'alcool.[46] Un contrôle de l'extrémité de la chaîne suivant un mécanisme générant des stéréoerreurs pourrait expliquer la formation d'un PLA sensiblement isotactique (**Schéma 2. 2**). Au début de la

réaction, P_2-*t*-Bu étant un catalyseur non chiral et encombrant, le *D*-LA et le *L*-LA sont probablement activés de manière identique pour la première insertion (**Schéma 2. 2**). Ensuite, l'attaque stéréosélective par l'alcoolate terminal du dernier monomère inséré peut conduire à un enchaînement isotactique.

L'encombrement stérique procuré par P_2-*t*-Bu influence probablement le processus d'insertion autour du site catalytique, en augmentant la stéréosélectivité (**Schéma 2. 2**). Cet effet est d'autant plus prononcé à basse température et que la mobilité de la molécule est réduite, comme observé dans les travaux de Wade *et al.*[20] La propagation préférentielle de l'énantiomère *L*-LA est similaire à la propagation préférentielle du *D*-LA. Au cours de la polymérisation, des erreurs peuvent se produire : une chaîne polymère individuelle peut ainsi ouvrir l'énantiomère opposé (**Schéma 2. 2**).[10] La croissance suivante de la chaîne est dès lors contrôlée par le dernier monomère inséré, ce qui se traduit par la formation d'une microstructure particulière contenant des séquences consécutives de blocs de configuration R et S (**Schéma 2. 2**).

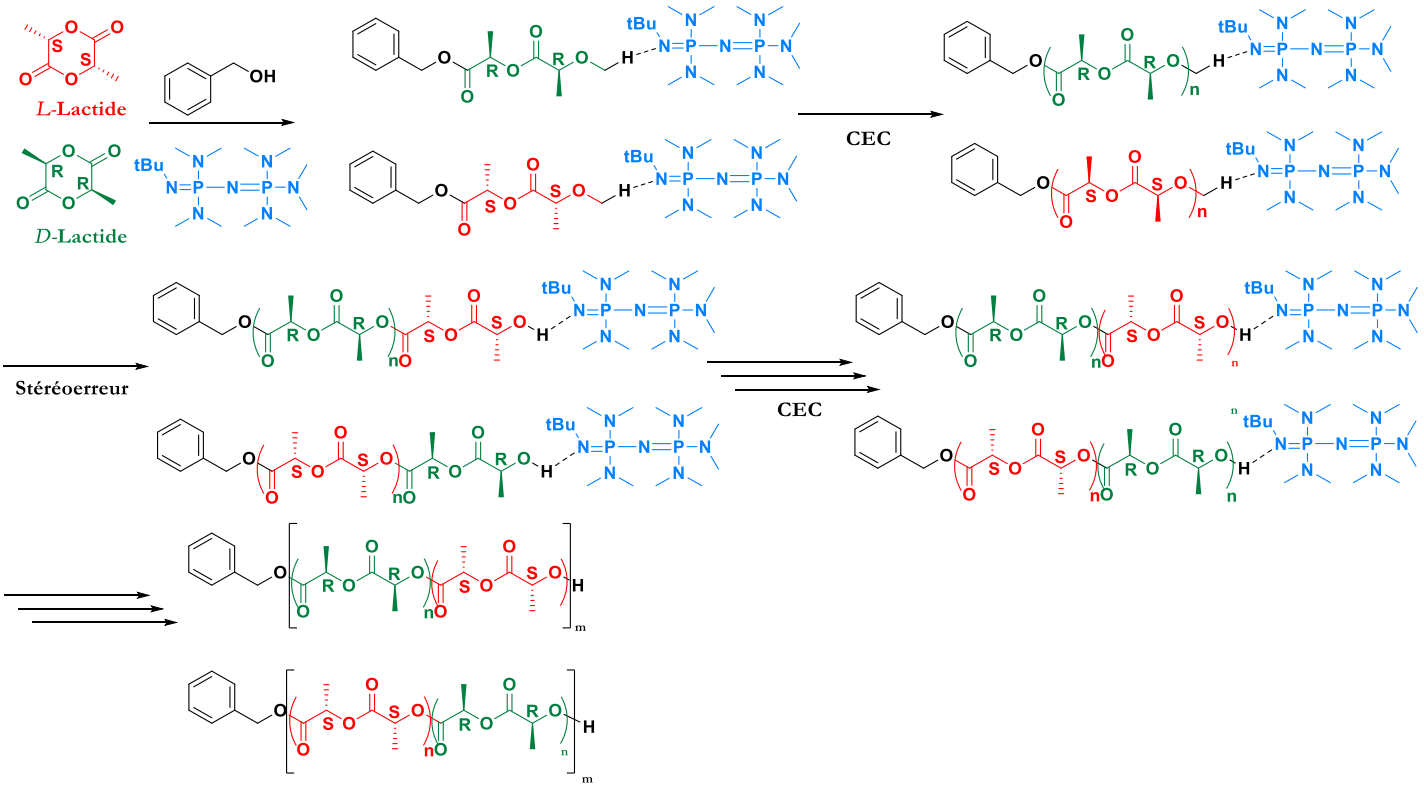


Schéma 2. 2. Mécanisme proposé pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA avec le catalyseur P_2-*t*-Bu utilisé seul.

II. ROP du *rac*-LA catalysée par le système binaire phosphazène/thiourée chirale dite de Takemoto

Pour optimiser à la fois les performances catalytiques et le gain en stéréosélectivité, le catalyseur organique chiral disponible dans le commerce à base d'amino-thiourée (**TU1**), développé par Takemoto *et al.*[58] pour l'activation simultanée d'un nitro-oléfine et d'un nucléophile dans le cas des réactions de Michael, a été associé à différentes bases phosphazènes. Des ratios **TU1**/ base phosphazène allant de 1/1 à 4/1 ont été utilisés dans notre étude. Les réactions ROP ont été réalisées en ajoutant d'abord la base phosphazène, la thiourée **TU1**, puis l'alcool benzylique (BnOH) et enfin la solution du *rac*-LA à température ambiante, en utilisant le DCM, le THF ou le toluène comme solvant.

II.1. Analyses RMN et SEC des PLAs synthétisés

Les polymérisations ont été effectuées dans une solution de toluène à 25 °C avec un rapport monomère/amorceur de 200 en utilisant l'alcool benzylique (BnOH) comme amorceur. La réaction ROP du *rac*-LA a été étudiée, en utilisant le système catalytique binaire **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** ou **P_1-*t*-Bu**/ **TU1**, dans le toluène, à température ambiante ([*rac*-LA]$_0$/ [BnOH]$_0$/ [base phosphazène]$_0$/ [**TU1**]$_0$ = 200/ 1/ 1/ 1). Le milieu de la réaction (après conversion complète du monomère) a été précipité dans du méthanol froid et le solide blanc obtenu a été filtré et séché sous vide. Le PLA a été analysé par RMN ^{1}H (**Figure 2. 10**).

Les signaux à 1,57 ppm et 5,16 ppm sont attribués aux protons méthyle de la chaîne principale (a) et aux protons méthine (b), respectivement. Les bouts de chaînes du polymères sont mis en évidence par les signaux du groupement hydroxyle CH(CH_3)OH à 4,36 ppm (quadruplet) pour le proton (c) et à 1,40 ppm (doublet) pour le proton (d). On note également la présence des signaux à 7,28 ppm des protons benzyle issus de l'amorceur BnOH (e), confirmant ainsi que le groupement benzylate est bien présent à l'extrémité de la chaîne, c'est-à-dire que BnOH a bien agi comme l'amorceur de la réaction ROP du *rac*-LA.

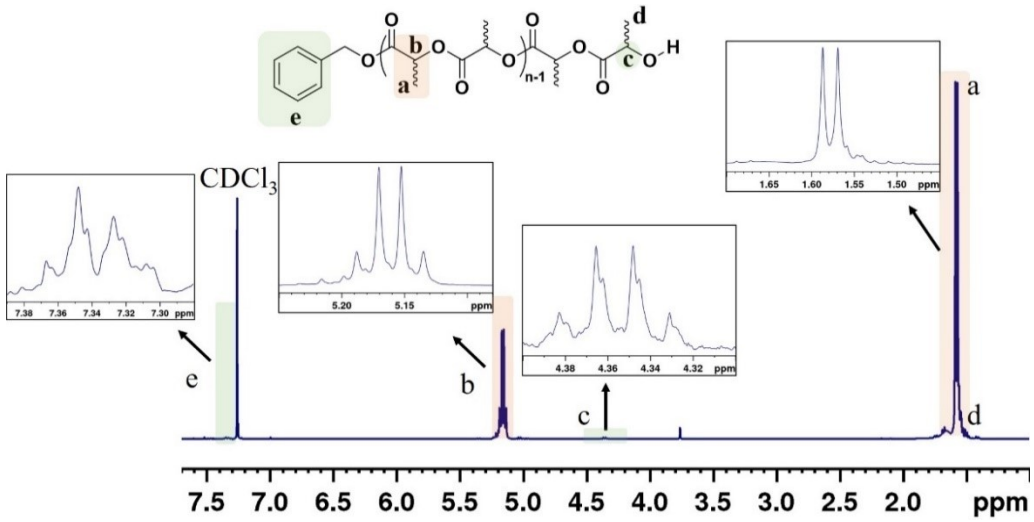


Figure 2. 10. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) du PLA pur préparé avec TU1/ P_1-*t*-Bu à 25 °C.

Combinés à la thiourée **TU1**, nos résultats indiquent sans ambiguïté que les bases phosphazènes **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu** ont permis de bien mieux contrôler les réactions ROP du *rac*-LA que par rapport aux réactions sans **TU1** (**Tableau 2. 3**).

Tableau 2. 3. ROP du *rac*-LA utilisant le système binaire phosphazène/ TU1.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4/TU1	200:(1/1):1	60	≥99	28	25	1,20	0.85	145	52
2	P_4/TU1	200:(1/2):1	60	≥99	28	27	1,17	0.85	160	53
3	P_4/TU1	200:(1/3):1	60	≥99	28	26	1,17	0.86	160	50
4	P_2/TU1	200:(1/1):1	240	≥99	28	26	1,16	0.87	160	58
5	P_2/TU1	200:(1/2):1	240	≥99	28	25	1,05	0.87	163	57
6	P_2/TU1	200:(1/3):1	240	≥99	28	25	1,04	0.88	168	58
7	P_2/TU1	200:(1/4):1	240	≥99	28	29	1,06	0.89	167	56
8	P_1/TU1	200:(1/1):1	480	90	26	24	1,05	0.91	178	56
9	P_1/TU1	200:(1/2):1	480	92	26	23	1,04	0.93	185	58
10	P_1/TU1	200:(1/3):1	480	94	27	24	1,03	0.93	185	59
11	P_1/TU1	200:(1/4):1	480	89	25	23	1,08	0.96	187	63

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans le toluène sec à 25°C avec [*rac*-LA]$_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

L'association de **P$_1$-*t*-Bu** avec **TU1** a ainsi permis de catalyser la ROP du *rac*-LA avec une conversion de 90 % en 8 h, produisant un PLA avec une dispersité étroite de 1,05 (**Tableau 2. 3, entrée 8**). Lorsque la polymérisation est étendue à 24 h, la valeur de *Đ* augmente légèrement pour atteindre 1,20. D'autre part, la conversion obtenue en utilisant le système P$_2$-*t*-Bu/ **TU1** pour la ROP du *rac*-LA atteint 99,3 % en 4 h, et la valeur de la *Đ* obtenue reste faible (*Đ* = 1,16, **Tableau 2. 3, entrée 4**). Enfin, le système binaire P$_4$-*t*-Bu/ **TU1** a permis de catalyser la ROP du *rac*-LA avec une conversion de 99,6 % en seulement 1h, conduisant à une dispersité de 1,20 du PLA correspondant. Par comparaison avec les données concernant la ROP du *rac*-LA catalysée par P$_4$-*t*-Bu seule (*Đ* = 2,1, **Tableau 2. 1, entrée 1**), on peut donc noter une diminution significative de la valeur de la dispersité.

Nous avons constaté que, pour une thiourée donnée (**TU1**), une base plus forte comme la P$_4$-*t*-Bu conduit à une vitesse de polymérisation bien plus rapide. Pour une « superbase » donnée, la thiourée **TU1** permet d'améliorer de manière significative le contrôle sur la ROP, en minimisant les réactions de transestérification, mais en diminuant cependant les vitesses de polymérisation par rapport à l'utilisant des bases phosphazènes seules.

L'évolution des masses molaires moyennes en nombre (M_n) obtenues par SEC (valeurs obtenues après le facteur de correction de Mark-Houwink de 0,58) en fonction de la conversion du *rac*-LA catalysée par P$_2$-*t*-Bu/ **TU1** et P$_1$-*t*-Bu/ **TU1** est présenté sur les **Figure 2. 11** et **12**, respectivement. Pour les deux systèmes catalytiques, les valeurs de M_n déterminés par SEC augmentent linéairement avec la conversion du monomère, témoignant de l'absence de réactions de transfert. Une corrélation linéaire entre $Ln[M]_0/[M]$ et le temps de réaction a également été observée confirmant le caractère "vivant" de cette polymérisation, c'est-à-dire en l'absence de réactions irréversibles de terminaison et de transfert. Nous reviendrons plus en détail sur cette étude cinétique dans la partie II.8.

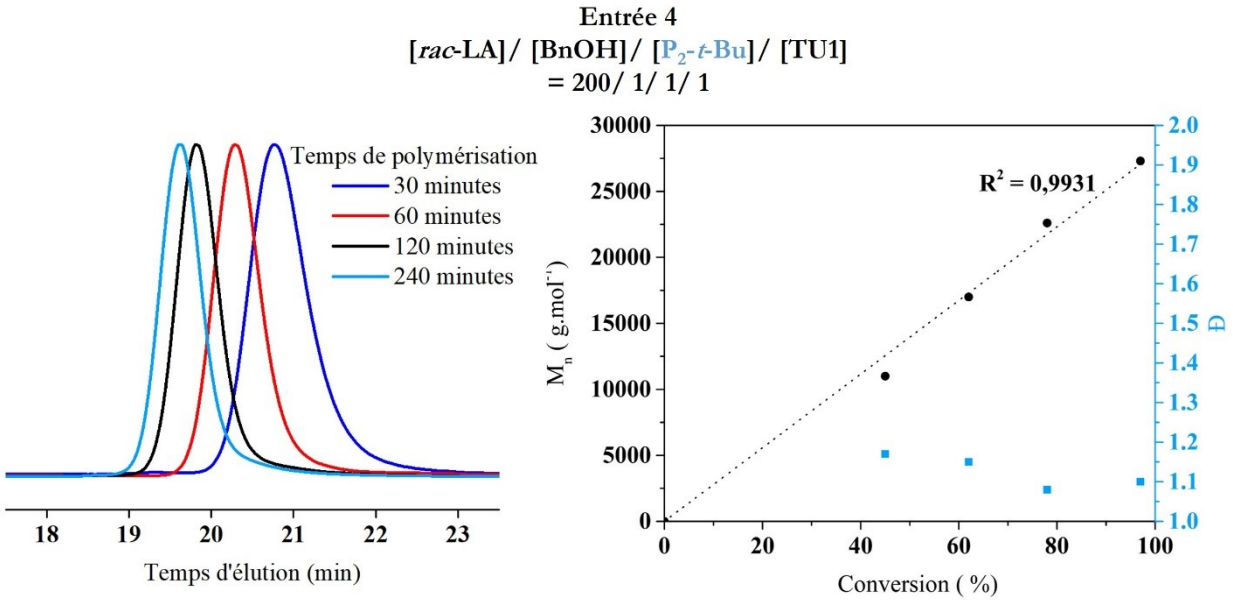


Figure 2. 11. Chromatogrammes des PLAs à différentes conversions préparés avec le système catalytique **P_2-*t*-Bu/TU1** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en fonction de la conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/TU1** (**à droite**) ; **Tableau 2. 3, entrée 4**.

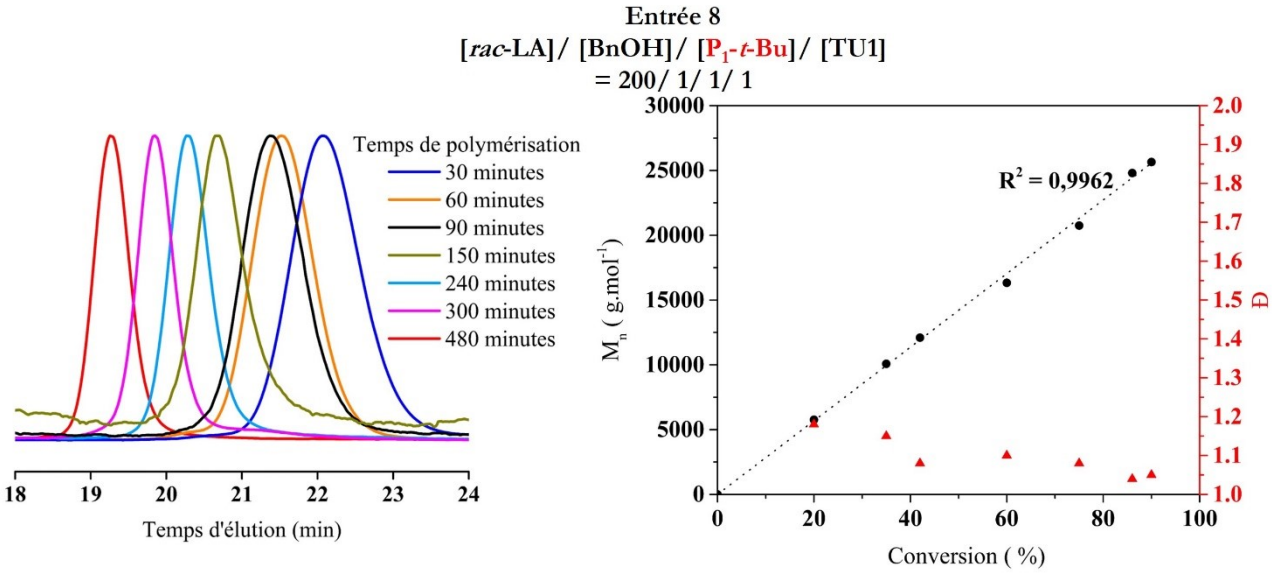


Figure 2. 12. Chromatogrammes des PLAs à différentes conversions préparés avec le système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en fonction de la conversion pour la polymérisation du rac-lactide en présence du **P_1-t Bu/ TU1** (**à droite**) ; **Tableau 2. 3, entrée 8**.

II.2. Analyse MALDI-TOF des PLAs

Un polyactide produit avec le système catalytique P$_2$-*t*-Bu/ **TU1**, avec un rapport monomère/amorceur égal à 100 dans le toluène à 25 °C, a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-TOF (**Figure 2. 13. A**). La différence de masse de Δm/z = 144 Da relevée entre les pics correspond bien à la masse molaire attendue pour une unité répetitive lactide [C(O)CH(Me)C(O)CH(Me)]. La différence de masse de 72 Da [C(O)CH(Me)], bien que minoritaire, indique l'occurrence de réactions transestérification se produisant pendant la polymérisation (**Schéma 2. 3**).

Le spectre de masse MALDI-ToF d'un polylactide produit dans les mêmes conditions avec le système catalytique **P$_1$-*t*-Bu/ TU1** est montré sur la **Figure 2. 13. B**. Une différence de masse Δm/z de 144 Da a été relevée entre les pics et confirme la formation d'un α-benzyloxy,ω-hydroxy PLA (cationisé avec du sodium). À nouveau, des pics avec une différence de masse Δm/z de 72 Da sont également observés, rendant compte de l'occurrence de réactions secondaire de transestérification intermoléculaire pendant la polymérisation (**Schéma 2. 3**). Cela peut être expliqué par la durée de la polymérisation qui est beaucoup plus longue avec le système catalytique (**P$_1$-*t*-Bu/ TU1**), 8 h pour le **P$_1$-*t*-Bu/ TU1** contre 4 h pour le **P$_2$-*t*-Bu/ TU1** (**Tableau 2. 3, entrée 4** et **8**).

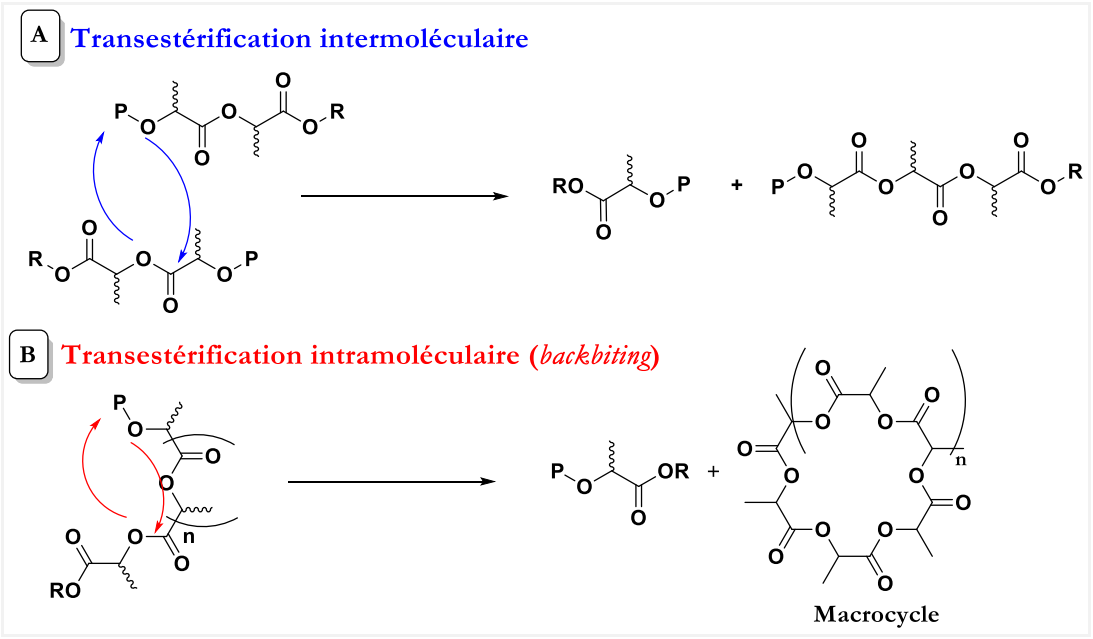


Schéma 2. 3. Réactions secondaires de transestérification possibles au cours de la polymérisation par ouverture de cycle.

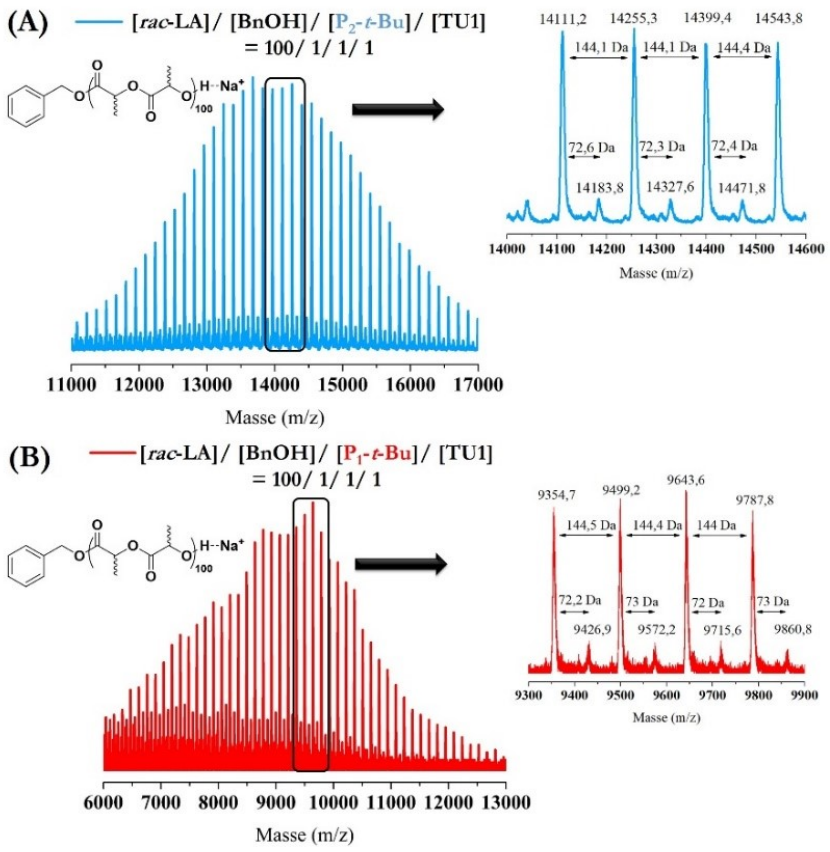


Figure 2. 13. Spectres de masse MALDI-TOF (**A**) d'un PLA préparé avec le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU1** et (**B**) d'un PLA PLA préparé avec le système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** à température ambiante dans le toluène ; l'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.

II.3. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN

La spectroscopie RMN ^{1}H découplée homonucléaire des composés obtenus avec les systèmes catalytiques [phosphazène]/ [TU1] = 1/ 1, a révélé la formation de PLAs hautement isotactiques, avec des valeurs de P_m comprises entre 0,87 et 0,91 (**Tableau 2. 3, entrée 1, 4 et 8** ; **Figure 2. 15**). Il est intéressant de noter que la base P_1-*t*-Bu, moins encombrée et plus faible que P_2-*t*-Bu et caractérisée par une valeur de pKa plus proche de celle de TU1 (pKa = 15,7 et 13,7 respectivement, dans le DMSO),[59,60] a conduit à une stéréosélectivité extrêmement élevée (P_m = 0,91 ; **Tableau 2.3**, **entrée 8** ; **Figure 2. 15**).

Comme le suggère l'étude par RMN décrite en fin de cette partie du chapitre (**Figure 2. 19-20**), une base phosphazène plus faible (P_1-*t*-Bu) favorise le stéréocontrôle, probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des liaisons hydrogène (P_m = 0,91 ; **Figure 2. 14**), tandis qu'une base

phosphazène plus forte, P_2-*t*-Bu, permettrait une polymérisation plus rapide, mais au détriment du stéréocontrôle puisque celui-ci est moindre, *via* la génération *in situ* d'une paire d'ions thioimidate de phosphazénium (P_m = 0,87 ; **Figure 2. 14**).

L'augmentation du rapport de **TU1**/ phosphazène, de 0 à 4, a permis d'améliorer le stéréocontrôle de manière significative. Ainsi, en ajoutant 4 équivalents de **TU1** par rapport à **P_2-*t*-Bu**, un PLA avec une valeur de P_m de 0,89 peut être produit (**Tableau 2. 3, entrée 7**) contre 0,87 en utilisant 1 seul équivalent de **TU1** (**Tableau 2. 3, entrée 4** ; **Figure 2. 16. A**).

D'autre part, l'utilisation de 4 équivalents de TU1 par rapport à P_1-*t*-Bu a permis l'obtention d'un PLA hautement isotactique et cristallin avec une valeur de P_m de 0,96, tandis qu'un PLA entièrement amorphe et atactique a été obtenu en présence de P_1-*t*-Bu seule (**Tableau 2. 3, entrée 11** ; **Figure 2. 16. B**). Ce résultat est donc comparable aux valeurs que l'on peut atteindre avec certains systèmes catalytiques organométalliques.[61,62] Enfin, notons que l'utilisation d'un excès de TU1 n'a montré aucun effet sur la conversion des monomères dans la gamme de concentration examinée.

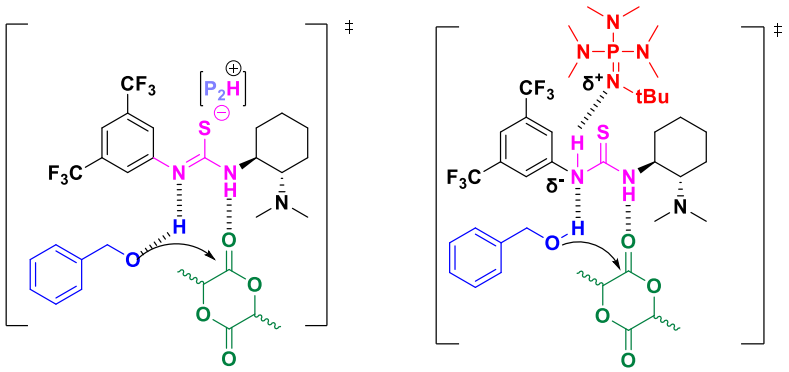


Figure 2. 14. Mécanismes d'activation plausibles selon la nature de la base phosphazène : mécanisme associatif **à droite** en présence de la base phosphazène la plus faible (**P_1-*t*-Bu**) et mécanisme ionique **à gauche** en présence de la base phosphazène la plus forte (**P_2-*t*-Bu**).

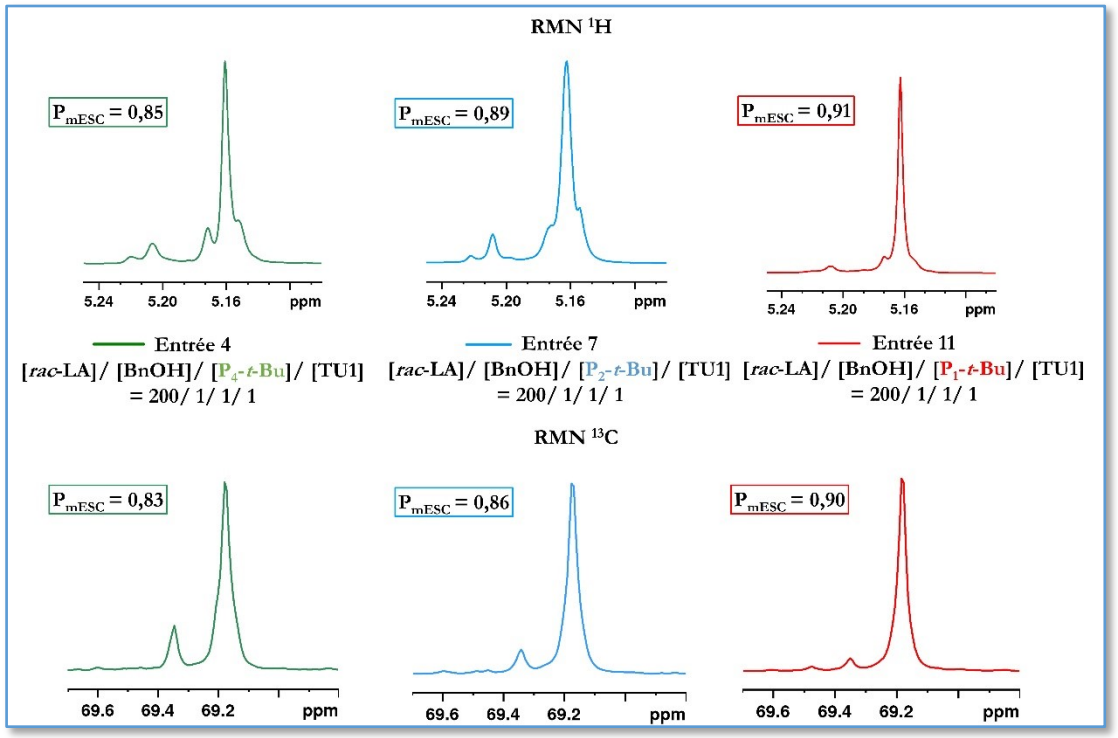


Figure 2. 15. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine (**haut**) et spectres RMN ^{13}C quantitatifs (**bas**) des PLAs catalysés par le système binaire **P_4-*t*-Bu/ TU1** (**vert**), **P_2-*t*-Bu/ TU1** (**bleu**) et **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**rouge**) dans le toluène à température ambiante.

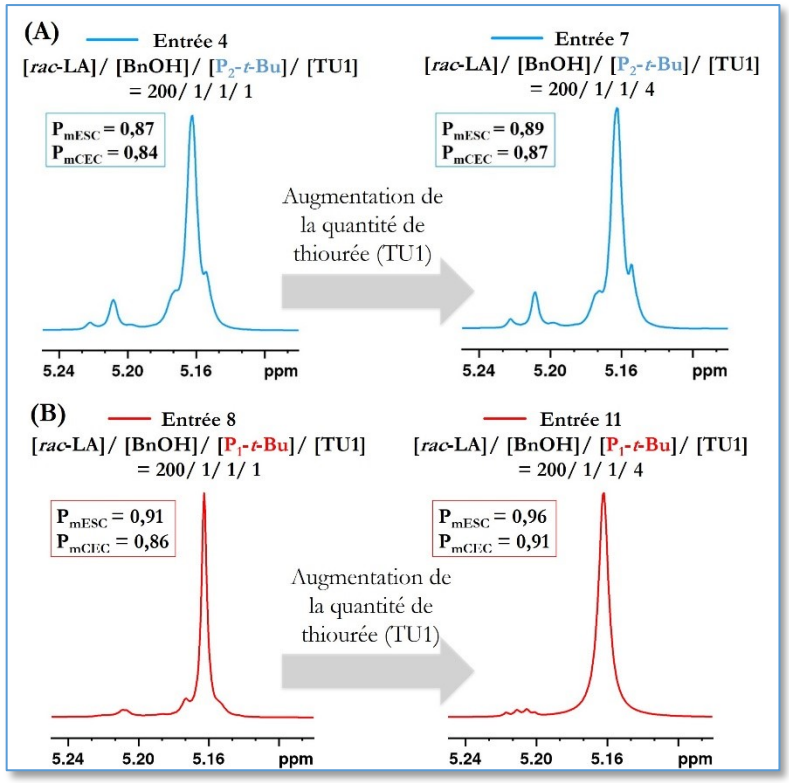


Figure 2. 16. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par (**A**) le système binaire **[P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1** (**gauche ; Tableau 2. 3, entrée 4**) et **[P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**droite ; Tableau 2. 3, entrée 7**) et par (**B**) le système binaire **[P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1** (**gauche** ; **Tableau 2. 3, entrée 8**) et **[P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**droite** ; **Tableau 2. 3, entrée 11**) dans le toluène à température ambiante.

II.4. Caractérisation par DSC des PLAs obtenus à partir du système phosphazène/ TU1

Les propriétés thermiques des PLAs dérivés du système catalytique phosphazène/ **TU1** ont été étudiées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) en utilisant l'instrument DSC Q100 RCS TA. Tous les échantillons ont d'abord été chauffés jusqu'à 220 °C à une vitesse de 10 °C/min, puis maintenus à cette température pendant 10 minutes et refroidis à -30 °C à la même vitesse de 10 °C/min. Le même cycle de chauffage a ainsi été répété. Les données thermiques fournies ci-après ont été obtenues à partir du premier cycle de chauffage.

Ces analyses ont confirmé la formation de PLAs semi-cristallins à partir du système binaire constitué de la thiourée TU1 chirale et des bases phosphazènes, P_2-*t*-Bu et P_1-*t*-Bu, avec une température de fusion définie (T_f) entre 160 et 187 °C. Dans le cas de la base phosphazène la plus forte, P_4-*t*-Bu, combinée à la thiourée chirale de Takemoto, des PLAs semi-cristallins ont été obtenus avec une valeur de T_g de 54-55 °C et une valeur de T_f de 145 °C. (**Tableau 2. 3, entrée 1-3** ; **Figure 2. 17**). Toutes ces données incluant la température de la transition vitreuse ainsi que la température de fusion (T_g, T_f), sont reportées dans le **Tableau 2. 3**. Des thermogrammes sélectionnés sont présentés sur la **Figure 2. 17**.

Des températures de fusion plus élevées ont été obtenues pour les PLAs avec **P_1-*t*-Bu/ TU1** (T_f = 178 °C) par rapport à ceux issus de **P_2-*t*-Bu/ TU1** (T_f = 160 °C), ce qui est cohérent avec les degrés de stéréosélectivité plus élevées obtenus avec **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**Tableau 2. 3, entrée 4 et 8** ; **Figure 2. 17**). La température de fusion du PLA produit à partir du **P_2-*t*-Bu/ TU1** a été légèrement améliorée en ajoutant 4 équivalents de thiourée (T_f = 166 °C contre 160 °C avec un seul équivalent) (**Tableau 2. 3, entrée 4** et **7** ; **Figure 2. 17**).

De manière plus précise, le PLA présentant le plus haut degré de stéréosélectivité, obtenu à partir du système catalytique [**P_1-*t*-Bu**]/ [**TU1**] = 1/ 4, présente une valeur de T_f de 187 °C, ce qui correspond à la valeur la plus élevée jamais rapportée pour un PLA isotactique produit à partir du *rac*-LA à température ambiante par organocatalyse (**Tableau 2. 3, entrée 11** ; **Figure 2. 18**). Les valeurs de T_g, se situent majoritairement entre 45 et 60 °C, ce qui est conforme aux études précédentes.[17,56]

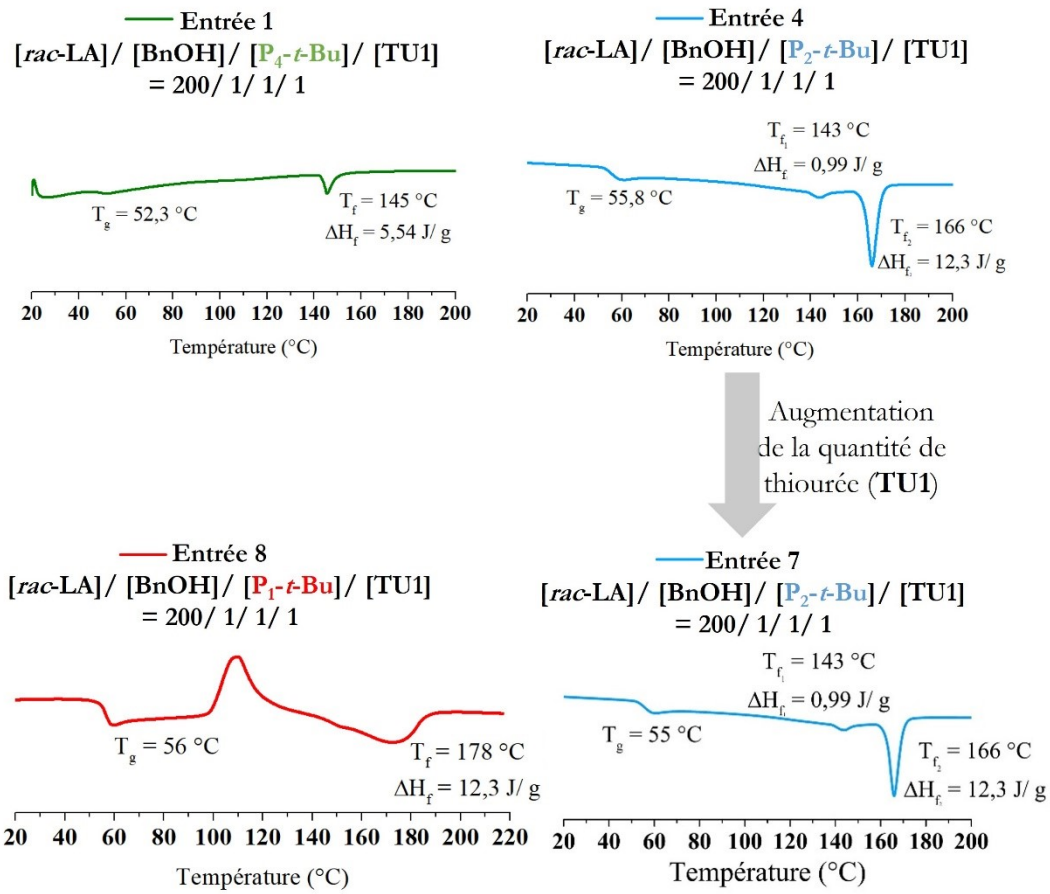


Figure 2. 17. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus avec le système catalytique binaire, **P4-*t*-Bu/ TU1** (**en vert ; Tableau 2. 3, entrée 1**), **P2-*t*-Bu/ TU1** (**en bleu ; Tableau 3, entrée 4**), **P1-*t*-Bu/ TU1** (**en rouge ; Tableau 2. 3, entrée 8**) et [**P2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**en bas à droite ; Tableau 2. 3, entrée 7**) dans le toluène à température ambiante.

Il est particulièrement intéressant de noter que le taux de cristallinité peut être significativement amélioré par recuit (*annealing*) des PLAs.[24,28] À cette fin, une quantité connue du polymère a été agitée vigoureusement à 100 tpm avec un agitateur magnétique pendant 7 h, au voisinage du point de fusion du polymère (environ 145 - 180 °C). L'échantillon ainsi traité est ensuite retiré du bain d'huile et laissé refroidir à température ambiante, avant d'être analysé à nouveau par DSC. Ainsi, la valeur de la T_f initiale du PLA préparé à partir du système catalytique **P1-*t*-Bu/ TU1** de 187 °C a pu être augmentée grâce à ce recuit, pour atteindre la valeur de 195 °C (**Figure 2. 18**).

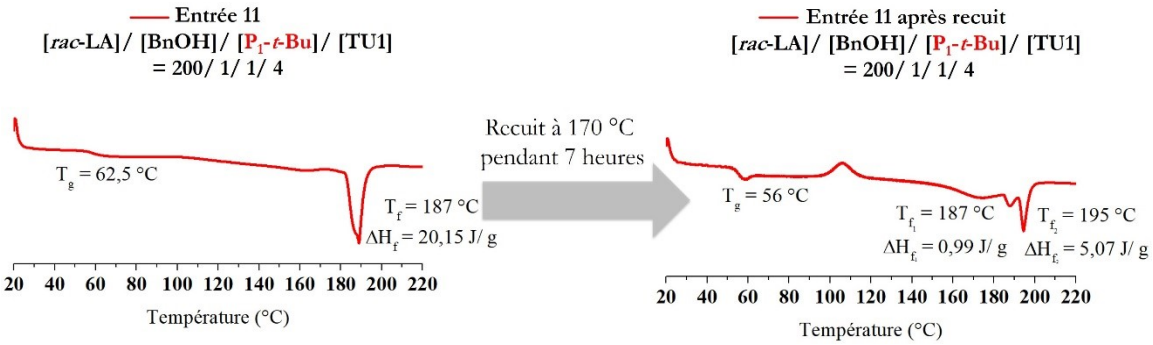


Figure 2. 18. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, [**P1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**à gauche ; Tableau 2. 3, entrée 11**) et [**P1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** après recuit (**droite**).

II.5. Influence du solvant

L'amino-thiourée de Takemoto présente une bonne solubilité à la fois dans les solvants polaires comme le THF et le DCM, mais aussi dans les milieux peu polaires comme le toluène ou les solvants hydrocarbonés. Il est important de prendre en compte le fait que le *rac*-LA, quant à lui, n'est soluble dans le toluène qu'a des concentrations très faibles (M = 0,08 mol.L^{-1}). Ainsi, en plus du toluène, des polymérisations ont été conduites dans le THF et dans le DCM, afin d'étudier l'effet de la nature du solvant sur la stéréosélectivité et le contrôle de la polymérisation. Ces résultats sont présentés dans le **Tableau 2. 4**.

Tableau 2. 4. ROP du *rac*-LA utilisant le système binaire phosphazène/ **TU1** dans des différents solvants.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1[g]	P_4/TU1	200:(1/4):1	30	≥99	28	25	1,15	0,6	-	49
2[h]	P_2/TU1	200:(1/4):1	60	≥99	28	25	1,15	0.6	-	47
3[g]	P_2/TU1	200:(1/4):1	60	≥99	28	26	1,12	0.61	-	55
4[h]	P_1/TU1	200:(1/4):1	120	≥99	28	27	1,08	0.84	158	58
5[g]	P_1/TU1	200:(1/4):1	120	≥99	28	27	1,05	0.78	142	50

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans des solvants secs à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 1 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.}$ = M_{LA} (144,13 g mol-1) x $([LA]_0/[I]_0)$ x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC).[f] Déterminé par DSC. [g] Polymérisation réalisée dans le THF. [h] Polymérisation réalisée dans le DCM °C.

On peut noter que, malgré un très bon contrôle de la polymérisation permettant d'obtenir des masses molaires prédéfinies par le rapport [*rac*-LA]/ [BnOH] = 200/ 1, la ROP dans le THF ou dans le DCM catalysée par le P_2-*t*-Bu/ TU1 dans des conditions par ailleurs identiques à celles utilisées dans le toluène produit des polylactides totalement atactiques. Le caractère atactique et amorphe de ces PLAs est mis en évidence par RMN decouplée homonucleaire ainsi que par DSC (**Tableau 2. 4**, **entrée 2 et 3** ; **Figure S3**, chapitre 6).

En revanche, le système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** conduit à des PLAs modérément isotactiques dans le DCM et le THF, avec des températures de fusion comprises entre 140 et 158 °C (**Tableau 2. 4**, **entrée 4** et **5** ; **Figure S4**, chapitre 6).

Il convient de souligner que la forte basicité de certaines phosphazènes peut entraîner des réactions entre les bases et le solvant.[63] La phosphazène **P_4-*t*-Bu** (pKa^{DMSO}= 31,7) n'a donc pas été utilisée pour la polymérisation du *rac*-LA dans le DCM, car elle peut s'avérer instable dans ce dernier à température ambiante et à plus haute température. La dissolution de **P_4-*t*-Bu** dans le DCM donne notamment rapidement une solution brune.

II.6. Influence de la température

Les résultats de la polymérisation du *rac*-LA à des températures comprises entre 45 et 125 °C utilisant le meilleur système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** identifié, sont présentés dans le **Tableau 2. 5**. On constate que le système **P_1-*t*-Bu/ TU1** permet l'obtention d'une certaine stéréosélectivité, même à 45 et à 80 °C dans le toluène.

Tableau 2. 5. ROP du *rac*-LA utilisant le système binaire P_1-*t*-Bu/ **TU1** à hautes températures.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1[g]	P_1/TU1	200:(1/4):1	120	≥99	28	26	1,15	0,84	158	58
2[h]	P_1/TU1	200:(1/4):1	120	≥99	28	24	1,15	0.75	142	50
3[i]	P_1/TU1	200:(1/4):1	60	87	25	22	1,25	0.6	-	47

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e]Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC).[f] Déterminé par DSC.[g] Polymérisation réalisée à 45 °C. [h] Polymérisation réalisée à 80 °C. [i] Polymérisation réalisée en masse à 125 °C.

Cependant, comme on pouvait le prévoir, le contrôle sur la stéréosélectivité diminue avec l'augmentation de la température (P_m = 0,84, T_f = 154 °C à 45 °C et P_m = 0,75, T_f = 140 °C à 80 °C ; **Tableau 2. 5**, **entrée 1** et **2** ; **Figure S5**, chapitre 6). La réaction ROP du *rac*-LA catalysée par P_1-*t*-Bu/TU1 a également été réalisée en masse à 125 °C dans les conditions suivantes : $[rac\text{-LA}]_0$/ $[BnOH]_0$/ [**P_1-*t*-Bu**]/ [**TU1**]$_0$ = 200/1/1/4 (**Tableau 2. 5**, **entrée 3**). Toutefois, le spectre RMN ^{1}H découplé homonucléaire du PLA pur ainsi obtenu a montré la production d'un polymère totalement atactique (P_m = 0,60) et amorphe, témoignant de la perte du stéréocontrôle dans ces conditions.

II.7. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN

Les interactions impliquées entre la thiourée TU1, la base phosphazène et l'amorceur BnOH ont d'abord été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8, à partir de quantités équimolaires de chaque composant à température ambiante. Les spectres de RMN ^{1}H (**Figure 2. 19**) montrent une déprotonation complète de la thiourée **TU1** par **P_2-*t*-Bu**, conduisant ainsi probablement à une paire d'ions de type thioimidate de phosphazénium (paire d'ions **P_2-*t*-Bu**/ **TU1**). Cette déprotonation est reflétée par la disparition des signaux dus au proton N-H (δ = 2,7 et 3,9 ppm) et par l'apparition d'un nouveau pic large (δ =5,7 ppm), qui peut être attribué à l'amine protonée du phosphazénium résultant. En revanche, le proton N-H de **TU1** n'est que légèrement déplacé en présence de **P_1-*t*-Bu**, suggérant, dans ce cas, une interaction par liaison hydrogène, plutôt qu'une déprotonation complète de **TU1** (**Figure 2. 19**).[64]

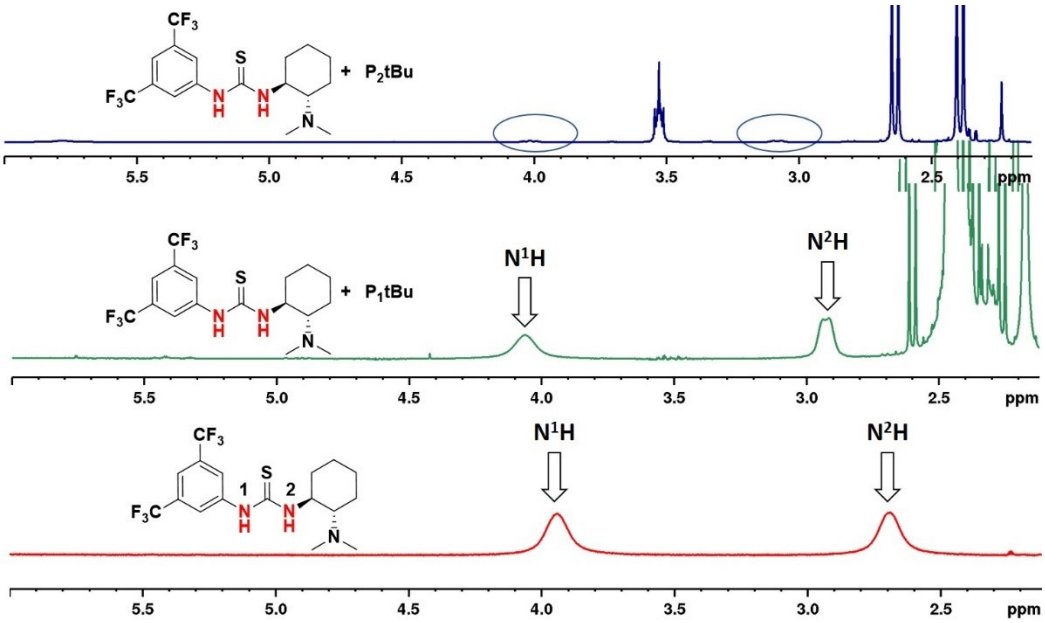


Figure 2. 19. Spectres de RMN ^{1}H des réactions équimolaires entre la thiourée de Takemoto, P_2-*t*-Bu et P_1-*t*-Bu réalisées dans le toluène-d_8 sec à température ambiante.

L'ajout de BnOH sur la paire d'ions **P_2-*t*-Bu**/ **TU1** conduit au benzylate de phosphazénium (**ligne rouge**, **Figure 2. 20**). On observe notamment un effet de déblindage réduit des protons méthylène (**A**, **Figure 2. 20**) dans le mélange BnOH/ **TU1**/ **P_2-*t*-Bu** (1/1/1) (δ = 4,63 ppm), par rapport au mélange BnOH/P_2-*t*-Bu (1/1) (δ = 4,89 ppm). Cet effet de déblindage assez inattendu, pourrait s'expliquer par des interactions spécifiques entre la fonction alcoolate et le cation phosphazénium, tel qu'il est illustré sur la **Figure 2. 21**.

Un effet de déblindage plus faible des protons méthylène de BnOH a été observé dans le cas du mélange BnOH/ **TU1**/ **P_1-*t*-Bu** (1/ 1/ 1), par rapport au BnOH libre (δ =4,43 contre 4,26 ppm, **ligne violette**, **Figure 2. 20**). En d'autres termes, la base P_1-*t*-Bu semble favoriser le stéréocontrôle *via* un mécanisme associatif impliquant des liaisons hydrogène, comme illustré sur la **Figure 2. 20**. En revanche, la forme entièrement déprotonée du **TU1** serait générée en présence de la base phosphazène plus forte, **P_2-*t*-Bu** (valeur de pKa plus élevée que **P_1-*t*-Bu**). Ces résultats sont en cohérence avec la réactivité plus faible de la base **P_1-*t*-Bu**.

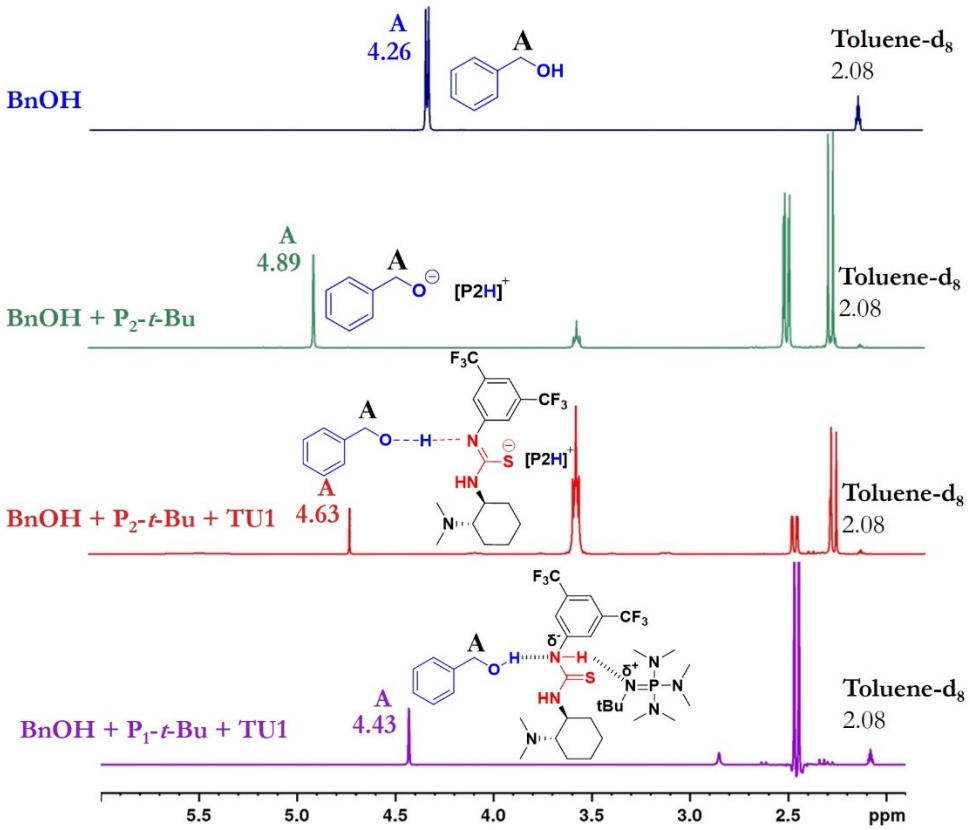


Figure 2. 20. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/P$_2$-*t*-Bu, BnOH/P$_2$-*t*-Bu/TU1 et BnOH/P$_1$-*t* Bu/TU1. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d$_8$ sec à température ambiante.

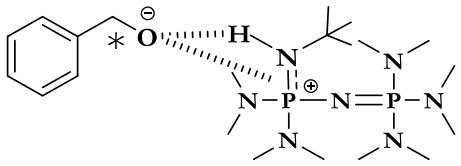


Figure 2. 21. Structure plausible de l'alcool benzylique déprotoné par P$_2$-*t*-Bu.

II.8. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA

Les études cinétiques représentent un moyen puissant pour évaluer le mécanisme de stéréocontrôle de la ROP du lactide.[24] La détermination de la constante de vitesse de propagation, notée kp, permet

en effet d'estimer une éventuelle préférence du catalyseur pour un monomère donné, à savoir le *D*-LA ou le *L*-LA.

Une cinétique de premier ordre peut être appliquée à une réaction ROP du LA comme suit :

$$-\frac{d[LA]}{dt} = kp[LA][ROH]_0^n$$

[LA] = concentration en lactide, $[ROH]_0$ = concentration en amorceur, n = ordre de l'amorceur.

Il convient de noter que la constante de vitesse réelle de la réaction (kp) peut être combinée avec la concentration constante de $[ROH]_0$ pour former une nouvelle constante appelée k_{obs}. La formule est ainsi décrite comme suit :

$$-\frac{d[LA]}{dt} = k_{obs}[LA]$$

[LA] = concentration en lactide, k_{obs} = constante de vitesse observée.

Les constantes de vitesse sont ainsi extraites d'un tracé de $Ln([LA]_0/[LA]_t)$ en fonction du temps au cours de la réaction ROP. La constante de vitesse observée, k_{obs}, est obtenue à partir de la pente de la cinétique de la polymérisation.

La cinétique de la polymérisation du *rac*-LA a ainsi été étudiée dans le toluène à température ambiante, en utilisant l'amorceur BnOH, avec un rapport monomère/ amorceur de 200. La **Figure 2. 22** montre les tracés semi-logarithmiques de $ln([LA]_0/ [LA]_t)$ en fonction du temps de la réaction pour la polymérisation du *rac*-LA. $[LA]_0$ est la concentration initiale en monomère et $[LA]_t$ est la concentration en monomère à un moment donné.

La détermination de la constante de vitesse de propagation, notée k_{obs}, permet, en effet, d'estimer une éventuelle préférence du catalyseur pour un monomère donné (*D*-LA ou *L*-LA). Le suivi de la réaction ROP a révélé une cinétique de premier ordre mais avec deux pentes assez distinctes (k_{obs}^{-1} = 0,0068, k_{obs}^{-1} = 0,0032 ; **Figure 2. 22**). Une diminution de la vitesse peut notamment être observée après 200 minutes de réaction. Cette décélération est attribuée à la consommation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre. Ces résultats confirment que la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'insertion du monomère subséquent pendant la propagation de la chaîne, ce qui suggère que le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (ESC) est dominant pendant la ROP du *rac*-LA catalysée par l'utilisation combinée de la thiourée **TU1** chirale et de la base phosphazène.

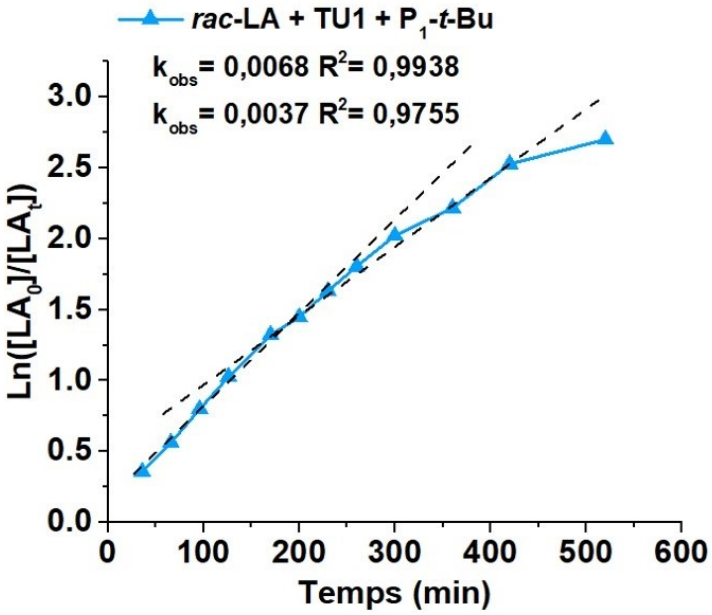


Figure 2. 22. Évolution de ln($[M]_0/[M]$) en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par le système [(**TU1**]/ [**P_1-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur. Le point de décélération est mis en évidence par un cercle noir.

III. Conclusions

La conception d'un nouveau système catalytique organique, associant une aminothiourée chirale commerciale (catalyseur dit de Takemoto) et une base phosphazène organique, montre un effet synergique et hautement efficace pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante dans le toluène. En effet, ce système montre à la fois une activité catalytique élevée (90 % de conversion en 3 à 8 h) et une très haute stéréosélectivité (**P_m = 0,96**, **T_f = 195 °C**).

Les interactions impliquées entre la thiourée de Takemoto, la base phosphazène et l'amorceur BnOH ont été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8, à partir de quantités équimolaires de chaque composant à température ambiante. Cette étude s'avère précieuse pour évaluer la relation entre les bases phosphazènes et la thiourée de Takemoto, en fonction de la force relative de la base employée (**Figure 2. 23**).

- Ainsi, une base phosphazène plus faible, P_1-*t*-Bu, favorise le stéréocontrôle, probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène (**P_m = 0,96** et **T_f = 187 °C** et **195 °C** après recuit).

- Une base phosphazène plus forte, P_2-*t*-Bu, permet une polymérisation plus rapide mais un stéréocontrôle moindre, *via* la génération *in situ* d'une paire d'ions thioimidate de phosphazénium (**P_m = 0,89** et **T_f = 166 °C**).

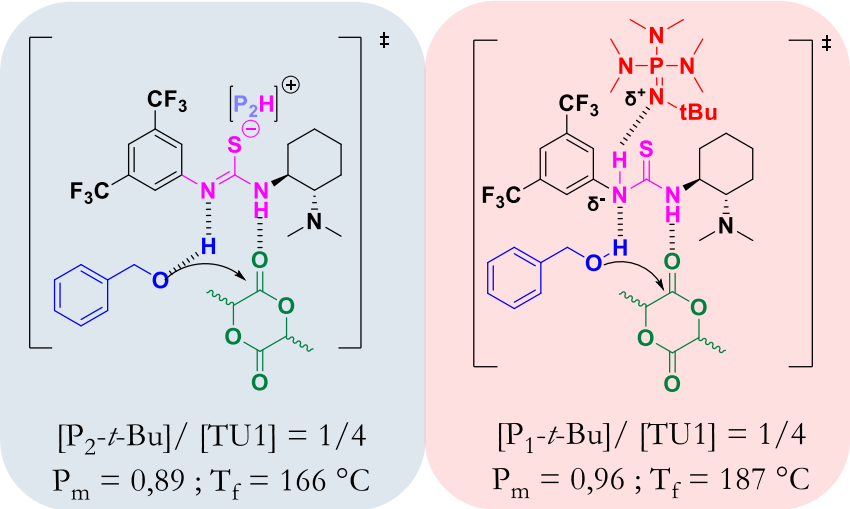


Figure 2. 23. Systèmes catalytiques binaires, constitués de base phosphazène/ TU1, décrits dans ce chapitre pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Le stéréocontrôle semble être dominé par le mécanisme ESC, ce qui permet d'obtenir des matériaux PLAs sans utilisation d'espèce métallique et hautement cristallins dans la gamme de température allant de 25 à 80 °C. Ces résultats fournissent une base essentielle pour comprendre la réactivité des co-catalyseurs de polymérisation par ouverture de cycle, ainsi que des lignes directrices pour la conception possible d'autres paires de catalyseurs (thio)urée/base.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, d'autres thiourées commerciales associées aux mêmes bases phosphazènes organiques seront évaluées pour déterminer l'effet de la nature de thiourée et de la basicité du co-catalyseur sur l'activité et la stéréosélectivité de la réaction ROP du *rac*-LA.

Partie B. Autres thiourées chirales associées en paires avec une base phosphazène pour la ROP stéréosélective du lactide racémique

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de ce chapitre, la combinaison d'une (thio)urée et d'une base organique (ou métallique) pour la polymérisation de certains monomères cycliques, a suscité un grand intérêt depuis les travaux de Waymouth *et al.* en 2016.[65–72] L'objectif de ce travail a été d'étudier la réactivité de ce types de paires catalytiques où l'un des deux composants est chiral, en l'occurrence la thiourée, pour des réactions ROP stéréosélectives du *rac*-lactide. Il s'agit de mettre au point une plateforme de catalyseurs organiques permettant de préparer de façon contrôlée des polylactides hautement isotactiques.

Le système catalytique organique décrit dans les paragraphes précédents, associant la thiourée chirale de Takemoto (**TU1**) et différentes bases phosphazènes organiques, a montré un effet synergique et une efficacité élevée pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante dans le toluène. Des conversions en monomères de plus de 90 % ont ainsi été observées en 3 à 8 h avec une stéréosélectivité très élevée, reflétée par une valeur de P_m égale à 0,96 et une valeur de T_f de 195 °C.[73]

Ces résultats nous ont incités à évaluer d'autres associations entre des thiourées chirales et bases phosphazènes, susceptibles de présenter les mêmes avantages, à savoir une activité catalytique et une stéréosélectivité élevées pour la ROP du *rac*-LA.

Dans cette partie, un ensemble de thiourées chirales et commerciales (**TU2-TU5**) avec des substituants variés ont été associées à plusieurs bases phosphazènes organiques (**P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu**) pour la polymérisation du *rac*-LA (**Figure 2. 24**). Les deux thiourées bifonctionnelles (**TU2** et **TU3**) seront d'abord évaluées seules, *i.e.* en l'absence de base phosphazène, pour la ROP du *rac*-LA. Les thiourées chirales seront enusite associées aux base phosphazènes pour polymériser le *rac*-LA afin de tenter de rendre compte des effets stériques et électronique des thiourées sur l'activité catalytique, ainsi que sur la stéréosélectivité des réactions ROP.

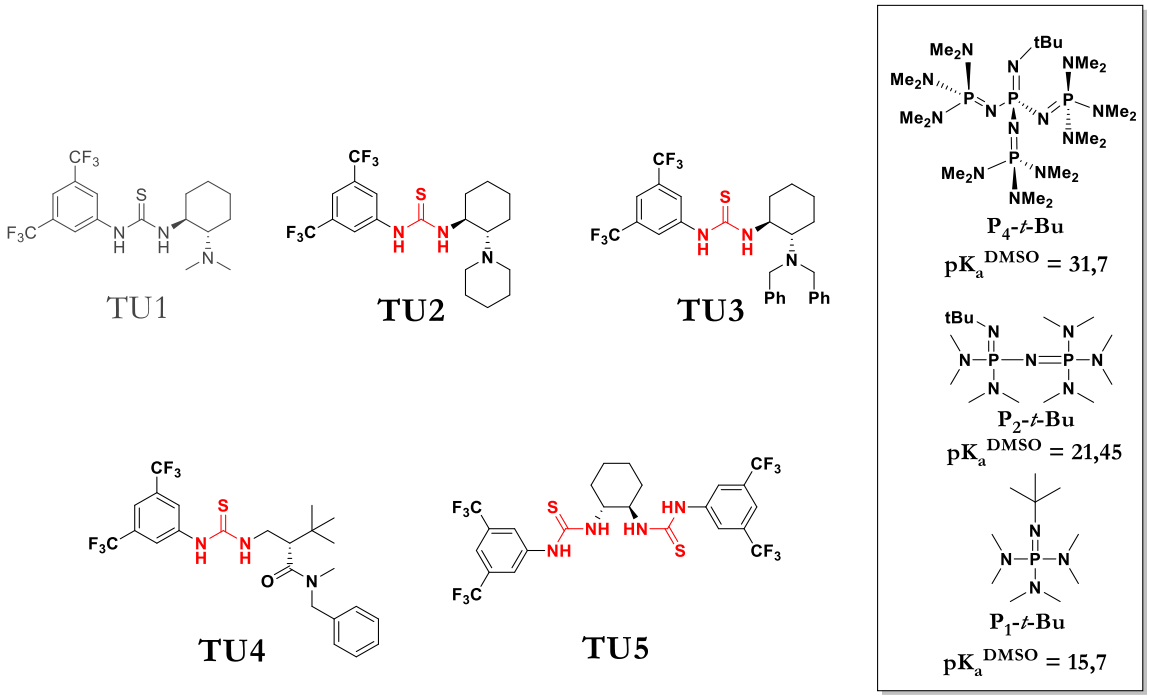


Figure 2. 24. Thiourées chirales et bases phosphazènes utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ aminothiourée

Les réactions ROP du *rac*-LA ont d'abord été étudiées dans le toluène en utilisant les aminothiourées chirales seules sans les bases phosphazènes (**TU2 et 3** ; **Figure 2. 24**) portant à la fois un groupement thiourée et un groupement amino tertiaire. Il est attendu que ces thiourées opèrent selon un mécanisme coopératif bifonctionnel, où la fonction amine tertiaire active l'amorceur, tandis que le fragement thiourée interagit avec le groupement carbonyle du lactide (**Schéma 2. 4**).

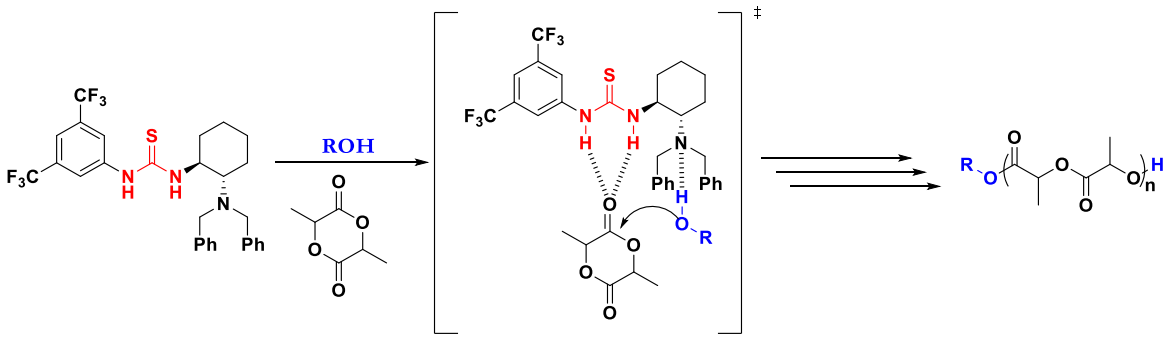


Schéma 2. 4. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par la thiourée **TU2**.

On peut noter que le passage d'un groupement diméthyl cyclohexyl amine (**TU1**), à un groupement cyclohexyl pipéridine (**TU2**), puis à un groupement diphényl cyclohexyl amine (**TU3**) dans la structure du catalyseur entraîne une réduction de la vitesse de polymérisation (**Tableau 2. 6, entrés 1-3**). De manière générale, les vitesses obtenues avec ces trois thiourées sont très lentes, puisqu'il faut plus de 200 heures pour atteindre 80-90 % de conversion du monomère.[24]

Tableau 2. 6. ROP du *rac*-LA en utilisant les thiourées chirales bifonctionnelles.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	TU1	200:(1/4):1	238	85	24	22	1,06	0,87	152	45
2	TU2	200:(1/4):1	260	90	29	23	1,07	0.86	150	58
3	TU3	200:(1/4):1	260	82	23	20	1,04	0.83	127	56

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec [*rac*-LA]$_0$ = 0,08 M.[b] Conversion des monomères déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

En dépit d'une cinétique particulièrement lente, les trois catalyseurs bifonctionnels unimoléculaires conduisent à des PLAs hautement isotactiques et semi-cristallins, comme en témoignent les spectres de RMN ^{1}H découplés homonucléaire et les thermogrammes obtenus par DSC (**Figure 2. 25**). Le composé **TU2** produit ainsi un PLA avec une valeur de P_m de 0,86 et une valeur de T_f de 150 °C (**Figure 2. 25. A**), tandis que la thiourée **TU3** conduit à un PLA avec les caractéristiques suivantes : P_m = 0,83 et T_f =127 °C (**Figure 2. 25. B**). Les valeurs de P_m ont été détérminée en considérant seulement les statistiques non-Bernoullien pour un mécanisme ESC.

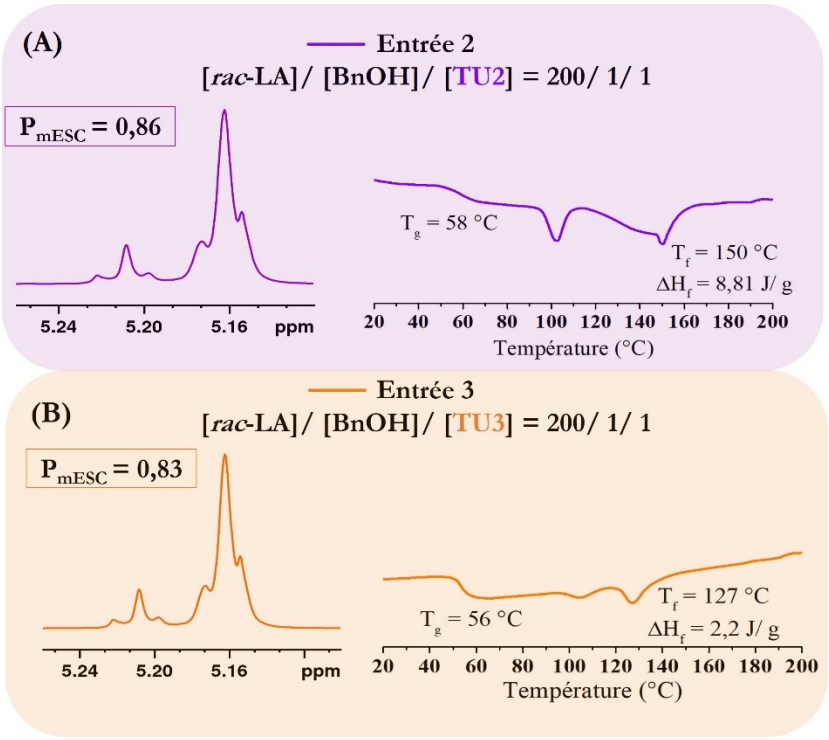


Figure 2. 25. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine (**à gauche)** et thermogramsme DSC (**à droite**) du PLA catalysé par (**A**) la thiourée **TU2** et (**B**) la thiourée **TU3**.

Afin d'améliorer les performances catalytiques et le gain en stéréosélectivité, les thiourées bifonctionnelles (**TU2** et **TU3**) ont alors été associées aux différentes bases phosphazène, incluant **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu**. Les polymérisations ont été réalisées dans les mêmes conditions qu'avec **TU1**, à savoir à température ambiante dans le toluène, en ajoutant d'abord la base phosphazène, la thiourée, puis l'alcool benzylique (BnOH) et enfin la solution de *rac*-LA.

I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir des paires phosphazène/ aminothiourée chirale

La ROP du *rac*-LA a été étudiée en utilisant le système catalytique binaire **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** ou **P_1-*t*-Bu**/ **TU** dans le toluène à température ambiante dans les conditions suivantes : $[rac\text{-LA}]_0$/ $[BnOH]_0$/ [base phosphazène]$_0$/ $[TU]_0$ = 200/ 1/ 1/ 1. Combinées aux différentes thiourées, les bases phosphazènes **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu** ont permis d'améliorer significativement la réactivité des réactions ROPs du *rac*-LA (**Tableau 2. 7**).

En particulier, le système **P_2-*t*-Bu**/ **TU2** catalyse la ROP du *rac*-LA avec une conversion de 94 % en 9 h, produisant un PLA avec une dispersité (*Đ*) étroite de 1,08 (**Tableau 2. 7**, **entrée 3**). En

revanche, la polymérisation utilisant la thiourée **TU3** associée à la même base phosphazène s'est avérée beaucoup plus lente, avec une conversion de 90 % en 24 h et une valeur de *Đ* de 1,11 obtenue pour le PLA correspondant (**Tableau 2. 7**, **entrée 4**).

En utilisant la base phosphazène la plus faible, P_1-*t*-Bu, combinée à la thiourée **TU2**, un PLA de faible dispersité (*Đ* = 1,04) a été obtenu après une conversion de 93 % au bout de 120 heures (**Tableau 2. 7**, **entrée 5)**. En combinant la même base phosphazène à la thiourée **TU3**, une conversion de 40 % seulement a été atteinte au bout de 120 heures (**Tableau 2. 7**, **entrée 6)**.

Enfin, le système **P_4-*t*-Bu/ TU2** conduit à une conversion de 99,6 % du *rac*-LA en seulement 1h, pour aboutir à un PLA de dispersité étroite de 1,22. Une conversion de 93 % en 4 h est atteinte en combinant la même base à la **TU3** (**Tableau 2. 7**, **entrées 1** et **2)**.

En d'autres termes, pour une superbase donnée, la thiourée **TU2** ayant un groupement amine tertiaire plus basique que la thiourée **TU3**, conduit à une polymérisation plus rapide.

Tableau 2. 7. ROP du *rac*-LA en utilisant le système binaire phosphazène/ thiourée (TU) bifonctionnelle.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (h)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	*Đ*[e]	P_m[e]	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4/TU2	200:(1/1):1	1	>99	28	26	1,2	0,78	-	53
2	P_4/TU3	200:(1/1):1	4	94	27	24	1,17	0,72	-	51
3	P_2/TU2	200:(1/1):1	9	94	27	23	1,08	0,87	155	51
4	P_2/TU3	200:(1/1):1	24	90	26	21	1,11	0,79	138	46
5	P_1/TU2	200:(1/1):1	120	93	27	25	1,04	0,91	175	57
6	P_1/TU3	200:(1/1):1	120	40	11	7	1,04	-	-	-
7	P_4/TU2	200:(1/5):1	5	94	27	26	1,08	0,81	145	47
8	P_2/TU2	200:(1/5):1	18	83	24	21	1,03	0,89	167	59
9	P_4/TU3	200:(1/5):1	9	91	26	23	1,05	0,78	-	53
10	P_2/TU3	200:(1/5):1	48	89	25	24	1,04	0,83	148	55

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x $([LA]_0/[I]_0)$ x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

L'évolution des masses molaires moyennes en nombre (M_n), telles qu'obtenues par SEC (valeurs obtenues après le facteur de correction de Mark-Houwink de 0,58),[49] en fonction de la conversion du monomère pour la polymérisation du *rac*-LA catalysée par **P_2-*t*-Bu/ TU2** est présentée sur la **Figure 2. 26**. On peut constater que les valeurs de M_n augmentent linéairement avec la conversion du monomère, signe de l'absence de réactions de transfert et d'un bon contrôle du processus ROP.

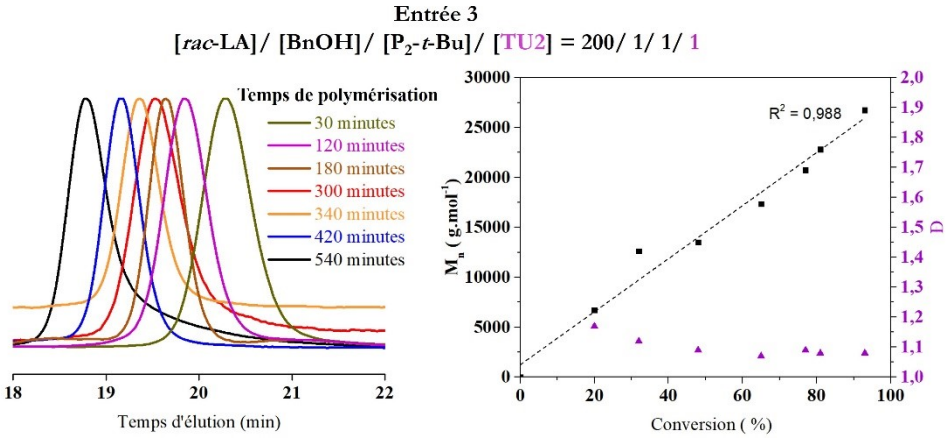


Figure 2. 26. Chromatogrammes d'un échantillon PLA brut à différentes conversions préparé par le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU2** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité avec le pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/ TU1** (**à droite**).

Le PLA obtenu à partir du système **P_2-*t*-Bu/ TU2** avec un rapport monomère/ amorceur de 100/ 1 à température ambiante, a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-ToF. La principale population de pics avec une différence de masse ($\Delta m/z$) de 144 Da correspond à la masse molaire de l'unité LA (**Figure 2. 27. A**). Cependant, une population mineure de pics avec une différence de masse de 72 Da est également observée, indiquant la présence de réactions de transestérification (**Schéma 2. 3**). La formation de macrocycle due à la rétrocission (*backbiting*) sur la chaîne de PLA n'est pas observée sur le spectre (**Schéma 2. 3**).

Dans le cas de la polymérisation du *rac*-LA utilisant le système catalytique P_2-*t*-Bu/ **TU3**, une série de pics a été mise en évidence avec une unité répétitive de 72 Da et des intensités légèrement plus élevées qu'avec le système catalytique précédent (**P_2-*t*-Bu/ TU2**). Ceci confirme l'occurrence plus importante de réactions secondaires de transestérification (**Figure 2. 27. B**). Cela peut être dû au temps de réaction qui est beaucoup plus long pour ce système (24 h avec **P_2-*t*-Bu/ TU3** contre 9 h avec **P_2-*t*-Bu/ TU2**, **Tableau 2. 7, entrées 3** et **4**).

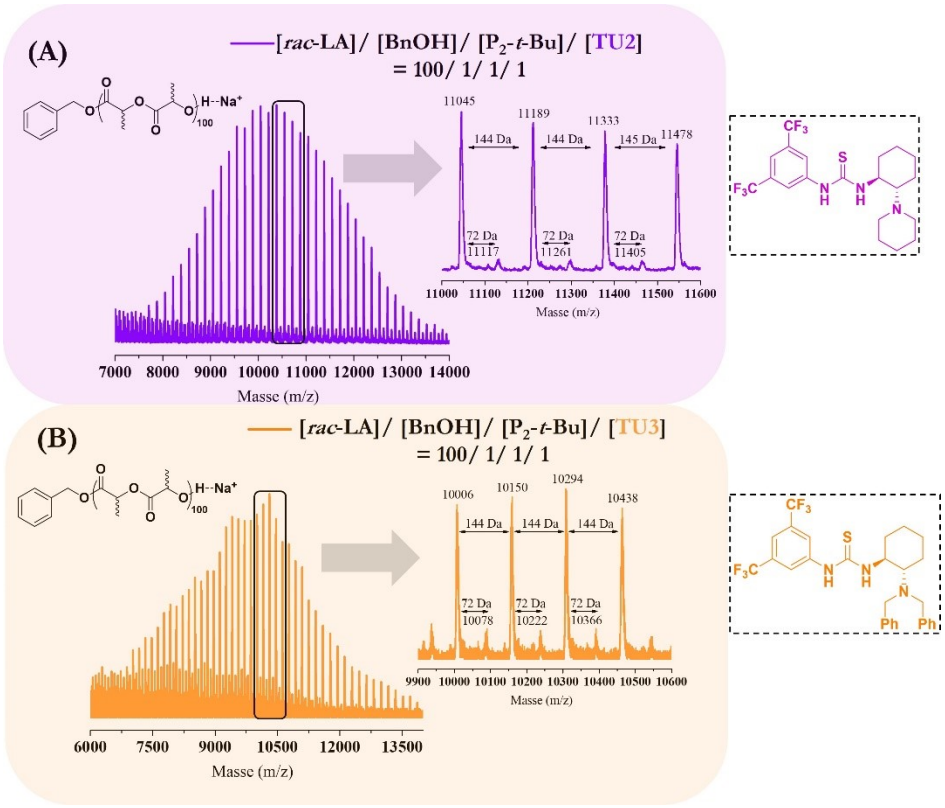


Figure 2. 27. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du (**A**) système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU2** et du (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU3** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.

I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN

La stéréosélectivité du processus ROP a été évaluée en analysant les PLAs par spectroscopie découplée homonucléaire de RMN ^{1}H et de RMN ^{13}C. Toutes les valeurs de P_m calculées à l'aide des équations du **Tableau 2. 2** ont été attribuées aux mécanismes ESC et CEC, à l'aide des rapports de cinq signaux dus aux tétrades provenant du spectre de RMN ^{1}H découplé homonucléaire et de la RMN ^{13}C quantitative.[10,52,54]

La spectroscopie RMN ^{1}H découplée homonucléaire des PLAs obtenus avec les systèmes catalytiques [phosphazène]/ [**TU**] = 1/ **1** a ainsi révélé la formation de PLAs hautement isotactiques, avec des valeurs de P_m comprises entre 0,78 et 0,91 (**Tableau 2. 7**).

La base phosphazène la plus forte, P_4-*t*-Bu, combinée aux **TU2** et **TU3** fournit en revanche des PLAs modérément isotactiques, avec des valeurs de P_m de 0,78 et 0,72, respectivement (**Tableau 2. 7, entrées 1** et **2** ; **Figure 2. 28**).

Le PLA synthétisé à partir du mélange **P_2-*t*-Bu/ TU2** montre un degré de stéréosélectivité plus élevé que le PLA produit à partir de la combinaison **P_2-*t*-Bu/ TU3** (P_m = 0,84 et 0,79, respectivement ; **Tableau 2. 7, entrées 3** et **4** ; **Figure 2. 28**). Stériquement encombrée, la thiourée **TU3** n'offre pas un stéréocontrôle optimal. Ce résultat semble indiquer que l'accessibilité des monomères au site de coordination est essentielle pour favoriser le stéréocontrôle.

Il est intéressant de noter que la base phosphazène P_1-*t*-Bu, moins encombrée et plus faible, combinée à la thiourée **TU2,** conduit à une valeur de P_m de 0,91 (**Tableau 2. 7**, **entrée 5 ; Figure 2. 28**). Comme observée précédemment dans le cas de l'utilisation de P_1-*t*-Bu avec la thiourée de Takemoto (**TU1**), une base phosphazène plus faible (**P_1-*t*-Bu**) favorise donc le stéréocontrôle, probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène (**Figure 2. 28**). À noter qu'après une conversion de seulement 40 % après plusieurs jours, nous n'avons pas pu précipiter le PLA produit à partir du système **P_1-*t*-Bu/ TU3**, pour analyser sa tacticité.

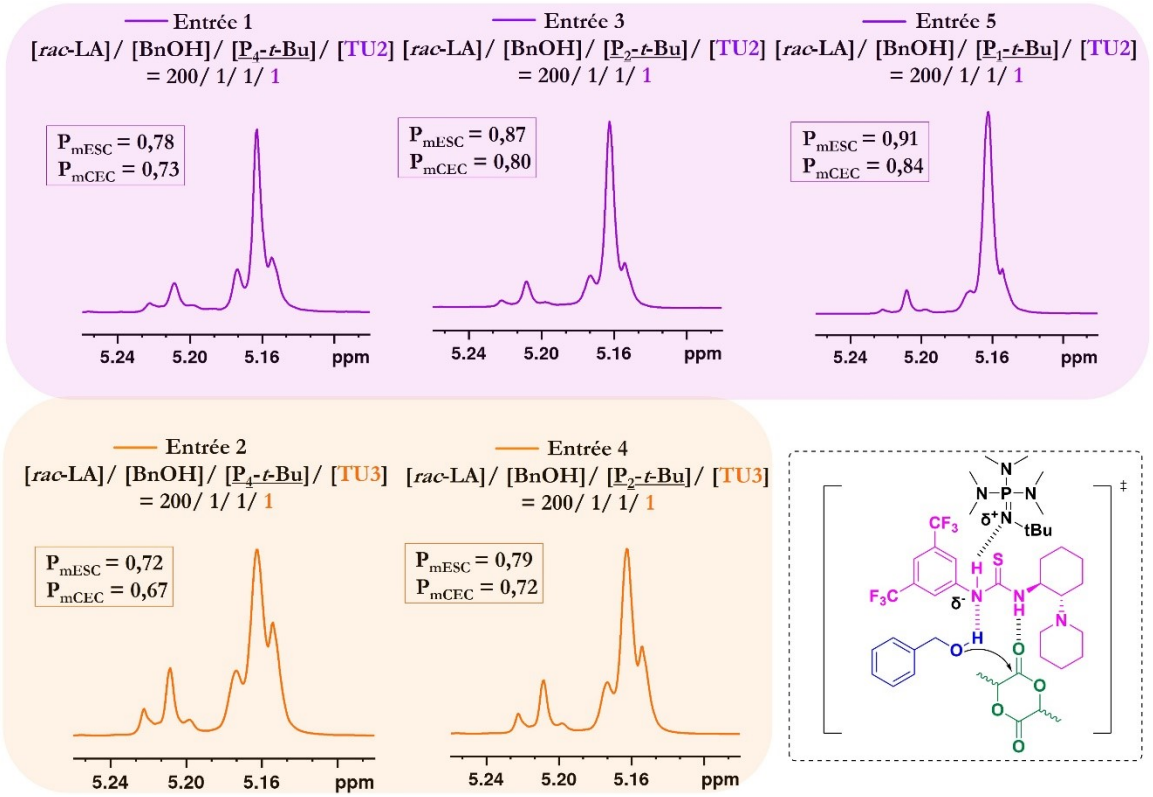


Figure 2. 28. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine du PLA catalysé par le système binaire phosphazène/ TU2 **en violet** (TU3 **en orange** ; **Tableau 2. 7, entrées 1-5**).

En outre, l'utilisation de 5 équivalents de thiourée par rapport aux bases phosphazènes permet d'améliorer sensiblement la stéréosélectivité des PLAs. Ainsi, ajouter 5 équivalents de la thiourée **TU2** par rapport à la base **P$_4$-*t*-Bu**, produit un PLA avec une valeur de P_m de 0,81 (**Tableau 2. 7, entrée 7** ; **Figure 2. 29**) contre 0,78 avec 1 seul équivalent. De manière beaucoup plus significative, l'utilisation de 5 équivalents de **TU2** par rapport à la base phosphazène **P$_2$-*t*-Bu**, fournit un PLA hautement isotactique avec une valeur de P_m de 0,89, contre 0,78 en présence d'un seul équivalent du composé **TU2** (**Tableau 2. 7, entrée 9** ; **Figure 2. 29**).

Le même effet a également été observé dans le cas des combinaisons phosphazène/ **TU3** et a permis d'augmenter légèrement les valeurs de P_m. Plus précisément, l'ajout de 5 équivalents de la thiourée **TU3** par rapport à **P$_4$-*t*-Bu** conduit à un PLA avec une valeur de P_m de 0,81 (contre 0,78 avec 1 seul équivalent ; **Tableau 2. 7**, **entrée 8** ; **Figure 2. 29**). De même, 5 équivalents de la même thiourée **TU3** par rapport à **P$_2$-*t*-Bu**, a permis d'améliorer la stéréosélectivité du PLA pour obtenir une valeur de P_m de 0,83 contre une valeur de P_m de 0,79 avec 1 seul équivalent ; **Tableau 2. 7**, **entrée 10** ; **Figure 2. 29**).

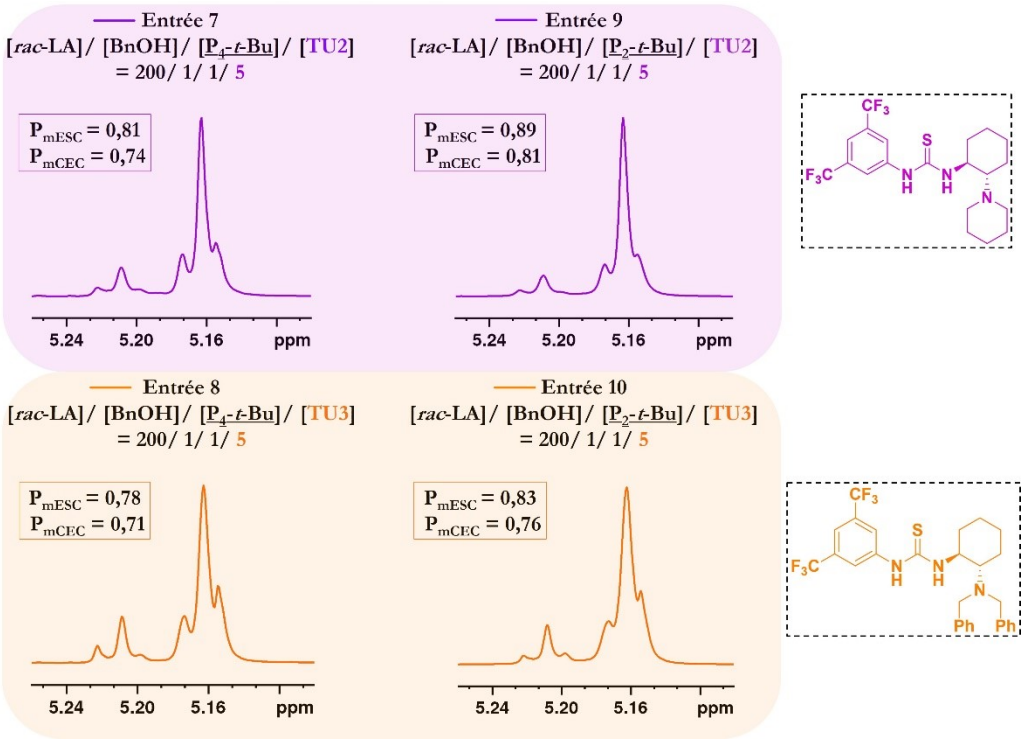


Figure 2. 29. Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région des protons méthine des PLAs catalysés par le système binaire [**P$_4$-*t*-Bu**] ou [**P$_2$-*t*-Bu**]/ [**TU2**] = 1/ **5** (**en violet**) et par le système [**P$_4$-*t*-Bu**] ou [**P$_2$-*t*-Bu**]/ [**TU3**] = 1/ **5** (**en orange**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 2. 7**, **entrées 7-10**).

Il est cependant important de noter que l'utilisation d'un tel excès de **TU** a un effet non négligeable sur la réactivité, les réactions s'avérant en effet moins rapides. À titre d'exemple, une conversion de 94 % est atteinte en utilisant 5 équivalents de la thiourée **TU2** par rapport à P$_4$-*t*-Bu au bout de 5 h, contre 1 h en utilisant un seul équivalent (**Tableau 2. 7**, **entrée 7**).

I.3. Caractérisation des PLAs par DSC

Les propriétés thermiques des PLAs produits à partir du système catalytique phosphazène/ **TU** ont été étudiées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Ces analyses DSC ont mis en évidence la formation de matériaux PLAs semi-cristallins avec une température de fusion définie (T_f) à environ 145 - 168 °C. Les données thermiques incluant la température de transition vitreuse et la température de fusion (T_g, T_f) sont rassemblées dans le **Tableau 2. 7**.

Dans le cas de la base phosphazène la plus forte P$_4$-*t*-Bu combinée aux thiourées chirales **TU2** et **TU3**, des PLAs amorphes sont obtenus avec des valeurs de T_g de 53 et 51 °C, respectivement (**Tableau 2. 7, entrées 1** et **2** ; **Figure S6**, chapitre 6). En revanche, un PLA semi-cristallin a été obtenu avec une valeur de T_f de 145 °C en utilisant 5 équivalents de **TU2** par rapport à P$_4$-*t*-Bu (**Tableau 2. 7, entrée 7** ; **Figure S6**, chapitre 6). Par ailleurs, aucun effet n'a été observé sur le thermogramme avec l'utilisation de 5 équivalents de **TU3** par rapport à P$_4$-*t*-Bu (**Tableau 2. 7, entrée 9**).

Des valeurs de températures de fusion plus élevées ont été obtenues pour les PLAs produits avec **P$_2$-*t*-Bu/ TU2** (T_f = 155 °C), par rapport à **P$_2$-*t*-Bu/ TU3** (T_f = 138 °C). Ces résultats sont en cohérence avec l'observation de stéréosélectivité plus élevée avec le système catalytique P$_2$-*t*-Bu/ **TU2** (**Tableau 2. 7**, **entrées 3** et **4** ; **Figure 2. 30**). Comme observé précédemment, l'ajout de 5 équivalents de **TU2** et de **TU3** par rapport à P$_2$-*t*-Bu permet d'augmenter les températures de fusions (T_f = 168 °C pour **TU2/ P$_2$-*t*-Bu** et T_f = 148 °C pour **TU3/ P$_2$-*t*-Bu** ; **Tableau 2. 7, entrées 8** et **9** ; **Figure 2. 30**).

Enfin, le PLA montrant la valeur de P_m la plus élevée, c'est-à-dire celui obtenu avec le système catalytique [**P$_1$-*t*-Bu**]/ [**TU2**] = 1/ 1, présente une valeur de T_f de 175 °C. Une telle valeur est tout à fait comparable à celles qu'on peut atteindre avec certains systèmes catalytiques organométalliques à température ambiante[11,74–77] (**Tableau 2. 7, entrée 5** ; **Figure S6**, chapitre 6), démontrant l'efficacité de notre système catalytique organique pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. Les valeurs de T_g, quant à elles, se situent entre 45 et 60 °C, ce qui est comparable aux données de la littérature.[17,56]

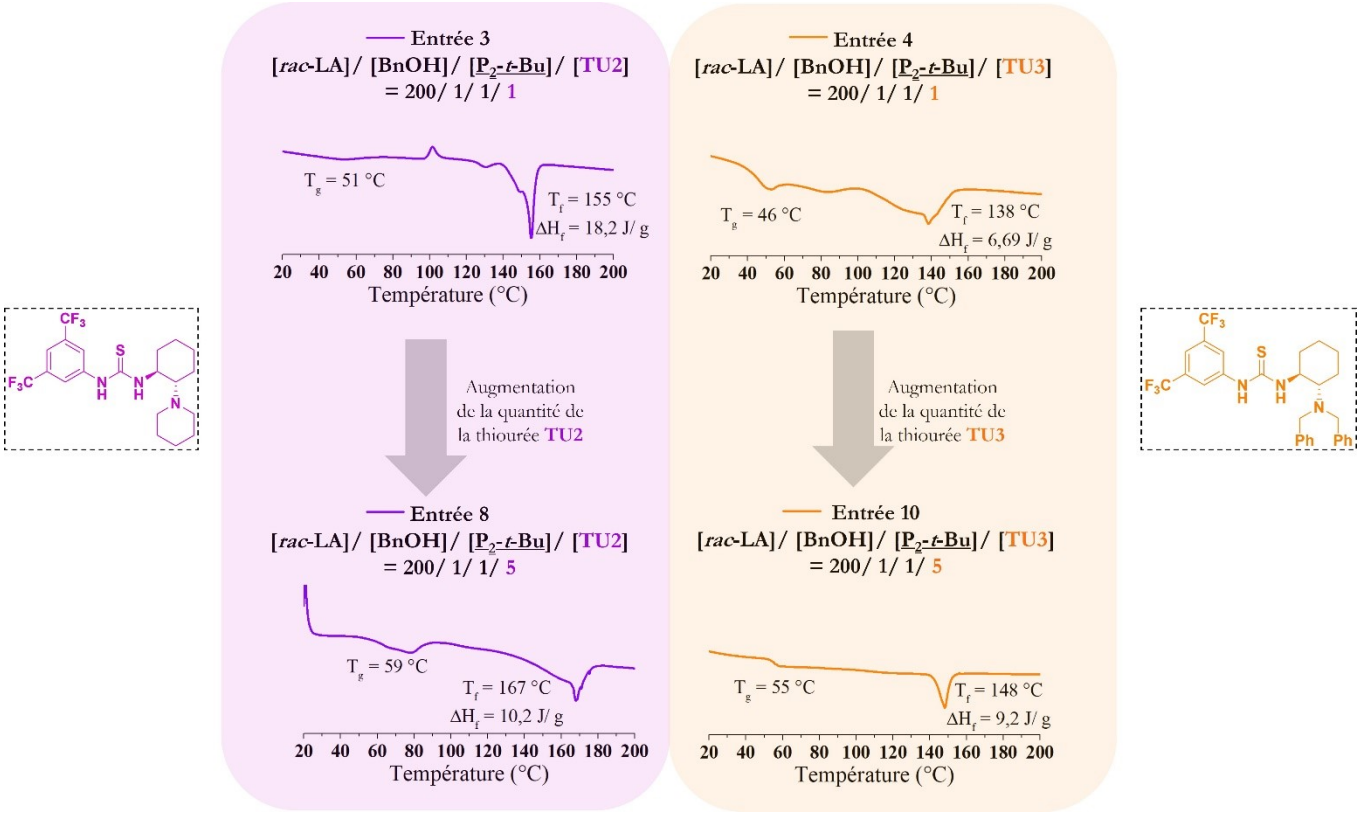


Figure 2. 30. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par les systèmes catalytiques binaires, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ 1, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU2**] (**en haut**) et thermogrammes DSC des PLAs produit par [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ **5**, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ **5** (**en bas**) ; **Tableau 2. 7**, **entrées 3**, **4**, **8** et **10**.

I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN

Comme dans le paragraphe précédent avec l'amino-thiourée de Takemoto, les interactions impliquées entre les thiourées, la base phosphazène et l'amorceur BnOH ont été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8, à température ambiante. Ces études ont été réalisées à partir de quantités équimolaires de chacun des composants.[64]

Sur la base des observations issus du système catalytique **P_1-*t*-Bu** / **TU1** décrit dans la première partie, on pourrait supposer que la base faible **P_1-*t*-Bu** favoriserait le stéréocontrôle *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène. La base forte comme P_4-*t*-Bu ou P_2-*t*-Bu conduirait au contraire à une cinétique plus rapide, mais un stéréocontrôle un peu moindre (**Figure 2. 31**).[73]

Ainsi, comme déjà mis en évidence précédemment, l'ajout de BnOH à la paire ionique issue de P$_4$-*t*-Bu/ **TU2** conduit à la paire d'ions correspondante, de type alcoolate de phosphazénium (**ligne verte**, **Figure 2. 32. A**). Ceci est confirmé par un effet de déblindage réduit des protons méthylène **A** (**Figure 2. 32. A**) dans le mélange BnOH/ **TU2**/ P$_4$-*t*-Bu (1/1/1) (δ = 4,79 ppm). Un effet de déblindage moindre des protons méthylène du BnOH est observé dans le cas du mélange BnOH/ **TU3**/ P$_4$-*t*-Bu (1/ 1/ 1), par rapport au **TU2** (δ =4,68 contre 4,79 ppm, **ligne verte**, **Figure 2. 32. A** et **B**).

La même observation peut être faite dans le cas de l'utilisation d'une base phosphazène plus faible (**P$_2$-*t*-Bu** contre **P$_4$-*t*-Bu**). Le déblindage des protons méthylènes de BnOH dans le mélange BnOH/ **TU3**/ P$_2$-*t*-Bu (1/1/1) est également plus faible que dans le mélange BnOH/ **TU2**/ P$_2$-*t*-Bu (δ = 4,53 contre 4,66 ppm, respectivement ; **lignes bleues**, **Figure 2. 32. A** et **B**). Cet effet peut être attribué à la présence du groupement amino tertiaire plus basique de la thiourée **TU2** par rapport à **TU3**.

Ainsi, Le passage d'un groupement cyclohexyl pipéridine (**TU1**) plus basique, à un groupement diphényl cyclohexyl amine (**TU2**) moins basique, semble atténuer la possibilité de déprotonation de l'alcool benzylique. Ces résultats sont en accord avec la réactivité plus faible constatée avec la thiourée **TU3**, par rapport à **TU2**, mettant ainsi en évidence que le groupement amino tertiaire du catalyseur joue un rôle important sur la déprotonation de l'amorceur.

Enfin, l'utilisation de la base phosphazène la plus faible, P$_1$-*t*-Bu, conduit à un effet de déblindage très faible des protons méthylène du BnOH, dans le cas des mélanges BnOH/ **TU1** ou **TU2**/ P$_1$-*t*-Bu (1/ 1/ 1), par rapport au BnOH libre (δ = 4,38 et 4,32 contre 4,26 ppm pour le BnOH libre ; **lignes rouges**, **Figure 2. 32. A** et **B**).

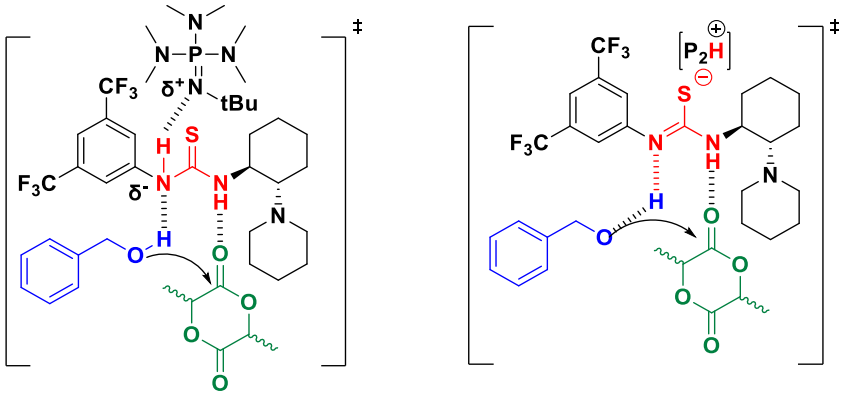


Figure 2. 31. États de transitions plausibles lors de le l'utilisation du couple **P$_1$-*t*-Bu**/ **TU2** (**à gauche**) et **P$_2$-*t*-Bu**/ **TU2** (**à droite**).

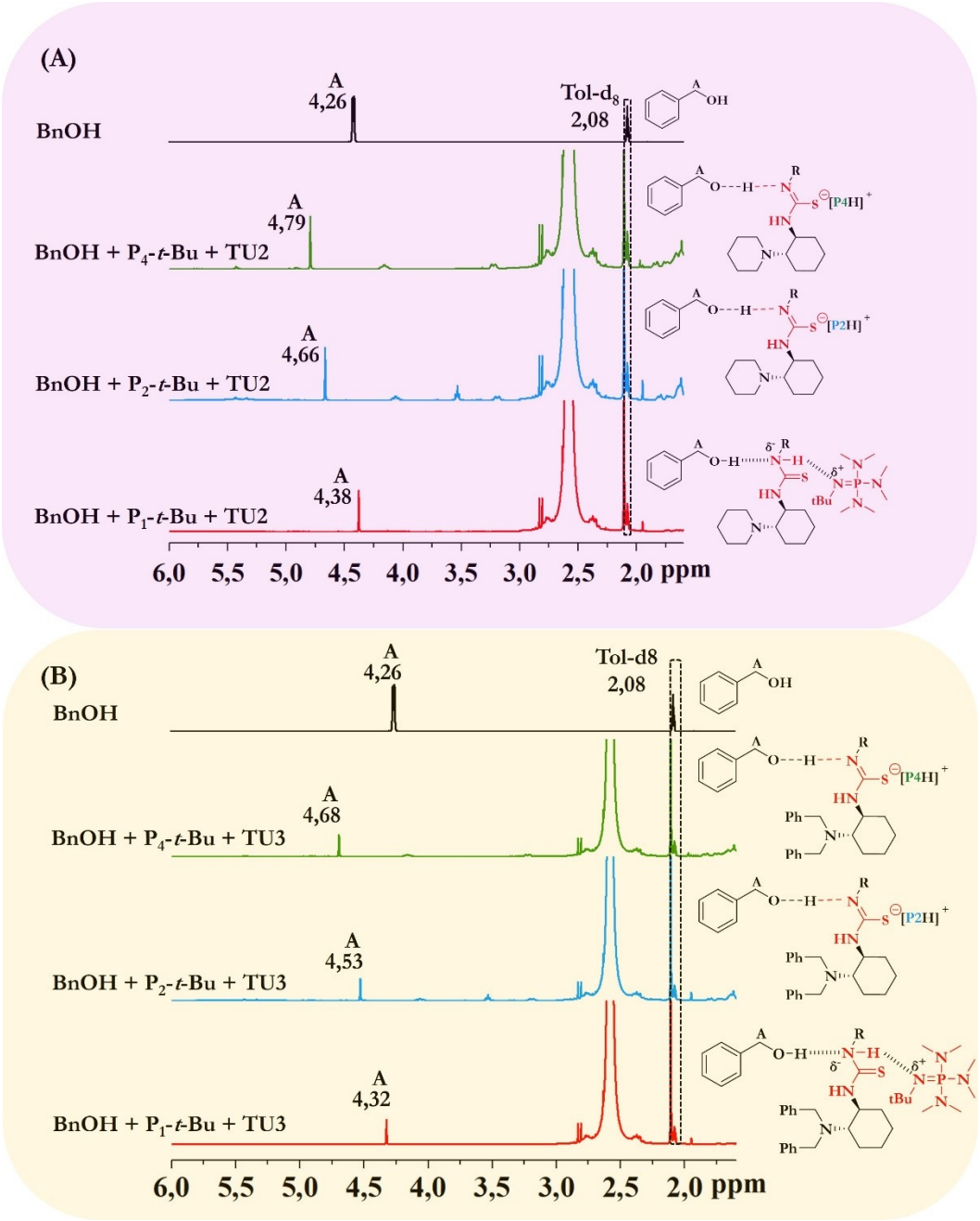


Figure 2. 32. Superposition de spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires (**A**) de BnOH, BnOH/ P_4-*t*-Bu/ **TU2**, BnOH/ P_2-*t*-Bu/ **TU2** et BnOH/ P_1-*t* Bu/ **TU2** et (**B**) de BnOH, BnOH/ P_4-*t*-Bu/ **TU3**, BnOH/ P_2-*t*-Bu/ **TU3** et BnOH/ P_1-*t* Bu/ **TU3** réalisées dans le toluène-d_8 sec à température ambiante. R = 3,5-bis(trifluromethyl)benzyl.

I.5. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA

La cinétique de la réaction ROP du *rac*-LA a été étudiée dans une solution de toluène à température ambiante, en utilisant l'amorceur BnOH, avec un rapport monomère/ amorceur de 200/ 1. La **Figure**

2. 33 montre l'évolution semi-logarithmiques de $\ln([LA]_0/ [LA]_t)$ en fonction du temps au cours de la polymérisation du *rac*-LA, où $[LA]_0$ est la concentration initiale en monomère et $[LA]_t$ est la concentration de monomère à un instant t donné.

Le suivi de la réaction catalysée par **P_2-*t*-Bu/ TU2** révèle à nouveau une cinétique du premier ordre avec deux pentes distinctes correspondant à des valeurs : k_{obs}^{-1} = 0,0075 et k_{obs}^{-1} = 0,0038 (**Figure 2. 33**). Une diminution de la vitesse de polymérisation est donc notée après 190 minutes de réaction. Cette décélération est attribuée à la consommation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre, dans le cas de l'utilisation de **TU2**. Ces résultats confirment que la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'insertion du monomère subséquent, pendant la propagation de la chaîne. En d'autres termes, ces données comme avec l'amino-thiourée **TU1** suggèrent que le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (ESC) est dominant pendant la ROP du *rac*-LA catalysée par l'utilisation combinée de la thiourée **TU2** chirale en présence de la base **P_2-*t*-Bu**.

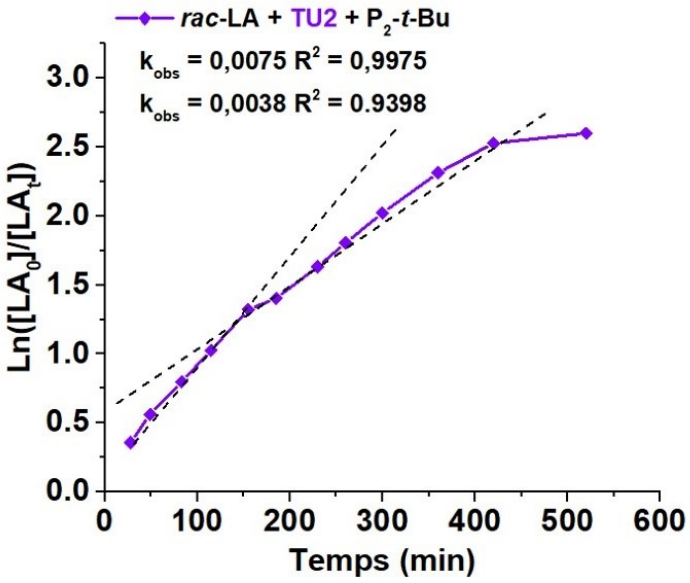
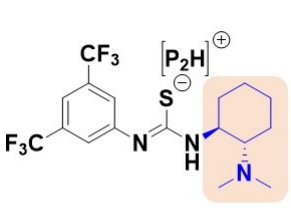


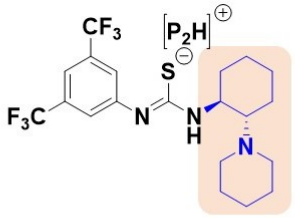
Figure 2. 33. Evolution de $ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysé par [**TU2**]/ [**P_2-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur.

Ainsi, en résumé de cette partie concernant l'utilisation des thiourées bifonctionnelles en présence des bases phosphazènes, nous avons pu démontrer que la bifonctionnalité, ainsi que le choix du groupement amine tertiaire portée par la thiourée (**TU1**, **TU2** et **TU3**) jouent un rôle prépondérant sur la cinétique de la polymérisation et le stéréocontrôle lors des réactions ROP du *rac*-LA (**Figure 2.**

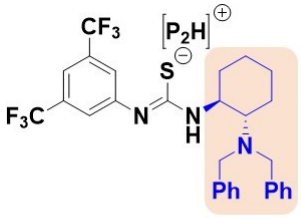
34). En effet, lorsque le groupement accepteur de liaison H est remplacé par un groupement moins basique, la réactivité de la polymérisation diminue ainsi que le stéréocontrôle. Une conversion de plus de 99 % du monomère est obtenue en 24 heures en utilisant la thiourée portant le groupement moins basique (**TU3**), contre 240 minutes avec la thiourée de Takemoto (**TU1**) portant le groupe diméthylamino (**Figure 2. 34**). On peut donc supposer que le groupement amine (accepteur de liaisons H) dans le catalyseur à base de thiourée joue un rôle important dans la déprotanation de l'amorceur (BnOH).



[P_2-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ 1
Conv. > 99 % en 240 minutes
P_m = 0,87 ; T_f = 160 °C



[P_2-*t*-Bu]/ [**TU2**] = 1/ 1
Conv. de 94 % en 540 minutes
P_m = 0,87 ; T_f = 155 °C



[P_2-*t*-Bu]/ [**TU3**] = 1/ 1
Conv. de 90 % en 24 heures
P_m = 0,79 ; T_f = 138 °C

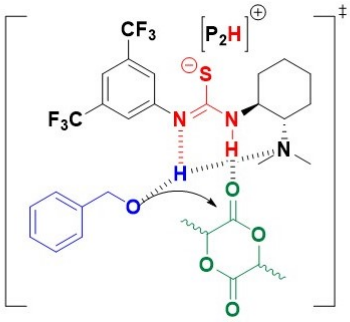


Figure 2. 34. Récapitulatif de l'effet du groupement amine tertiaire porté par les thiourées chirales étudiés ici sur la vitesse de la polymérisation et le stéréocontrôle.

II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire phosphazène/ thiourée chirale

Nous avons ensuite étudié des composés renfermant des fragments donneurs de liaison H, de type thiourée chirale ne comportant de groupement accepteur de liaison H, en l'occurrence une thiourée comportant un groupement stériquement encombré (**TU4**) et une autre de type bis-thiourée (**TU5**). Ces deux thiourées ont à nouveau été associées aux bases phosphazènes pour polymériser le *rac*-LA (**Figure 2. 35** ; **Tableau 2. 8**).

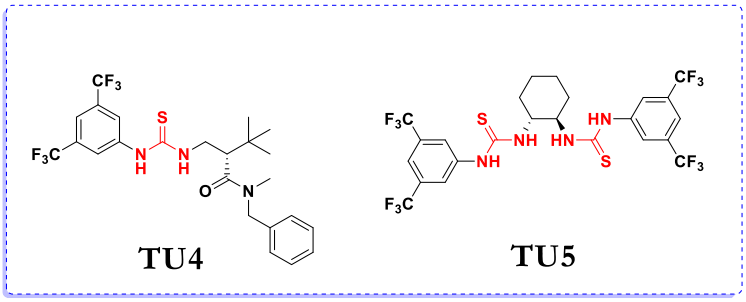


Figure 2. 35. Thiourées chirales utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Tableau 2. 8. ROP du *rac*-LA en utilisant le système binaire phosphazène/ thiourée (TU) monofonctionnelle.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (h)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4/TU4	200:(1/1):1	24	≥99	28	26	1,04	0,81	146	47
2	P_4/TU5	200:(1/1):1	2	≥99	28	25	1,08	0,78	-	40
3	P_2/TU4	200:(1/1):1	48	≥99	28	27	1,07	0,89	168	53
4	P_2/TU5	200:(1/1):1	4	≥99	28	26	1,04	0,84	146	49
5	P_1/TU4	200:(1/1):1	120	78	22	19	1,04	0,90	172	51
6	P_1/TU5	200:(1/1):1	96	≥99	28	25	1,06	0,81	148	46
7	P2/TU4	200:(1/3):1	72	89	25	23	1,04	0,93	176	51
8	P2/TU5	200:(1/3):1	9	92	26	23	1,04	0,87	158	56
9	P2/TU4	200:(1/2):1	48	93	27	25	1,06	0,89	165	50
10	P2/TU5	200:(1/2):1	4	>99	28	24	1,04	0,83	142	49

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[49] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

L'utilisation de la bis-thiourée (**TU5**) associée à la base P_4-*t*-Bu provoque une accélération nette de la vitesse par rapport à la monothiourée (**TU4**/ P_4-*t*-Bu), sans qu'aucune perte de contrôle ne soit notée (**Tableau 2. 8**). Ainsi, Une conversion complète peut être atteinte pour le couple **TU5**/ P_4-*t*-Bu en seulement 2 h, contre 24 h pour le système **TU4**/ P_4-*t*-Bu. Les PLAs résultants présentent des dispersités faibles (*Đ* = 1,04 et 1,08 respectivement ; **Tableau 2. 8, entrées 1** et **2**).

De la même manière, l'emploi de la thiourée **TU5** en combinaison avec une base organique plus faible comme P_2-*t*-Bu permet d'atteindre une conversion complète de la polymérisation du *rac*-LA en 4 h (**Tableau 2. 8, entrée 4**). Ceci représente une augmentation significative de la vitesse de

polymérisation, par rapport au cas de la ROP utilisant P_2-*t*-Bu combinée à la monothiourée **TU4** atteignant une conversion complète en 48 h (**Tableau 2. 8, entrée 5**).

Ces résultats sont aussi en cohérence avec les observations de Kiesewetter *et al.* ayant rapporté une série de composés à base de bis- et de tri-(thio)urée (**Figure 2. 36**). Celles-ci montrent une accélération spectaculaire de la vitesse de polymérisation, par rapport aux systèmes mono-thiourée/ amine, tout en conservant une sélectivité élevée.[78,79]

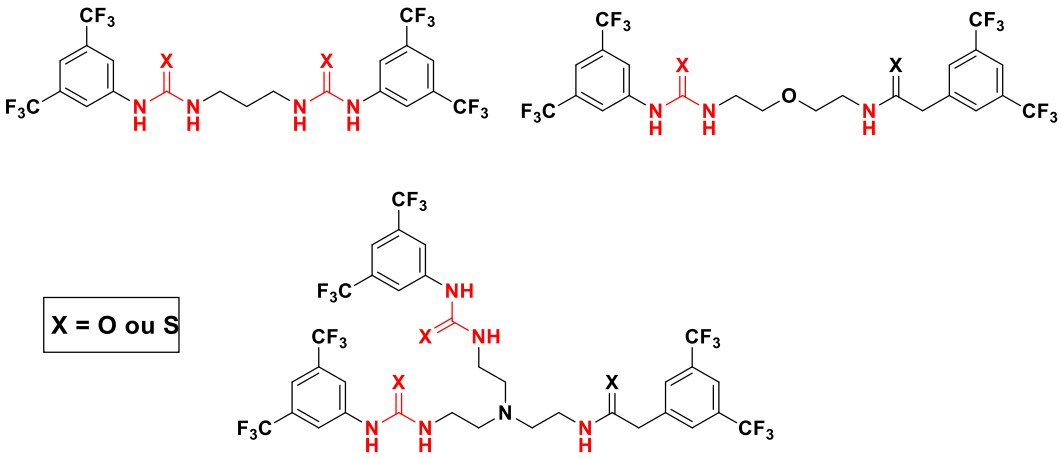


Figure 2. 36. Catalyseurs à base de bis- et de tri-(thio)urées étudiées par Kiesewetter *et al.* pour la ROP du lactide.[78,79]

Il faut noter tout de même que dans notre cas, **P_1-*t*-Bu** la base la plus faible dans cette série, combinée aux thiourées, permet de bien polymériser le *rac*-LA, mais avec des taux de conversions très faibles. Ainsi, la réaction ROP catalysée par la paire **P_1-*t*-Bu/ TU5** atteint une conversion complète au bout de 96 h (**Tableau 2. 8, entrée 6**). Combinée à la monothiourée **TU4**, en revanche, la polymérisation atteint une conversion de 78 % au bout de 120 h (**Tableau 2. 8, entrées 5**).

Les polymérisations catalysées par ces deux thiourées différentes associées aux bases phosphazènes conservent les caractéristiques d'une polymérisation "vivante", en montrant notamment une évolution linéaire de masses molaires moyennes en nombre (M_n) en fonction de la conversion.

L'évolution des valeurs de masses molaires (M_n), obtenues par SEC (valeurs obtenues après le facteur de correction de Mark-Houwink de 0,58), en fonction de la conversion du monomère pour la polymérisation du *rac*-LA catalysée par **P_2-*t*-Bu/ TU4** et **P_2-*t*-Bu/ TU5** est présentée sur la **Figure 2. 37**.

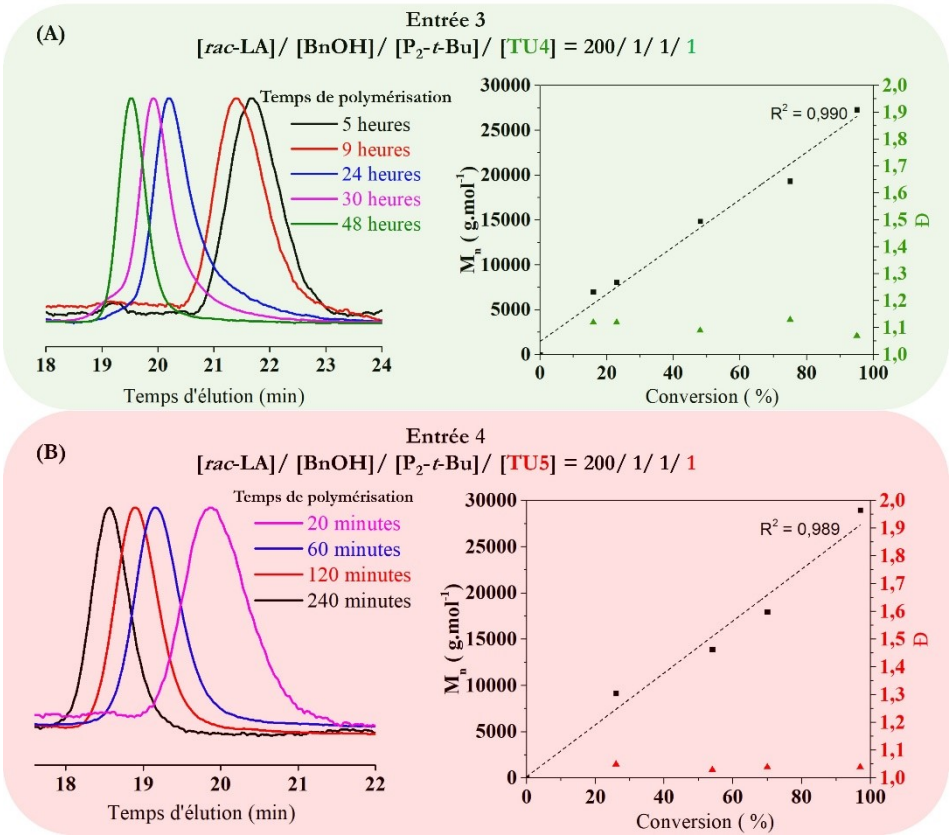


Figure 2. 37. Chromatogrammes d'un échantillon PLA brut à différentes conversions, préparé par le système (**A**) **P_2-*t*-Bu/ TU4** (**en haut à gauche**) et (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU5** (**en bas à gauche**). Evolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité avec le pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du (**A**) **P_2-t Bu/ TU4** (**en haut à droite**) et (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU5** (**en bas à droite**).

II.1. Étude de la stéréosélectivité par analyse RMN de la microstructure des PLAs

La stéréorégularité des PLAs obtenus en employant les systèmes catalytiques à base de thiourées **TU4** et **TU5** et les bases phosphazènes a été évaluée par analyse RMN ^{1}H découplé homonucléaire de la région de la méthine et par RMN ^{13}C quantitative.

La combinaison **TU4** et **TU5** avec la base phosphazène la plus forte, P_4-*t*-Bu, conduit à des PLAs modérément isotoactiques, avec des valeurs de P_m de 0,81 et 0,78, respectivement (**Tableau 2. 8**, **entrées 1** et **2** ; **Figure S7**, chapitre 6)

Le PLA synthétisé à partir de P_2-*t*-Bu/ **TU4** présente, par ailleurs, un degré de stéréosélectivité légèrement plus élevé que le PLA issu de la combinaison P_2-*t*-Bu/ **TU5** (P_m = 0,89 et 0,84, respectivement ; **Tableau 2. 8**, **entrées 3** et **4** ; **Figure 2. 38**). Ceci peut être expliqué par la présence du groupement central chiral, la diamine cyclohexane, au sein de la structure de **TU5**, qui diminue probablement le caractère donneur de liaisons hydrogène. Cette hypothèse a été en effet avancée par

Nagasawa *et al.* dans le cas des réactions de Morita- Baylis–Hillman catalysées par des thiourées (**Schéma 2. 5**).[80,81]

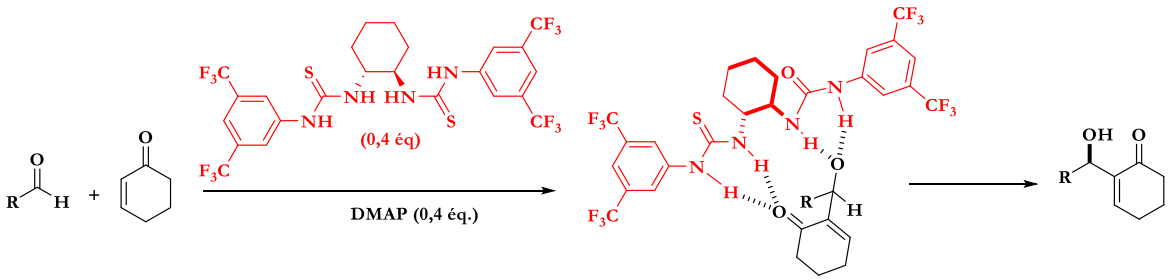


Schéma 2. 5. Exemple de réaction de Morita- Baylis–Hillman catalysée par **TU5**.[80,81]

Il est intéressant de noter qu'en associant la bis-thiourée **TU5** à la base phosphazène la plus faible, P_1-*t*-Bu, un PLA isotactique a été obtenu avec une valeur de P_m de 0,81. En combinant la même base à **TU4**, après une conversion de seulement 78%, une valeur de P_m de 0,90 a été obtenue pour le PLA correspondant (**Tableau 2. 8**, **entrées 5** et **6** ; **Figure 2. 38**).

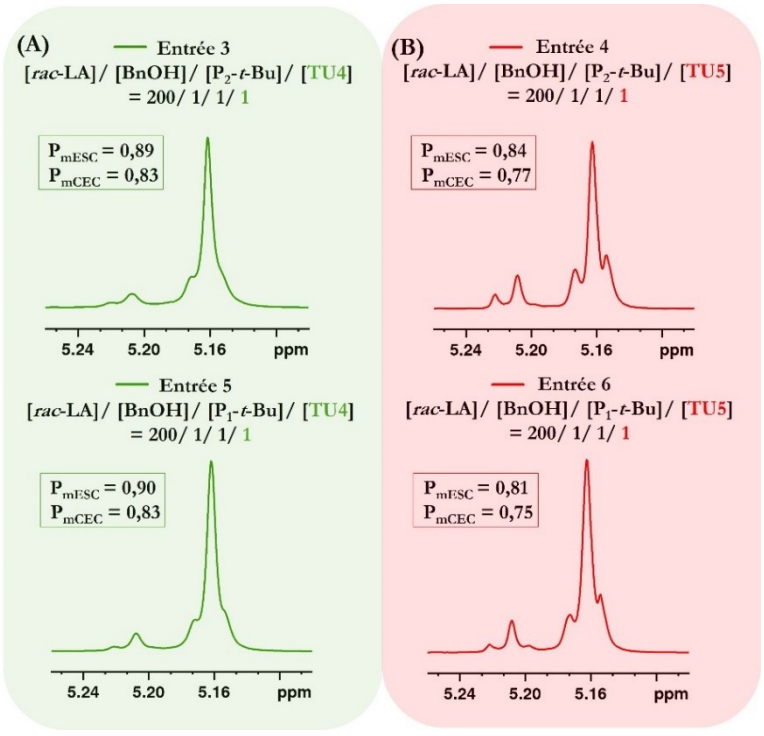


Figure 2. 38. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région des protons méthine des PLAs catalysés par le système binaire (**A**) **P_2-*t*-Bu** (ou **P_1-*t*-Bu**)/ **TU4** (**en vert, à gauche**) et par le système (**B**) **P_2-*t*-Bu** (**P_1-*t*-Bu**)/ **TU5** (**en rouge, à droite**) ; **Tableau 2. 8, entrées 3-6**.

Les analyses thermiques par DSC des PLAs ont par ailleurs confirmé la formation de polymères semi-cristallins, avec des températures de fusion comprises entre 146 et 172 °C (**Tableau 2. 8**). Le PLA produit à partir du couple **P_2-*t*-Bu/ TU5** présente une température de transition vitreuse de 49 °C et une température de fusion de 146 °C (**Tableau 2. 8**, **entrée 4**). En comparaison avec la thiourée **TU4**, le PLA produit à partir de la paire catalytique P_2-*t*-Bu/ **TU4** possède une température de fusion de 168 °C, ce qui est cohérent avec la formation d'un PLA hautement isotactique (**Tableau 2. 8, entrée 3**). En revanche, la température de fusion la plus élevée a été obtenue pour le PLA synthétisé à partir de **P_1-*t*-Bu/ TU4** avec une valeur de T_f de 172 °C (**Tableau 2. 8**, **entrée 5**). Les thermogrammes sont présentés en annexe (voir **Figure S8**, chapitre 6).

Pour déterminer l'effet du rapport entre le donneur de liaisons H et l'accepteur de liaison H, le *rac*-LA a été polymérisé en employant le système **TU4/ P_2-*t*-Bu**, où différents rapports entre la thiourée et la base ont été utilisés (de 1:1 à 2:1 et 3:1). Aucun changement significatif n'a cependant été observé dans le premier cas (de 1:1 à 2:1 ; **Tableau 2. 8**, **entrée 9**). En revanche, une augmentation des valeurs de T_f et de P_m et une baisse de la vitesse de polymérisation ont été observées dans le second cas, pour un rapport **TU4/ P_2-*t*-Bu** égal à 3:1 (T_f = 176 °C et P_m = 0,93 pour le rapport 3 : 1 contre 168 °C et 0,89 pour le rapport 1 : 1 ; **Tableau 2. 8, entrée 7** ; **Figure 2. 39**). Par ailleurs, dans le cas de l'utilisation de 3 équivalents de la bis-thiourée **TU5**, par rapport à P_2-*t*-Bu, une baisse de la vitesse de polymérisation accompagnée d'une légère augmentation de la valeur de T_f et de celle de P_m ont été observées (T_f = 158 °C et P_m = 0,89 pour le rapport 3 : 1 contre 146 °C et 0,85 pour le rapport 1 : 1 ; **Tableau 2. 8**, **entrée 8** ; **Figure 2. 39**).

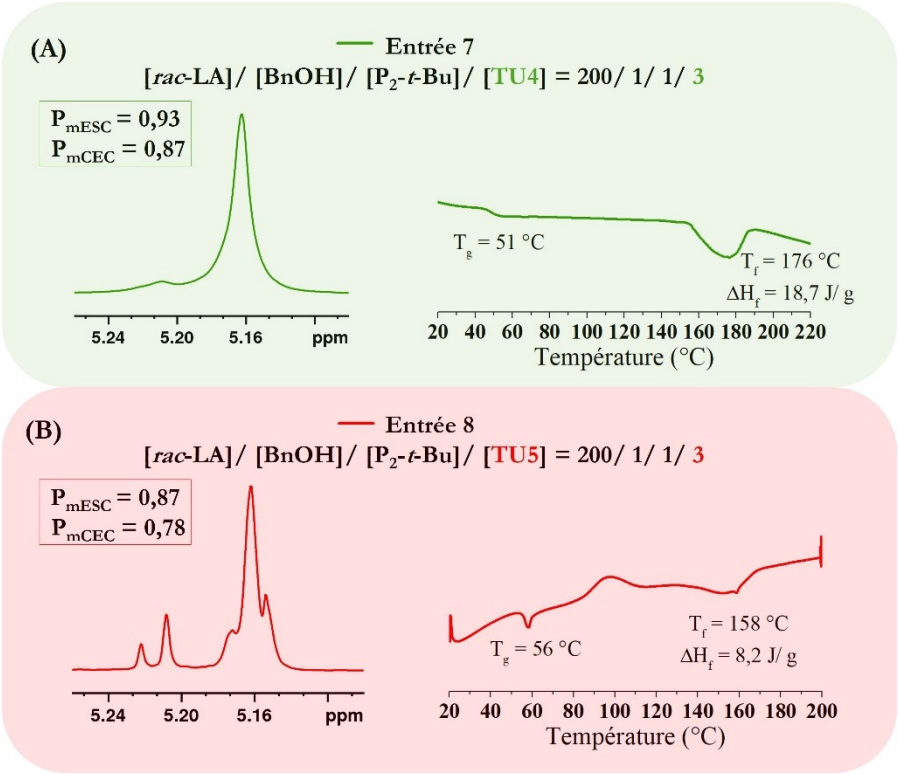


Figure 2. 39. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région des protons méthine (**à gauche**) et thermogramme DSC (**à droite**) du PLA catalysé par le système (**A**) [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU4**] = 1/ 3 et par le système (**B**) [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU5**] = 1/ 3.

Conclusions et perspectives

La polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du *rac*-LA a été réalisée, à température ambiante, en employant des paires d'organocatalyseurs, combinant une amino-thiourée chirale avec une « superbase » phosphazène. Nous avons pu démontrer que la bifonctionnalité de la thiourée, ainsi que le choix du groupement amine tertiaire portée par cette dernière (**TU1**, **TU2** et **TU3**), jouent un rôle prépondérant dans la cinétique et le stéréocontrôle de la polymérisation (**Figure 2. 40**). L'emploi de la bis-thiourée (**TU5**) a montré une amélioration de la vitesse de réaction par rapport aux mono-thiourées (**TU2-TU4**). En revanche, elle n'a pas permis d'améliorer significativement la stéréosélectivité (**Figure 2. 40**).

Les réactions ROP du *rac*-LA catalysées par ces combinaisons organocatalytiques sont très bien contrôlées, comme en témoignent les valeurs de dispersités (***Đ***) étroites des PLAs ainsi obtenus (**1,04 – 1,2**) et la relation linéaire entre les conversions de monomères et les masses molaires (**M_n > 23 Kg.mol^{-1}**).

Il est important de noter que seul le toluène offre très bon contrôle de la stéréosélectivité des PLAs à température ambiante (**P_m = 0,91**, **T_f = 178 °C**). Dans le THF ou encore dans le DCM, les réactions ROP aboutissent à des PLAs atactiques.

Le suivi par RMN des différents composants du système catalytique suggère qu'une base phosphazène plus faible (P_1-*t*-Bu) améliore le stéréocontrôle, probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène. À contrario, une base phosphazène plus forte, P_2-*t*-Bu, permet une polymérisation plus rapide, mais au détriment du stéréocontrôle, puisque celui-ci est moindre. Dans ce dernier cas, la polymérisation pourrait opérer *via* un mécanisme ionique générant *in situ* une paire d'ions thioimidate de phosphazénium (**Figure 2. 40**). Afin de mieux élucider les mécanismes mis en jeu et de mieux comprendre les interactions entre les différents composants du système catalytique, il serait très utile de combiner ces études expérimentales à des calculs théoriques.

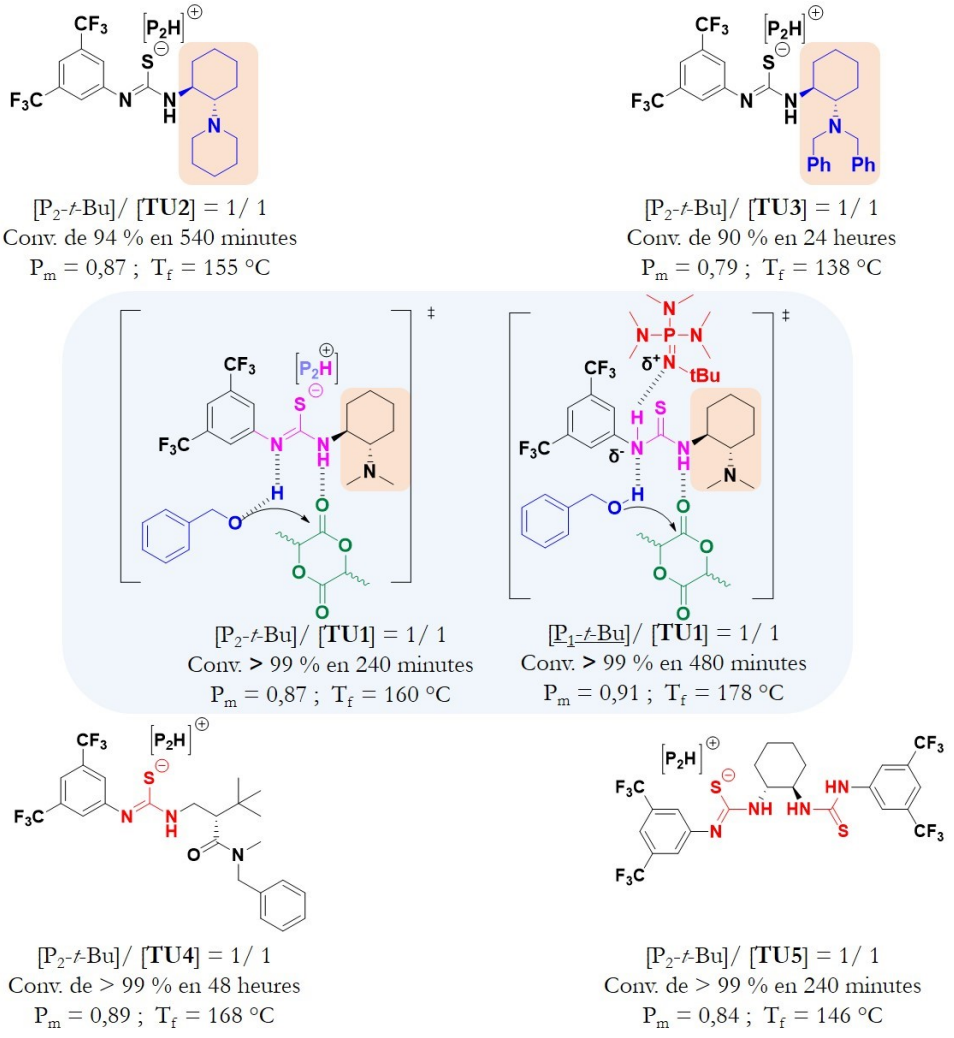


Figure 2. 40. Mécanismes d'activation plausibles selon la nature de la base phosphazène ; résumé de l'effet de la nature de la thiourée utilisée sur la cinétique et le stéréocontrôle de la polymérisation du *rac*-LA.

Références

[1] O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147–6176.
[2] J. M. Raquez, Y. Habibi, M. Murariu, P. Dubois, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1504–1542.
[3] C. Li, T. Jiang, J. Wang, H. Wu, S. Guo, X. Zhang, J. Li, J. Shen, R. Chen, Y. Xiong, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 25818–25829.
[4] L. Tang, R. Tong, V. J. Coyle, Q. Yin, H. Pondenis, L. B. Borst, J. Cheng, T. M. Fan, *ACS Nano* **2015**, *9*, 5072–5081.
[5] J. Wang, Y. Liu, Y. Ma, C. Sun, W. Tao, Y. Wang, X. Yang, J. Wang, *Adv. Funct. Mater.* **2016**, *26*, 7516–7525.
[6] M. E. Santos Miranda, C. Marcolla, C. A. Rodriguez, H. M. Wilhelm, M. R. Sierakowski, T. M. BelleBresolin, R. Alves de Freitas, *Polym Int* **2006**, *55*, 961–969.
[7] J. C. Worch, H. Prydderch, S. Jimaja, P. Bexis, M. L. Becker, A. P. Dove, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 514–535.
[8] Y. Ikada, K. Jamshidi, H. Tsuji, S. H. Hyon, *Macromolecules* **1987**, *20*, 904–906.
[9] H. Tsuji, *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 569–597.
[10] T. M. Ovitt, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1316–1326.
[11] P. Marin, M. J. L. Tschan, F. Isnard, C. Robert, P. Haquette, X. Trivelli, L. M. Chamoreau, V. Guérineau, I. del Rosal, L. Maron, V. Venditto, C. M. Thomas, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 12585–12589.
[12] N. Spassky, M. Wisniewski, C. Pluta, A. Le Borgne, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 2627–2637.
[13] C. P. Radano, G. L. Baker, M. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1552–1553.
[14] N. Nomura, R. Ishii, Y. Yamamoto, T. Kondo, *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 4433–4451.
[15] K. Majerska, A. Duda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1026–1027.
[16] W. Luo, T. Shi, S. Liu, W. Zuo, Z. Li, *Organometallics* **2017**, *36*, 1736–1742.
[17] M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 486–494.
[18] W. N. Ottou, H. Sardon, D. Mecerreyes, J. Vignolle, D. Taton, *Prog. Polym. Sci.* **2016**, *56*, 64–115.
[19] A. P. Dove, H. Li, R. C. Pratt, B. G. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2006**, 2881–2883.
[20] L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc* **2007**, *129*, 12610–12611.
[21] S. Liu, H. Li, N. Zhao, Z. Li, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 624–628.
[22] S. Moins, S. Hoyas, V. Lemaur, B. Orhan, K. D. Chiaie, R. Lazzaroni, D. Taton, A. P. Dove, O. Coulembier, *Catalysts* **2020**, *10*, 1–8.
[23] J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 6007–6011.
[24] B. Orhan, M. J.-L. Tschan, A.-L. Wirotius, A. P. Dove, O. Coulembier, D. Taton, *ACS Macro Lett.* **2018**, 1413–1419.
[25] J. B. Zhu, E. Y. X. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12506–12509.
[26] A. Sanchez-sanchez, I. Rivilla, M. Agirre, A. Basterretxea, A. Veloso, H. Sardon, D. Mecerreyes, F. P. Cossio, **2017**, *13*, 4805 - 4814.
[27] K. Makiguchi, T. Yamanaka, T. Kakuchi, M. Terada, T. Satoh, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2883–5.
[28] X. Jiang, N. Zhao, Z. Li, *Chinese J. Chem.* **2021**, *39*, 2403–2409.
[29] C. Thomas, B. Bibal, *Green Chem.* **2014**, *16*, 1687–1699.
[30] G. M. Miyake, E. Y. X. Chen, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4116–4124.

[31] R. Todd, G. Rubio, D. J. Hall, S. Tempelaar, A. P. Dove, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1092–1097.
[32] B. Lin, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1645–1652.
[33] H. Schlaad, H. Kukula, J. Rudloff, I. Below, **2001**, *13*, 4302-4304.
[34] G. Pibre, P. Chaumont, E. Fleury, P. Cassagnau, *Polymer* **2008**, *49*, 234–240.
[35] Hongjun Yang, Junpeng Zhao, Manqing Yan, Stergios Pispas, Guangzhao Zhang, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2888–2892.
[36] N. Illy, S. Boileau, J. Penelle, V. Barbier, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 1731–1735.
[37] Z. N, R. C, L. H, L. Y, L. S, L. Z, N. Zhao, C. Ren, H. Li, Y. Li, S. Liu, Z. Li, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 13167–13170.
[38] P. Brignou, M. P. Gil, O. Casagrande, J.-F. Carpentier, S. M. Guillaume, *Macromolecules* **2010**, *43*, 8007–8017.
[39] Y. Chen, K. Fuchise, A. Narumi, S. Kawaguchi, T. Satoh, T. Kakuchi, *Macromolecules* **2011**, *44*, 9091–9098.
[40] P. Haasemann, J. Goubeau, *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **1974**, *408*, 293–303.
[41] R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schlemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435–2454.
[42] R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1987**, *26*, 1167–1169.
[43] Huaike Li, Na Zhao, Chuanli Ren, Shaofeng Liu, Zhibo Li, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 7369–7374.
[44] J. Zhao, H. Schlaad, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5861–5864.
[45] S. Boileau, N. Illy, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 1132–1151.
[46] L. Zhang, F. Nederberg, R. C. Pratt, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154–4158.
[47] L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12610–12611.
[48] S. Liu, C. Ren, N. Zhao, Y. Shen, Z. Li, *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1–15.
[49] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2114–2122.
[50] S. Singha Roy, S. Sarkar, D. Chakraborty, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1968–1984.
[51] J. Coudane, C. Ustariz-Peyret, G. Schwach, M. Vert, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1997**, *35*, 1651–1658.
[52] J. E. Kasperczyk, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3937–3939.
[53] K. A. M. Thakur, R. T. Kean, E. S. Hall, J. J. Kolstad, T. A. Lindgren, M. A. Doscotch, J. I. Siepmann, E. J. Munson, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2422–2428.
[54] M. T. Zell, B. E. Padden, A. J. Paterick, K. A. M. Thakur, R. T. Kean, M. A. Hillmyer, E. J. Munson, *Macromolecules* **2002**, *35*, 7700–7707.
[55] M. H. Chisholm, S. S. Iyer, D. G. McCollum, M. Pagel, U. Werner-Zwanziger, *Macromolecules* **1999**, *32*, 963–973.
[56] M. J.-L. J. L. Tschan, R. M. Gauvin, C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13587–13608.
[57] B. Orhan, Stereoselective Ring-Opening Polymerizations of Racemic Lactide by Organocatalysis Beste Orhan, HAL Id : Tel-03533729 Docteur de l'université de Bordeaux et de l'université de Mons, **2022**.
[58] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
[59] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.
[60] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.
[61] X. Pang, R. Duan, X. Li, C. Hu, X. Wang, X. Chen, *Macromolecules* **2018**, *51*, 906–913.
[62] D. Myers, A. J. P. White, C. M. Forsyth, M. Bown, C. K. Williams, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 5277–5282.

[63] Y. Shen, J. Zhang, Z. Zhao, N. Zhao, F. Liu, Z. Li, *Biomacromolecules* **2019**, *20*, 141–148.
[64] X. Wang, N. Hadjichristidis, *Macromolecules* **2020**, *53*, 223–232.
[65] I. Jain, P. Malik, *Eur. Polym. J.* **2020**, *133*, 109791.
[66] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. W. And, J. L. Hedrick, J. L. Hedrick*, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799.
[67] R. Yuan, G. Xu, C. Lv, L. Zhou, R. Yang, Q. Wang, *Mater. Today Commun.* **2020**, *22*, 100747.
[68] C. Lv, L. Zhou, R. Yuan, Q. Mahmood, G. Xu, Q. Wang, *New J. Chem.* **2020**, *44*, 1648–1655.
[69] X. H. Kou, Y. Shen, Z. B. Li, *Acta Polym. Sin.* **2020**, *51*, 1121–1129.
[70] Z.-L. Jiang, J.-P. Zhao, G.-Z. Zhang, *Chinese J. Polym. Sci.* **2019**, *37*, 1205–1214.
[71] C. J. Zhang, L. F. Hu, H. L. Wu, X. H. Cao, X. H. Zhang, *Macromolecules* **2018**, *51*, 8705–8711.
[72] J. U. Pothupitiya, R. S. Hewawasam, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2018**, *51*, 3203–3211.
[73] M. S. Zaky, A.-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3777–3780.
[74] N. Yuntawattana, T. M. McGuire, C. B. Durr, A. Buchard, C. K. Williams, *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 7226–7239.
[75] Y. Wan, Y. Bai, H. Xu, J. He, Y. Zhang, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2000491.
[76] R. Hador, S. Lipstman, R. Rescigno, V. Venditto, M. Kol, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13528–13531.
[77] J. Bhattacharjee, A. Harinath, A. Sarkar, T. K. Panda, *Chem. – An Asian J.* **2020**, *15*, 860–866.
[78] K. V. Fastnacht, S. S. Spink, N. U. Dharmaratne, J. U. Pothupitiya, P. P. Datta, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 982–986.
[79] S. S. Spink, O. I. Kazakov, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2015**, *48*, 6127–6131.
[80] Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589–5592.
[81] Y. Sohtome, N. Takemura, R. Takagi, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9423–9429.

Chapitre 3.
Paires organocatalytiques à base d'urées chirales et de bases phosphazènes pour la polymérisation stéréosélective du lactide racémique

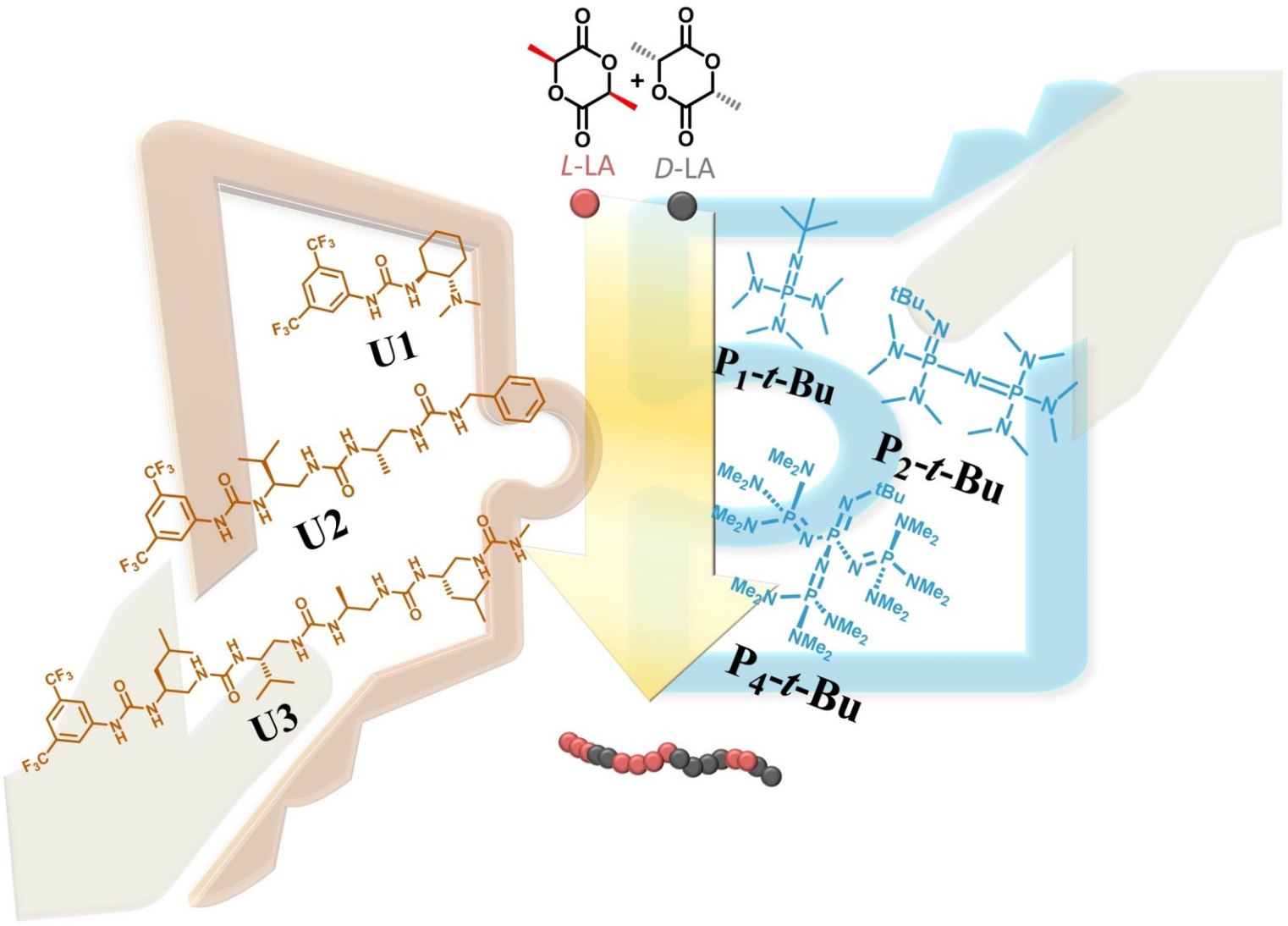


Table des matières

RÉSUMÉ **141**

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL **142**

I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ aminourée **148**

I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ aminourée...148

I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 152

I.3. Caractérisation des PLAs par DSC 153

I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 154

II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ oligourée **155**

II.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ oligourée....157

II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 161

II.3. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA.....164

III. Conclusions et perspectives..... **165**

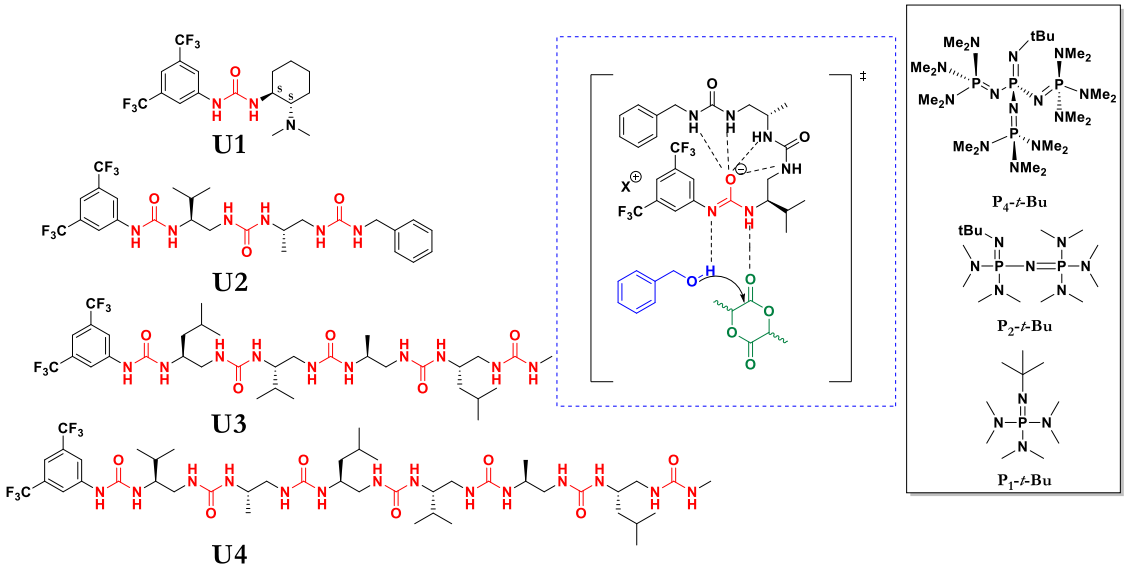
RÉFÉRENCES **168**

Résumé

Le polylactide (PLA), en tant que polymère biocompatible et dégradable, présente un potentiel considérable dans un large éventail d'applications. Comme l'unité répétitive de la chaîne principale possède deux centres chiraux, les propriétés physiques et mécaniques du PLA sont étroitement liées à sa stéréorégularité. Ces dernières années, les catalyseurs organométalliques chiraux ont attiré une attention croissante dans la polymérisation stéréosélective par ouverture de cycle (ROP) du lactide racémique (*rac*-LA). De manière surprenante, en revanche, seule une poignée d'études portant sur des réactions ROP stéréosélectives du *rac*-LA utilisant des catalyseurs organiques chiraux ont été rapportées.

Dans ce contexte, nous avons examiné dans ce chapitre l'association d'une base phosphazène à l'homologue urée de la thiourée dite de Takemoto, mais également diverses oligourées monofonctionnelle pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. Ces oligourées ont été élaborés dans l'équipe du Dr. Gilles Guichard au CBMN dans le cadre de ce projet ANR.

L'association entre une urée et une base phosphazène forme un système catalytique binaire, capable de catalyser la ROP stéréosélective du *rac*-LA pour produire des PLAs isotactiques ($\mathbf{P_m}$ jusqu'à **0,93** et $\mathbf{T_f}$ > **160 °C**) à température ambiante. Les réactions ROP sont conduites dans le toluène formant des PLAs avec plus de 90 % de conversion en 15 à 500 minutes selon la nature et la structure chimique de l'urée. Dans ces conditions, les réactions ROP sont bien contrôlées, comme l'indiquent les distributions étroites des masses molaires (M_n), la relation linéaire entre les conversions du monomère et les M_{ns} et la bonne définition des structures telles qu'établie par RMN et par spectroscopie de masse (MALDI-ToF).



Introduction et objectifs du travail

Les urées et thiourées chirales sont apparues comme des catalyseurs organiques très performantes pour toute une série de réactions asymétriques (**Figure 3. 1**).[1] Des avancées remarquables dans ce domaine ont été notamment réalisées par le groupe de Jacobsen.[2–10] L'étude de l'activation d'imines substituées par des groupements alkyle ou acyle a permis d'identifier et d'optimiser une série de catalyseurs à base de Schiff contenant des (thio)urées, pour des réactions asymétriques : réactions de Strecker,[4,5] de Mannich (catalyseur **1b** et **1c**),[6,11] d'hydrophosphonylation [3] et d'acyl Pictet-Spengler[2] (**Figure 3. 1**).

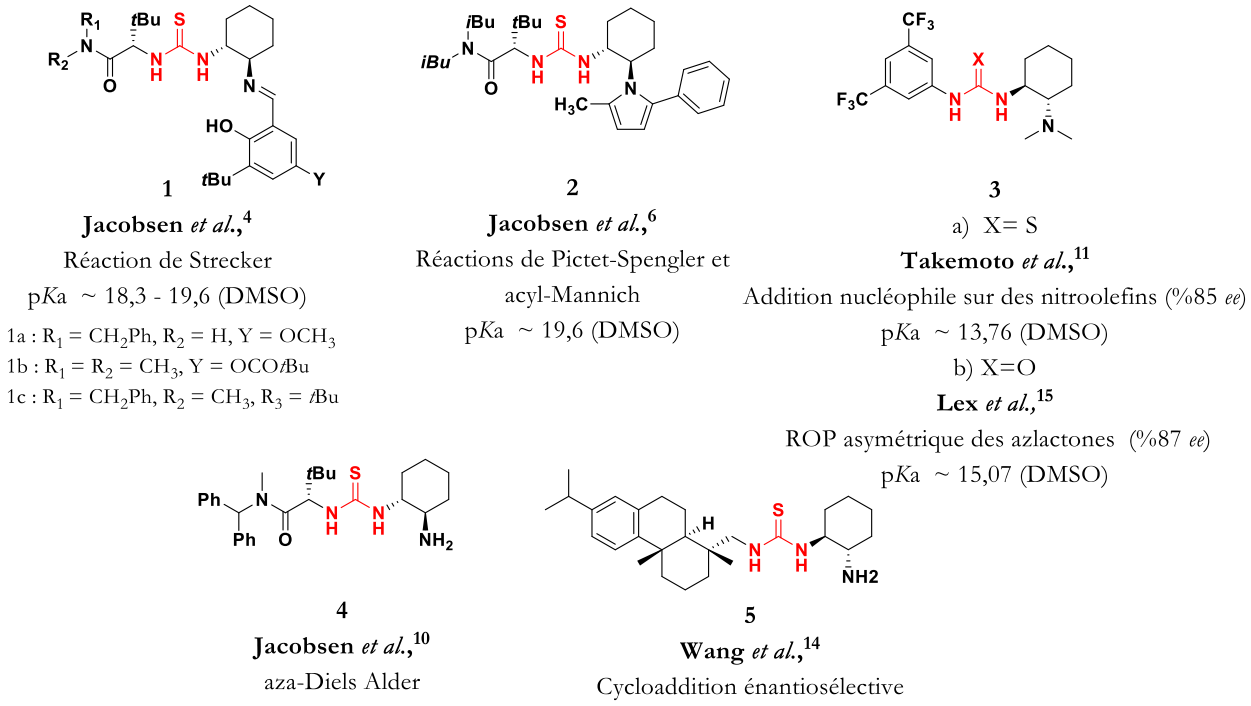


Figure 3. 1. Exemples de (thio)urées chirales utilisées pour des synthèses asymétriques.

En partant de la structure de la base de Schiff-thiourée bifonctionnelle « dite de Jacobsen » et de l'amine tertiaire-thiourée « dite de Takemoto » (**Figure 3. 1**, catalyseur **1a** et **3a** respectivement),[4,12] le développement de (thio)urées unimoléculaires bifonctionnelles à base d'amine, a été l'origine de nouvelles impulsions en organocatalyse asymétrique.[13–15]

Ces catalyseurs chiraux possèdent une fonction thiourée (ou urée) comme site donneur d'hydrogène ainsi qu'un groupement basique de type amine tertiaire. Les deux fonctions sont ainsi

susceptibles d'activer simultanément des substrats nucléophiles et électrophiles, et de contrôler par ailleurs la stéréosélectivité du processus réactionnel élémentaire.[16]

Le catalyseur **3a** (**Figure 3. 1**), est le premier organocatalyseur bifonctionnel unimoléculaire décrit pour une double activation du monomère et de l'amorceur dans le contexte de la ROP du lactide (LA).[17] Cependant, ce type de catalyseur, utilisé seul, souffre généralement d'une activité catalytique modeste associée à une cinétique lente de polymérisation. Ainsi, des systèmes monofonctionnels bimoléculaires alternatifs ont été proposés pour améliorer l'activité catalytique (**Schéma 3. 1. A**).[18]

En 2006, des résultats prometteurs ont été décrits par Hedrick *et al.* en combinant le catalyseur de Takemoto avec la (-)spartéine. Des conversions du monomère de 95 % ont été obtenues en seulement 2 heures à température ambiante. Ce système s'avère donc 25 fois plus rapide que l'aminothiourée utilisée seule(**Figure 3. 2**).[19]

En 2013, Dove *et al.* ont proposé une alternative à la spartéine, indisponible commercialement, en employant la dibenzyl bispidine (pK_a = 21,25), un analogue structurel de la (-)-spartéine (pK_a = 21,66), pour la ROP du *L*-LA dans le $CDCl_3$ à température ambiante (**Figure 3. 2**).[20] La 14-dibenzyl bispidine a ainsi montré une activité élevée pour former un PLA isotactique bien contrôlé (M_n = 13400 g/mol, $Đ$ = 1,08 et P_m = 0,74).

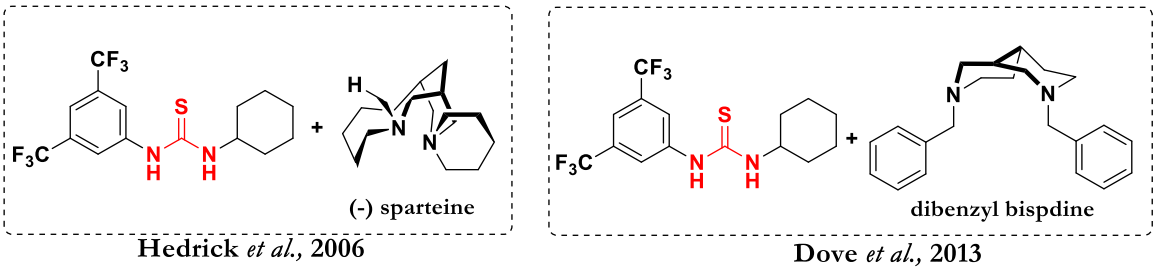


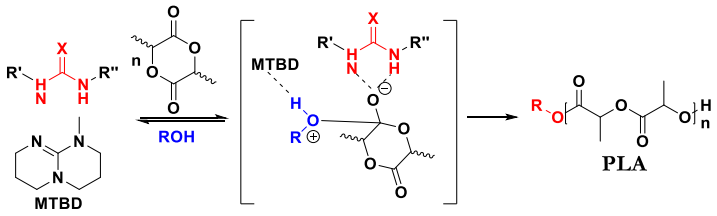
Figure 3. 2. Exemples de catalyseurs monofonctionnels bimoléculaires constitués de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène pour la ROP du lactide.[19,20]

En 2016, Waymouth *et al.* ont décrit des catalyseurs bi-composants dérivés d'urée ou de thiourée utilisés en présence d'une base métallique ou organique.[21–23] Cette approche représente une avancée majeure en organocatalyse de polymérisations. Ces systèmes catalytiques présentent en effet à la fois une activité et une sélectivité très élevée vis-à-vis des réactions ROP d'une grande variété d'esters et de carbonates cycliques.[21,23]

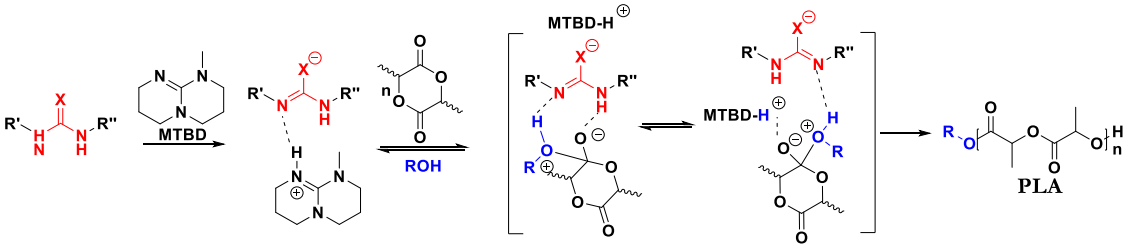
Ces catalyseurs sont préparés par simple déprotonation de l'urée ou de la thiourée, par exemple avec une guanidine ou un alocoolate de sodium (**Schéma 3. 1**. **B** et **C**).[23]

La vitesse de polymérisation peut varier significativement en modifiant les substituants de l'urée ou de la thiourée. Ainsi, les réactions ROP du LA, de la caporolactone (CL), de la valérolactone (VL) et du carbonate de triméthylène (TMC) peuvent être effectuées en quelques secondes (< 12 s) avec un excellent contrôle des masses molaires et l'obtention de dispersités (*Đ*) entre 1,06 et 1,14.[21–23] Les calculs DFT ont permis de conclure que la polymérisation opère par un mécanisme bifonctionnel analogue à celui de la TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène), impliquant un (thio)imidiate ((thio)urée correspondante déprotonée par une base forte) qui active à la fois le monomère et l'amorceur (**Schéma 3. 1**).

A) ROP du LA catalysée par activation de liaisons hydrogènes



B) ROP du LA catalysée par une (thio)imidate activée avec le MTBD



C) ROP du LA catalysée par une (thio)imdate activée avec des alcoolates

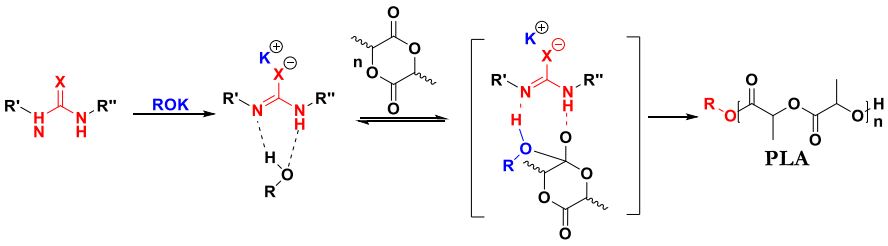


Schéma 3. 1. Mécanismes proposés pour la ROP du lactide (LA) catalysé par des systèmes catalytiques bimoléculaires ((thio)urée + base).[23,24]

Ces travaux pionniers ont ouvert la voie à de nouvelles possibilités d'ingénierie macromoléculaire par organocatalyse. De très nombreux exemples de polymérisations, essentiellement de type ROP utilisant une urée ou une thiourée déprotonée ont en effet été publiés ces 5 dernières années.[24,25] En revanche, très peu d'équipes ont évalué le potentiel de cette approche en version stéréosélective. À titre d'exemple, inspirés par les travaux de Waymouth *et al.*, Liu *et al.* ont rapporté qu'un système bimoléculaire constitué d'urée et d'alcoolate de potassium peut catalyser stéréosélectivement la ROP du *rac*-LA pour produire du PLA stéréobloc à -70 °C ($Đ$ = 1,14, P_m = 0,87 ; **Schéma 3. 2**).[26]

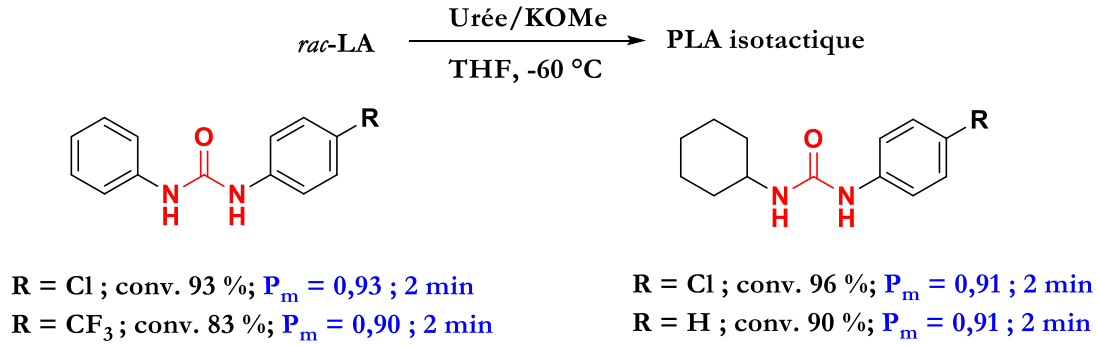
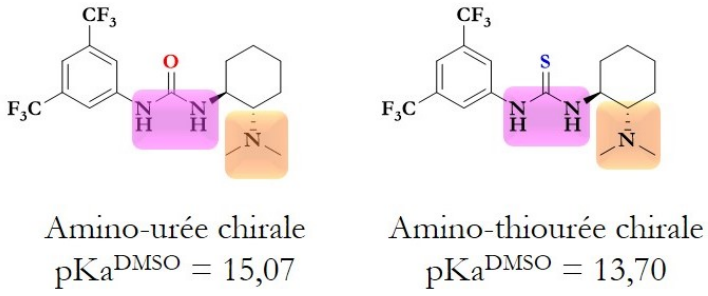


Schéma 3. 2. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par les systèmes urée-alcoolates.[26]

Notre ambition dans ce chapitre est de mettre en pratique nos connaissances sur le système catalytique décrit dans le chapitre 2,[27] afin de construire une plateforme de catalyseurs chiraux, à base d'urées, associées à différentes bases phosphazènes. Il s'agit aussi de produire des PLAs hautement isotactiques et cristallins à des vitesses de polymérisation élevées, dans des conditions douces.

La réactivité des catalyseurs à base de thiourée a été comparé à des homologues de type urée. Les urées sont à priori plus actives que des thiourées homologues.[28] L'atome d'oxygène étant plus électronégatif que l'atome de soufre, les catalyseurs à base d'urée présentent, en effet, une plus grande basicité que leurs homologues à base de thiourée (**Figure 3. 3**).



Amino-urée chirale
pKa^{DMSO} = 15,07

Amino-thiourée chirale
pKa^{DMSO} = 13,70

Figure 3. 3. Structures chimiques des catalyseurs à base d'amino-(thio)urée et leurs valeurs pKa.[29]

Dans la première partie de ce chapitre, l'urée ((*S*,*S*) **U1**), homologue structurale du catalyseur thiourée chiral unimoléculaire bifonctionnel « dit catalyseur de Takemoto » décrit dans le chapitre précédent (**Figure 3. 4**), a été étudiée pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA à température ambiante.

Dans la deuxième partie, des oligourées monofonctionnelles de tailles variées allant de la tri-urée jusqu'à l'hepta-urée, ont été synthétisées par l'équipe du Dr. Gilles Guichard au CBMN, ont également été étudiées pour la ROP du *rac*-LA (**U2-U4** ; **Figure 3. 4**). Ces oligourées aliphatiques énantiopures, ont la particularité de former des structures hélicoïdales appelées foldamères très bien définies avec des groupements donneurs de liaisons H, montrant ainsi une ressemblance structurale et fonctionnelle avec le squelette α-hélicoïdal des peptides.[30,31]

Les observations faites par Guichard *et al.* ont montré par exemple que ces oligourées sont capables d'agir en synergie avec une base de Brønsted, pour promouvoir la réaction de Michael entre des composés carbonylés énolisables et des nitrooléfines, avec une réactivité et stéréosélectivité élevées (**Schéma 3. 3**).[30,32] Dans la deuxième partie de ce chapitre, il s'agira d'élargir le champ d'application de ces oligourées en organocatalyse de polymérisation. En l'occurrence, la série d'oligourées testées, incluant ces structures foldamères, ont été testées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

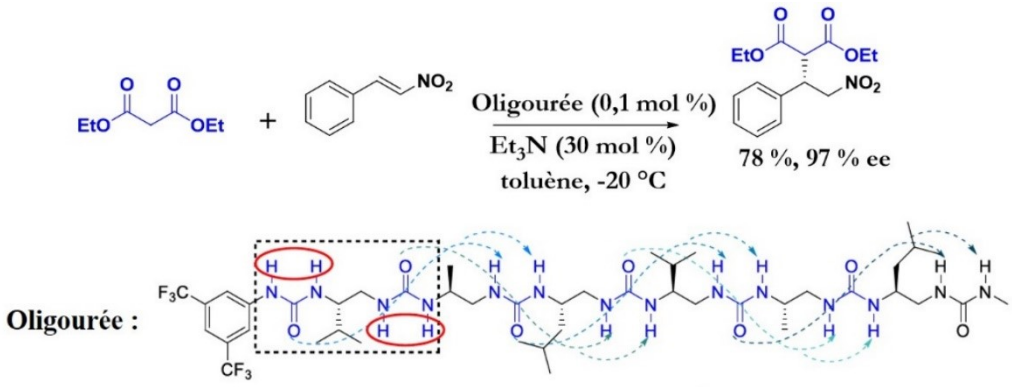


Schéma 3. 3. Addition de Michael asymétrique catalysée par un oligourée et la base triéthylamine.[30]

Ainsi, nous avons supposé que la ROP stéréosélective du *rac*-LA pouvait être réalisée avec des urées chirales associées à différentes bases phosphazènes, comme nous l'avons établi dans le chapitre précédent avec les thiourées (**Figure 3. 4**).

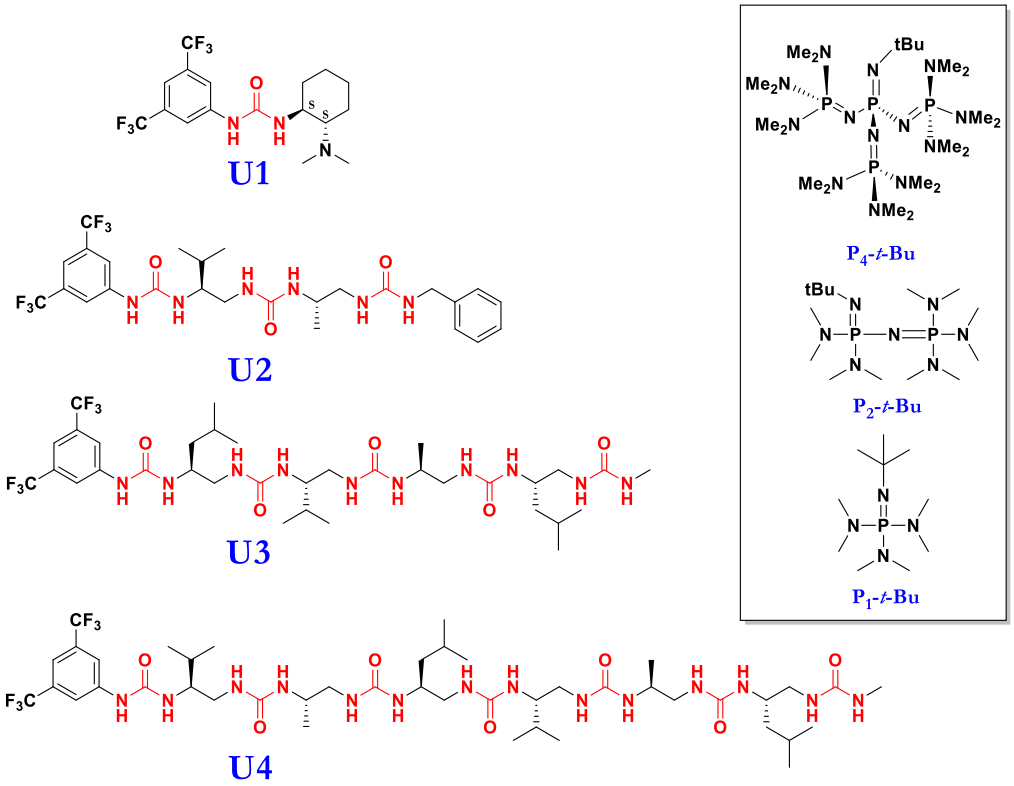


Figure 3. 4. Urées chirales et phosphazènes utilisées dans ce travail de thèse pour la ROP du *rac*-LA.

I. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ aminourée

L'urée chirale bifonctionnelle comportant la fonction amino tertiaire unimoléculaire noté **U1** a été étudié pour la première fois pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA par notre groupe en 2018.[33] Par comparaison à la thiourée correspondante, le temps de polymérisation est réduit de presque 24 heures, sans changement significatif de la stéréosélectivité (P_m = 0,85 à 25 °C). L'activité catalytique de l'urée **U1** demeure cependant faible puisque la conversion du monomère atteint 93 % après 214 h, pour un rapport initial de $[LA]_0$/ .$[\mathbf{U1}]_0$/ $[BnOH]_0$ = 200/ **5**/ 1, contre 238 h en utilisant la thiourée correspondante.[33] Le bon contrôle de la polymérisation a été confirmé par l'obtention de masses molaires prédéfinies par le rapport [*rac*-LA]/ [BnOH] et des dispersités étroites ($Đ$ < 1,18).

Pour optimiser les performances catalytiques et le gain en stéréosélectivité, ce même catalyseur **U1** a alors été associé à différentes bases phosphazènes en nous inspirant de nos travaux précédents. Des rapports **U1**/ phosphazène allant de 1/1 à 3/1 ont été utilisés. Les polymérisations ont été réalisées en ajoutant d'abord la base phosphazène, l'urée, l'alcool benzylique et enfin la solution du *rac*-LA à température ambiante dans le toluène.

I.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ aminourée

La structure des PLAs a été confirmée par spectroscopie de RMN ^{1}H. Les analyses de spectroscopie de RMN ^{1}H, RMN ^{13}C et RMN ^{1}H découplé homonucléaire ont été réalisées à température ambiante. Les signaux caractéristiques du PLA sont attribués à 1,61 ppm aux protons méthyle (a) et de 5,11 à 5,23 ppm aux protons méthine (b ; **Figure 3. 5**). Les bouts de chaînes du polymère ont été identifiés grâce aux signaux du groupement hydroxyle méthine $CH(CH_3)OH$ à 4,36 ppm (quadruplé) (c ; **Figure 3. 5**). On note également la présence des signaux à 7,28 ppm des protons benzyle de l'amorceur (f ; **Figure 3. 5**).

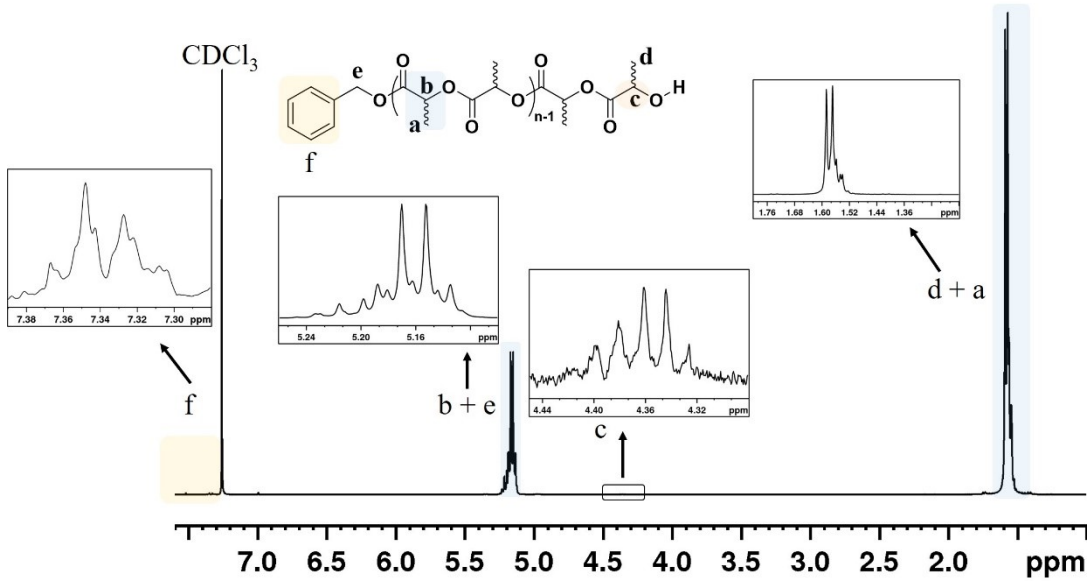


Figure 3. 5. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) du PLA pur préparé avec **U1**/ **P_2-*t*-Bu** à 25 °C dans le toluène.

Des expériences de ROP du *rac*-LA ont été mises en oeuvre, en utilisant le système catalytique binaire constitué d'une base phosphazène (**P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** ou **P_1-*t*-Bu**) en présence de l'urée **U1**, dans le toluène, à température ambiante dans les conditions suivantes : [*rac*-LA]$_0$/ [BnOH]$_0$/ [base phosphazène]$_0$/ [**U1**]$_0$ = 200/ 1/ 1/ 1 (**Tableau 3. 1**). La paire **P_4-*t*-Bu**/ **U1** permet d'obtenir une conversion complète en seulement 15 minutes conduisant à un PLA de dispersité de 1,16 (**Tableau 3. 1**, **entrée 1**). Une conversion de 97 % en 45 minutes a été obtenue en utilisant le système **P_2-*t*-Bu**/ **U1** pour la ROP du *rac*-LA et la valeur de la dispersité du PLA reste faible (*Đ* = 1,05, **Tableau 3. 1**, **entrée 4**).

Il est important de de noter que l'urée **U1** montre une activité catalytique plus importante que celle de la thiourée correspondante **TU1**. En l'occurrence, la thiourée de Takemoto (**TU1**) associée à la base **P_2-*t*-Bu** permet d'atteindre une conversion complète en 4 h(**Tableau 2. 3**, **entrée 4**), contre 45 minutes en utilisant l'urée correspondante **U1**(**Tableau 3. 1**, **entrée 4**). Dans le cas de la base la plus faible, **P_1-*t*-Bu**, qui ne permet pas, en raison de son faible pKa, de déprotoner complétement l'urée, une conversion de seulement 37 % est atteinte au bout de 96 h fournissant un PLA de dispersité égale à 1,08 (**Tableau 3. 1, entrée 7**).

Tableau 3. 1. ROP du *rac*-LA en utilisant le système binaire phosphazène/ aminourée (U1).[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	$Đ$[c]	P_m[e]	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4/ U1	200:(1/1):1	15	≥99	28	26	1,16	0,81	127	53
2	P_4/ U1	200:(1/2):1	15	≥99	28	25	1,2	0,81	139	50
3	P_4/ U1	200:(1/3):1	15	≥99	28	26	1,18	0,84	154	49
4	P_2/ U1	200:(1/1):1	45	97	27	25	1,05	0,85	151	52
5	P_2/ U1	200:(1/2):1	45	98	28	26	1,05	0,85	161	57
6	P_2/ U1	200:(1/3):1	45	98	28	25	1,04	0,88	168	66
7	P_1/ U1	200:(1/1):1	96(h)	37	10	7	1,04	-	-	-

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x $([LA]_0/[I]_0)$ x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[44] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

Les urées et thiourées homologues montrent ainsi une activité catalytique différenciée qui peut être modulée par ailleurs par le choix de la base. La différence de mécanisme pour les deux catalyseurs donneurs de liaisons hydrogènes provient très certainement du fait que la thiourée est plus acide que son homologue urée substituée de manière identique (**Figure 3. 6**). En présence d'une base phosphazène forte, l'urée la plus polaire forme un donneur de liaison hydrogène plus actif et affiche ainsi une vitesse de polymérisation plus rapide (**Figure 3. 6**). Avec une base phosphazène plus faible (**P_1-*t*-Bu**), le système catalytique binaire donne lieu à une vitesse de polymérisation beaucoup plus faible, par rapport à son analogue employant la thiourée (**Figure 3. 6**).

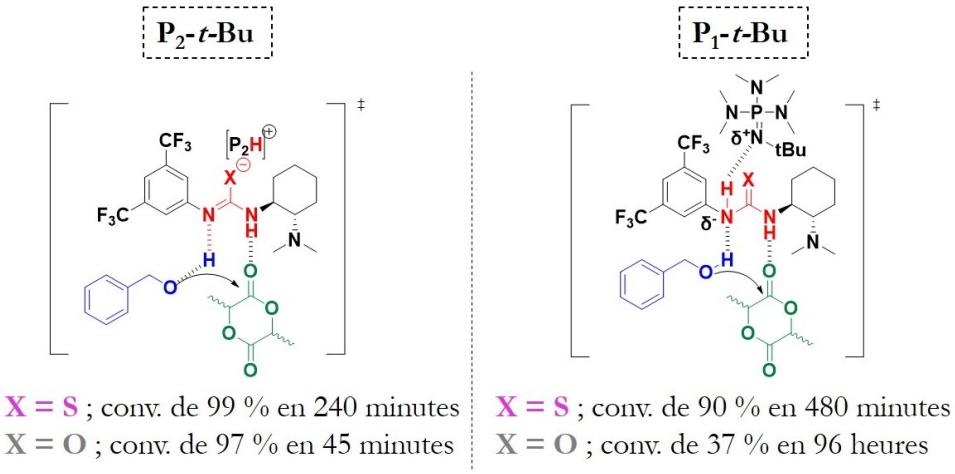


Figure 3. 6. Activité catalytique de la thiourée et l'urée en présence d'une base forte **P_2-*t*-Bu (à gauche**) et d'une base faible **P_1-*t*-Bu** (**à droite**) pour la ROP du *rac*-LA ; pKa^{DMSO}_{U1} = 15,07, pKa^{DMSO}_{TU1} = 13,70.

Le PLA produit avec la paire organocatalytique **P_2-*t*-Bu/ U1,** avec un rapport monomère/ amorceur de 100/ 1 en solution dans le toluène à 25 °C, a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-ToF (**Figure 3. 7**). La principale population de pics avec une différence de masse (Δm/z) de ~144 Da correspond bien à la masse exacte de l'unité lactide. Cependant, une série de signaux avec une différence de masse (Δm/z) de 72 Da a également été observée, indiquant que des réactions secondaires de transestérification intermoléculaires interviennent à un degré non-négligeable pendant la polymérisation.

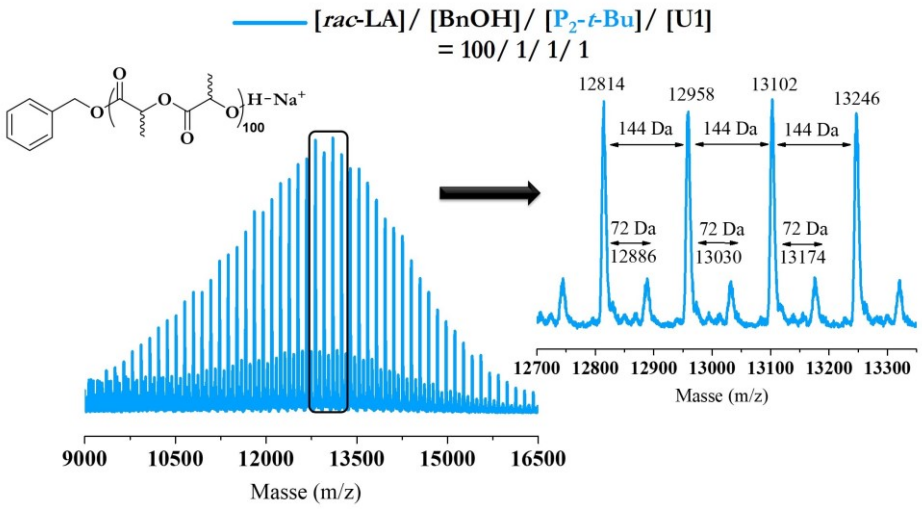


Figure 3. 7. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du système catalytique **P_2-*t*-Bu/ U1** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.

I.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN

L'enchaînement isotactique du PLA à température ambiante produit à partir du système catalytique **P_4-*t*-Bu/ U1** a été confirmé par RMN ^{1}H découplée homonucléaire et ^{13}C quantitative. Les valeurs des P_{mESC} de 0,81 et P_{mCEC} de 0,76 ont été calculées à partir de la RMN ^{1}H et ^{13}C, en considérant les mécanismes ESC et CEC, respectivement (**Tableau 3. 1, entrée 1** ; **Figure 3. 8**). Les résultats s'avèrent en cohérence avec ceux obtenus par la RMN ^{1}H découplée homonucléaire (P_{mESC} = 0,83 et P_{mCEC} = 0,76). Les faibles différences observées entre ces deux techniques de RMN sont probablement dues aux erreurs expérimentales. Les probabilités de formation de diades méso du PLA obtenu avec le couple **P_4-*t*-Bu/ U1** sont similaires à ceux obtenus avec la thiourée correspondante (P_{mESC} = 0,85 et P_{mCEC} = 0,79, **Tableau 2. 3** du **Chapitre 2**).

En utilisant une base phosphazène plus faible comme **P_2-*t*-Bu** associée à l'urée **U1** dans un rapport 1/ 1, un PLA hautement isotactique est obtenu, avec une valeur de P_m de 0,85 et 0,82 telles que calculées par RMN ^{1}H et ^{13}C respectivement (**Tableau 3. 1, entrée 1** ; **Figure 3. 8**).

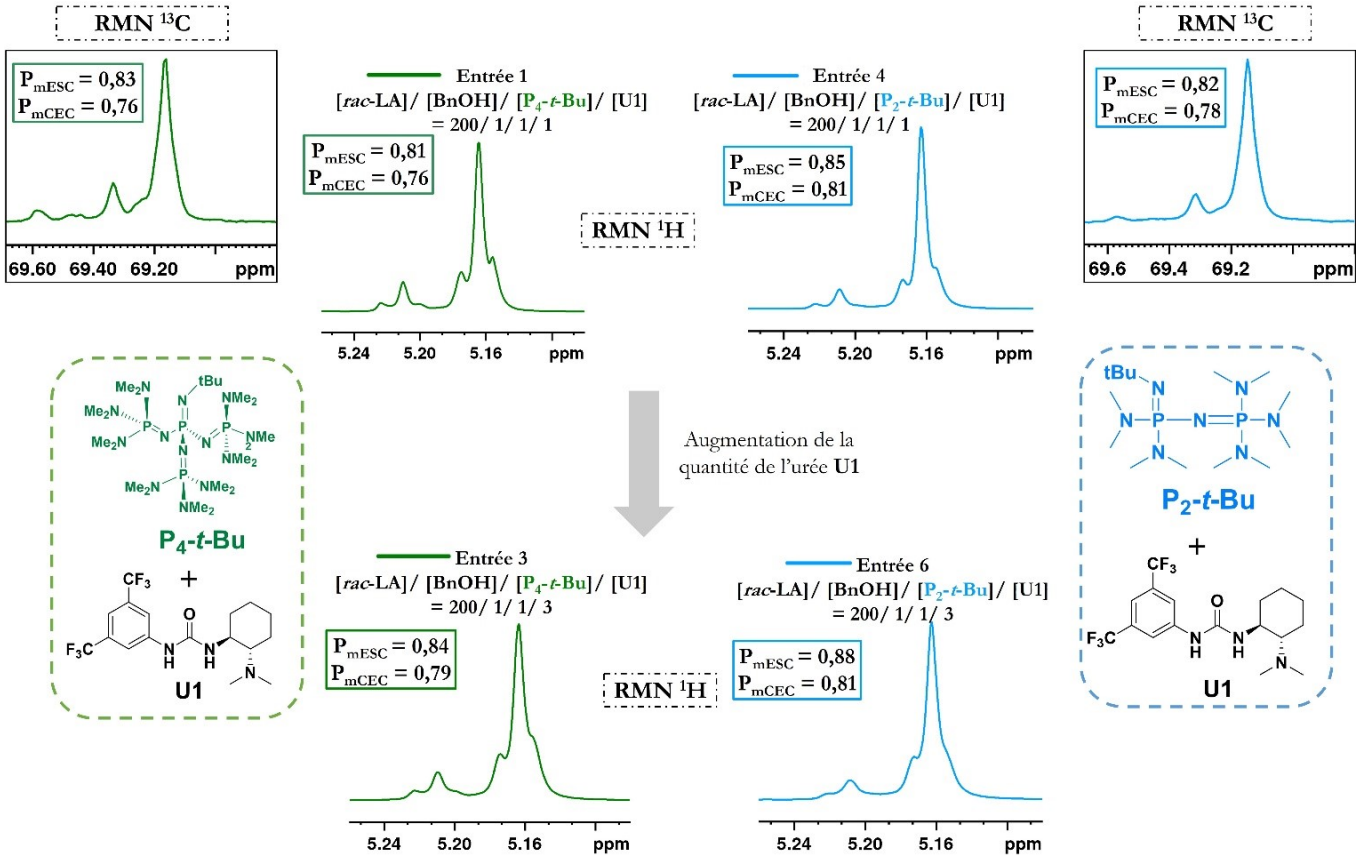


Figure 3. 8. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine et spectres RMN ^{13}C quantitatifs des PLAs catalysés par le système binaire **P_4-*t*-Bu/ U1** (**en vert**) et **P_2-*t*-Bu/ U1** dans le toluène à température ambiante (**Tableau 3. 1, entrées 1, 3, 4** et **6**).

L'augmentation du rapport **U1/** phosphazène, de 1/1 à 3/1, a ensuite permis d'améliorer légèrement le stéréocontrôle. Ainsi, l'ajout de 3 équivalents d'urée **U1** par rapport à **P_4-*t*-Bu**, a permis de produire un PLA avec une valeur de P_m de 0,84 (**Tableau 3. 1, entrée 3**) contre 0,81 en utilisant un ou deux équivalents d'urée **U1** (**Tableau 3. 1, entrées 1** et **2** ; **Figure 3. 8**). D'autre part, l'utilisation de 3 équivalents d'urée **U1** par rapport à **P_2-*t*-Bu** a permis l'obtention d'un PLA hautement isotactique et cristallin avec une valeur de P_m de 0,88 (**Tableau 3. 1, entrée 6**) contre 0,85 en utilisant un ou deux équivalents d'urée **U1** (**Tableau 3. 1, entrée 3** et **4** respectivement ; **Figure 3. 8**).[34,35] Il faut noter que l'utilisation d'un excès d'urée n'a montré aucun effet sur la conversion du monomère dans la gamme de concentration étudiée.

I.3. Caractérisation des PLAs par DSC

Les propriétés thermiques des PLAs issus de la paire organocatalytique phosphazène/ **U1** ont été étudiées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Tous les échantillons ont d'abord été chauffés à 250 °C à une vitesse de 10 °C/min, maintenus à cette température pendant 10 minutes, puis refroidis à -30 °C à la même vitesse de 10 °C/min. Le même cycle de chauffage a ainsi été répété. Les données thermiques fournies ci-après ont été obtenues à partir du premier cycle de chauffage. Ces analyses par DSC confirment la formation de PLAs semi-cristallins avec une température de fusion (T_f) observée à environ 120 - 160 °C (**Tableau 3. 1**).

Dans le cas de la base phosphazène forte **P_4-*t*-Bu** combinée à la l'urée **U1**, un PLA semi-cristallin est obtenu avec une valeur de T_g de 53 °C et une valeur de T_f de seulement 127 °C. (**Tableau 3. 1, entrée 1** ; **Figure 3. 9**). Une température de fusion plus élevée a été obtenue pour le PLA produit avec le système **P_2-*t*-Bu/ U1** (T_f = 151 °C) par rapport à **P_4-*t*-Bu/ U1** (T_f = 127 °C), ce qui est en cohérence avec les degrés de stéréosélectivité plus élevées obtenus avec **P_2-*t*-Bu/ U1** (**Tableau 3. 1**, **entrée 4** ; **Figure 3. 9**). Ces valeurs de températures de fusion restent néanmoins plus faibles que celles obtenues en utilisant la thiourée correspondante (T_f = 145 °C avec le système **P_4-*t*-Bu/ TU1** et T_f = 160 °C avec le couple **P_2-*t*-Bu/ TU1** ; **Tableau 2. 3** du chapitre 2). Ces résultats confirment que la thiourée dite de Takemoto **TU1** fournit un meilleur stéréocontrôle pour la ROP du *rac*-LA.

Les températures de fusion des PLAs obtenus à partir des systèmes **P_2-*t*-Bu/ U1** et **P_4-*t*-Bu/ U1 s**ont légèrement augmentées en ajoutant 3 équivalents d'urée (T_f = 155 °C contre 128 °C avec un seul équivalent pour **P_4-*t*-Bu/ U1** et T_f = 147 °C contre 166 °C avec un seul équivalent pour **P_2-*t*-Bu/ U1** ; **Tableau 3. 1**, **entrées 3** et **6** ; **Figure 3. 9**).

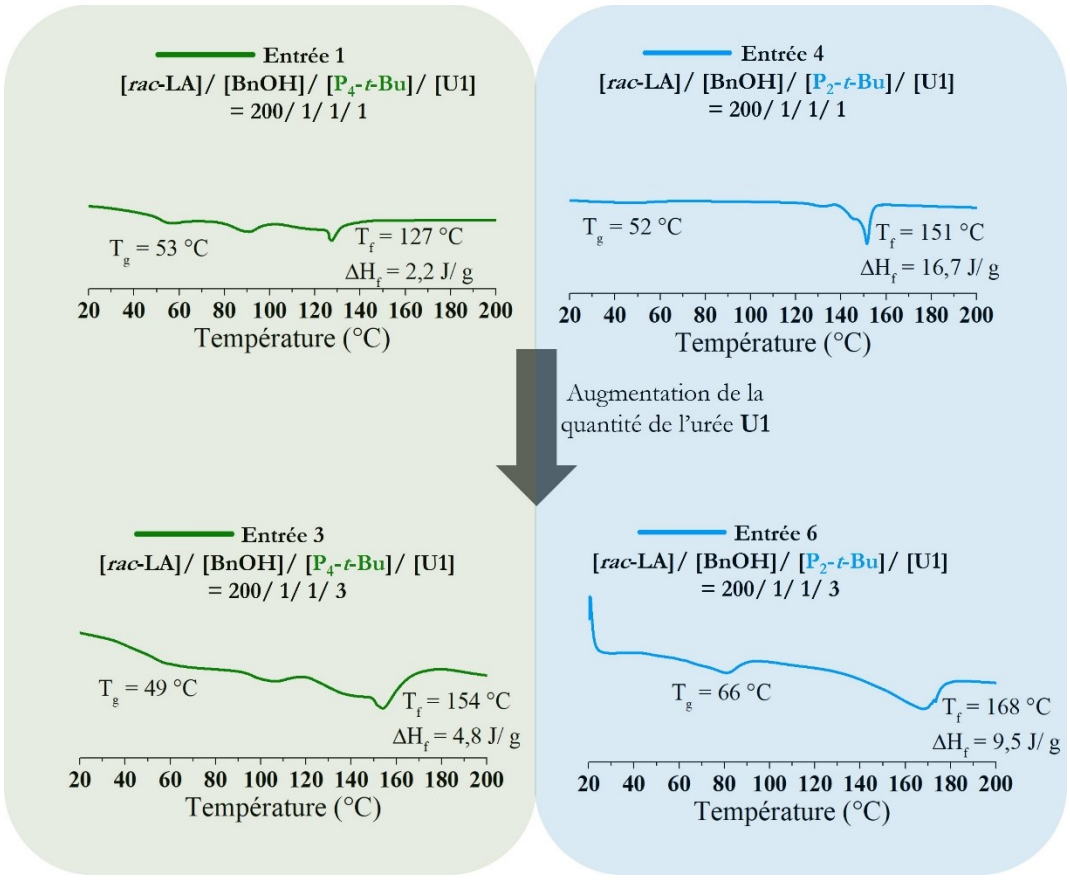


Figure 3. 9. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus à partir des paires organocatalytiques, [**P4-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 1, [**P2-*t*-Bu**]/ [**U1**] (**en haut**) et thermogrammes DSC des PLAs produit par [**P4-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 3, [**P2-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 3 (**en bas**).

I.4. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN

Les interactions mises en jeu entre l'**U1**, les bases phosphazène et l'amorceur (BnOH) ont d'abord été étudiées à température ambiante par spectroscopie de RMN ^{1}H dans le toluène-d$_8$, à partir de quantités équimolaires de chaque composant à température ambiante

L'ajout de BnOH sur la paire **P4-*t*-Bu**/ **U1** conduit à une paire d'ions de type alcoolate de phosphazénium (**ligne verte**, **Figure 3. 10**). Ceci a été confirmé par un effet de déblindage réduit des protons méthylène (**A**, **Figure 3. 10**) dans le mélange BnOH/ **U1**/ **P4-*t*-Bu** (1/ 1/ 1) (δ = 4,92 ppm), par rapport au BnOH libre (δ = 4,26 ppm).

Un effet de déblindage assez faible des protons méthylène de BnOH a ensuite été observé dans le cas du mélange équimolaire BnOH/ **U1**/ **P2-*t*-Bu** (δ = 4,49, **ligne bleue**, **Figure 3. 10**) par rapport au mélange BnOH/ **U1**/ **P4-*t*-Bu** (δ = 4,92 ppm).

En d'autres termes, la base **P₂-*t*-Bu**, avec un pKa proche de l'urée, favoriserait le stéréocontrôle *via* un mécanisme associatif impliquant des liaisons hydrogène, comme illustré sur la **Figure 3. 10** (pKa d'**U1** et **P₂-*t*-Bu** ≈ 15,7 et 21,45 respectivement).

On peut ainsi anticiper le fait que le système catalytique **P₂-*t*-Bu/ U1** induit un mécanisme similaire à celui observé avec le système **P₁-*t*-Bu/ TU1** décrit dans le chapitre 2. Ceci s'explique par le fait que les composants de chaque système ont des valeurs de pKa proches.

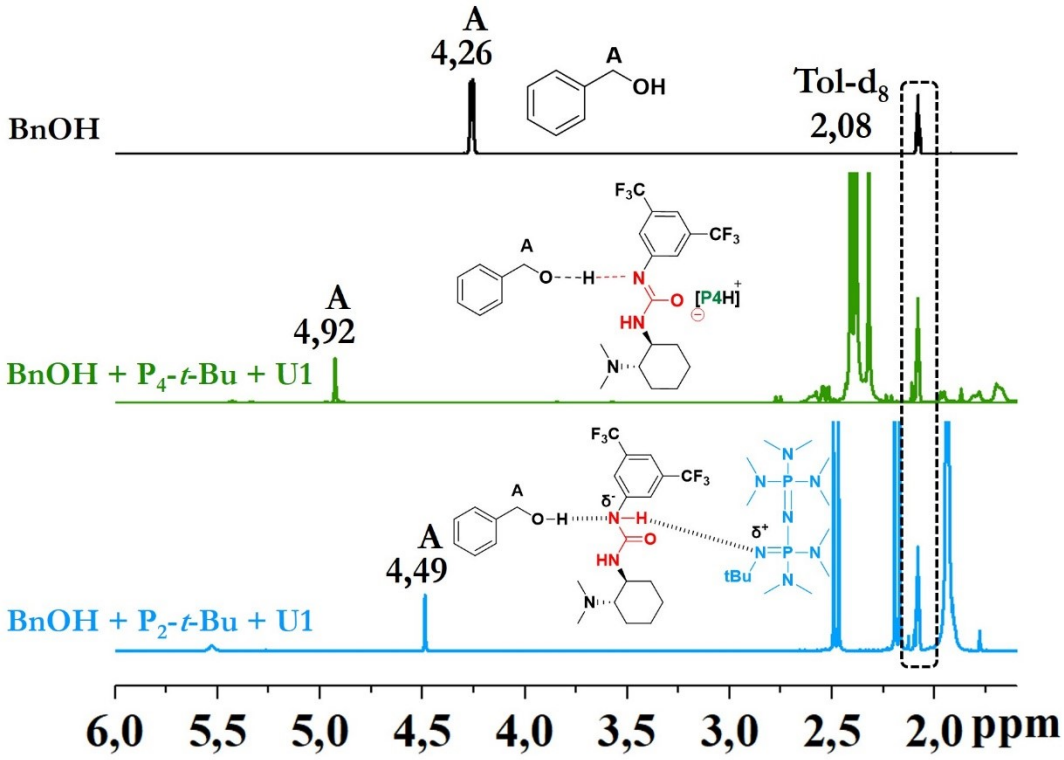


Figure 3. 10. Supersposition de spectres RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de **BnOH**, **BnOH/ P₄-*t*-Bu/ U1** et **BnOH/ P₂-*t*-Bu/ U1** dans le toluène-d$_8$ sec à température ambiante.

II. ROP du *rac*-LA catalysée par la paire organocatalytique phosphazène/ oligourée

Kieswetter *et al.* ont démontré que l'addition d'un ou plusieurs groupements donneurs de liaisons hydrogène de type (thio)urée au sein du même catalyseur augmente considérablement l'activité de ces derniers (voir **Figure 2. 36**) .[36,37] Cette équipe a été la première à présenter des donneurs de liaisons hydrogènes de bis- et tri-(thio)urée pour la ROP.[36–38] En général, les bis-(thio)urées sont plus actives

que les mono-(thio)urées, et les (bis)urées sont plus actives que les (bis)thiourées pour la ROP des lactones et carbonates.[39]

Au vu de l'intérêt récent pour ces catalyseurs, nous avons étudié ici toute une série de catalyseurs organiques constitués d'oligourées, depuis la tri-urée jusqu'à la hepta-urée, pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. Ces oligourées, développées par l'équipe du Gilles Guichard au CBMN à Bordeaux, sont des oligomères synthétiques dérivés d'acides aminés naturels. Leurs réseaux de liaisons hydrogène leur confère une conformation hélicoïdale avec 2,5 résidus par tour. Guichard *et al.* ont constaté que cinq urées sont suffisants pour que le réseau de liaisons hydrogène à trois centres entre les urées se développe de manière intramoléculaire, entraînant un repliement hélicoïdal (**Figure 3. 11**).[40] Les deux premières urées à l'extrémité "N-terminale" de la séquence d'oligourée sont donc libres d'agir comme donneurs de liaisons hydrogène avec un partenaire de type accepteur de liaison hydrogène (**Figure 3. 11**).[30] Ainsi, le développement de ces oligourées en tant que composants chiraux pour des systèmes catalytiques synergiques (base achirale/ catalyseur oligourée donneur de liaison hydrogène chirale) permet la double activation simultanée très efficace du nucléophile et de l'électrophile, notamment dans le cas des réactions de Michael (voir **Schéma 3. 3**). [30]

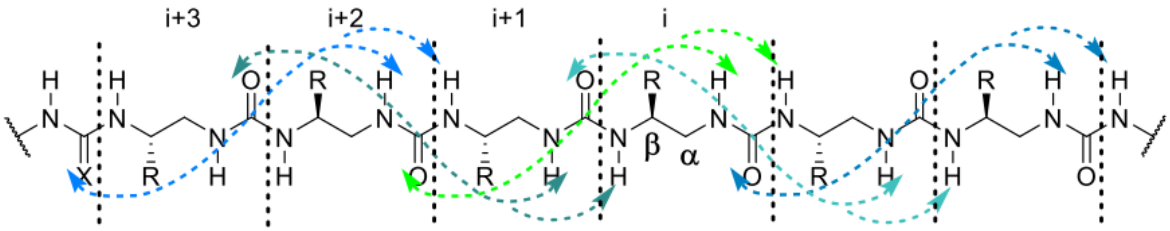


Figure 3. 11. Foldamère d'oligourée et son réseau de liaisons hydrogène.[30]

Dans ce contexte, et dans le cadre du projet ANR mené en collaboration entre l'équipe de Gilles Guichard et notre équipe au LCPO, nous avons fait l'hypothèse que ces oligo-urées associées à des bases phosphazènes appropriés pourront permettre d'induire un processus ROP avec une activité catalytique relativement élevée et un bon contrôle sur la stéréochimie du PLA dans des conditions douces.

Un des objectifs était donc d'évaluer l'impact de la taille des oligo-urées chirales sur la réactivité et la stéréosélectivité des réactions ROP. Nous avons alors étudié une série d'oligourées, de la tri- à l'hepta-urée (**U2**, **U3** et **U4** ; **Figure 3. 12**). Il est important de noter que la **penta-** et l'**hepta-urée**

(**U3** et **U4**) adoptent une conformation hélicoïdale bien définie, c'est-à-dire sous forme de foldamère, dans des solvants polaires et non polaires (**Figure 3. 11**).[30,41] Il a été établi que plus la longueur de la chaîne oligourée est importante, plus le réseau de liaisons hydrogène est dense, conduisant à une conformation hélicoïdale d'autant plus stable.[30,40]

Afin d'évaluer uniquement l'impact de la longueur de l'oligourée, les séquences ont été soigneusement conçues, par Antoine Hacihasanoglu doctorant de l'équipe du Dr. Gilles Guichard, pour préserver la chaîne latérale isopropyle entre les deux premières urées (**Figure 3. 12**).

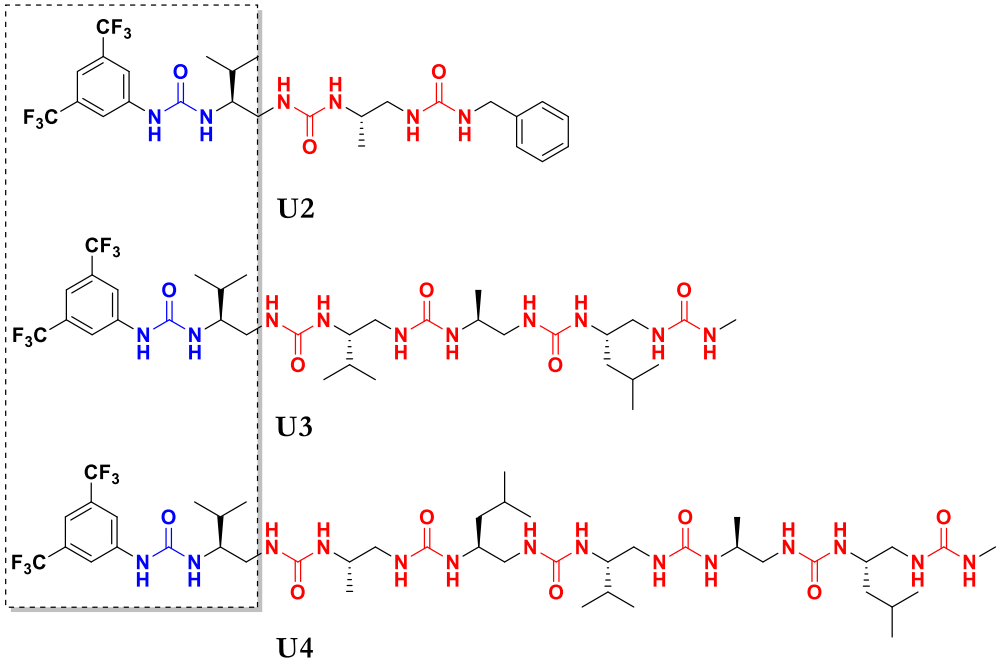


Figure 3. 12. Structures des catalyseurs à base d'urées avec différentes longueurs de chaînes tels que synthétisés dans l'équipe Guichard au CBMN.

Dans les paragraphes suivants, les effets de ces urées monofonctionnelles lorsqu'elles sont combinées aux bases phosphazènes, sur le stéréocontrôle, ainsi que sur l'activité des réactions ROP du *rac*-LA, ont été évalués.

II.1. Caractérisation des PLAs synthétisés à partir du système phosphazène/ oligourée

L'utilisation du catalyseur **U2** à base de triurée en combinaison avec la base phosphazène la plus forte, **P_4-*t*-Bu**, conduit à la ROP du *rac*-LA la plus rapide, par rapport aux autres oligo-urées étudiées

ici. Une conversion complète est atteinte au bout de 180 minutes produisant un PLA avec une dispersité étroite (*Đ*) de 1,07 (**Tableau 3. 2**, **entrée 1**).

Les polymérisations du *rac*-LA catalysées par **U3 (pentaurée)**/ **P_4-*t*-Bu** ou **U4 (heptaurée)**/ **P_4-*t*-Bu** permettent une conversion complète du monomère, en 300 et 390 minutes respectivement, sans compromettre le contrôle de la réaction (**Tableau 3. 2**, **entrées 2-3**). L'association de la **P_2-*t*-Bu** à l'urée **U2**, permet une polymérisation contrôlée du *rac*-LA avec une conversion de 94 % en 420 minutes (**Tableau 3. 2, entrée 4**). De la même manière, l'utilisation des urées **U3** et **U4** combinées à la même base **P_2-*t*-Bu** conduisant à une conversion de 92 % et 87 %, respectivement, en 540 minutes (**Tableau 3. 2, entrées 5-6**).

Tableau 3. 2. ROP du *rac*-LA en utilisant le système binaire phosphazène/ oligourée (U).[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	*Đ*[e]	P_m[e]	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	P_4/ U2	200:(1/1):1	180	≥99	28	26	1,07	0,79	124	51
2	P_4/ U3	200:(1/1):1	300	≥99	28	25	1,11	0,76	-	51
3	P_4/ U4	200:(1/1):1	390	≥99	28	27	1,09	0,75	-	54
4	P_2/ U2	200:(1/1):1	420	94	27	25	1,08	0,86	159	60
5	P_2/ U3	200:(1/1):1	540	92	26	24	1,08	0,80	134	49
6	P_2/ U4	200:(1/1):1	540	87	25	22	1,07	0,78	125	44

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[44] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC.

Les résultats du **Tableau 3.2** montrent sans ambiguïté que les catalyseurs **U3** et **U4** présentent une activité catalytique plus réduite par rapport à **U2** dans la ROP du LA co-catalysé par les bases phosphazènes. Ces observations suggèrent que l'introduction de groupements urées additionnels n'est pas bénéfique pour accélérer le processus ROP. La réduction de la vitesse des polymérisations catalysées par les urées les plus longues, **U3** et **U4** peut être expliquée par la gêne stérique causée par ces longues urées et leurs structures hélicoïdales. Cette baisse de réactivité est contraire a ce qui est observé en catalyse moléculaire.

Il est suggéré que, dans notre cas, la ROP impliquant les multi-urées procède *via* un mécanisme d'imidate activée, par lequel une partie de l'urée active l'autre, qui à son tour active le monomère (**Schéma 3. 4**).

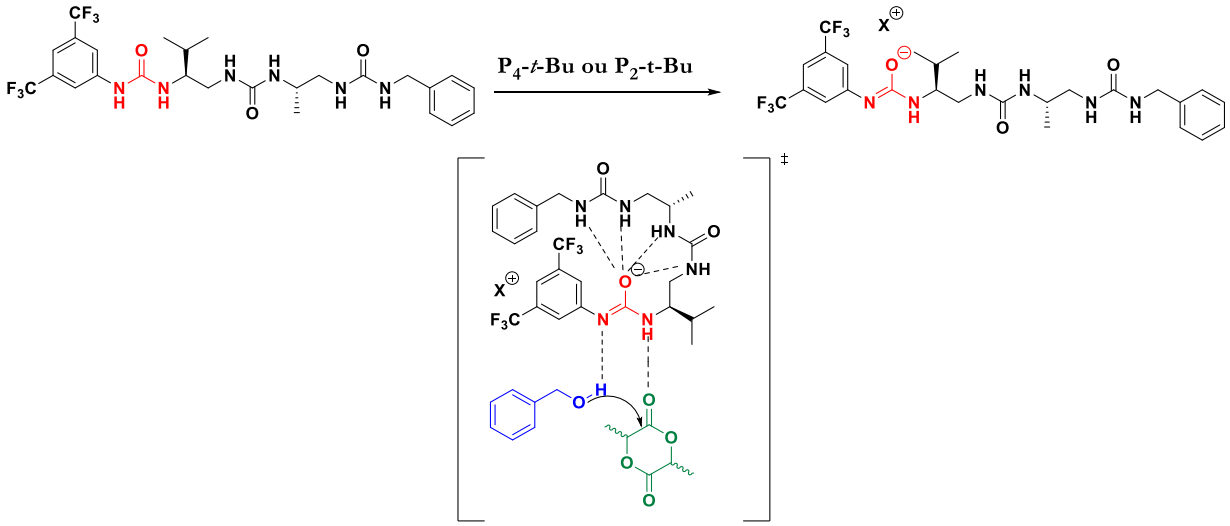


Schéma 3. 4. Mécanisme proposé pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par le système catalytique **U2**/ phosphazène.

Cette hypothèse est soutenue par les calculs théoriques rapportés par Kieswetter *et al.* [36,42,43] Les auteurs ont montré qu'un mécanisme de (thio)urée activée est préférable à un mécanisme de double activation par la (thio)urée vis-à-vis la polymérisation des lactones (caprolactone et valérolactone) utilisant une bis-(thio)urée associée à une base comme la MTBD (**Schéma 3. 5**).[36,42,43]

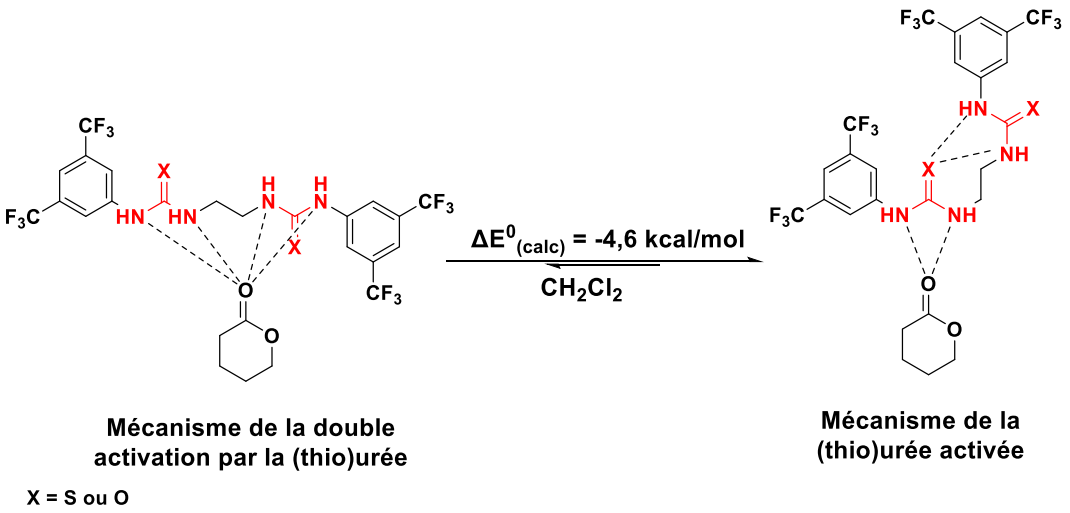


Schéma 3. 5. Mécanismes suggérés à partir de calculs théoriques pour la polymérisation des lactones par les bis-(thio)urées.[36,42,43]

Les réactions ROP organocatalysées par les différentes oligourées associées aux bases phosphazènes montrent les caractéristiques d'une polymérisation "vivante". On observe notamment une évolution linéaire des masses molaires moyennes en nombre (M_n) en fonction de la conversion du monomère. A titre d'exemple, le graphe des valeurs de M_n obtenues à partir de la SEC (valeurs obtenues après le facteur de correction de Mark-Houwink de 0,58)[44] en fonction de la conversion du lactide pour la polymérisation catalysée par la paire **P_2-*t*-Bu/ U2**, est présenté sur la **Figure 3. 13**.

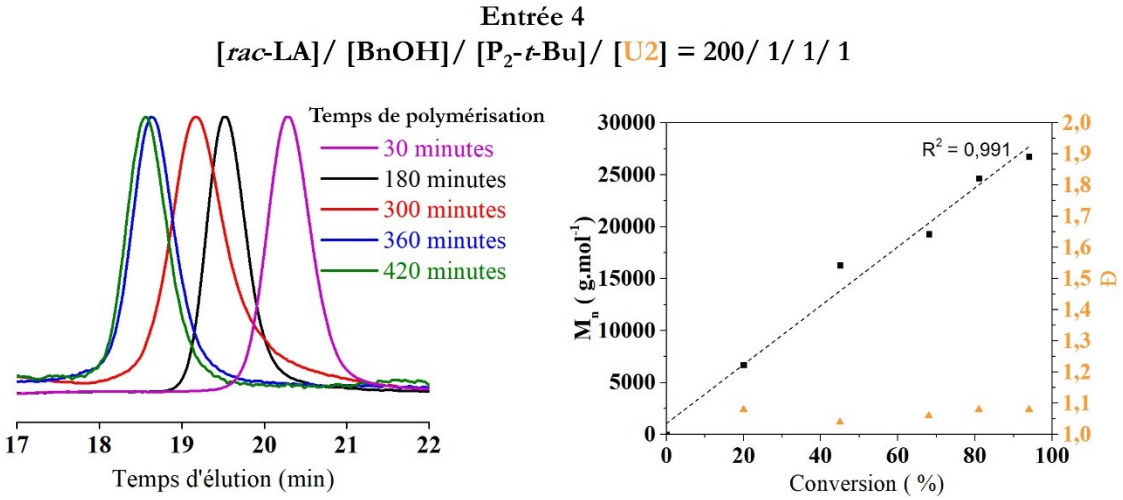


Figure 3. 13. Chromatogrammes d'échantillons PLA brut à différentes conversions préparés par le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ U2** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité avec la conversion du monomère pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/ U2** (**à droite**).

Le polylactide obtenu à partir de l'association **P_2-*t*-Bu/ U2** avec un rapport monomère/amorceur de 100/ 1 à température ambiante, a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-ToF. La principale distribution de signaux avec une différence de masse ($\Delta m/z$) de 144 Da correspond à la masse exacte de l'unité LA (**Figure 3. 14**). Une série de pics de plus faible intensité a été également mis en évidence avec une unité répétitive de 72 Da. Cette population doit être attribué à l'occurrence de réactions secondaires de transestérification se produisant durant la polymérisation du *rac*-LA (voir **Schéma 2. 3**).

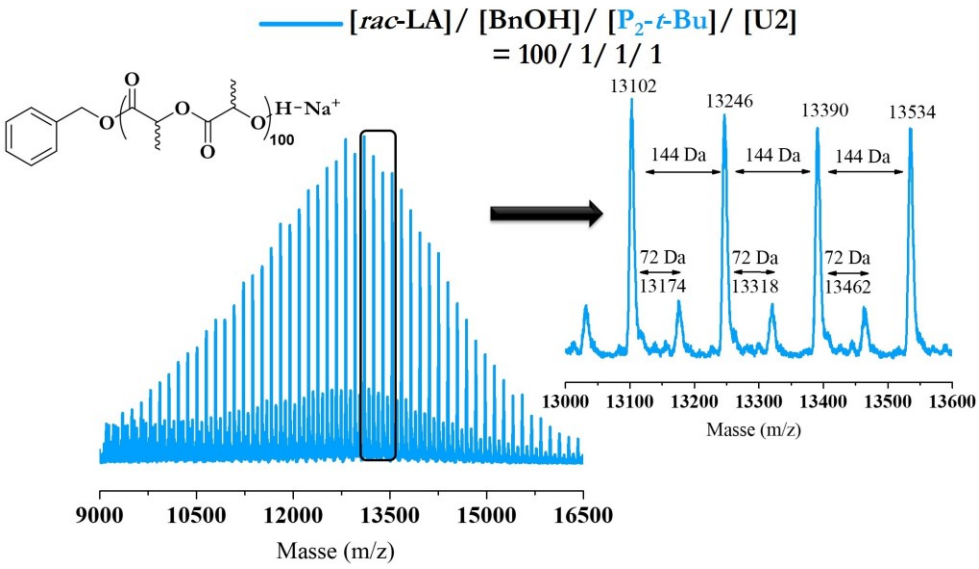


Figure 3. 14. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du système catalytique **P_2-*t*-Bu**/ U2 à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.

II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN

La spectroscopie RMN ^{1}H découplée homonucléaire des PLAs obtenus avec les systèmes catalytiques [phosphazène]/ [oligourée] = 1/ 1, a révélé la formation des PLAs isotactiques, avec des valeurs de P_m comprises entre 0,73 et 0,86 (**Tableau 3. 2**).

Lorsqu'elles sont combinées aux bases phosphazènes, les oligourées hélicoidales (foldamères), **U3** et **U4**, induisent un moins bon stéréocontrôle. Ces observations suggèrent que l'accessibilité du site de coordination par les monomères serait essentielle pour un bon stéréocontrôle. Cette accessibilité pourrait être ainsi empêchée par la conformation hélicoïdale des oligourées **U4** et **U5**.

L'association **P_4-*t*-Bu**/ **U3** a fourni un PLA modérément isotactique avec une valeur de P_m de 0,76. Le remplacement de la base **P_4-*t*-Bu** par une phosphazène moins basique, **P_2-*t*-Bu**, a permis d'améliorer légèrement la stéréosélectivité pour atteindre une P_m de 0,8 (**Tableau 3. 2**, **entrées 2** et **5** ; **Figure 3. 15**).

Quant à l'oligourée la plus longue, **U4**, elle a permis de générer des PLAs modérément isotactiques montrant des valeurs de P_m de 0,75 et 0,78, lorsqu'elle est combinée aux bases **P_4-*t*-Bu** et **P_2-*t*-Bu**, respectivement (**Tableau 3. 2, entrées 3** et **6** ; **Figure 3. 15**).

D'autre part, l'utilisation d'un équivalent de la triurée **U2** par rapport à la base **P$_2$-*t*-Bu** a permis l'obtention d'un PLA hautement isotactique avec une valeur de P_m de 0,86. *A contrario*, un PLA présentant une valeur de P_m significativement plus faible a été obtenu lorsque la même urée **U2** est associée à la base **P$_4$-*t*-Bu** (P_m = 0,79 ; **Tableau 3. 2**, **entrées 1** et **4** ; **Figure 3. 15**).

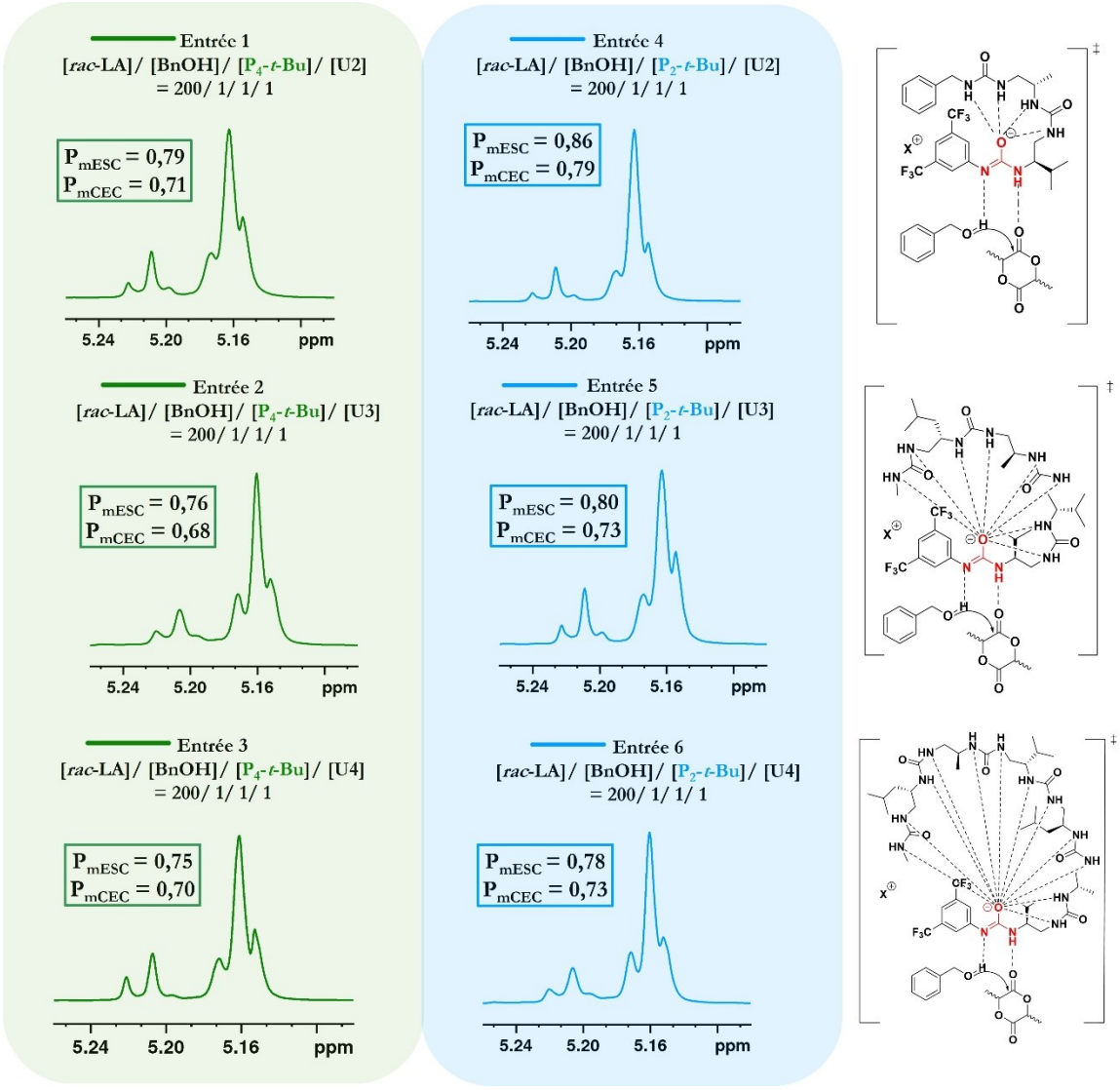


Figure 3. 15. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire **P$_4$-*t*-Bu/ U3** (**en vert**, **à gauche**) et par le système **P$_2$-*t*-Bu/ U3** (**en bleue**, **à droite**).

Bien que ces nouvelles paires organocatalytiques ne produisent pas des PLAs a forte prédominance isotactiques, elles conduisent cependant, dans des conditions douces, à des vitesses de polymérisation

relativement élevées et une stéréosélectivité comparable à celle observée avec d'autres catalyseurs organiques et organométalliques qui ont été rapportés jusqu'à présent.[45,46]

Les analyses par DSC ont confirmé la formation de matériaux PLA semi-cristallins synthétisés à partir de ces paires organiques constituées d'oligourées chirales et des bases phosphazènes **P_4-*t*-Bu** et **P_2-*t*-Bu**, avec une température de fusion (T_f) observée à environ 120 - 160 °C. Les données thermiques comprenant la transition vitreuse ainsi que la température de fusion (T_g, T_f) sont reportées dans le **Tableau 3.2**.

Un PLA semi-cristallin a par exemple été produit par le système catalytique **P_4-*t*-Bu**/ **U2** (T_f = 124 °C). En revanche, les oligourées **U3** et **U4** conduisent à des PLAs totalement amorphes lorsqu'elles sont combinées à **P_4-*t*-Bu**. Ces résultats sont en cohérence avec les degrés de stéréosélectivité plus élevés obtenus avec l'urée **U2** (**Tableau 3. 2, entrée 1-3** ; **Figure 3. 16**). De la même manière, des températures de fusion plus élevées ont été obtenues pour le PLA catalysé avec **P_2-*t*-Bu** combinée à l'urée **U2** (T_f = 159 °C) par comparaison avec les autres oligourées. Plus précisément, les températures de fusion observées pour les PLAs produits par l'association de la **P_2-*t*-Bu** à l'urée **U3** ou **U4** sont de 134 °C et 125 °C, respectivement (**Tableau 3. 2, entrées 4-6** ; **Figure 3. 16**).

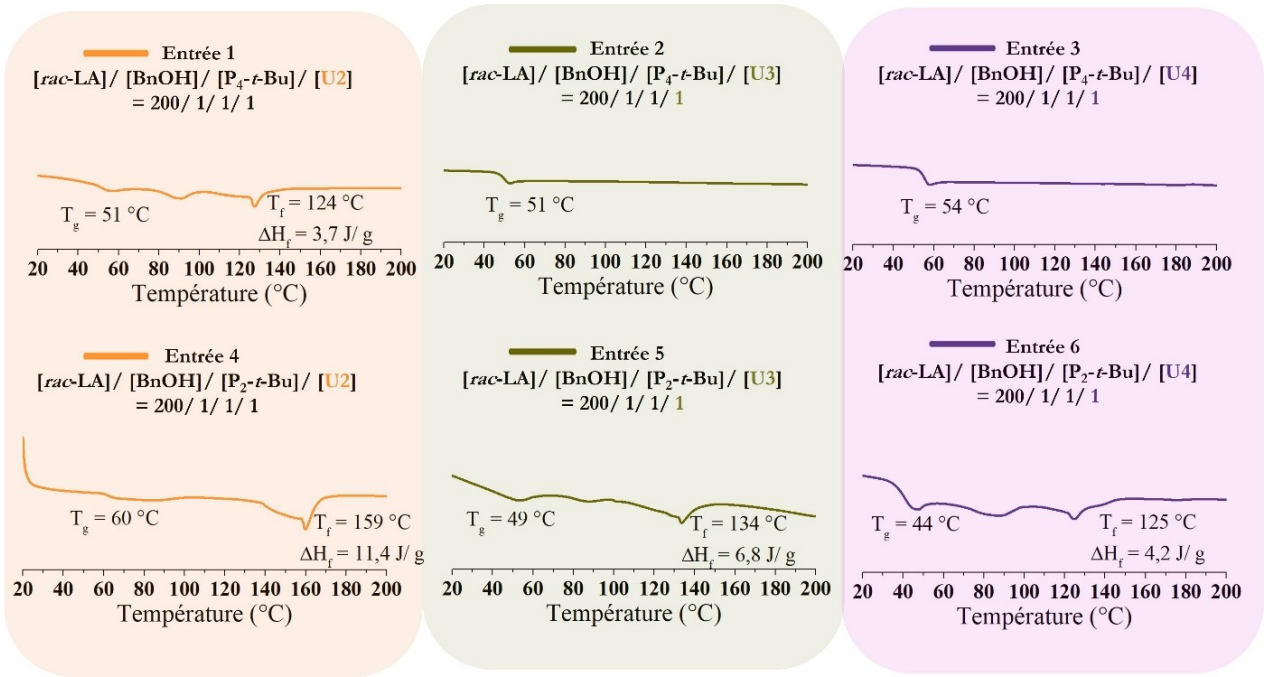


Figure 3. 16. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus avec le système catalytique binaire, **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U2** (**en orange**), **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U3** (**en vert**) et **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U4** (**en violet**) dans le toluène à température ambiante ; **Tableau 3. 2, entrées 1-6**.

II.3. Étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA

La cinétique de la polymérisation du *rac*-LA a été étudiée dans une solution de toluène à température ambiante en utilisant l'amorceur BnOH avec un rapport monomère/ amorceur de 200/ 1. La **Figure 3. 17** montre les tracés semi-logarithmiques du $\ln([LA]_0/ [LA]_t)$ en fonction du temps de la réaction pour la polymérisation du *rac*-LA où $[LA]_0$ est la concentration initiale en monomère et $[LA]_t$ est la concentration de monomère à un moment donné. L'étude cinétique de la polymérisation du *rac*-LA impliquant **P_2-*t*-Bu/ U2** a permis de rendre compte du mécanisme probable de stéréocontrôle de ce processus organocatalytique de la ROP du *rac*-LA. La détermination de la constante de vitesse de propagation, notée k_{obs}, permet d'estimer une éventuelle préférence du catalyseur pour un monomère donné (*D*-LA ou *L*-LA). Le suivi de la ROP du *rac*-LA a révélé une cinétique de premier ordre avec deux pentes distinctes (k_{obs}^{-1} = 0,0109, k_{obs}^{-1} = 0,0031 ; **Figure 3. 17**). Une diminution de la vitesse de polymérisation a pu être notée après 160 minutes. Comme observé avec la thiourée de Takemoto dans le chapitre 2, cette décélération est attribuée à la consommation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre dans le cas de l'utilisation de la **U2**. Ces résultats confirment que la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'insertion du monomère subséquent pendant la propagation de la chaîne, ce qui suggère que le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (ESC) est dominant pendant la ROP du *rac*-LA catalysée par l'utilisation combinée de l'**U2** chiral et de la base phosphazène.

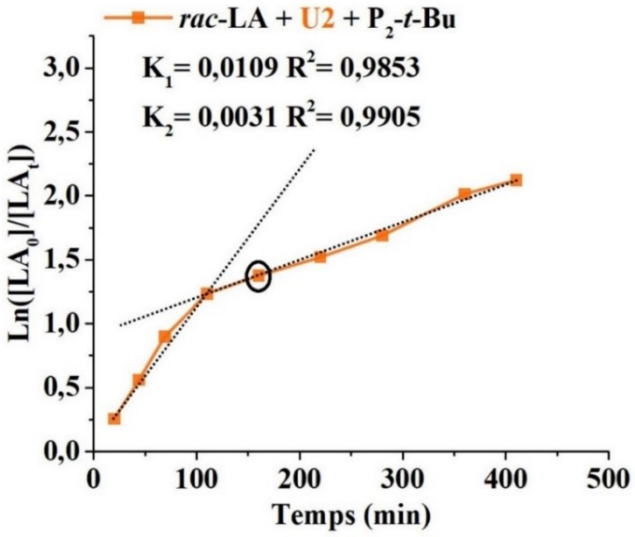


Figure 3. 17. Evolution de $ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par [**U2**]/ [**P_2-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur, le point de décélération est mis en évidence par un cercle noir.

III. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, l'homologue urée (**U1**) de l'aminothiourée de Takemoto ainsi que 3 oligourées incluant des structures repliées en hélices (foldamères) (**U2**, **U3** et **U4)** ont été associées à des bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

L'emploi du nouveau système catalytique constitué de l'aminourée chirale (**U1**) et d'une base phosphazène montre une activité catalytique extrêmement élevée (> 99 % de conversion en 15 à 45 minutes à température ambiante) ainsi qu'une haute stéréosélectivité (P_m = 0,88 et T_f = 168 °C).

Associée aux bases phosphazènes, l'urée **U1** montre une activité catalytique plus importante que celle observée avec thiourée correspondante **TU1** décrite dans le chapitre 2. Néanmoins, la base la plus faible, **P_1-*t*-Bu**, ne permet pas, en raison de son faible pKa, de déprotoner complétement l'urée, atteignant ainsi une conversion de seulement 37 % au bout de 96 h contre une conversion complète en 8 h lorsqu'elle est associée à la thiourée **TU1**.

De manière assez inattendue, les paires organocatalytiques à base d'oligo-urées (**U2**, **U3** et **U4)** associées aux bases phosphazène ne permettent d'améliorer le stéréocontrôle du processus ROP. De ce fait, les PLAs issus d'une telle association montrent un taux d'isotacticité plus faible (P_m allant de 0,76 à 0,86) qu'avec l'amino-urée moléculaire **U1** (**Figure 3. 18**). Nous avons prouvé que l'introduction de groupements urées additionnels ne semble donc pas bénéfique au stérécontrôle. À titre d'exemple, l'association de **P_2-*t*-Bu** aux urées **U3** et **U4** fournit des PLAs à moindre prédominance isotactique (P_m de 0,80 et 0,78 respectivement) par rapport à l'urée **U2** qui a fourni un PLA plus isotactique (P_m = 0,86 et T_f = 159 °C ; **Figure 3. 18**). Ces observations semblent suggérer que l'accessibilité des monomères au site de coordination, essentielle pour un bon stéréocontrôle, pourrait être empêchée par la conformation hélicoïdale des oligourées **U4** et **U5**.

Nous avons pu observer que les oligourées ne comportant pas un groupement accepteur d'hydrogène associées aux différentes bases phosphazènes conduisent à des vitesses de polymérisation plus faibles qu'avec l'aminourée (**U1**).

Les paires catalytiques décrits dans ce chapitre n'induisent pas seulement une haute stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA, mais montrent également un caractère vivant et contrôlé de la polymérisation. La relation linéaire entre les conversions de monomères et les masses molaires (M_n) ainsi que les dispersités (*Đ*) étroites des PLAs obtenus (1,04 – 1,17) témoignent de l'excellent contrôle de ces polymérisations.

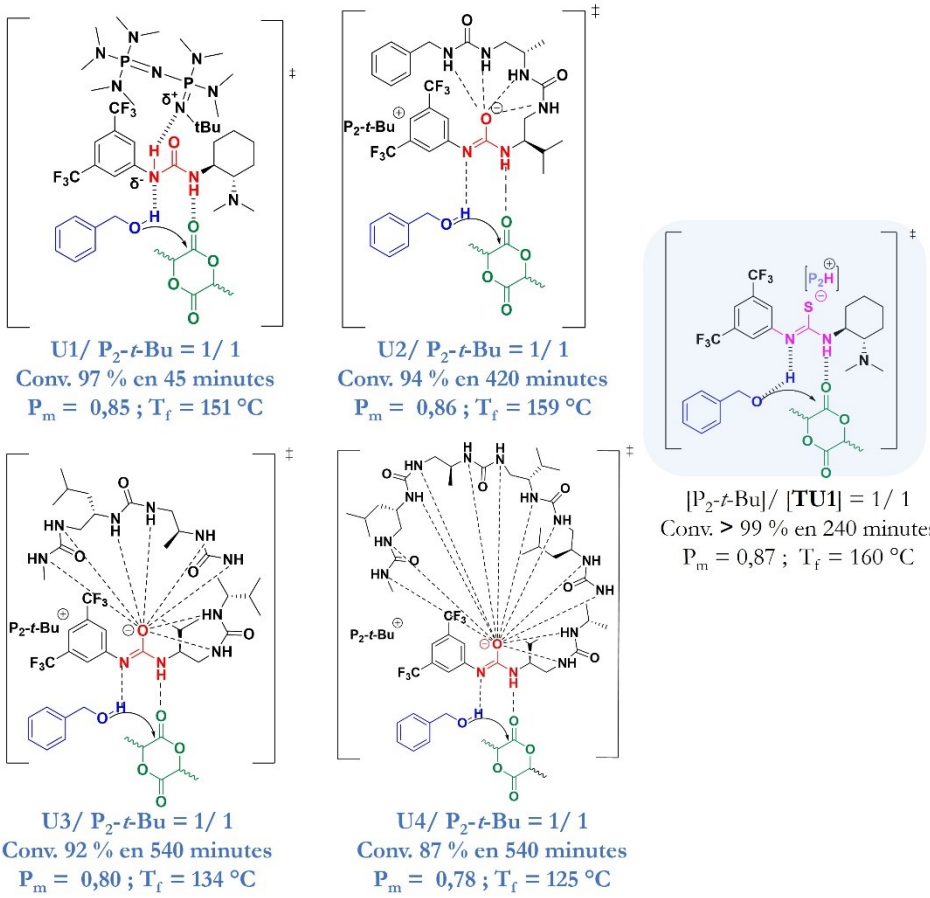


Figure 3. 18. Comparaison des systèmes catalytiques bi-composants à base d'urée chirales et de bases phosphazènes étudiés dans ce chapitre avec la paire organocatalytique thiourée/ phosphazène pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Différentes observations ont donc été notées sur la réactivité et la stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA en fonction de la paire de catalyseurs utilisée. Ainsi, afin d'élucider les mécanismes mis en jeu de ces systèmes organocatalytiques, des études théoriques doivent être réalisées pour compléter cette étude expérimentale. Ces études théoriques sont actuellement entreprise, dans le cadre de ce projet ANR, par l'équipe de Philippe Carbonière et Jean-Marc Sotiropoulos de l'IPREM à Pau. Il serait également intéressant d'isoler la paire d'ions résultant de la déprotonation des oligourées par les bases phosphazènes et les analyser par DRX.

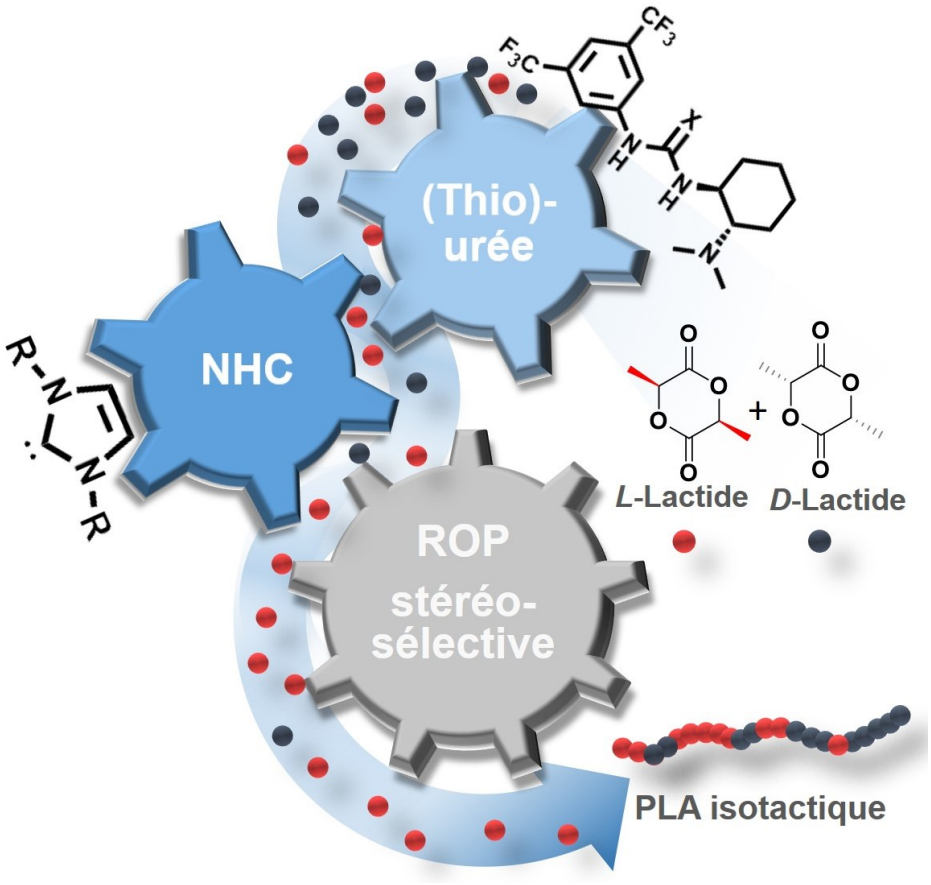
Suite à ces résultats, un grand potentiel dans la conception de nouveaux systèmes catalytiques à base de d'urées chirales est mis en lumière pour le développement d'une plateforme de catalyseurs chiraux pour la polymérisation d'une variété de monomères cycliques chiraux.

Références

[1] M. H. Aukland, B. List, *Pure Appl. Chem.* **2021**, *93*, 1371–1381.
[2] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558–10559.
[3] G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102–4103.
[4] M. S. S. Sigman, E. N. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
[5] M. S. Sigman, P. Vachal, E. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, *39*.
[6] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.
[7] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie* **2005**, *117*, 470–472.
[8] P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867–870.
[9] Zhiyuan Zhong, A. Pieter J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11291–11298.
[10] M. P. Lalonde, M. A. McGowan, N. S. Rajapaksa, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1891–1894.
[11] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 466–468.
[12] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.
[13] Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593–601.
[14] X. Jiang, X. Shi, S. Wang, T. Sun, Y. Cao, R. Wang, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 2126–2129.
[15] A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 807–811.
[16] F. E. Held, S. B. Tsogoeva, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 645–667.
[17] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. W. And, J. L. Hedrick, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799.
[18] N. U. Dharmaratne, J. U. Pothupitiya, M. K. Kiesewetter, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3305–3313.
[19] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. P. Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863–7871.
[20] R. Todd, G. Rubio, D. J. Hall, S. Tempelaar, A. P. Dove, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1092–1097.
[21] B. Lin, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1645–1652.
[22] B. Lin, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2018**, *51*, 2932–2938.
[23] X. Zhang, G. O. Jones, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1047–1053.
[24] J. Xu, X. Wang, J. Liu, X. Feng, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Prog. Polym. Sci.* **2022**, *125*, 101484.
[25] I. Jain, P. Malik, *Eur. Polym. J.* **2020**, *133*, 109791.
[26] Z. Kan, W. Luo, T. Shi, C. Wei, B. Han, D. Zheng, S. Liu, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–9.
[27] M. S. Zaky, A.-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3777–3780.
[28] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
[29] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.
[30] D. Bécart, V. Diemer, A. Salaün, M. Oiarbide, Y. R. Nelli, B. Kauffmann, L. Fischer, C. Palomo, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524–12532.
[31] G. Guichard, I. Huc, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5933–5941.
[32] D. Becart, Bioinspired Catalysis Using Oligourea Helical Foldamers, HAL Id : Tel-01968021 Docteur de l'université de Bordeaux et de l'université Du Pays Basque EHU/ UPV, **2019**.
[33] B. Orhan, Stereoselective Ring-Opening Polymerizations of Racemic Lactide by Organocatalysis Beste Orhan, HAL Id : Tel-03533729 Docteur de l'université de Bordeaux et de l'université de Mons, **2022**.
[34] X. Pang, R. Duan, X. Li, C. Hu, X. Wang, X. Chen, *Macromolecules* **2018**, *51*, 906–913.

[35] D. Myers, A. J. P. White, C. M. Forsyth, M. Bown, C. K. Williams, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 5277–5282.
[36] K. V. Fastnacht, S. S. Spink, N. U. Dharmaratne, J. U. Pothupitiya, P. P. Datta, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 982–986.
[37] S. S. Spink, O. I. Kazakov, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2015**, *48*, 6127–6131.
[38] S. Xu, H. Sun, J. Liu, J. Xu, X. Pan, H. Dong, Y. Liu, Z. Li, K. Guo, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 6843–6853.
[39] A. P. Dove, H. Sardon, N. Stefan, *Organic Catalysis for Polymerisation*, **2019**.
[40] A. Violette, M. C. Averlant-Petit, V. Semetey, C. Hemmerlin, R. Casimir, R. Graft, M. Marraud, J. P. Briand, D. Rognan, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2156–2164.
[41] V. Diemer, L. Fischer, B. Kauffmann, G. Guichard, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 15684–15692.
[42] O. I. Kazakov, P. P. Datta, M. Isajani, E. T. Kiesewetter, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2014**, *47*, 7463–7468.
[43] O. I. Kazakov, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2015**, *48*, 6121–6126.
[44] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2114–2122.
[45] M. J.-L. J. L. Tschan, R. M. Gauvin, C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13587–13608.
[46] M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 486–494.

Chapitre 4.
Combinaison organocatalytique entre un carbène et une (thio)urée chirale pour la polymérisation par ouverture de cycle stéréosélective du lactide racémique



Ces résultats ont fait l'objet de l'article :

M.S. Zaky, A-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *ACS Macrolett.*, **2022**, *11*, 1148-1155.

Table des matières

RÉSUMÉ **171**

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL **172**

I. ROP du lactide racémique catalysée par les carbènes *N*-hétérocycliques seuls **179**

I.1. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN et DSC 179

II. ROP du *rac*-LA en présence du système binaire NHC/ (thio)urée **180**

II.1. Analyses RMN, SEC et MALDI-ToF des PLAs synthétisés 180

II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN 184

II.3. Caractérisation des PLAs par DSC 186

II.4. Influence de la température 188

II.5. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN 190

II.6. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA 192

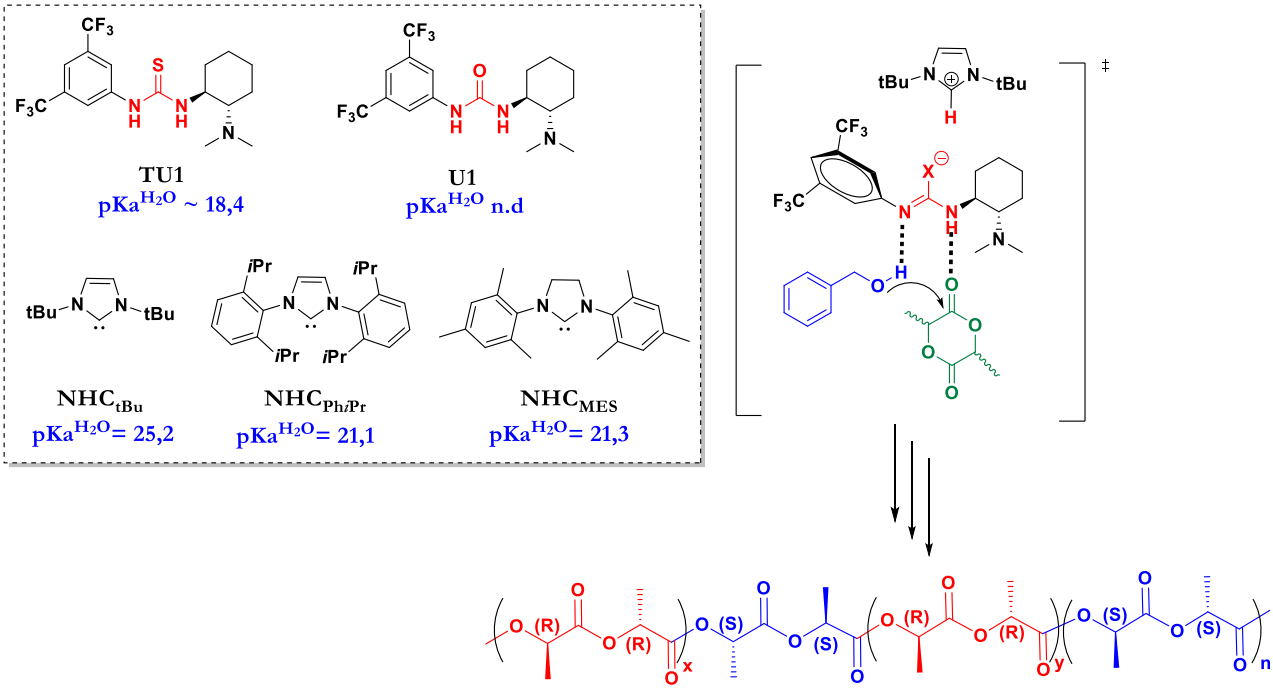
III. Conclusions et perspectives **193**

RÉFÉRENCES **196**

Résumé

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) d'esters cycliques est une méthode de choix pour la synthèse de polyesters biodégradables et biocompatibles présentant une structure bien définie. Nous montrons, dans ce chapitre, qu'une amino-thiourée chirale disponible dans le commerce (**TU1**), de même que son homologue à base d'urée (**U1**), peuvent être utilisées conjointement avec un carbène *N*- Hétérocyclique (NHC) sélectionné de manière appropriée, pour déclencher des réactions ROP stéréosélectives du lactide racémique (*rac*-LA). Le NHC le moins encombré stériquement et le plus basique utilisé dans cette série, c'est-à-dire un NHC portant des substituants *tert*-butyle sur les atomes d'azote (NHC_{tBu}), permet d'atteindre la stéréosélectivité la plus élevée (P_m = 0,93)[1]. Cette paire organocatalytique chirale permet d'induire un processus ROP du *rac*-LA rapide et stéréosélectif à température ambiante, pour conduire à des polylactides (PLAs) semi-cristallins à forte prédominance isotactique, avec une température de fusion de 189 °C, et ce sans utilisation de métal.

(Thio)urée chirale et carbène *N*-hétérocyclique pour la polymerisation stéréosélecitve du *rac*-LA



[1] Valeur caractérisant la probabilité de former une diade méso (isotactique), calculée à partir des spectres de RMN ^{1}H découplés homonucléaire du PLA pur.

Introduction et objectifs du travail

Le contrôle de la stéréochimie des polymères est une méthode puissante pour améliorer leurs propriétés thermomécaniques.[1,2] Une voie efficace pour générer une tacticité élevée des polymères est la polymérisation dite asymétrique,[3–6] une stratégie qui repose principalement sur l'utilisation de catalyseurs métalliques pour polymériser des monomères achiraux mais prochiraux, notamment la polymérisation des oléfines par les catalyseurs de type Ziegler-Natta ou de catalyseurs « mono-sites » de type métallocène.[6,7]

Une autre méthode pour contrôler la tacticité des polymères synthétiques consiste à polymériser des monomères chiraux et optiquement actifs, à condition qu'aucune racémisation n'ait lieu au cours de la polymérisation. Dans ce dernier cas, on obtient des polymères chiraux ayant une activité optique.[8] La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de certains *N*-carboxyanhydrides ou époxydes optiquement actifs, ou du *L*-lactide est un exemple type de ces réactions.[9–14]

Par polymérisation induite par résolution cinétique asymétrique (*AKRP = Asymmetric Kinetic Resolution Polymerization* en anglais),[15] seul un des énantiomères d'un mélange racémique est incorporé pour fournir le polymère chiral, laissant l'autre énantiomère non polymérisé.[15] Les exemples de ces AKRP incluent la ROP d'époxydes, d'épisulfures et du lactide racémique (*rac*-LA), et utilisent principalement des catalyseurs métalliques chiraux, par exemple des catalyseurs aluminiques constitués de bases de Schiff comme ligands pour la ROP asymétrique du *rac*-LA.[16–19]

Le polylactide (PLA) n'est pas seulement un polymère biocompatible et biodégradable dans certaines conditions, il est également fabriqué à partir de sources renouvelables, telles que l'amidon de maïs, la pomme de terre ou la canne à sucre.[20] Le PLA est particulièrement intéressant pour sa dégradation intrinsèque, qui peut être déclenchée par différents moyens selon l'environnement dans lequel le PLA est exposé. Ces caractéristiques font que le PLA convient à plusieurs applications, par exemple dans les domaines pharmaceutique et microélectronique, ou comme plastique biodégradable dans les emballage.[21–24] Le PLA est donc très prometteur pour devenir un polymère biosourcé et biodégradable commercial. Cependant, le PLA est fragile et présente une faible élasticité, une faible stabilité thermique et un faible taux de cristallisation, ce qui limite encore son développement commercial.[25]

Comme le LA possède deux centres chiraux, il peut exister sous la forme de trois diastéréoisomères distincts, à savoir, DD-, LL- (couramment utilisé comme mélange racémique (*rac*-LA)) et DL-(*meso*-LA). Avec des catalyseurs/ amorceurs appropriés, des réactions ROP stéréosélectives permettent une

insertion contrôlée des unités monomères dans les chaînes de PLA.[8,26] Alors que la ROP de l'un ou l'autre énantiomère donne du PLA isotactique, la ROP stéréosélective du *rac*- et du *méso*-LA forme des microstructures aux propriétés différentes (**Schéma 1. 9**). Le poly(L-LA) (PLLA) présente une température de fusion (T_f) d'environ 160-180 °C, alors que le PLA atactique est amorphe et cassant. La valeur de la T_f peut être augmentée de façon spectaculaire jusqu'à 230-240 °C lorsqu'on mélange des quantités équimolaires de PLLA et de PDLA, en raison de la formation d'un stéréocomplexe (**Figure 4. 1**).[27,28]

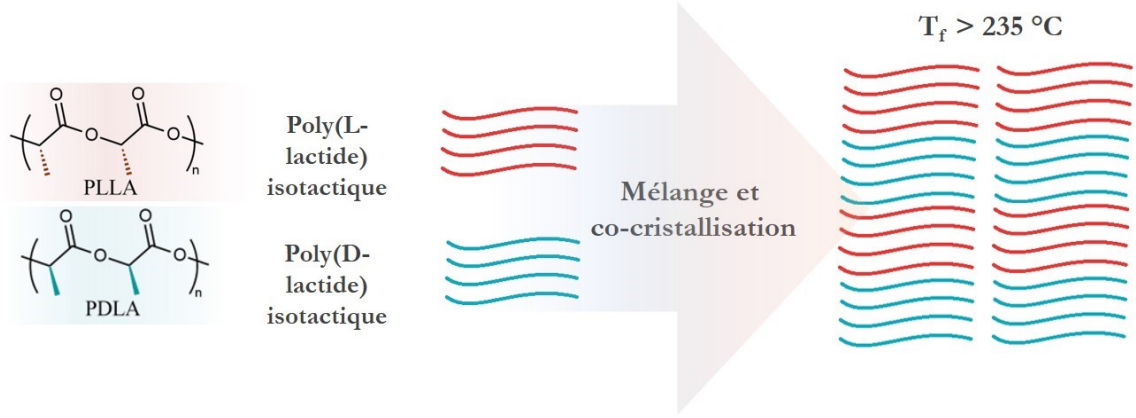


Figure 4. 1. Formation d'un stéréocomplexe à partir de mélanges équimolaires de PLLA et de PDLA ; inspiré de la référence [29].

Comme déjà mentionné dans les chapitres précédents, la synthèse stéréocontrôlée du PLA peut être réalisée par ROP isosélective du *rac*-LA à partir de complexes organométalliques dans des solvants appropriés.[30–35] La synthèse et/ou le stockage de ces complexes peut toutefois être difficiles en raison de leur sensibilité à l'humidité ou à l'oxygène, sans parler de leur toxicité souvent établie. Dans ce contexte, les catalyseurs organiques sont apparus comme des alternatives intéressantes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[8,36]

Malgré l'émergence et le développement de la catalyse organique asymétrique en chimie moléculaire, couronnée en 2021 par l'attribution du prix Nobel de chimie à McMillan, et List,[37–39] l'adaptation de ce concept en synthèse de polymères, c'est-à-dire la ROP du *rac*-LA, est encore qu'à ses débuts.[40–43] En particulier, les catalyseurs organiques qui combineraient stéréosélectivité et activité catalytique élevées, et qui fonctionneraient à température ambiante, sont très rares.[40–42,44–47]

En 2016, Waymouth *et al.* ont établi que l'utilisation combinée d'une (thio)urée avec une base appropriée peut générer des paires d'ions de type (thio)imidate, agissant comme des systèmes

catalytiques binaires particulièrement efficaces pour les réactions de polymérisation.[48–51] Le potentiel d'une telle combinaison impliquant un catalyseur organique de type (thio)urée a été exploité par divers groupes de recherche, notamment pour la polymérisation de divers esters cycliques, dont la δ-valérolactone, la ε-caprolactone,[52–54] le *rac*-LA et *L*-LA,[55,56] et même la γ-butyrolactone, plus complexe.[57,58]

En vue d'induire un certain stéréocontrôle, Liu *et al.* ont exploité ce concept en utilisant un catalyseur binaire à base d'urée/alcoolate pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. Les auteurs ont obtenu un PLA avec une valeur P_m de 0,93 mais la polymérisation doit être conduite à -60°C.[59] Dans le chapitre 2, nous avons démontré que le catalyseur chiral aminothiourée de Takemoto permet de réaliser la ROP stéréosélective de *rac*-LA en l'associant à une base phosphazène organique.[46] Une activité catalytique élevée (90% de conversion en 3-8h) et une stéréosélectivité très élevée (P_m = 0.96, T_f = 187 °C) ont pu être obtenues à température ambiante. Dans ce cadre, la base phosphazène la plus faible (P_1-*t*-Bu) favorise le stéréocontrôle *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène, tandis que la base phosphazène P_2-*t*-Bu, plus forte, permet une polymérisation plus rapide, mais avec un stéréocontrôle moindre. Dans ce dernier cas, le mécanisme de ROP opérerait *via* la formation d'une paire d'ions thioimidate de phosphazénium.

Bien qu'un excellent stéréocontrôle ait été obtenu, la cytotoxicité des dérivés résiduels du phosphazène reste un problème.[60,61] En effet, Zhang *et al.* ont rapporté que la comparaison entre les poly(oxyde d'éthylène) catalysées par des bases phosphazènes bruts et purifiés a clairement révélé que les sels de phosphazénium résiduels étaient considérablement cytotoxiques, quelle que soit l'espèce anionique, et que la cytotoxicité du sel P_4-*t*-Bu plus volumineux était supérieure à celle du sel P_2-*t*-Bu.[60]

Ces résultats ont donc mis en avant la nécessité de trouver une alternative aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA pour des applications biologiques et pour le développement de nouvelles paires catalytiques *à priori* moins toxiques. Nous avons donc envisagé ici d'associer une amino(thio)urée chirale avec un carbène *N*-hétérocyclique (NHC), comme une stratégie de catalyse organique asymétrique permettant d'obtenir à la fois une activité catalytique et une stéréosélectivité élevée.

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sont probablement parmi les composés en chimie les plus étudiées.[62] Ces espèces neutres divalentes du carbone ne possèdent que six valences électroniques (quatre électrons sont impliqués dans les σ-liaisons et deux sont localisés au niveau du carbone central). Les NHCs peuvent être stabilisés par l'interaction des doublets non-liants des atomes d'azote avec

l'orbitale σ vide du centre carbènique.[63–68] Le caractère σ-donneur des NHCs conduit à une catalyse suivant un mécanisme basique (le NHC est alors une base de Brønsted ; pKa ~ 15-30 dans H_2O)[69,70] ou bien à une catalyse suivant un mécanisme nucléophile (**Figure 4. 2**).[62,71,72] En raison de ces propriétés, les NHCs peuvent, non seulement, servir avantageusement de ligands pour les métaux de transition pour diverses réactions de catalyse organométallique,[73–75] mais ils sont également apparus comme des catalyseurs organiques à part entière en chimie moléculaire, par exemple, par la condensation de Benzoine, la réaction de Stetter, la réaction de transestérification, etc.[76–79]

En chimie macromoléculaire, les NHCs ont été utilisés à la fois pour la polymérisation en chaîne et les réactions de polymérisation par étapes.[80–82] Un état de l'art dans ce domaine a été proposé en 2013 par Taton *et al.*, et en 2015 par Naumann *et al.*.[81,82] La **Figure 4. 2** illustre les principales catégories de NHCs utilisées dans le contexte de ces réactions de polymérisation.

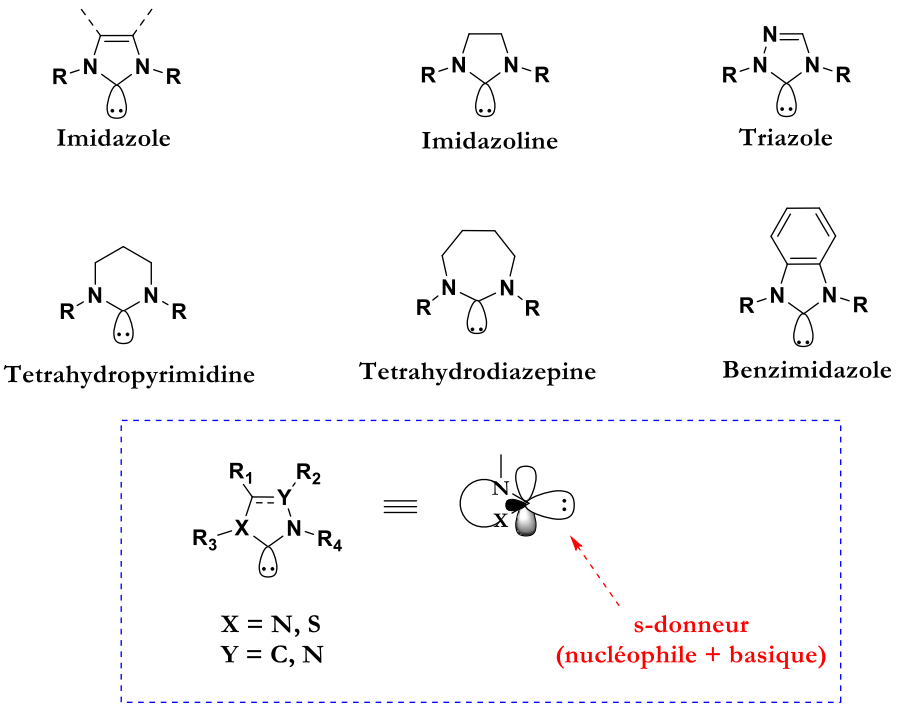
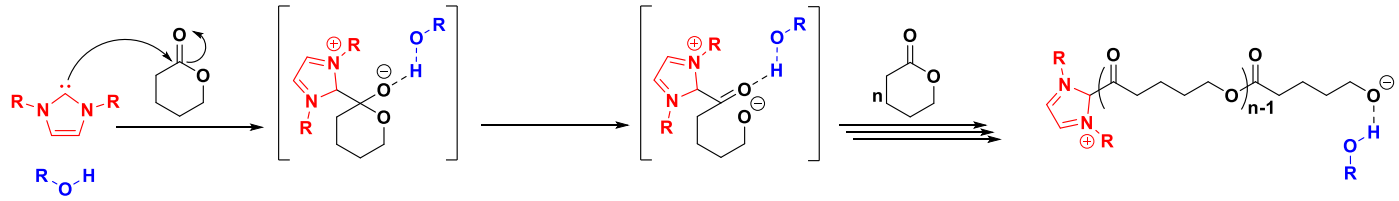


Figure 4. 2. Carbènes *N*-hétérocycles représentatives utilisés dans les réactions de polymérisation et propriétés électroniques des *N*-hétérocycles carbènes.[36]

Hedrick, Waymouth *et al.* ont été les premiers a démontré qu'en présence d'alcools servant d'amorceurs, les NHCs pouvaient catalyser efficacement la ROP des esters cycliques (lactide et lactones), tout en présentant les caractéristiques d'une polymérisation contrôlée.[80]

Les NHCs peuvent ainsi agir comme nucléophiles, c'est-à-dire *via* un mécanisme d'activation du monomère comme illustré sur le **Schéma 4. 1. A** Les NHCs sont aussi susceptibles d'activer/ interagir avec l'alcool par établissement de liaisons hydrogène. Le centre actif de type alcoolate d'imidazolium peut alors induire une attaque nucléophile sur le groupement carbonyle de la lactone. Les deux mécanismes ont été étayés par les données de calculs DFT par exemple pour la polymérisation de l'ε-CL en présence de méthanol comme amorceur (**Schéma 4. 1. B**).[83]

A) Mécanisme nucléophile



B) Mécanisme induit par liaisons hydrogène

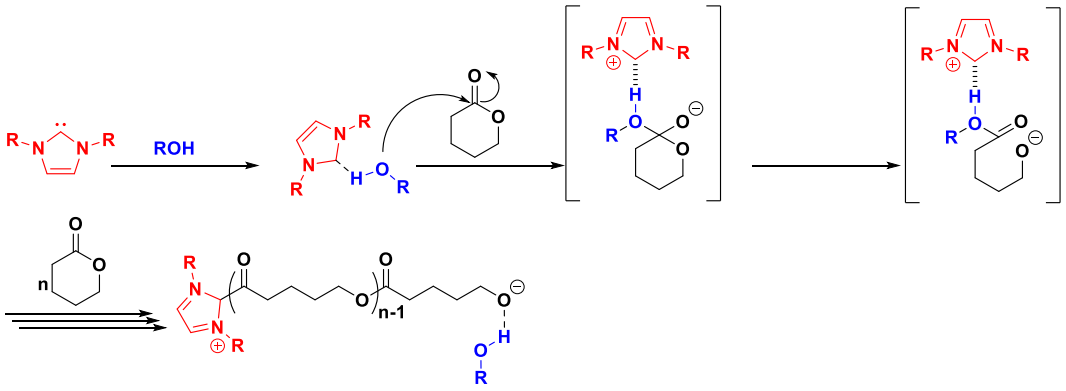


Schéma 4. 1. Mécanismes proposés pour la ROP des lactones utilisant les NHCs.

Comme nous l'avons souligné dans le chapitre bibliographique, les exemples de réactions ROP stéréocontrôlées du *rac*-LA, utilisant des catalyseurs organiques achiraux ou chiraux, restent rares et/ ou montrent certaines limitations, comme par exemple leur mise en œuvre à (très) basse température ou encore une conception spécifique du catalyseur.[41–45,84–88]

En ce qui concerne la possibilité de réaliser la ROP stéréosélective du *rac*-LA utilisant des NHCs comme organocatalyseurs, seules quelques études ont été rapportées. En 2006, Waymouth, Dove *et al.* ont utilisé des NHCs stériquement encombrés pour polymériser le *rac*-LA, afin de produire des PLAs isotactiques.[89] Les réactions ROP ont été conduites à-70 °C, -40 °C et -15 °C, produisant des

PLAs hautement isotactiques avec des valeurs de P_m de 0,90, 0,80 et 0,72, respectivement, en utilisant le **NHC1** (**Figure 4. 3**).[89] Par ailleurs, le **NHC2**, un NHC moins encombré, a permis de produire un PLA moins isotactique avec une valeur de P_m de 0,83 à -70 °C.[89]

Très récemment, Li *et al.* ont présenté des résultats concernant la ROP stéréosélective du *rac*-LA en utilisant des NHCs chiraux et achiraux très volumineux.[90] En introduisant notamment des groupements naphtyles sur l'azote pour augmenter l'encombrement stérique du centre carbènique (**NHC3**, **Figure 4. 3**). De tels NHCs permettent ainsi la formation de PLAs à forte dominance isotactique (P_m = 0,81) mais à très basse température (-78 °C) en présence de BnOH comme amorceur.[90]

Outre leur utilisation comme catalyseurs purement organiques, les NHCs ont également été employés comme ligands de métaux de transition pour induire un contrôle stéréosélectif de la ROP du *rac*-LA. Par exemple, le complexe zirconium-NHC (**NHC4**, **Figure 4. 3**) permet la polymérisation du *rac*-LA d'une manière contrôlée, vivante et stéréosélective, fournissant un PLA hétérotactique (P_r = 0,95 à 25 °C).[91] De la même manière, Tolman *et al.* ont conçu un catalyseur à base d'alcoolate de zinc supporté par un NHC pour polymériser le *rac*-LA, ce qui conduit à un PLA hétérotactique (P_r = 0,60 à 25 °C ; **NHC5**, **Figure 4. 3**).[92] Dans une autre étude, la polymérisation du *rac*-LA utilisant un complexe gallium-NHC a conduit à la formation d'un PLA modérément isotactique, avec une valeur de P_m de 0,65 à température ambiante. La diminution de la température à -20 °C a permis d'augmenter l'isosélectivité (P_m = 0,78 ; **NHC6**, **Figure 4. 3**).[93]

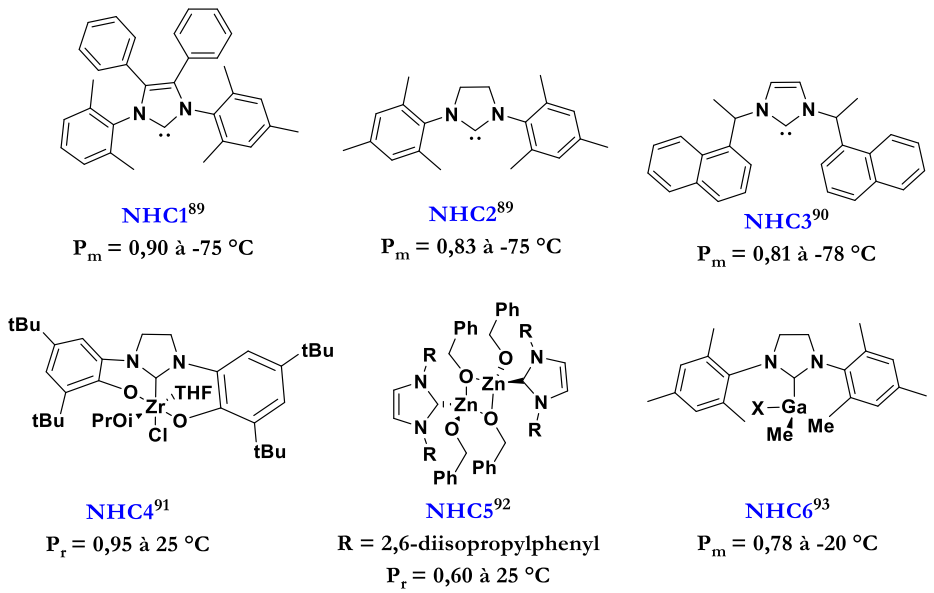


Figure 4. 3. Exemples de NHCs utilisés en tant que catalyseurs organiques ou bien comme ligands de métaux de transition pour la ROP stéréosélective du *rac*-lactide.

Dans la continuité de nos efforts de synthèse de PLAs isotactiques et semi-cristallins sans utilisation de métaux et dans des conditions douces, nous proposns dans ce chapitre de nouvelles paires organocatalytique. Celles-ci utilisent des NHCs commerciaux combinés à une thiourée ou bien à une urée chirale pour la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA.

L'objectif de cette étude est de rendre compte des effets stériques et électroniques des NHCs combinés à une (thio)urée chirale sur la stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA. Trois NHCs différents, en l'occurrence le 1,3-di-t-butylimidazol-2-ylidène (**NHC$_{tBu}$**, pKa^{H_2O} = 25,2), le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidin-2-ylidène (**NHC$_{PhiPr}$**, pKa^{H_2O} = 21,1) et le 1,3-bis(2,4,6-trimethylphényl)-2-imidazolidinylidène (**NHC$_{Mes}$**, pKa^{H_2O} = 21,3) ont été utilisés conjointement à la thiourée **TU1** ou à l'urée **U1** pour la ROP du *rac*-LA. Toutes les réactions ont été conduites dans le toluène à température ambiante, mais aussi à plus haute température (jusqu'à 120 °C en masse ; **Figure 4. 4**). Dans la première partie de ce chapitre, l'activité des trois NHCs seuls est évaluée, *i.e.,* en l'absence de **U1** ou de **TU1**, pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante. Dans la seconde partie, ces trois NHCs sont utilisés conjointement, soit avec la thiourée chirale **TU1** soit avec l'urée chirale **U1**, afin d'élucider les effets de chaque système bimoléculaire sur le contrôle de la stéréosélectivité et de l'activité catalytique de la ROP du *rac*-LA.

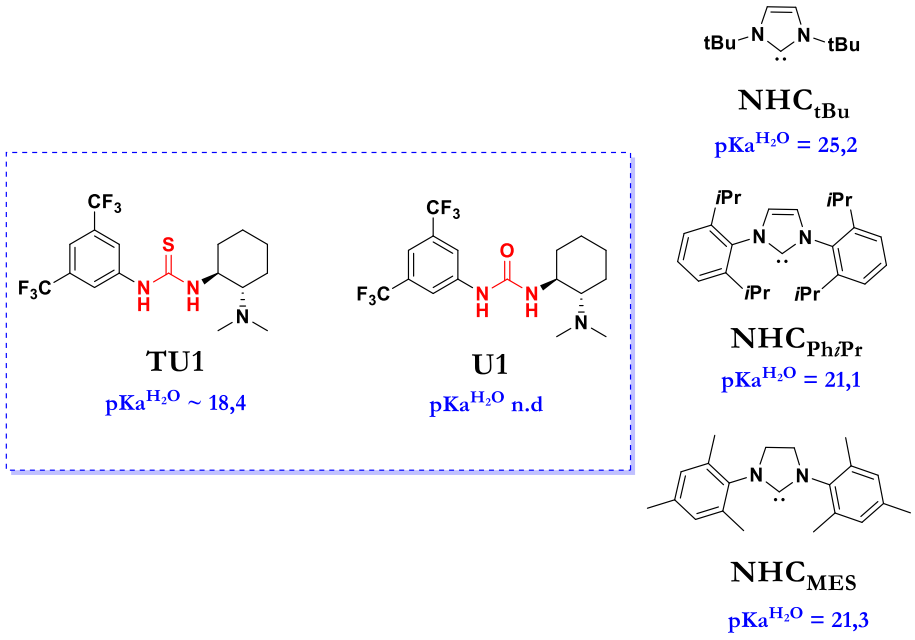


Figure 4. 4. NHCs et (thio)urée constituant le système catalytique étudié ici pour la ROP stéréosélective du *rac*-lactide. Les valeurs de pKa ont été obtenues à partir des références [69,94–96] ; **n.d** = non déterminé.

I. ROP du lactide racémique catalysée par les carbènes *N*-hétérocycliques seuls

La ROP du *rac*-LA a d'abord été étudiée dans le toluène en utilisant chacun des trois NHCs, **NHC$_{tBu}$**, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**, dans les conditions suivantes : [*rac*-LA]$_0$/ [BnOH]$_0$/ [NHC]$_0$ = 200/ 1/ 1 (**Tableau 4. 1**).

Tableau 4. 1. ROP du *rac*-LA catalysée par les carbènes *N*-hétérocycliques.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^c$	$P_m{}^e$	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	NHC_{tBu}	200:1:1	180	92	26	29	1,20	0,69	-	52
2	NHC_{PhiPr}	200:1:1	240	95	27	31	1,31	0,67	-	53
3	NHC_{Mes}	200:1:1	240	89	25	29	1,34	0,69	-	50

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec [*rac*-LA]$_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x ($[LA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[102] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC).[f] Déterminé par DSC.

Les trois NHCs se sont révélées particulièrement actifs pour la polymérisation du *rac*-LA dans le toluène. Des conversions du monomère supérieurs à 90 % ont ainsi été atteintes en 3 à 4 heures. Par exemple, Le **NHC$_{tBu}$** a permis de catalyser la ROP du *rac*-LA avec une conversion de 92 % en 3 h, produisant un PLA de dispersité (*Đ*) de 1,20 (**Tableau 4. 1, entrée 1**). En utilisant le **NHC$_{PhiPr}$** et le **NHC$_{Mes}$**, des PLAs ont été formés avec des dispersités d'environ 1,30 pour des conversions de 95 % et 89 %, respectivement, au bout de 4 heures (**Tableau 4. 1, entrées 2** et **3**). Cet élargissement sensible de la dispersité par rapport à d'autres systèmes catalytiques décrits précédemment dans ce manuscrit peut-être un indicateur de la présence de réactions secondaires de transestérifications.[97,98] L'analyse par RMN ^{1}H de ces échantillons a montré sans ambiguïté la présence de protons dus aux groupes terminaux benzyloxy et CHOH (**Figure S11**, chapitre 6).

I.1. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN et DSC

Les spectres de RMN ^{1}H découplés homonucléaire de la région des protons méthines des PLAs obtenus à température ambiante avec les NHCs sont présentés dans la partie expérimentale (chapitre 6). Ainsi, les **NHC$_{tBu}$**, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$** conduisent à des valeurs de P_m égale respectivement à 0,56, 0,58 et 0,62 (**Tableau 4. 1**, **entrée 1**, **2** et **3** ; **Figure S9**, chapitre 6). Ces résultats indiquent donc

la formation de polymères atactiques à température ambiante, avec un placement aléatoire des stéréoséquences (*R*,*R*) et (*S*,*S*) dans la chaîne de PLA. Les réactions secondaires telles que les transestérifications, pourraient généralement entraver le contrôle stéréosélectif de la polymérisation.

Afin d'avoir un aperçu des propriétés physiques des PLAs dérivés des NHCs, des analyses DSC ont été réalisées. Les échantillons ont d'abord été chauffés à 250 °C à une vitesse de 10 °C/min, maintenus à cette température pendant 10 minutes, puis refroidis à -30 °C à la même vitesse de 10 °C/min. Les données thermiques obtenues après le premier cycle de chauffage, ont montré que tous ces PLAs sont amorphes, en raison de leur caractère atactique. La température de transition vitreuse (T_g) est d'environ 50 °C pour chacun des composés (**Tableau 4. 1**, **entrées 1, 2** et **3** ; **Figure S9** du chapitre 6).

II. ROP du *rac*-LA en présence du système binaire NHC/ (thio)urée

L'association de l'urée **U1** ou de la thiourée **TU1** chirale a alors été envisagé pour induire un processus ROP stéréosélectif. Les polymérisations ont de nouveau été réalisées dans le toluène à température ambiante, avec les NHCs testés préalablement, en ajoutant ici d'abord le NHC, la thiourée (ou l'urée), puis l'alcool benzylique (BnOH) et enfin la solution de *rac*-LA.

II.1. Analyses RMN, SEC et MALDI-ToF des PLAs synthétisés

La ROP du *rac*-LA a été étudiée en utilisant la paire catalytique **NHC_{tBu}**, **NHC_{PhiPr}** ou **NHC_{Mes}**/ (thio)urée dans le toluène, à température ambiante dans les conditions suivantes : $[rac\text{-LA}]_0$/ $[BnOH]_0$/ $[NHC]_0$/ $[(thio)urée]_0$ = 200/ 1/ 1/ 1. Combinés à la thiourée **TU1** ou à l'urée **U1**, les NHCs, **NHC_{tBu}**, **NHC_{PhiPr}** et **NHC_{Mes}** ont permis de mieux contrôler les réactions ROP du *rac*-LA, par comparaison avec les polymérisations sans (thio)urée (**Tableau 4. 2**).

Comme attendu, l'urée **U1** a systématiquement montré une activité catalytique plus importante que celle de la thiourée **TU1.** Ce résultat est en effet en cohérence avec le fait que, de manière générale, les thiourées sont plus acides que les urées.[99–101] On s'attend donc à ce que les composés à base de thiourée établissent des interactions hydrogènes plus fortes en formant des complexes plus stables, donc moins réactifs, que leurs homologues à base de l'urée.[99–101]

De manière plus précise, l'utilisation de l'urée **U1** en combinaison avec le **NHC_{tBu}**, permet la réaction ROP du *rac*-LA la plus rapide, par rapport aux autres systèmes catalytiques étudiés dans ce chapitre, avec une conversion complète au bout de 5 heures et une dispersité étroite de 1,11 (**Tableau**

4. 2, entrée 2). En revanche, la conversion obtenue en utilisant la **TU1** combinée au même carbène **NHC$_{tBu}$** a atteint 94 % en 6 h, et la valeur de la *Đ* obtenue est plus faible (*Đ* = 1,08, **Tableau 4. 2, entrée 1**).

L'association de l'urée **U1** au carbène **NHC$_{Ph/Pr}$** conduit également à une augmentation de la vitesse de la polymérisation, par rapport à la combinaison **TU1**/ **NHC$_{Ph/Pr,}$** et ce sans perte de contrôle de la réaction **(Tableau 4. 2)**. Une conversion de 89 % est atteinte pour le couple **U1**/ **NHC$_{Ph/Pr}$** en 6 h, contre une conversion de 86 % en 8 h pour le système **TU1**/ **NHC$_{Ph/Pr}$** avec dans les deux cas des dispersités étroites (*Đ* = 1,09 et 1,07 respectivement ; **Tableau 4. 2, entrées 3** et **4**). De la même manière, l'emploi de l'urée **U1** en combinaison avec un NHC de pKa plus faible comme le **NHC$_{Mes}$**, permet d'atteindre une conversion de 89 % de la polymérisation du *rac*-LA en 6 h (**Tableau 4. 2, entrée 5**). D'autre part, l'association de la thiourée **TU1** au **NHC$_{Mes}$** permet la polymérisation du *rac*-LA avec une conversion de 91 % en 10 heures et une valeur de *Đ* faible de 1,07 (**Tableau 4. 2, entrée 6**).

Tableau 4. 2. ROP du *rac*-LA à partir de l'association NHC/ (thio)urée.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	*Đ*[e]	P_m[e]	T_f (°C)[f]	T_g (°C)[f]
1	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/1):1	360	94	27	24	1,08	0,89	184	56
2	NHC_{tBu}/U1	200:(1/1):1	300	≥99	28	27	1,11	0,86	164	50
3	$NHC_{Ph/Pr}$/TU1	200:(1/1):1	480	86	24	22	1,07	0,88	156	51
4	$NHC_{Ph/Pr}$/U1	200:(1/1):1	360	89	25	24	1,09	0,84	147	57
5	NHC_{Mes}/TU1	200:(1/1):1	600	89	25	24	1,05	0,87	160	51
6	NHC_{Mes}/U1	200:(1/1):1	360	91	26	23	1,07	0,82	132	49
7	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/3):1	360	90	28	29	1,06	0,93	189	58
8	NHC_{tBu}/U1	200:(1/3):1	300	97	27	24	1,05	0,88	168	63
9[g]	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/1):1	300	94	27	25	1,09	0,86	160	60
10[h]	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/1):1	300	≥99	28	30	1,08	0,81	149	50
11[i]	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/4):1	60	88	25	29	1,21	0,78	-	51
12[j]	NHC_{tBu}/TU1	200:(1/4):1	60	85	24	27	1,19	0,72	-	48

[a] Les polymérisations ont été effectuées dans du toluène sec à 25°C avec $[rac\text{-LA}]_0$ = 0,08 M.[b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x $([LA]_0/[I]_0)$ x conversion + M_{BnOH} (108,14 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard PS et un facteur de correction de 0,58.[102] [e] Déterminé par RMN ^{1}H découplé homonucléaire en considérant les statistiques non-Bernoullien (pour un mécanisme ESC). [f] Déterminé par DSC. Polymérisation réalisée à 45 °C. [h] Polymérisation réalisée à 80 °C. [i] Polymérisation réalisée en masse à 125 °C. [j] Polymérisation réalisée en masse à 160 °C.

L'évolution des masses molaires moyenne en nombre (M_n) obtenues par SEC (valeurs obtenues après le facteur de correction de Mark-Houwink de 0,58),[102] en fonction de la conversion du monomère au cours de la réaction ROP du *rac*-LA catalysée par **NHC$_{tBu}$/ TU1** et **NHC$_{tBu}$/ U1**, est présenté, sur la **Figure 4. 5**. Pour les deux systèmes catalytiques, les valeurs de M_n déterminées par SEC augmentent linéairement avec la conversion du monomère, signe de l'absence de réactions de transfert et d'un bon contrôle du processus réactionnel.

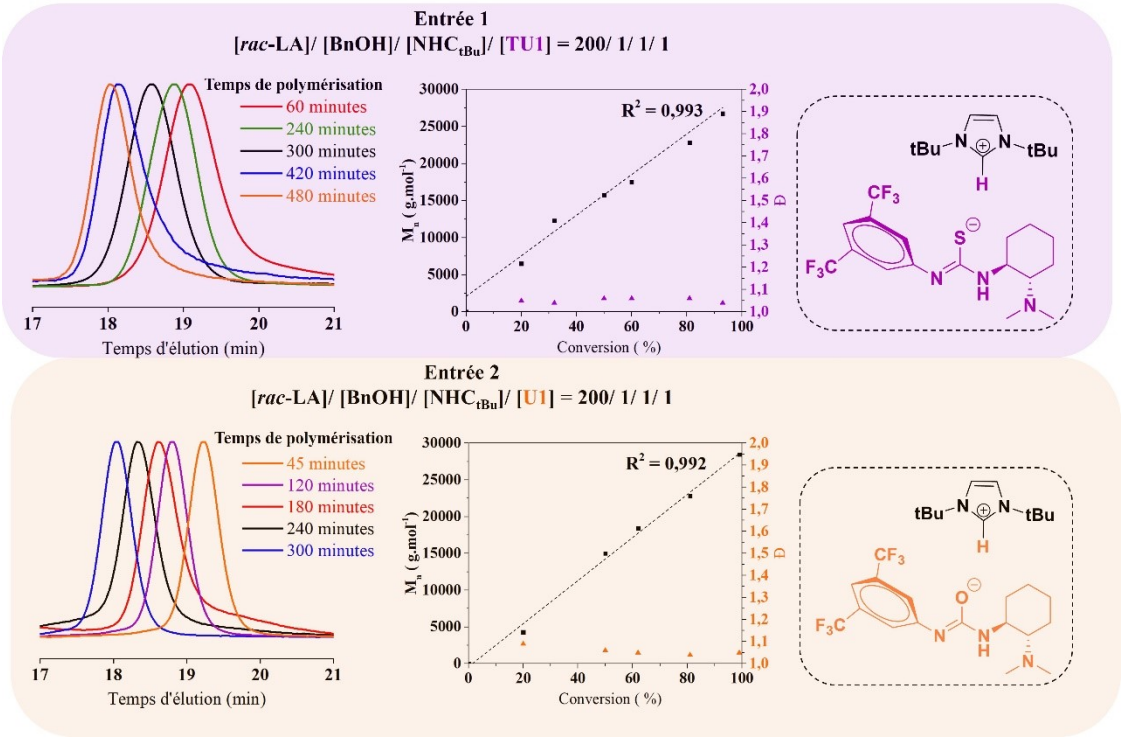


Figure 4. 5. Chromatogrammes des PLAs obtenus à différentes conversions et préparées avec le système catalytique **NHC$_{tBu}$/ TU1** (**en haut à gauche** ; **Tableau 4. 2, entrée 1**) et par le système **NHC$_{tBu}$/ U1** (**en bas à gauche** ; **Tableau 4. 2, entrée 2**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en fonction du pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **NHC$_{tBu}$/ TU1** (**en haut à droite** ; **Tableau 4. 2, entrée 1**) et du **NHC$_{tBu}$/ U1** (**en bas à droite** ; **Tableau 4. 2, entrée 2**).

Un PLA synthétisé à partir du système catalytique **NHC$_{tBu}$/ TU1**, avec un rapport monomère/ amorceur égal à 100 dans le toluène à 25 °C, a été analysé par spectrométrie de masse MALDI-ToF (**Figure 4. 6. A**). La différence de masse de $\Delta m/z = 144$ Da relevée entre les pics correspond, comme attendu, à la masse molaire attendue pour une unité répetitive lactide [C(O)CH(Me)C(O)CH(Me)]. La différence de masse de 72 Da [C(O)CH(Me)], bien que minoritaire, indique la présence de réactions

de transestérification se produisant pendant la polymérisation (voir **Schéma 2. 3** pour l'illustration des réactions secondaires possibles au cours de la réaction ROP).

Un PLA obtenu dans les mêmes conditions, avec le système catalytique **NHC$_{tBu}$/ U1**, est montré sur la **Figure 4. 6. B**. Une différence de masse Δm/z de 144 Da a été relevée entre les pics et confirme la formation d'un α-benzyloxy,ω-hydroxy PLA (cationisé avec du sodium). Des pics montrant une différence de masse Δm/z de 72 Da sont également observés et rendent compte de l'occurrence de réactions de transestérification intermoléculaires minimes pendant la polymérisation.

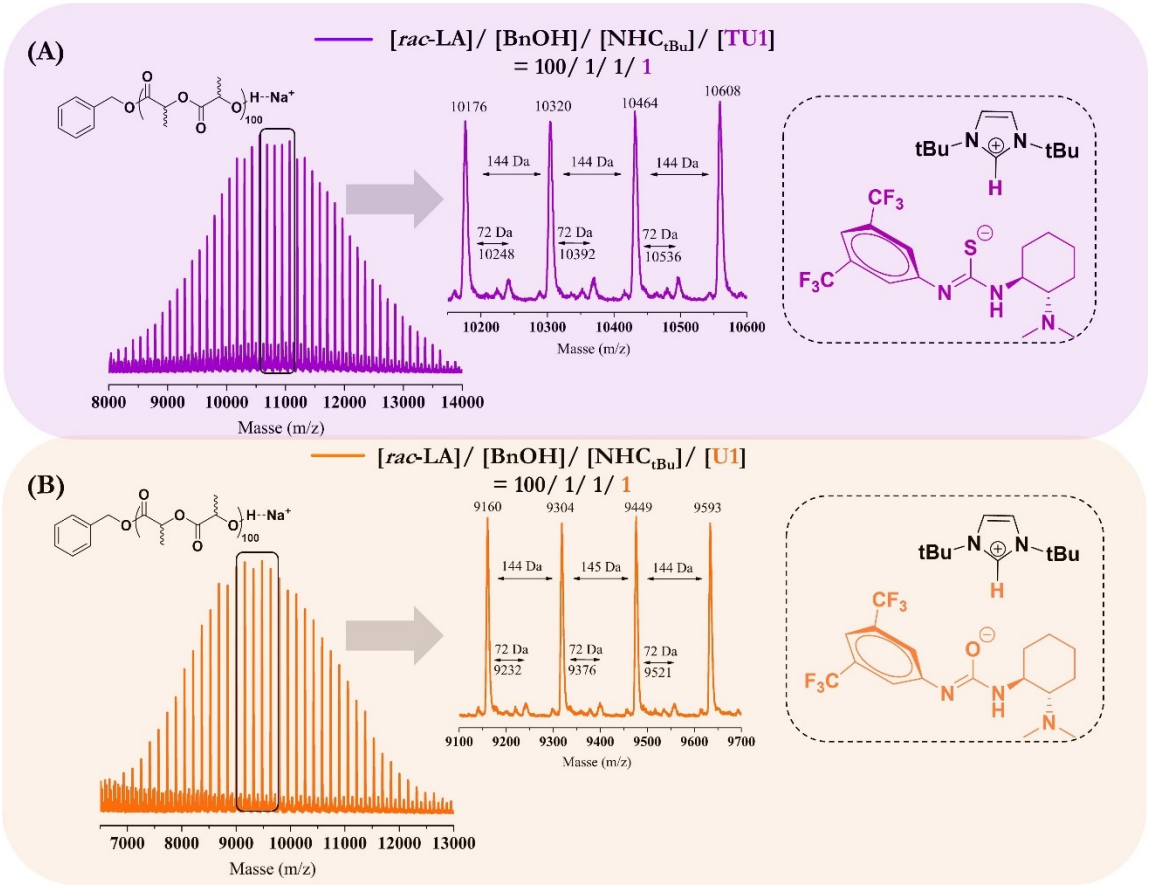


Figure 4. 6. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé avec le système catalytique (**A**) **NHC$_{tBu}$/ TU1** et (**B**) **NHC$_{tBu}$/ U1** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.

Ainsi, un meilleur contrôle de la dispersité, par rapport aux expériences sans urée ou thiourée, a pu être obtenu (Đ < 1,20 en général), ce qui indique que les réactions secondaires peuvent être minimisées lors de l'utilisation de **U1** ou **TU1**. Le caractère contrôlé de la ROP du *rac*-LA catalysé par NHC/amino(thio)urée a également été attesté par l'augmentation linéaire des masses molaires (M_n)

avec la conversion du monomère (**Figure 4. 5**) et l'observation d'une distribution principale de pics par spectrométrie de masse MALDI-ToF, avec un incrément de masse de pic à pic de 144 g-mol^{-1} (**Figure 4. 6**) dû à la masse molaire d'une unité monomère de LA.

II.2. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure par RMN

La spectroscopie RMN ^{1}H découplée homonucléaire des composés obtenus avec les différents systèmes catalytiques [NHC]/ [TU1] = 1/ 1 et [NHC]/ [U1] = 1/ 1 a révélé, dans chaque cas, la formation des PLAs à forte dominance isotactique, avec des valeurs de P_m comprises entre 0,82 et 0,93 (**Tableau 4. 2** ; **Figure 4. 7-8**).

Le PLA synthétisé à partir du système catalytique **NHC$_{tBu}$/ TU1** présente un degré de stéréosélectivité légèrement plus élevé que le PLA produit à partir de la combinaison **NHC$_{tBu}$/ U1** (P_m = 0,89 et 0,86 respectivement ; **Tableau 4. 2, entrées 1** et **2** ; **Figure 4. 7**). L'augmentation du rapport de la thiourée **TU1** par rapport au **NHC$_{tBu}$,** de 1 à 3, a permis d'améliorer le stéréocontrôle. En effet, en ajoutant 3 équivalents de **TU1** par rapport au **NHC$_{tBu}$,** un PLA avec une valeur de P_m de 0,93 a été obtenu (**Tableau 4. 2, entrée 7** ; **Figure 4. 7**), contre 0,89 en utilisant un seul équivalent de la thiourée **TU1** (**Tableau 4. 2, entrée 1** ; **Figure 4. 7**). De la même manière, l'utilisation de 3 équivalents de l'urée **U1** par rapport au **NHC$_{tBu}$,** conduit à un PLA avec une valeur de P_m de 0,88 (**Tableau 4. 2, entrée 8** ; **Figure 4. 7**), contre 0,86 en avec un seul équivalent (**Tableau 4. 2, entrée 2** ; **Figure 4. 7**). Enfin, notons que l'utilisation d'un excès de la thiourée **TU1** ou de l'urée **U1** n'a montré aucun effet sur la conversion des monomères.

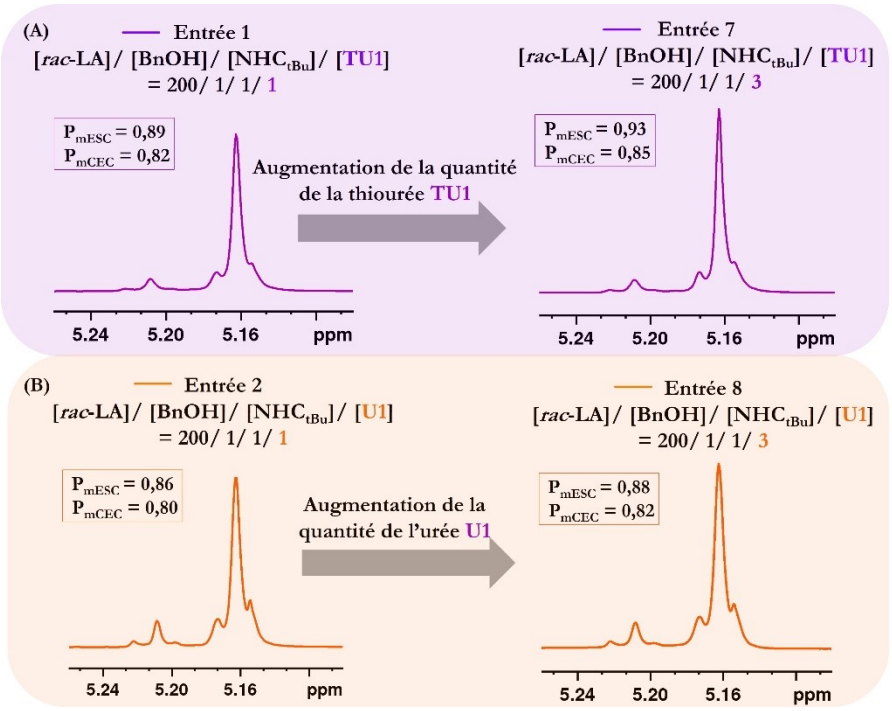


Figure 4. 7. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système organocatalytique binaire (**A**) **[NHC$_{tBu}$]/ [TU1]** et (**B**) **[NHC$_{tBu}$]/ [U1]** (**à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 1**, **2**, **7** et **8**).

La combinaison de la thiourée **TU1** et de l'urée **U1** avec **NHC$_{PhiPr}$** conduit à des PLAs hautement isotoactiques, avec des valeurs de P_m de 0,88 et 0,84, respectivement (**Tableau 4. 2, entrées 3** et **4** ; **Figure 4. 8**). Également, l'emploi du **NHC$_{Mes}$**, au pKa très proche du **NHC$_{PhiPr}$** (pKa **NHC$_{Mes}^{H_2O}$** = 21,3 et pKa **NHC$_{PhiPr}^{H_2O}$** = 21,1),[69,95] permet l'obtention de PLAs isotactiques lorsqu'il est associé à la thiourée **TU1** et à l'urée **U1** (P_m = 0,87 et 0,82, respectivement ; **Tableau 4. 2, entrées 5** et **6** ; **Figure 4. 8**).

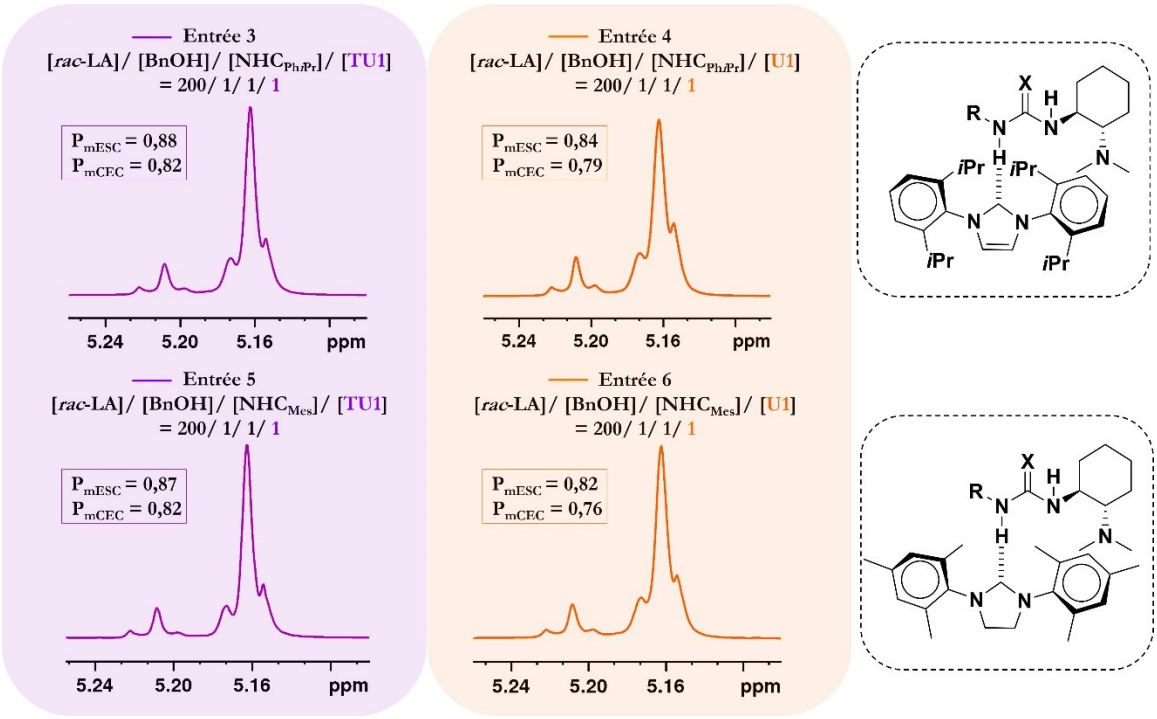


Figure 4. 8. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire [**NHC$_{PhiPr}$** ou **NHC$_{Mes}$**]**/** [**TU1**] (**à gauche**) et [**NHC$_{PhiPr}$** ou **NHC$_{Mes}$**]**/** [**U1**] (**à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 3-6**).

Ainsi, le **NHC$_{tBu}$** montre systématiquement, dans toutes les combinaisons testées, un taux de stéréosélectivité plus élevé que celui observé avec les deux autres NHCs (**NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**). Stériquement plus encombrés, ces deux derniers induisent une diminution sensible du stéréocontrôle, par rapport au **NHC$_{tBu}$**. Ces résultats pourraient être corrélés à l'accessibilité stérique des monomères jusqu'au motif (thio)urée qui serait essentielle pour favoriser le stéréocontrôle. Des calculs DFT pourraient éclairer cette hypothèse et rendre compte du mécanisme de polymérisation selon la nature de la paire catalytique.

II.3. Caractérisation des PLAs par DSC

Les propriétés thermiques des PLAs dérivés du système organocatalytique NHC/ (thio)urée ont été étudiées par calorimétrie différentielle à balayage (DSC). Tous les échantillons ont été chauffés à 250 °C à une vitesse de 10 °C/min, maintenus à cette température pendant 10 minutes, puis refroidis à -30 °C à la même vitesse de 10 °C/min. Le même cycle de chauffage a ainsi été répété. Les données thermiques fournies ci-après ont été obtenues à partir du premier cycle de chauffage.

Ces analyses DSC confirment la formation de PLAs semi-cristallins, avec l'utilisation du système binaire constitué de la thiourée (ou l'urée) chirale et des carbènes *N*-hétérocyliques, **NHC$_{tBu}$**, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**. Les températures de fusion obtenues se situent entre 140 et 189 °C. Des températures de fusion plus élevées ont été obtenues pour les PLAs produits avec **NHC$_{tBu}$** par rapport aux autres NHCs, ce qui est cohérent avec les degrés de stéréosélectivité plus élevées observés en RMN.

Le **NHC$_{tBu}$**, lorsqu'il est associé à la thiourée **TU1**, fournit un PLA hautement cristallin avec une température de fusion de 184 °C (**Tableau 4. 2, entrée 1** ; **Figure 4. 9**). En revanche, un PLA avec une T_f de 164 °C est obtenu lorsque le **NHC$_{tBu}$** est associé à l'urée **U1** (**Tableau 4. 2, entrée 2** ; **Figure 4. 9**). Les températures de fusion ont pu être légèrement améliorées en utilisant 3 équivalents de **TU1** ou **U1** par rapport au **NHC$_{tBu}$** (T_f = 189 °C contre 184 °C pour **TU1** et T_f = 168 °C contre 164 °C pour l'**U1** ; **Tableau 4. 2, entrées 7** et **8** ; **Figure 4. 9**).

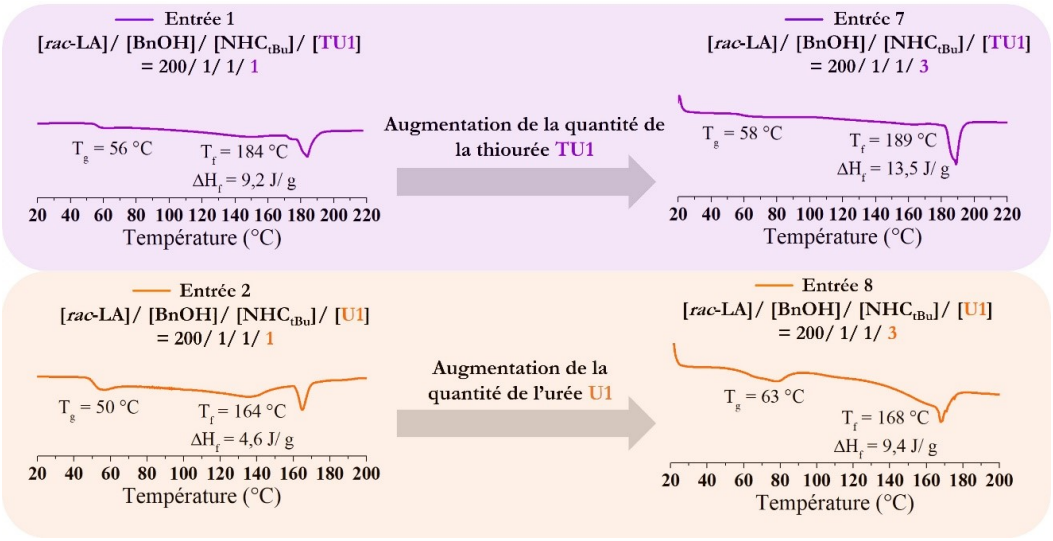


Figure 4. 9. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenu par **NHC$_{tBu}$/ TU1** (**en violet, en haut**) et **NHC$_{tBu}$/ U1** (**en orange, en bas**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 1**, **2**, **7** et **8**).

Dans le cas du **NHC$_{PhiPr}$**, le PLA obtenu présente une valeur de T_f de 156 °C quand il est combiné à la thiourée **TU1** contre 140 °C lorsqu'il est combiné à l'urée **U1** (**Tableau 4. 2, entrées 3** et **4** ; **Figure S10**, chapitre 6). Associés aux (thio)urées, le **NHC$_{Mes}$** produit des PLAs ayant des températures de fusion proches de celles obtenus avec le **NHC$_{PhiPr}$**. En l'occurrence, le PLA issu du système catalytique **NHC$_{Mes}$/ TU1** présente une valeur T_f de 160 °C, alors que celui obtenu à partir du couple

NHC_{Mes}/ U1 présente une valeur de T_f de 134 °C (**Tableau 4. 2**, **entrées 5** et **6** ; **Figure S10**, chapitre 6). Malheureusement, nos tentatives d'augmentation de la température de fusion par un recuit n'ont pas abouti. À cette fin, une quantité prédéterminée de chaque PLA produit à partir du système catalytique NHC/ (thio)urée a été pesée dans un petit flacon et agitée de manière homogène à 100 tours par minute avec un agitateur magnétique pendant 7 h, à une température proche de leur point de fusion (~ 140-180 °C). Cependant, aucune variation significative des valeurs de T_f n'a pu être constatée.

II.4. Influence de la température

La possibilité d'induire un processus ROP hautement sélectif à température ambiante nous a incités à poursuivre nos efforts, en réalisant des réactions de polymérisation à plus haute température. Les résultats correspondant à la paire catalytique la plus efficace, **NHC_{tBu}/ TU1**, sont présentés dans le **Tableau 4. 2**. On peut constater que cette association permet l'obtention de PLAs stéréocontrôlés à 45, et même à 80 °C dans le toluène. Des essais réalisés en masse à 125 °C et jusqu'à 160 °C se sont avérés assez prometteurs puisque les PLAs obtenus montrent une prédominance isotactique.

Comme attendu, on observe que le contrôle de la stéréosélectivité diminue progressivement avec l'augmentation de la température (P_m = 0,86, T_f = 160 °C à 45 °C et P_m = 0,81, T_f = 151 °C à 80 °C ; **Tableau 4. 2**, **entrée 9** et **10** ; **Figure 4. 10**).

La ROP du *rac*-LA catalysée par **NHC_{tBu}/ TU1** a été réalisée en masse à 125 et 160 °C dans les conditions suivantes : $[rac\text{-LA}]_0$/ $[BnOH]_0$/ $[NHC_{tBu}]$/ $[TU1]_0$ = 200/1/ 1/ 3 (**Tableau 4. 2**, **entrées 11** et **12** ; **Figure 4. 10**). Comme mentionné, la préférence isotactique est maintenue, comme en témoignent les spectres de RMN ^1H découplés homonucléaire. Les spectres de RMN des PLAs ainsi obtenus montrent en effet la production de polymères modérément isotactiques (P_m = 0,74 et 0,7, respectivement). Par ailleurs, le caractère amorphe a été constaté sur les thermogrammes DSC de ces PLAs produits en masse avec des valeurs de T_g d'environ 53 °C.

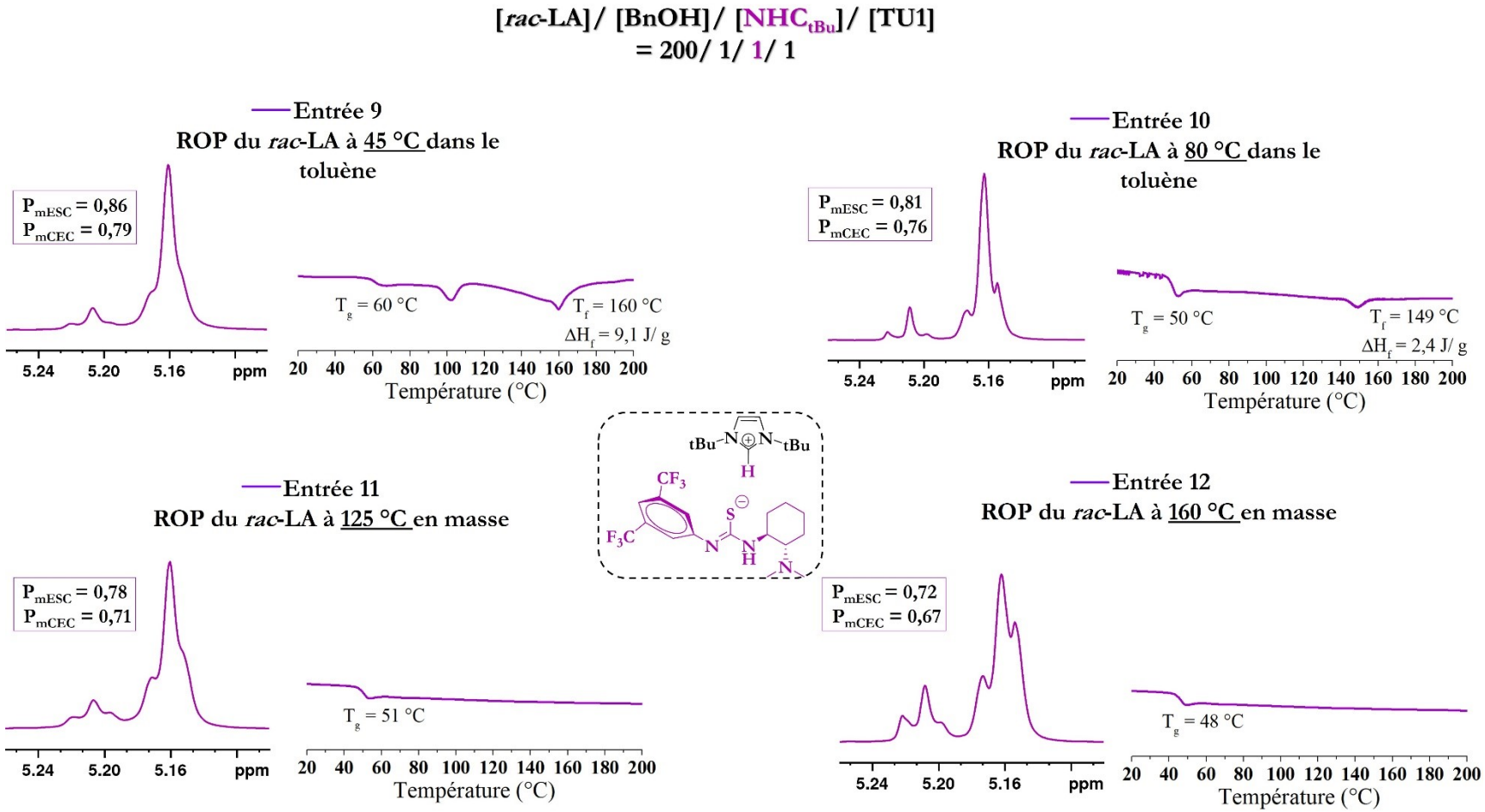


Figure 4. 10. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplés homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [NHC_{tBu}]/ [TU1] = 1/ 3 dans le toluène à **45 °C** et **80 °C** (**en haut**) et en masse à **125 °C** et **160 °C** (**en bas**) (**Tableau 4. 2, entrées 9**, **10**, **11** et **12**).

Malgré la baisse du stéréocontrôle observée à températures élevée, les degrés de stéréosélectivité restent appréciables avec des valeurs de P_m comprises entre 0,70 et 0,86 pour ce système catalytique. Des telles valeurs sont tout à fait comparables à celles qu'on peut atteindre avec d'autres catalyseurs organiques et organométalliques procédant à beaucoup plus basse températures, voire dans des conditions cryogéniques.[8,26,30,32,103–108]

II.5. Réactions modèles équimolaires : suivi par spectroscopie RMN

Les interactions impliquées entre la **TU1** ou l'**U1**, le NHC et l'amorceur BnOH ont été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8 sec à température ambiante, à partir de quantités équimolaires de chaque composant.

L'ajout de BnOH sur l'ion $\mathbf{NHC_{tBu}}$/ **TU1** conduit ainsi à une paire d'ions de type alcoolate de carbénium (pKa $\mathbf{NHC_{tBu}}^{\mathbf{H_2O}}$ = 25,2, pKa $\mathbf{TU1}^{\mathbf{H_2O}}$ ~ 18,4 ; **ligne verte du spectre Figure 4. 11**).[69,94–96,109,110] Ceci a été confirmé par un effet de déblindage des protons méthylène de BnOH (**A**, **Figure 4. 11**) dans le mélange BnOH/ **TU1**/ $\mathbf{NHC_{tBu}}$ (1/ 1/ 1) (δ = 4,56 ppm), par rapport au BnOH libre (δ = 4,26 ppm). Un effet de déblindage plus faible des protons méthylènes de BnOH a été observé dans le cas du mélange avec les autres NHCs ayant une valeur de pKa plus faible (pKa $\mathbf{NHC_{Mes}}^{\mathbf{H_2O}}$ = 21,3 et pKa $\mathbf{NHC_{PhiPr}}^{\mathbf{H_2O}}$ = 21,1).[69,95] En effet, l'effet de déblindage des protons méthylène dans les mélanges BnOH/ **TU1**/ $\mathbf{NHC_{Mes}}$ et BnOH/ **TU1**/ $\mathbf{NHC_{PhiPr}}$ (1/ 1/ 1), est très faible par rapport au BnOH libre (δ = 4,29 et 4,28 respectivement, contre 4,26 ppm pour le BnOH libre, **lignes bleue et rouge**, **Figure 4. 11**).

En d'autres termes, les NHCs ayant des valeurs de pKa plus faibles, $\mathbf{NHC_{Mes}}$ et $\mathbf{NHC_{PhiPr}}$, pourraient opérer *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène, comme illustré sur la **Figure 4. 11**. Dans ce cas, en revanche, et contrairement à la situation observée dans le chapitre 2 utilisant la base phosphazène P_1-*t*-Bu et la thiourée **TU1**, le stéréocontrôle n'est pas favorisé avec les carbènes les moins basiques $\mathbf{NHC_{Mes}}$ et $\mathbf{NHC_{PhiPr}}$ (**Figure 4. 12**).[46] Ceci est probablement dû à l'encombrement stérique de ces deux NHCs, empêchant ainsi l'accessibilité des monomères au site de thiourée pour favoriser le stéréocontrôle.

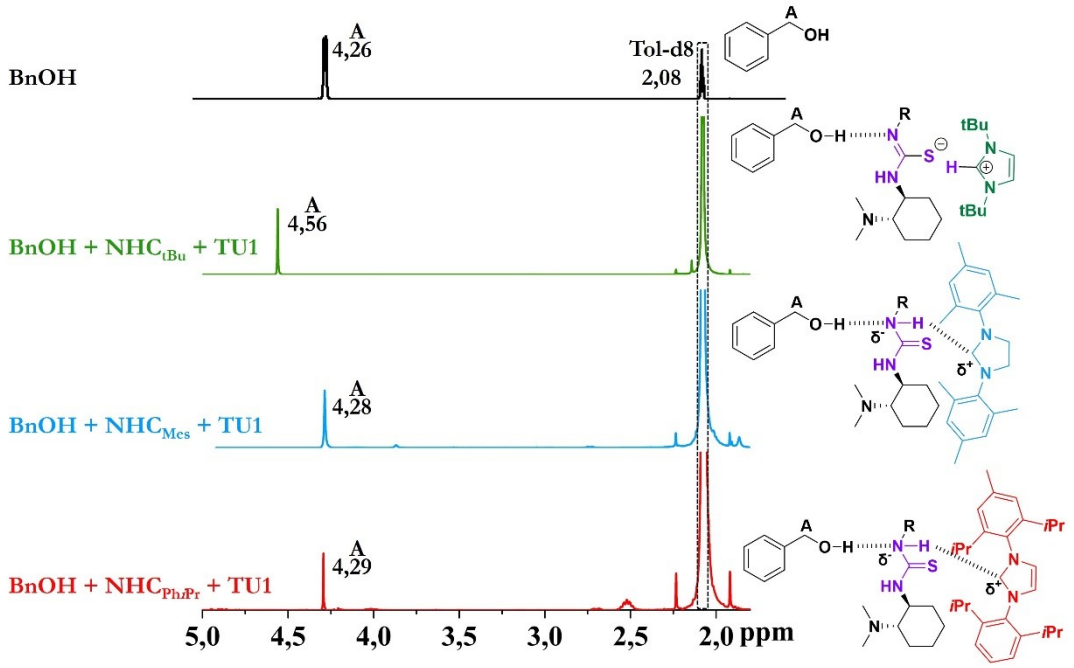
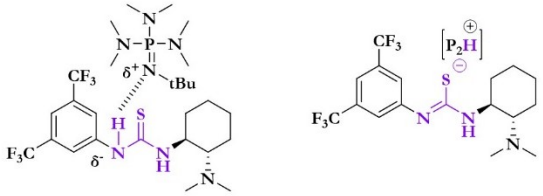


Figure 4. 11. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/ **NHC$_{tBu}$/ TU1**, BnOH/ **NHC$_{Mes}$/ TU1** et BnOH/ **NHC$_{PhiPr}$/ TU1**. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d$_8$ sec à température ambiante ; R = 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl.

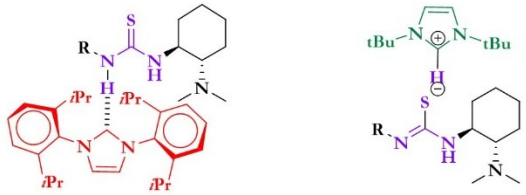
Système organocatalytique binaire constitué de la thiourée TU1 et une base phosphazène



[**P$_1$-*t*-Bu**]/ [TU1] = 1/4
P$_m$ = 0,96 ; T$_f$ = 187 °C

[**P$_2$-*t*-Bu**]/ [TU1] = 1/4
P$_m$ = 0,89 ; T$_f$ = 166 °C

Système organocatalytique binaire constitué de la thiourée TU1 et un carbène *N*-hétérocyclique



[**NHC$_{PhiPr}$**]/ [TU1] = 1/ 3
P$_m$ = 0,87 ; T$_f$ = 156 °C

[**NHC$_{tBu}$**]/ [TU1] = 1/3
P$_m$ = 0,93 ; T$_f$ = 189 °C

Figure 4. 12. Comparaison des deux systèmes catalytiques constitué d'une base (NHC ou phosphazène) et une thiourée chirale.

De la même manière, ces effets ont également été constatés avec l'urée **U1**. En effet, le déblindage des protons méthylènes de l'alcool benzylique (A, **Figure 4. 13**) est moindre dans le cas des mélanges BnOH/ **U1**/ **NHC$_{Mes}$** et BnOH/ **U1**/ **NHC$_{PhiPr}$** par rapport au **NHC$_{tBu}$**.

Plus précisément, un déblindage réduit des protons méthylènes assez faible est observé dans le cas des mélanges BnOH/ **U1**/ **NHC$_{Mes}$** et BnOH/ **U1**/ **NHC$_{PhiPr}$** par rapport au BnOH libre (δ = 4,30 et 4,32 respectivement, contre 4,26 ppm pour le BnOH libre, **lignes bleue, rouge et noir**, **Figure 4. 13**). Le **NHC$_{tBu}$**, quant à lui, a permis une plus grande réduction de l'effet de déblindage des protons méthylène (δ = 4,67 ppm) (**ligne verte, Figure 4. 13**).

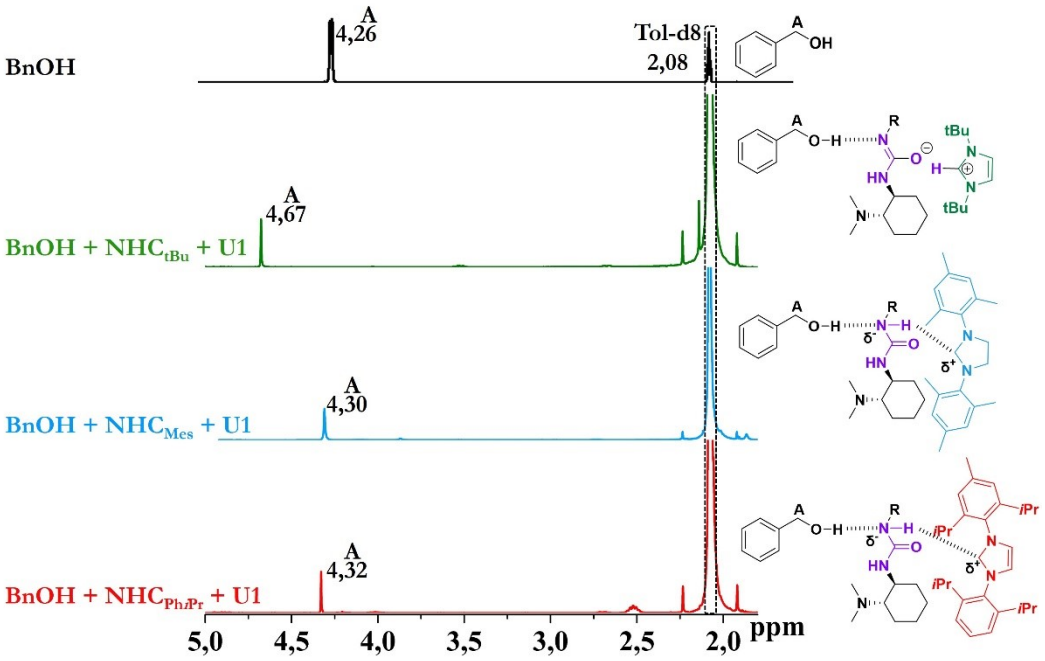


Figure 4. 13. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/ **NHC$_{tBu}$**/ **U1**, BnOH/ **NHC$_{Mes}$**/ **U1** et BnOH/ **NHC$_{PhiPr}$**/ **U1**. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d_8 sec à température ambiante ; R = 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl.

II.6. Étude cinétique de la ROP du *rac*-LA

L'étude cinétique de la réaction ROP du *rac*-LA impliquant les systèmes **NHC$_{tBu}$**/ **TU1** et **NHC$_{tBu}$**/ **U1** a été réalisée pour tenter de rendre compte du mécanisme de stéréocontrôle du processus organocatalytique de la ROP du *rac*-lactide. Le suivi de la réaction révèle une cinétique de premier ordre par rapport à la concentration en monomère montrant deux pentes distinctes dans les deux cas avec des valeurs de k_{obs}^{-1} = 0,0059 et k_{obs}^{-1} = 0,0023 pour la thiourée **TU1** et des valeurs de

k_{obs}^{-1} = 0,0074, k_{obs}^{-1} = 0,0051 pour l'**U1** (**Figure 4. 14**). Une diminution de la vitesse de polymérisation est en particulier notée après 200 et 150 minutes pour la thiourée **TU1** et l'urée **U1**, respectivement. Cette décélération est attribuée à la consommation préférentielle d'un énantiomère par rapport à l'autre dans le cas de l'utilisation des (thio)urées.[45] Ces résultats confirment que la chiralité du catalyseur définit la stéréochimie de l'insertion du monomère subséquent, pendant la propagation de la chaîne. En d'autres termes, ces données suggèrent que le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (ESC) est dominant pendant la ROP du *rac*-LA catalysée par l'utilisation combinée de la (thio)urée **TU1** ou **U1** chirale et du carbène **NHC$_{tBu}$**.

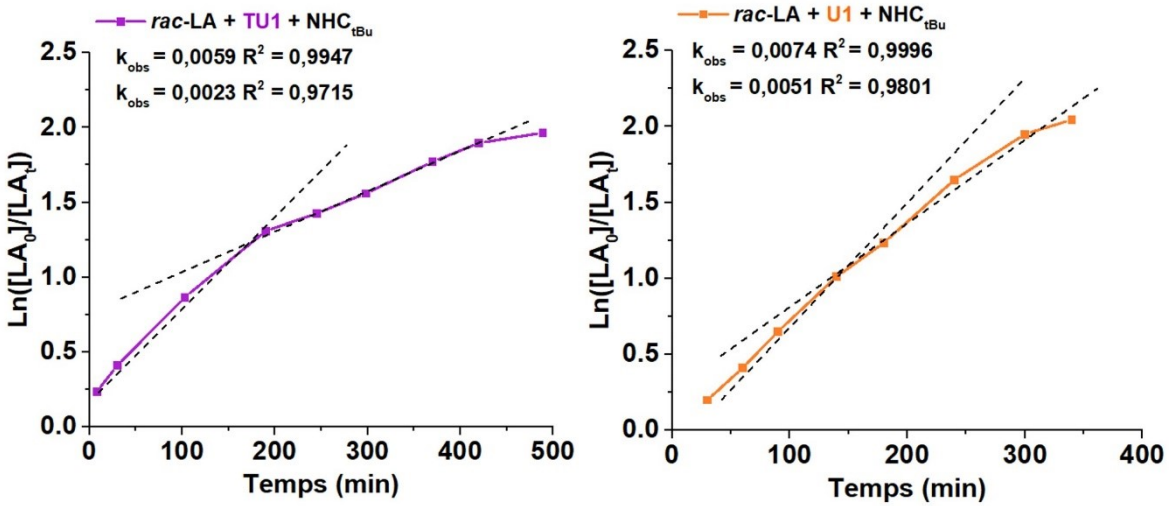


Figure 4. 14. Évolution de ln([M]$_0$/[M]) en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par le système [**TU1**]/ [**NHC$_{tBu}$**] = 1/ 1 (**en violet, à gauche)** et par le système [**U1**]/ [**NHC$_{tBu}$**] = 1/ 1 (**en orange, à droite)** dans le toluène-d$_8$ à température ambiante, en présence de BnOH comme amorceur.

III. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, de nouvelles paires organocatalytiques ont été conçues pour la polymérisation du *rac*-LA. À cet effet, des NHCs présentant des valeurs de pKa et des structures différentes, **NHC$_{tBu}$**, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**, ont été associés à une thiourée ou une urée chirale commerciale. Ces nouvelles paires catalytiques montrent un effet synergique et s'avèrent très efficaces pour des réactions ROP du *rac*-LA à température ambiante dans le toluène. En effet, une telle association permet à la fois une activité catalytique élevée (**90 %** de conversion en **5** à **9 h**) et une très haute stéréosélectivité (P_m de **0,82** à **0,93** et T_f de **132** à **189 °C**), avec des valeurs comparables à celles de systèmes organométalliques (**Figure 4. 15**).

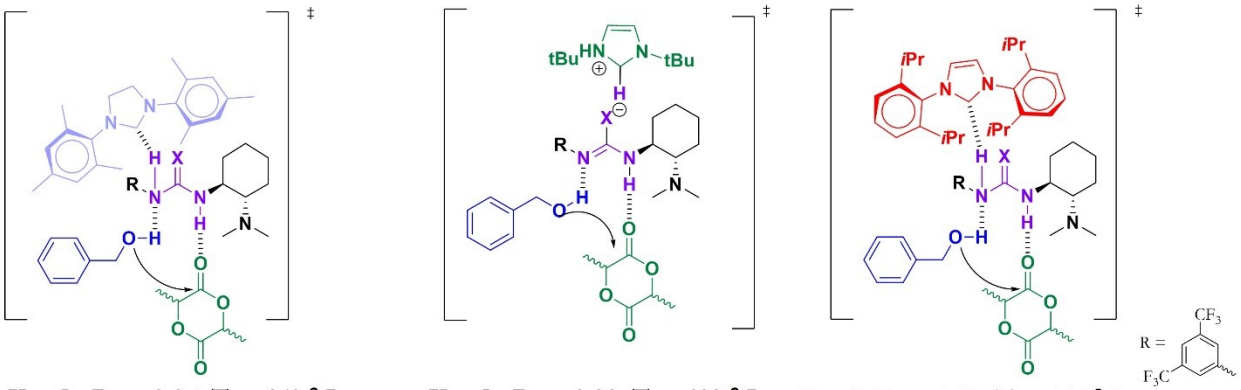
Combiné à la thiourée et à l'urée homologue, le **NHC_{tBu}** induit un stéréocontrôle significativement plus élevé que les deux autres NHCs testés dans ce travail (**$NHC_{Ph,iPr}$** et **NHC_{Mes}**). Stériquement plus encombrés, ces deux derniers NHCs conduisent à une diminution du stéréocontrôle, ce que nous attribuons à une accessibilité *à priori* plus limitée au groupement (thio)urée par le monomère.

Ce nouveau système catalytique organique binaire, combinant une amino-(thio)urée chirale et un NHC, conduit à des matériaux PLAs isotactiques (**Figure 4. 15**), et ce, même à 45 et 80 °C dans le toluène. En outre, des essais de polymérisations réalisés en masse à 120 et 160 °C, ont conduit à des valeurs de **P_m** de **0,86**, **0,81**, **0,78** et **0,72** respectivement (**Figure 4. 10**).

Les interactions impliquées entre la thiourée (ou l'urée), le NHC et l'amorceur BnOH ont été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8, à partir de quantités équimolaires de chaque composant à température ambiante, ce qui nous permet de tirer les conclusions suivantes :

- Les NHCs ayant des valeurs de pKa faibles, **$NHC_{Ph,iPr}$** (pKa^{H_2O} = 21,1) et **NHC_{Mes}** (pKa^{H_2O} = 21,3), opèrent probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des interactions hydrogène entre le groupement (thio)urée et l'alcool servant d'amorceur et le *rac*-LA. Contrairement au système catalytique P_1-*t*-Bu/ **TU1** opérant suivant le même mécanisme décrit dans le chapitre 2, ces deux NHCs combinés à la thiourée (ou l'urée) n'offre pas ici un stéréocontrôle optimal, probablement à cause leur encombrement stérique.
- Le NHC de pKa plus élevé et de structure moins encombré, **NHC_{tBu}** (pKa^{H_2O} = 25,3), permet une polymérisation plus rapide et offre meilleur stéréocontrôle, *via* vraisemblablement la génération *in situ* d'une paire d'ions de (thio)imidate d'imidazolium.

Les réactions ROP, dans ces conditions sont très bien contrôlées comme en témoignent les valeurs de dispersité (*Đ*) étroites des polylactides obtenus (**1,04 – 1,08**) ainsi que la relation linéaire entre les conversions de monomères et les masses molaires (**M_n > 24 kg.mol^{-1}**).



X = S ; P_m = 0,87, T_f = 160 °C
X = O ; P_m = 0,82, T_f = 132 °C

X = S ; P_m = 0,93, T_f = 189 °C
X = O ; P_m = 0,88, T_f = 168 °C

X = S; P_m = 0,88, T_f = 156 °C
X = O; P_m = 0,84, T_f = 147 °C

Figure 4. 15. Systèmes catalytiques binaires, constitués de NHC/ (thio)urée, décrits dans ce chapitre pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Ainsi, les nouvelles paires organocatalytique décrites dans ce chapitre permettent d'obtenir des matériaux PLAs, bien contrôlés, hautement isotactiques et semi-cristallins, dans la gamme de température allant de 25 à 160 °C.

La conception de ce nouveau système catalytique afin de permettre la synthèse de PLAs hautement isotactiques s'étant montré fructueuse, il serait alors intéressant de synthétiser les PLAs en quantités plus importante, les mettre en forme par extrusion et mettre au point un processus de formulation afin d'améliorer la cristallinité des PLAs correspondant et enfin étudier leurs propriétés mécaniques par analyse mécanique dynamique (DMA = *Dynamic Mechanical Analysis* en anglais). Enfin, ces nouveaux systèmes catalytiques pourraient être adaptés à toute une variété de monomères telles que les époxydes ou encore les *O*-carboxyanhydride.

Références

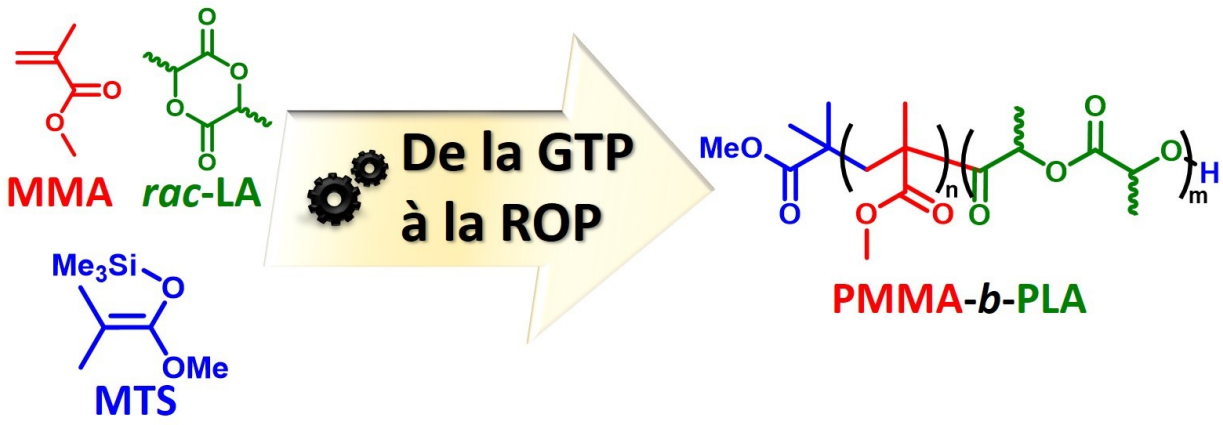
[1] J. C. Worch, H. Prydderch, S. Jimaja, P. Bexis, M. L. Becker, A. P. Dove, *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 514–535.
[2] G. Tutoni, M. L. Becker, *Macromolecules* **2020**, *53*, 10303–10314.
[3] P. Pino, M. Galimberti, P. Prada, G. Consiglio, *Die Makromol. Chemie* **1990**, *191*, 1677–1688.
[4] G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6270–6271.
[5] G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Mol. Catal.* **1992**, *76*, 189–194.
[6] G. W. Coates, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *91*, 91–98.
[7] H. H. Brintzinger, D. Fischer, R. Mülhaupt, B. Rieger, R. M. Waymouth, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34*, 1143–1170.
[8] M. J.-L. J. L. Tschan, R. M. Gauvin, C. M. Thomas, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 13587–13608.
[9] R. M. Shakaroun, P. Jéhan, A. Alaaeddine, J. F. Carpentier, S. M. Guillaume, *Polym. Chem.* **2020**, *11*, 2640–2652.
[10] H. Li, J. Ollivier, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier, *Angew. Chemie* **2022**, e202202386.
[11] C. Jérôme, P. Lecomte, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, *60*, 1056–1076.
[12] A. Rasines Mazo, S. Allison-Logan, F. Karimi, N. J. A. Chan, W. Qiu, W. Duan, N. M. O'Brien-Simpson, G. G. Qiao, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 4737–4834.
[13] J. Herzberger, K. Niederer, H. Pohlit, J. Seiwert, M. Worm, F. R. Wurm, H. Frey, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2170–2243.
[14] L. Mezzasalma, A. P. Dove, O. Coulembier, *Eur. Polym. J.* **2017**, *95*, 628–634.
[15] G. Xu, Q. Mahmood, C. Lv, R. Yang, L. Zhou, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *414*, 213296.
[16] D. J. Walsh, M. G. Hyatt, S. A. Miller, D. Guironnet, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11153–11188.
[17] N. E. Clayman, L. S. Morris, A. M. Lapointe, I. Keresztes, R. M. Waymouth, G. W. Coates, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6914–6917.
[18] J. Beament, M. F. Mahon, A. Buchard, M. D. Jones, *Organometallics* **2018**, *37*, 1719–1724.
[19] N. Spassky, M. Wisniewski, C. Pluta, A. Le Borgne, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 2627–2637.
[20] L. T. Lim, R. Auras, M. Rubino, *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33*, 820–852.
[21] G. Belletti, S. Buoso, L. Ricci, A. Guillem-Ortiz, A. Aragón-Gutiérrez, O. Bortolini, M. Bertoldo, *Polymers* **2021**, *13*, 1–19.
[22] S. H. Im, D. H. Im, S. J. Park, J. J. Chung, Y. Jung, S. H. Kim, *Mol.* **2021**, *26*, 2846.
[23] Y. A. Kadina, E. V. Razuvaeva, D. R. Streltsov, N. G. Sedush, E. V. Shtykova, A. I. Kulebyakina, A. A. Puchkov, D. S. Volkov, A. A. Nazarov, S. N. Chvalun, *Mol.* **2021**, *26*, 602.
[24] K. Wulf, M. Goblet, S. Raggl, M. Teske, T. Eickner, T. Lenarz, N. Grabow, G. Paasche, *Mol.* **2022**, *27*, 1417.
[25] K. Masutani, Y. Kimura, *PLA Synthesis and Polymerization*, **2014**.
[26] M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 486–494.
[27] H. Tsuji, *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 569–597.
[28] H. Tsuji, K. Iguchi, Y. Arakawa, *Polymer* **2021**, *213*, 123226.
[29] J. Choi, H. Ajiro, *Polym. J.* **2021**, *54*, 151–160.
[30] S. Abbina, G. Du, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 689–692.
[31] S. Bian, S. Abbina, Z. Lu, E. Kolodka, G. Du, *Organometallics* **2014**, *33*, 2489–2495.
[32] P. Marin, M. J. L. Tschan, F. Isnard, C. Robert, P. Haquette, X. Trivelli, L. M. Chamoreau, V. Guérineau, I. del Rosal, L. Maron, V. Venditto, C. M. Thomas, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 12585–12589.
[33] N. Yuntawattana, T. M. McGuire, C. B. Durr, A. Buchard, C. K. Williams, *Catal. Sci. Technol.*

2020, *10*, 7226–7239.
[34] Z. Qu, R. Duan, X. Pang, B. Gao, X. Li, Z. Tang, X. Wang, X. Chen, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2014**, *52*, 1344–1352.
[35] Z. Sun, R. Duan, H. Zhang, X. Pang, X. Wang, X. Chen, *J. Renew. Mater.* **2015**, *3*, 82–90.
[36] W. N. Ottou, H. Sardon, D. Mecerreyes, J. Vignolle, D. Taton, *Prog. Polym. Sci.* **2016**, *56*, 64–115.
[37] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
[38] I. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
[39] "Press release: The Nobel Prize in Chemistry 2021," can be found under https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/, **2021**.
[40] J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 6007–6011.
[41] X. Jiang, N. Zhao, Z. Li, *Chinese J. Chem.* **2021**, *39*, 2403–2409.
[42] A. Sanchez-Sanchez, I. Rivilla, M. Agirre, A. Basterretxea, A. Etxeberria, A. Veloso, H. Sardon, D. Mecerreyes, F. P. Cossío, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4805–4814.
[43] K. Makiguchi, T. Yamanaka, T. Kakuchi, M. Terada, T. Satoh, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2883–5.
[44] S. Liu, H. Li, N. Zhao, Z. Li, *ACS Macro Lett.* **2018**, *7*, 624–628.
[45] B. Orhan, M. J.-L. Tschan, A.-L. Wirotius, A. P. Dove, O. Coulembier, D. Taton, *ACS Macro Lett.* **2018**, 1413–1419.
[46] M. S. Zaky, A.-L. Wirotius, O. Coulembier, G. Guichard, D. Taton, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3777–3780.
[47] R. Todd, G. Rubio, D. J. Hall, S. Tempelaar, A. P. Dove, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1092–1097.
[48] B. Lin, R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1645–1652.
[49] X. Zhang, G. O. Jones, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1047–1053.
[50] B. Lin, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2018**, *51*, 2932–2938.
[51] J. Xu, X. Wang, J. Liu, X. Feng, Y. Gnanou, N. Hadjichristidis, *Prog. Polym. Sci.* **2022**, *125*, 101484.
[52] L. Zhou, G. Xu, Q. Mahmood, C. Lv, X. Wang, X. Sun, K. Guo, Q. Wang, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 1832–1838.
[53] D. N. Coderre, K. V. Fastnacht, T. J. Wright, N. U. Dharmaratne, M. K. Kiesewetter, *Macromolecules* **2018**, acs.macromol.8b02219.
[54] Z.-L. Jiang, J.-P. Zhao, G.-Z. Zhang, *Chinese J. Polym. Sci. 2019 3712* **2019**, *37*, 1205–1214.
[55] Z. Jiang, J. Zhao, G. Zhang, *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 759–765.
[56] Y. Xia, Y. Chen, Q. Song, S. Hu, J. Zhao, G. Zhang, *Macromolecules* **2016**, *49*, 6817–6825.
[57] Y. Shen, Z. Zhao, Y. Li, S. Liu, F. Liu, Z. Li, J. Y. C. Lim, N. Yuntawattana, P. D. Beer, C. K. Williams, *Polym. Chem.* **2019**, *10*, 1231–1237.
[58] C. J. Zhang, L. F. Hu, H. L. Wu, X. H. Cao, X. H. Zhang, *Macromolecules* **2018**, *51*, 8705–8711.
[59] Z. Kan, W. Luo, T. Shi, C. Wei, B. Han, D. Zheng, S. Liu, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–9.
[60] Y. Xia, J. Shen, H. Alamri, N. Hadjichristidis, J. Zhao, Y. Wang, G. Zhang, *Biomacromolecules* **2017**, *18*, 3233–3237.
[61] A. Khalil, S. Saba, C. Ribault, M. Vlach, P. Loyer, O. Coulembier, S. Cammas-marion, *Polymers* **2020**, *12*, 1–22.
[62] X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522.
[63] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï, G. Bertrand, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39–91.
[64] M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* **2014**, *510*, 485–496.
[65] T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952.

[66] F. E. Hahn, M. C. Jahnke, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122–3172.
[67] V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 5130–5135.
[68] A. J. A. III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *113*, 361–363.
[69] E. M. Higgins, E. M. Higgins, J. Armstrong, R. S. Massey, R. W. Alder, A. M. C. O'Donoghue, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1559–1561.
[70] Alison M. Magill, Kingsley J. Cavell, Brian F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717–8724.
[71] A. T. Biju, M. Padmanaban, N. E. Wurz, F. Glorius, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 8412–8415.
[72] C. Fischer, S. W. Smith, D. A. Powell, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1472.
[73] W. A. Herrmann, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290–1309.
[74] D. J. Nelson, S. P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6723–6753.
[75] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.
[76] Dieter Enders, Oliver Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655.
[77] N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000.
[78] A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325.
[79] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *80*, 3719–3726.
[80] M. K. Kiesewetter, E. J. Shin, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2093–2107.
[81] M. Fèvre, J. Pinaud, Y. Gnanou, J. Vignolle, D. Taton, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2142–2172.
[82] S. Naumann, A. P. Dove, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3185–3200.
[83] G. O. Jones, Y. A. Chang, H. W. Horn, A. K. Acharya, J. E. Rice, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 5728–5737.
[84] Z. Kan, W. Luo, T. Shi, C. Wei, B. Han, D. Zheng, S. Liu, Z. Kan, S. Liu, B. Han, T. Shi, C. Wei, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1–9.
[85] Y. Zhou, H. Zhang, R. Duan, Z. Sun, X. Pang, X. Chen, *Sci. Sin. Chim.* **2020**, *50*, 806–815.
[86] G. M. Miyake, E. Y. X. Chen, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4116–4124.
[87] S. Moins, S. Hoyas, V. Lemaur, B. Orhan, K. D. Chiaie, R. Lazzaroni, D. Taton, A. P. Dove, O. Coulembier, *Catalysts* **2020**, *10*, 1–8.
[88] X. H. Kou, Y. Shen, Z. B. Li, *Acta Polym. Sin.* **2020**, *51*, 1121–1129.
[89] A. P. Dove, H. Li, R. C. Pratt, B. G. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2006**, 2881–2883.
[90] H. Li, B. R. Ai, M. Hong, *Chinese J. Polym. Sci. (English Ed.* **2018**, *36*, 231–236.
[91] C. Romain, B. Heinrich, S. B. Laponnaz, S. Dagorne, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2213–2215.
[92] T. R. Jensen, L. E. Breyfogle, M. A. Hillmyer, W. B. Tolman, *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 2504–2505.
[93] P. Horeglad, G. Szczepaniak, M. Dranka, J. Zachara, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1171–1173.
[94] E. Rossini, A. D. Bochevarov, E. W. Knapp, *ACS Omega* **2018**, *3*, 1653–1662.
[95] A. M. Magill, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717–8724.
[96] G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724–1727.
[97] D. A. Culkin, W. Jeong, S. Csihony, E. D. Gomez, N. P. Balsara, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chemie* **2007**, *119*, 2681–2684.
[98] H. A. Brown, R. M. Waymouth, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2585–2596.
[99] D. E. Gómez, L. Fabbrizzi, M. Licchelli, E. Monzani, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1495–1500.
[100] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
[101] Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.
[102] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2114–2122.
[103] K. Press, I. Goldberg, M. Kol, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 14858–14861.

[104] R. Hador, A. Botta, V. Venditto, S. Lipstman, I. Goldberg, M. Kol, *Angew. Chemie* **2019**, *131*, 14821–14827.
[105] A. Friedrich, J. Eyselein, J. Langer, S. Harder, *Organometallics* **2021**, *40*, 448–457.
[106] H. Wang, Y. Yang, H. Ma, *Macromolecules* **2014**, *47*, 7750–7764.
[107] C. Bakewell, A. J. P. White, N. J. Long, C. K. Williams, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 9380–9384.
[108] D. Myers, A. J. P. White, C. M. Forsyth, M. Bown, C. K. Williams, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 5277–5282.
[109] Y. Chu, H. Deng, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2007**, 7790–7793.
[110] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.

Chapitre 5.
De la polymérisation par transfert de groupe (GTP) du méthacrylate de méthyle à la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide pour la synthèse de copolymères à blocs par organocatalyse par voie séquentielle



Ces résultats ont été publiés dans :

M.S. Zaky, G. Guichard, D. Taton, *Macromol. Rapid Commun.*, **2022**, 220039.

Table des matières

RÉSUMÉ **201**

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DU TRAVAIL **202**

I. La polymérisation par transfert de groupe (GTP) **208**

II. Généralités sur la synthèse de copolymères à blocs **211**

III. Exemples de systèmes catalytiques pour la synthèse de copolymères à blocs à base d'unité MMA et lactone **213**

IV. Copolymère à blocs obtenu par addition séquentielle du MMA et du *rac*-lactide ... **219**

IV.1. Polymérisation par transfert du groupe du MMA 219

IV.2. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par le MTS 222

IV.3. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par un PMMA obtenu par GTP : synthèse de copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA 225

IV.4. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure du PMMA-*b*-PLA 229

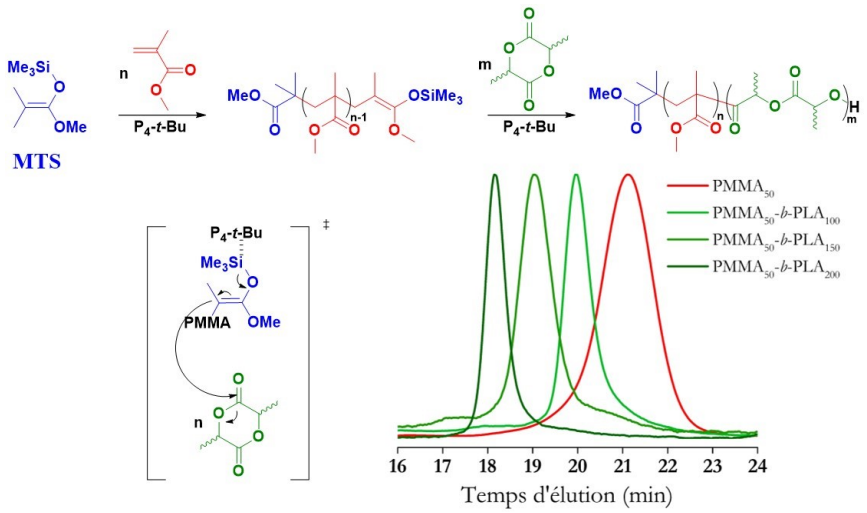
V. Conclusions et perspectives **231**

RÉFÉRENCES **233**

Résumé

Dans la première partie de ce chapitre, la polymérisation anionique du méthacrylate de méthyle (MMA) est d'abord étudiée en utilisant l'alcool benzylique (BnOH) ou le diméthylmalonate comme amorceur, par analogie aux réactions d'addition Michael en chimie moléculaire. Le MMA joue ainsi le rôle de l'accepteur de Michael. Il est utilisé en excès par rapport au malonate ou au BnOH servant d'amorceurs. Des bases phosphazènes sont étudiées comme catalyseurs, seules ou associées à une thiourée chirale. Plusieurs essais ont été réalisés en variant les conditions de polymérisation dans l'optique d'obtenir un PMMA bien défini à température ambiante.

Dans une seconde partie, il est mis en évidence pour la première fois que le 1-méthoxy 2-méthyl 1-triméthylsilyloxypropène (MTS), c'est-à-dire un amorceur contenant un acétal cétène silylé (SKA), peut être utilisé en présence de la base phosphazène P_4-*t*-Bu pour contrôler la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide racémique (*rac*-LA). La réaction élémentaire, qui transforme rapidement les groupements SKA en alcoolates propageants, peut être exploitée pour synthétiser directement des copolymères à blocs de type poly(méthacrylate de méthyle)-*b*-polylactide (PMMA-*b*-PLA) bien définis. Pour ce faire, la base P_4-*t*-Bu est employée comme catalyseur organique unique pour la croissance des deux blocs ; le MTS est utilisé comme amorceur pour la polymérisation par transfert de groupe (GTP) du méthacrylate de méthyle (MMA), celle-ci étant suivie par la ROP du *rac*-LA. Cette méthode d'addition séquentielle utilise des composants disponibles dans le commerce et peut être mise en œuvre dans des conditions contrôlées/ vivantes à température ambiante dans le THF. Elle élargit ainsi le champ d'application de la catalyse organique des polymérisations pour l'ingénierie macromoléculaire des copolymères à blocs, impliquant des espèces propageantes de réactivité disparate.



Introduction et objectifs du travail

La polymérisation « vivante » des (méth)acrylates d'alkyle a connu de nombreuses évolutions en un demi-siècle.[1,2] Elle a longtemps été considérée comme difficile à réaliser du fait de la réactivité des centres actifs de type énolate, notamment vis-à-vis des groupements carbonyle latéraux, entraînant des réactions de terminaison et empêchant l'obtention d'architectures macromoléculaires bien définies (**Schéma 5. 1. A**). Le contrôle de ces polymérisations peut toutefois être atteint à des températures de travail très basses (-78°C) pour favoriser la propagation et minimiser la terminaison des chaînes en utilisant par exemple le diphénylhexyl lithium comme amorceur (**Schéma 5. 1. B**).[3]

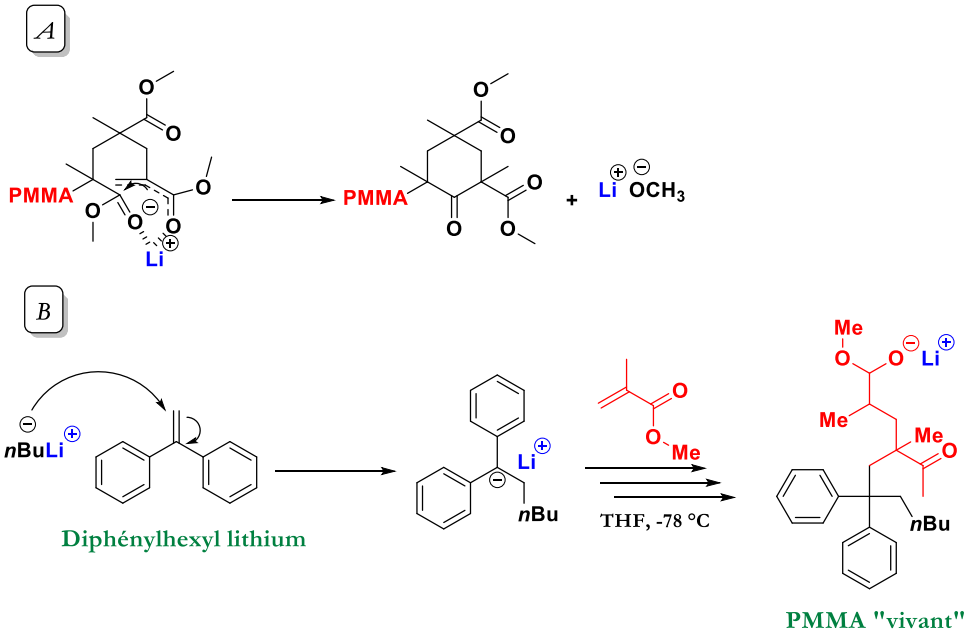


Schéma 5. 1. (**A**) Terminaison intramoléculaire ou *back-biting* possible lors de la polymérisation du MMA. (**B**) Polymérisation vivante du MMA utilisant le diphénylhexyl lithium comme amorceur.

Ces conditions expérimentales nécessitant des températures de travail très basses ne sont cependant pas viables d'un point de vue industriel. Plusieurs équipes de recherches se sont ensuite employées à tempérer la réactivité des centres actifs de type énolates d'esters, dans l'espoir de contrôler la polymérisation anionique des (méth)acrylates d'alkyle à température ambiante voire au-delà.[4–9] Les différentes solutions qui ont été proposées peuvent être regroupées en deux catégories :

- L'ingénierie des paires d'ions, c'est-à-dire la modification des paires d'ions organolithiées, par exemple, par complexation à l'aide de ligands judicieusement choisis. Ce concept a été le sujet d'études approfondies dans les années 80 et 90 et ne sera pas décrit ici. Le lecteur intéressé trouvera toutes les informations importantes dans des articles de revue sur ce sujet (**Figure 5. 1**).[1,2]
- La substitution du contre-ion alcalin, en général le lithium de petite taille, associé à l'énolate par une entité différente, de plus grande taille, conférant à l'espèce une réactivité moindre (**Figure 5. 1**).

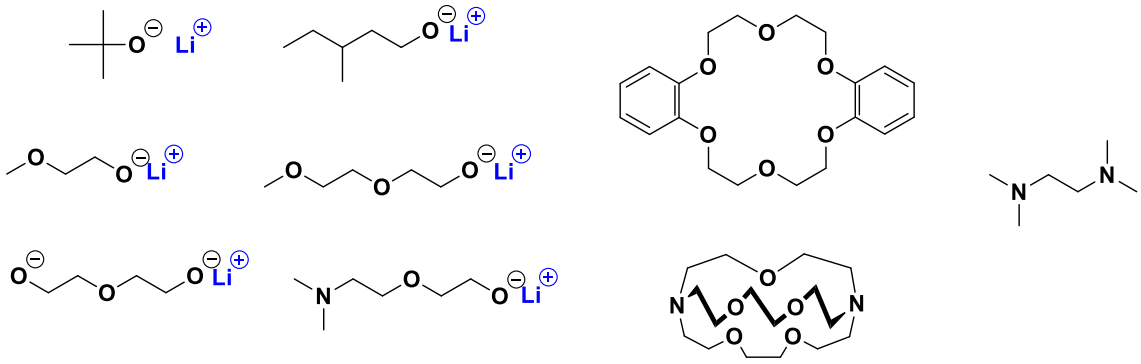


Figure 5. 1. Divers ligands utilisés pour la polymérisation anionique contrôlée de (méth)acrylates d'alkyle.

Dans le cadre du projet ANR HCO_for_LLAC en collaboration entre notre équipe au LCPO et celle du Dr. Gilles Guichard du CBMN, des (thio)urées associées à des bases utilisées comme co-catalyseurs ont été envisagées comme organocatalyseurs chiraux pour la polymérisation du MMA. Cette partie du travail peut être considéré comme une extension des investigations sur les synthèses moléculaires développées par Guichard *et al.*[10–12] Les auteurs ont proposé un nouveau système synergique de combinaison de catalyseurs constitué d'un oligomère de (thio)urée chiral hélicoïdal inspiré des peptides et d'une simple amine tertiaire, capable de promouvoir la réaction de Michael entre des composés carbonylés énolisables et des nitrooléfines avec d'excellentes énantiosélectivités pour des rapports catalyseur chiral/substrat exceptionnellement faibles (1/10 000) (**Schéma 5. 2**). En plus de la sélectivité élevée, qui est fortement corrélée avec le repliement de l'hélice, ce système est également très facile à optimiser, car chacun de ses composants peut être ajusté séparément pour augmenter les vitesses de réaction et/ou les sélectivités. Par analogie avec la réaction de Michael décrite sur le **Schéma 5. 2**, qui est réalisée en présence d'un précurseur malonate énolisable et catalysée par

une combinaison d'oligourée chirale et d'une amine tertiaire, le MMA jouerait dans notre cas le rôle d'accepteur de Michael. Il sera donc utilisé en excès par rapport à un amorceur malonate pour des réactions répétées d'addition de Michael 1,4-conjuguée, c'est-à-dire pour la polymérisation du MMA.

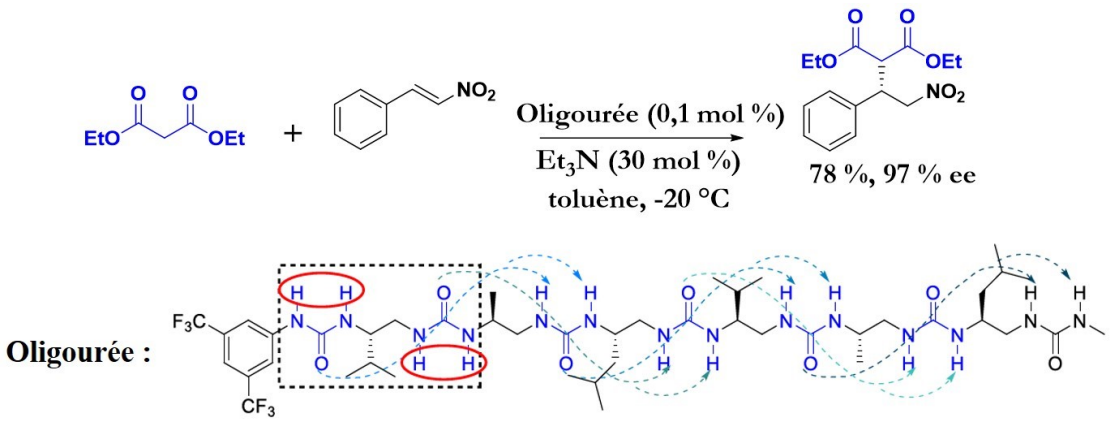


Schéma 5. 2. Addition de Michael entre un diéthylmalonate et un nitrostyrène catalysée par un oligourée et la triéthylamine dans le toluène.

Nous avons donc envisagé de polymériser le MMA en utilisant deux bases phosphazènes différentes, à savoir, P_4-*t*-Bu (pKa = 42,7 dans l'acétonitrile) ou P_2-*t*-Bu (pKa = 33,5 dans l'acétonitrile). En se servant d'abord de l'alcool benzylique (BnOH) en tant qu'amorceur potentiel par analogie à la réaction oxo-Michael[13] (**Schéma 5. 3. A**), une conversion de 90 % du MMA a été obtenu en quelques secondes seulement avec P_4-*t*-Bu (**Tableau 5. 1**, **entrée 3**, **Schéma 5. 3. B**). En revanche, aucune conversion du MMA n'a été observée en utilisant P_2-*t*-Bu, même après 24 heures dans les mêmes conditions. Ces résultats semblent indiquer que la base phosphazène P_4-*t*-Bu plus forte est capable de déprotoner le BnOH pour conduire au benzylate de phosphazénium correspondant susceptible d'amorcer ainsi la polymérisation anionique du MMA. Cependant, le PMMA ainsi obtenu est caractérisé par une distribution de masses molaires bimodale et élevée ($Đ$ = 3,2, **Figure 5. 2. A**). Cette polymérisation incontrôlée peut être attribuée à la grande réactivité de l'extrémité de la chaîne active de l'énolate induisant des réactions de terminaison ou bien par le possible amorçage de la polymérisation par la base P4-*t*-Bu.[14]

Le dimethylmalonate (DMM) a également été utilisé pour amorcer la polymérisation du MMA en présence de la base P_4-*t*-Bu (**Schéma 5. 4. C**), par analogie à la réaction de Michael. Dans ce cas, on note une légère amélioration du contrôle de la polymérisation, avec toutefois une dispersité toujours très élevée ($Đ$ = 2,4 ; **Tableau 5. 1**, **entrée 8** ; **Figure 5. 2. B**).

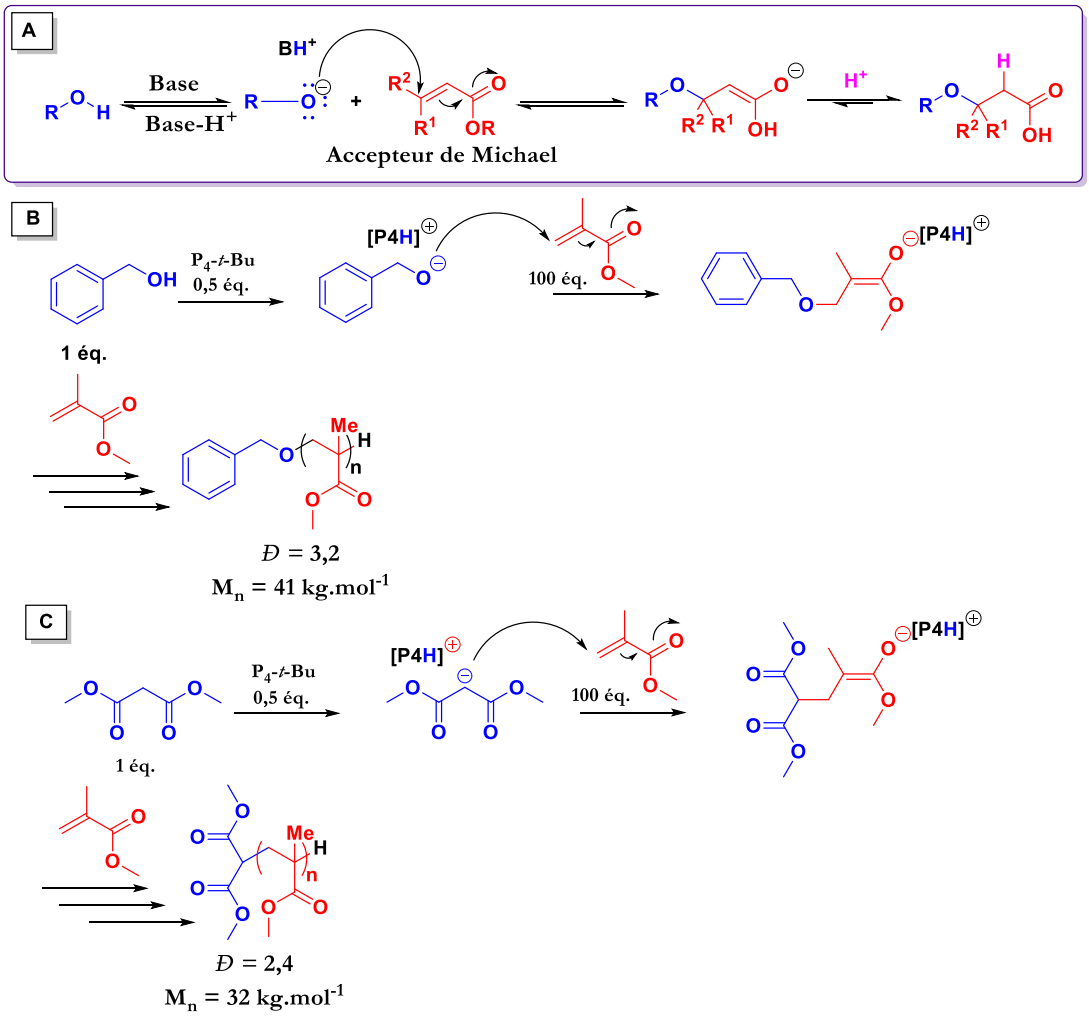


Schéma 5. 3. (**A**) Exemple de réaction oxo-Michael ; Voies de synthèse étudiées pour la polymérisation du MMA amorcée par l'alcool benzylique (**voie B**) ou par le diméthylmalonate (**voie C**) et catalysées par la base phosphazène P$_4$-*t*-Bu (**Tableau 5. 1**, **entrée 3** et **8**).

Pour régler la réactivité de l'énolate généré par les organocatalyseurs, les acides de Lewis peuvent être employés pour stabiliser l'énolate et activer le monomère, favorisant ainsi la polymérisation sélective et contrôlée.[15,16] Nous avons ainsi envisagé que des donneurs de liaisons hydrogène de type (thiourée) pourraient stabiliser l'énolate actif, pour induire un processus de polymérisation anionique contrôlé. Nous avons ainsi constaté que la combinaison BnOH/ P$_4$-*t*-Bu/thiourée pouvait catalyser la polymérisation anionique du MMA et fournir un PMMA avec une meilleure dispersité ($Đ$ = 2,4) par rapport à P$_4$-*t*-Bu/ BnOH sans thiourée ($Đ$ = 3,2) mais qui reste toujours assez médiocre (**Tableau 5. 1**, **entrées 4** et **5** ; **Figure 5. 2. A**). Les différentes synthèses étudiées sont illustrées sur le **Schéma 5.4.**

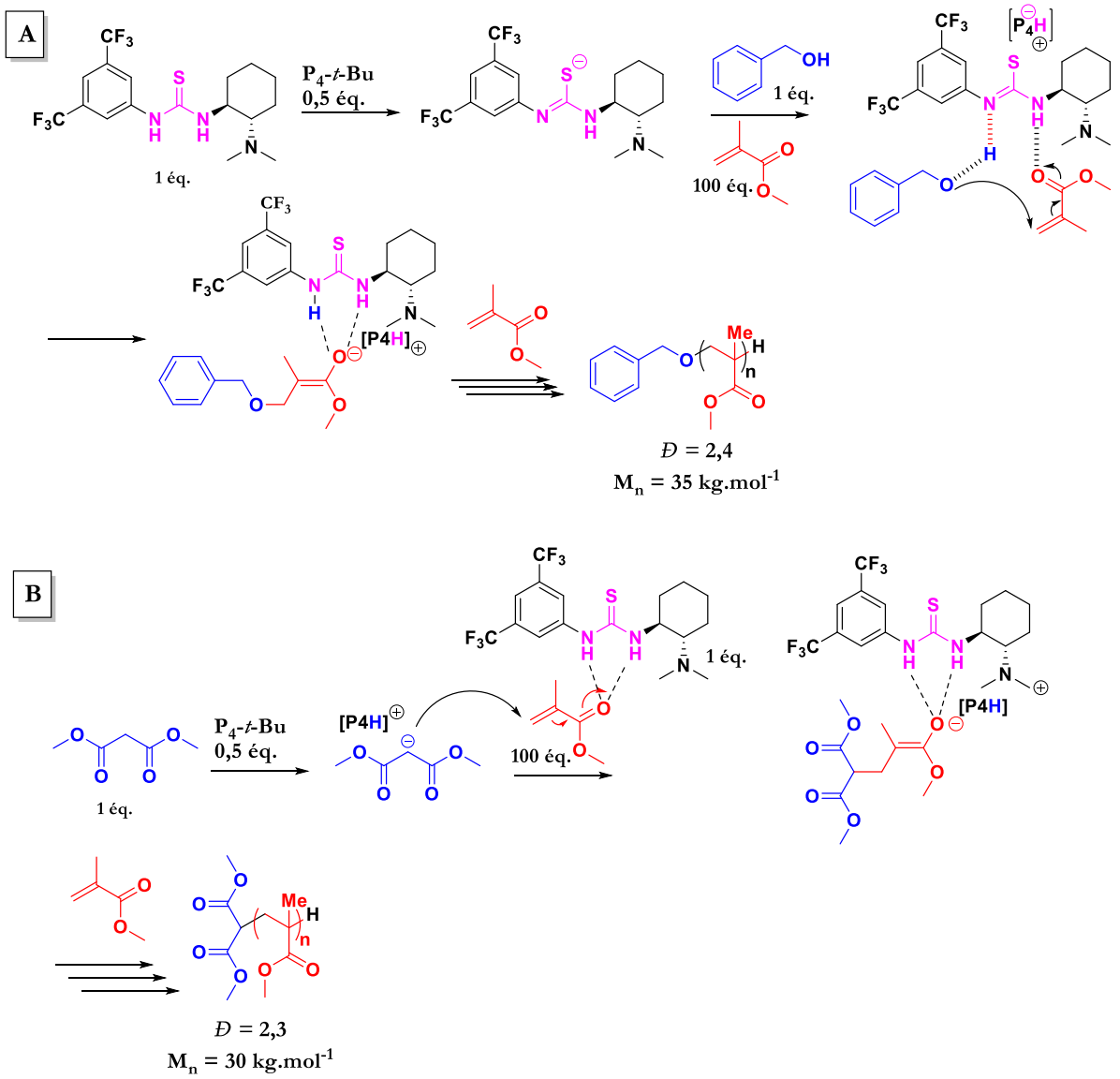


Schéma 5. 4. Voies de synthèse étudiées pour la polymérisation du MMA amorcée par l'alcool benzylique (voie **A**) ou par le diméthylmalonate (voie **B**) et catalysées par la paire catalytique P_4-*t*-Bu/ thiourée de Takemoto (**Tableau 5. 1, entrées 4** et **5**).

Tableau 5. 1. Polymérisation du MMA catalysée par P_4-*t*-Bu/ thiourée dans le THF à température ambiante.[a]

Entrée	Amorceur (I)	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv. (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$Đ^d$
1	BnOH	P_2-*t*-Bu	50:1:1	24 (h)	0	-	-	-
2	BnOH	P_4-*t*-Bu	100:1:1	1	>99	10	41	3,2
3	BnOH	P_4-*t*-Bu	100:0,5:1	30	94	9	30	2,9
4	BnOH	P_4-*t*-Bu/TU	100:(1/1):1	1	>99	10	35	2,8
5	BnOH	P_4-*t*-Bu/TU	100:(0,5/1):1	30	95	9	31	2,4
6[e]	BnOH	P_4-*t*-Bu/TU	100:(0,5/1):1	30	93	9	28	3,1
7	DMM	P_4-*t*-Bu	100:1:1	3	>99	10	35	2,4
8	DMM	P_4-*t*-Bu	100:0,5:1	30	93	9	32	2,2
9	DMM	P_4-*t*-Bu/TU	100:(1/1):1	3	>99	10	30	2,5
10	DMM	P_4-*t*-Bu/TU	100:(0,5/1):1	30	94	9	30	2,3
11[e]	DMM	P_4-*t*-Bu/TU	100:(0,5/1):1	30	90	9	29	2,8

[a] [MMA] = 0,5 mol.L^{-1}. [b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{MMA}$ (100,121 g mol^{-1}) x ($[MMA]_0/[I]_0$) x conversion + $M_{amorceur}$ (108,14 g mol^{-1} pour BnOH et 132,12 g mol^{-1} pour DMM).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard polystyrène.[e]Polymérisation réalisée dans le toluène ; DMM = diméthyl malonate.

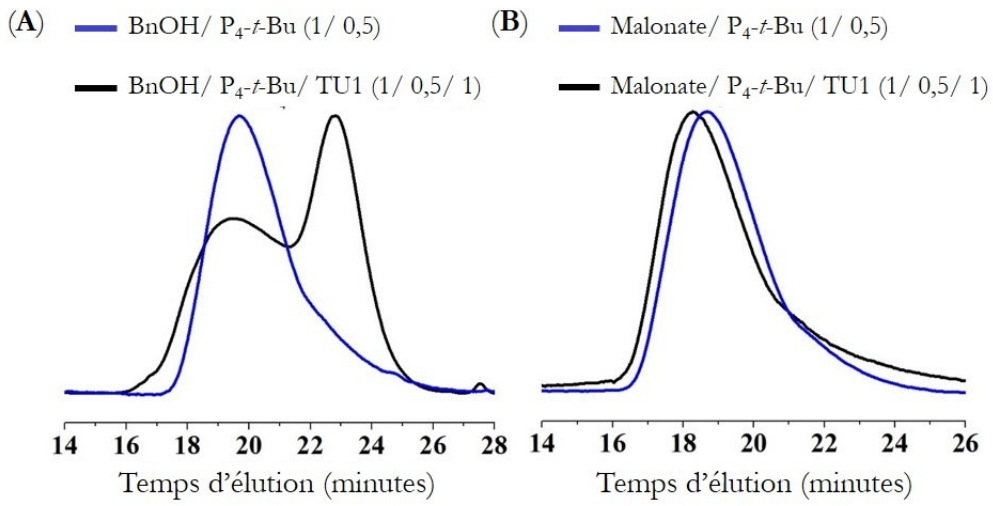


Figure 5. 2. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la polymérisation du MMA catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu et amorcée par (**A**) alcool bénzylique (BnOH) et (**B**) diméthyl malonate (**entrées 3**, **5**, **8** et **10** du **Tableau 5. 1**).

Afin d'améliorer le contrôle de la polymérisation, une variation du contre-ion associé à l'énolate peut, en effet, permettre de moduler la réactivité de l'espèce active. C'est dans cette optique que se situent des approches telles que la polymérisation par transfert de groupe (GTP en anglais pour « *group transfer polymerization* »),[17–19] mais aussi des avancées comme l'utilisation de complexes de métaux de transition, de contre-ions organiques ou encore de porphyrines. Notre étude s'est ainsi focalisée sur la méthode GTP pour la polymérisation du MMA.

Nous rappellerons, dans un premier temps, les principaux aspects de la méthode GTP. Puis nous évoquerons quelques exemples de la littérature illustrant le passage d'une espèce active issue de la polymérisation d'un monomère vinylique à une espèce active formée par la ROP (ou *vice-versa*). Enfin, nous décrirons comment certains catalyseurs organiques comme les bases phosphazènes peuvent être employés pour la GTP et la ROP, successivement. Ceci sera illustré à travers la synthèse de copolymères à blocs composé d'un bloc PMMA dérivé de la GTP et d'un bloc polylactide généré par la ROP.

I. La polymérisation par transfert de groupe (GTP)

La méthode GTP des monomères (méth)acryliques a été présentée pour la première fois en 1983 par Webster *et al.* de la société *Dupont de Nemours*©.[17,18] Elle permet d'atteindre un contrôle équivalent à celui obtenu pour une polymérisation anionique (contrôle des masses molaires et de leur dispersité), mais elle offre l'avantage de pouvoir être mise en œuvre à température ambiante et au-delà.[17,18] L'amorceur le plus commun de la GTP est le 1-méthoxy 2-méthyl 1-triméthylsilyloxypropène (noté **MTS**). Sa structure est similaire à celle de l'énolate issu de l'isobutyrate de méthyle (**MIB**), généralement lithié, utilisé comme amorceur de la polymérisation anionique du méthacrylate de méthyle, MMA (**Figure 5. 3**).[1]

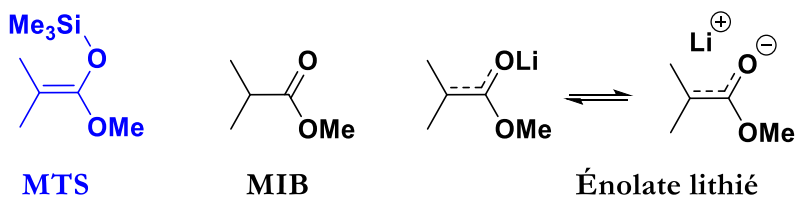


Figure 5. 3. Analogie de structure entre l'amorceur utilisé en GTP et l'énolate lithié d'une polymérisation anionique du MMA.[1]

La polymérisation par transfert de groupe procède par additions successives de type Mukaiyama/ Michael.[20] L'amorceur MTS joue le rôle du nucléophile de type acétal cétène silylé et le monomère est l'accepteur de Michael.[21]

En principe, comme pour d'autres polymérisations « vivantes et contrôlées », le degré de polymérisation (*Dp*) est directement proportionnel au rapport molaire entre le monomère et l'amorceur MTS, la concentration en catalyseur n'influençant que la vitesse de polymérisation.[21] Les catalyseurs nucléophiles conviennent le mieux pour les monomères méthacryliques (**Figure 5. 4**) ; les plus actifs sont les ions bifluorures (HF_2) et fluorures, et les (bi)oxyanions ((bi)benzoates) associés à des contre-cations organiques comme le tris(triméthylamino)sulfonium ou le tértrabutylammonium (TBA).[17,22,23] Ils sont utilisés dans les solvants polaires comme le tétrahydrofurane (THF) pour favoriser la dissociation du catalyseur ionique à des concentrations allant de quelques dixièmes de % mol à quelques % mol par rapport à la quantité d'amorceur (MTS).

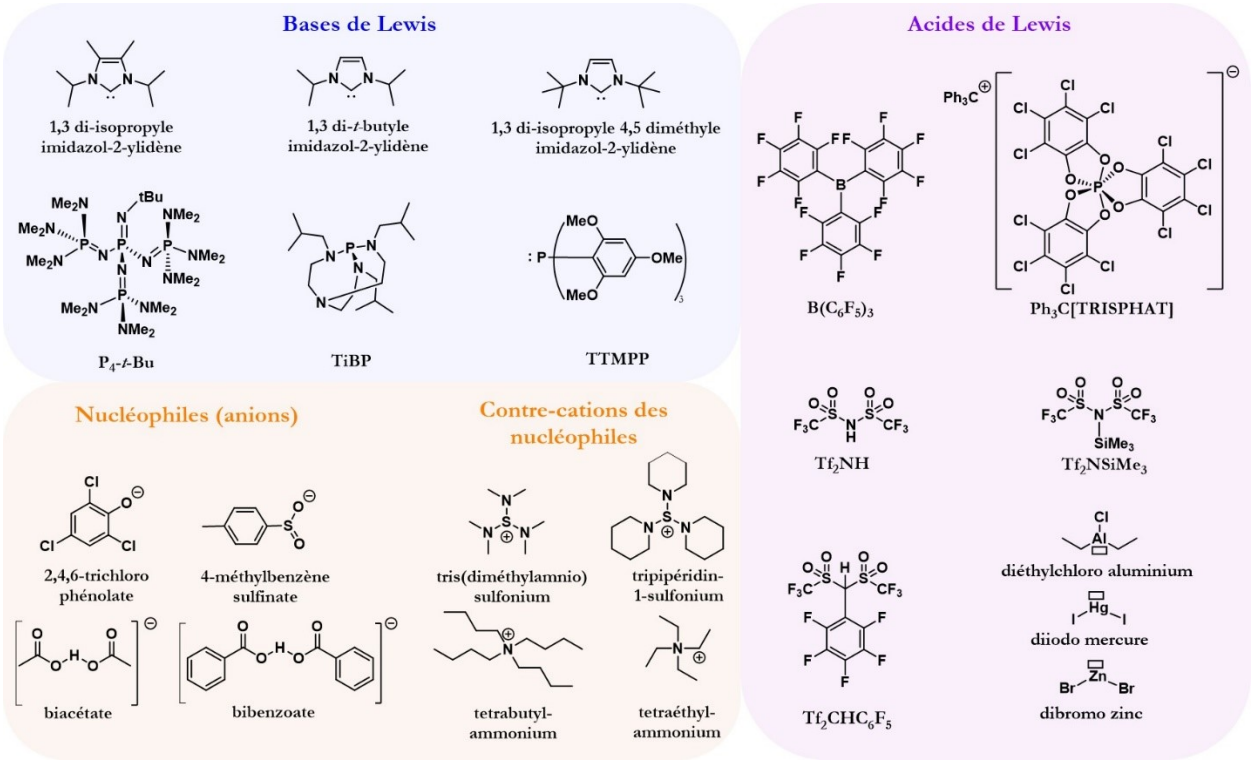


Figure 5. 4. Exemples de catalyseurs organiques utilisés pour la polymérisation par transfert de groupe (GTP).

Les halogénures de zinc ($ZnBr_2$, ZnI_2) ainsi que les chlorures de dialkyl aluminium employés en tant que catalyseurs électrophiles sont particulièrement adaptés à la polymérisation des monomères acryliques (**Figure 5. 4**).[22,23] Ils sont utilisés dans les solvants apolaires (toluène ou dichlorométhane) à des concentrations allant jusqu'à quelques dizaines de % mol par rapport la quantité de monomère.

Lorsque des catalyseurs nucléophiles possédant une forte affinité avec l'atome de silicium (espèces silicophiles) sont utilisés, un mécanisme associatif (en haut, **Schéma 5. 5**) initialement suggéré par Webster *et al.* ne semble plus valable.[17] Selon Quirk *et al.,* en effet, la polymérisation se déroulerait ici *via* la formation d'espèces anionique de type énolate, en très faible proportion, le départ du groupe triméthylsilyle de l'amorceur étant provoqué par le catalyseur silicophile : c'est le mécanisme dissociatif (en bas, **Schéma 5. 5**).[24]

En présence de catalyseurs nucléophiles faibles (carboxylates ou phénolates), le mécanisme dissociatif n'a toujours pas été démontré (en bas, **Schéma 5. 5**). Le mécanisme associatif concerté faisant apparaître un intermédiaire à huit chaînons, serait en définitive assez similaire au mécanisme de type coordination-insertion pour les complexes organométalliques.

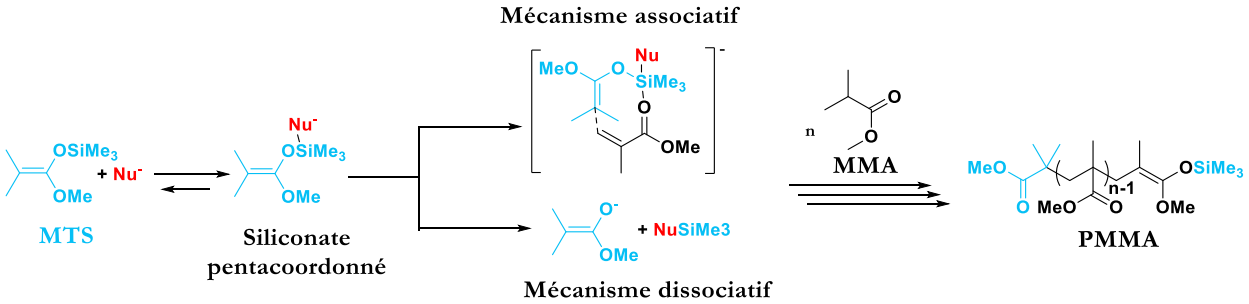


Schéma 5. 5. Mécanismes associatif et dissociatif de la GTP.

Les espèces en croissance additionnent le monomère et/ou s'échangent rapidement avec les extrémités de la chaîne polymère en croissance de type acétal cétène silylé (ou avec le MTS) présentes à des concentrations plus élevées en formant des espèces dormantes de type « bis-énolate».

Pour la catalyse électrophile, un mécanisme de type « monomère activé », où l'acide de Lewis est coordiné au groupement carbonylé exacerbant la réactivité du monomère est aujourd'hui admis.

Enfin, les catalyseurs nucléophiles sont généralement introduits sous forme de sels de cations organiques de type trialkylsulfonium ou tetraalkylammonium. Si on considère un mécanisme

dissociatif, ces cations volumineux sont les contre-ions des espèces actives énolates. Leur taille et leur caractère organique favorisent la stabilité des espèces actives.[1,2]

La méthode GTP implique donc la liaison oxygène-silicium. La mise sous forme dormante des espèces actives *via* la formation d'esters d'énol silylés permet ici de minimiser les terminaisons intramoléculaires de « *back-biting* » (**Schéma 5. 6**). De plus, l'utilisation d'un atome de silicium non-métallique réduit la coordination du silicium avec l'oxygène de l'unité antépénultième, minimisant le repliement des chaînes favorable à cette terminaison intramoléculaire (**Schéma 5. 6**).

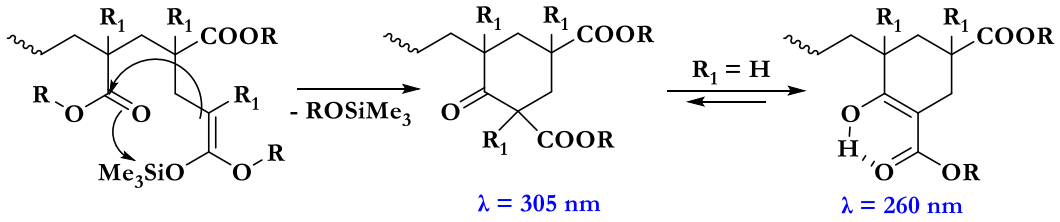


Schéma 5. 6. Terminaison intramoléculaire ou *back-biting* possible lors de la GTP.

Ces effets combinés expliquent le caractère « vivant » et contrôlé de la polymérisation par transfert de groupe. La GTP permet ainsi un bon contrôle des masses molaires et de l'obtention de distributions des masses molaires étroites ($Đ$ < 1,2). C'est donc un outil intéressant pour l'ingénierie macromoléculaire des chaînes de poly[(méth)acrylates] pour la synthèse de polymères à architectures contrôlées : copolymères à blocs, étoiles, polymères hyper-ramifiés.[21,22,25]

La GTP a longtemps souffert de l'absence d'une classe unique de catalyseurs permettant de polymériser à la fois les acrylates et les méthacrylates d'alkyle de façon contrôlée, compliquant son utilisation, notamment pour la synthèse de copolymères à blocs.

II. Généralités sur la synthèse de copolymères à blocs

Les premiers copolymères séquencés ont été synthétisés, il y a plus de 60 ans, par addition séquentielle de monomères par Szwarc *et al.*,[26] ont inspiré une génération de chercheurs et ont suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. La raison principale est liée à leur capacité d'auto-assemblage en masse ou en solution conduisant à une myriade de nanostructures. Celles-ci trouvent des applications dans de nombreux domaines où les copolymères à blocs peuvent être utilisés comme les élastomères thermoplastiques (TPE), tensioactifs et dans les applications biomédicales.[27]

Les méthodes de la chimie macromoléculaire sont si matures qu'elles permettent désormais de préparer presque toutes les sortes de copolymères à blocs (BCP = *Block CoPolymers* en anglais), à condition de respecter certaines règles (**Figure 5. 5**). En plus de la traditionnelle i) polymérisation séquentielle contrôlée/vivante (CLP = *Controlled Living Polymerization* en anglais), c'est-à-dire l'addition consécutive d'au moins deux monomères,[28] d'autres stratégies peuvent être mises en œuvre, notamment, ii) la combinaison de techniques différentes de polymérisation nécessitant le plus souvent la transformation chimique de l'extrémité de chaîne issue du premier bloc,[29] iii) l'utilisation d'amorceurs hétérobifonctionnels ou « bi-têtes »,[30] ou bien iv) le couplage d'homopolymères dotés à leur extrémité d'une fonction X et Y, respectivement, X et Y étant des groupements fonctionnels antagonistes.[31]

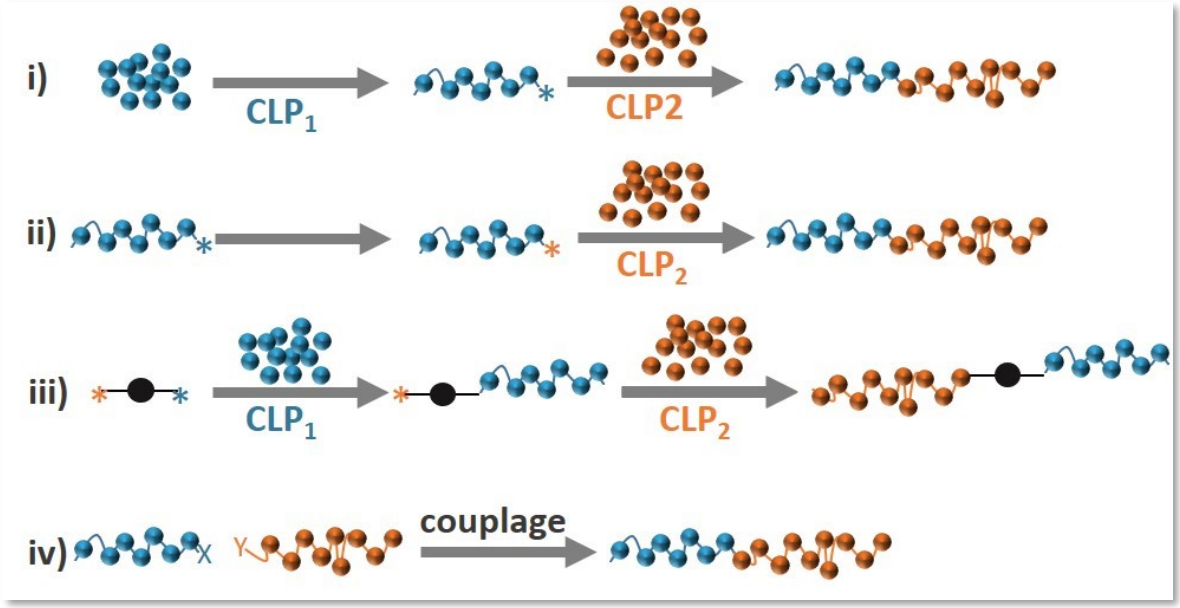


Figure 5. 5. Les différentes stratégies de synthèse des copolymères à blocs (CLP : *Controlled Living Polymerization* en anglais).

La voie de synthèse la plus directe vers les BCP reste l'addition séquentielle de deux monomères polymérisables en chaîne, suivant le même mécanisme CLP, méthode i). Après la consommation du premier monomère, les espèces actives (ioniques, radicalaires ou organométalliques) restent "vivantes" pour amorcer la polymérisation du second monomère.[28] Réalisée à l'origine avec des monomères tels que le styrène et les diènes par une voie anionique, une telle stratégie a été appliquée à d'autres méthodes CLP, notamment les voies cationiques, radicalaires et organométalliques. Dans de

nombreux cas, cependant, il est essentiel de polymériser séquentiellement les deux monomères dans un certain ordre pour accéder aux BCP ciblés.

La "règle d'or" est de suivre l'échelle de réactivité, en commençant par la polymérisation du monomère qui forme le centre de propagation le plus réactif et, ensuite, de polymériser l'autre monomère.[32,33] Par exemple, la polymérisation anionique séquentielle nécessite l'ordre d'addition suivant : dienes/styrène > méthacrylates > acrylates > oxiranes ~ esters cycliques > siloxanes.

La synthèse de BCP constitués d'unités de méthacrylate de méthyle (MMA) et d'esters aliphatiques par polymérisation séquentielle, comme nous l'envisageons dans ce travail, reste un défi. Pourtant, une conception appropriée du catalyseur peut offrir des options pertinentes pour équilibrer la réactivité des espèces qui propagent. Des catalyseurs métalliques ont ainsi permis d'obtenir des poly(méth)acrylate d'alkyle-*b*-monomère hétérocyclique par polymérisation séquentielle par addition vinylique du monomère acrylique et polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du monomère hétérocyclique dans cet ordre.[34–46] Quelques exemples de systèmes catalytiques utilisées pour la synthèse de copolymères à blocs sont discutés ci-après.

III. Exemples de systèmes catalytiques pour la synthèse de copolymères à blocs à base d'unités MMA et de lactone

En 1997, Chiellini *et al.* ont étudié la polymérisation du MMA et de plusieurs lactones, telles que l'ε-caprolactone (ε-CL), la δ-valérolactone, la γ-valérolactone, la γ-butyrolactone et la β-butyrolactone, en présence du sulfate de bis(diéthylaluminium).[46] Les auteurs ont démontré pour la première fois que ce système catalytique est actif en masse ou en solution, à des températures allant de 25 à 100°C. À tire d'exemple, les polymérisations réalisées en masse avec des mélanges ε-CL/ MMA initiaux en présence de sulfate de bis(diéthylaluminium) ont permis d'obtenir des polymères avec un rendement de 60-75 %.[46]

En 2007, Hadjichristidis *et al.* ont décrit l'utilisation d'un système catalytique de type zirconocène pour polymériser le MMA et l'ε-CL ou la δ-valérolactone par voie séquentielle.[45] La polymérisation par un système cationique basé sur l'utilisation d'un complexe « sandwich » a déjà été étudiée pour la polymérisation du MMA, d'une part, et pour les esters cycliques, d'autre part.[47–51] Par exemple, à partir du complexe neutre Cp_2ZrMe_2, la lacune électronique nécessaire est générée par l'addition d'un acide de Lewis de type triarylborane par exemple $Cp_2ZrMe_2/B(C_6F_5)_3$. On peut aussi utiliser un mélange de

complexe neutre Cp_2ZrMe_2 et de complexe cationique Cp_2ZrMe^+/BPh_4^-. Dans les deux cas, l'espèce active amorçant la polymérisation correspond au complexe cationique.

Le mécanisme de polymérisation des esters cycliques à l'aide de ces complexes zirconocènes a été décrit par Hayakawa *et al.*[50,51] L'amorçage implique la complexation de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle de l'ester cyclique (**Schéma 5. 7. A**, pour l'ε-CL), suivie de l'ouverture de la liaison *O-alkyl* du cycle. Dans le cas de la polymérisation du MMA, l'utilisation d'un mélange de complexes cationique (1) et neutre (2) pour l'obtention de PMMA a été mentionnée pour la première fois par Collins *et al.* en 1992 (**Schéma 5. 7 .B**).[48]

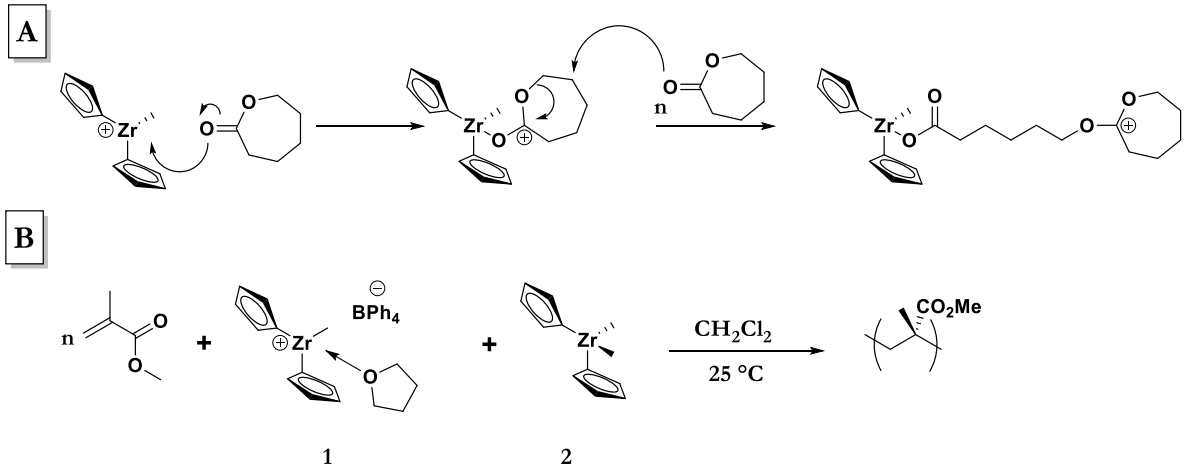


Schéma 5. 7. (**A**) ROP de pour l'ε-caprolactone en présence de zirconocène et (**B**) Polymérisation du MMA à partir de complexes zirconocènes.[50,51]

Hadjichristidis *et al.* ont ainsi tenté d'utiliser directement un bloc PCL, coordiné en bout de chaîne au complexe « sandwich » de zirconium, pour amorcer la polymérisation du MMA.[45] Toutefois, l'espèce cationique cyclique portée par l'extrémité de chaîne opposée au zirconocène n'est pas capable d'insérer une molécule de MMA (**A**, **Schéma 5. 8**).[45] La copolymérisation séquentielle suivant cet ordre est donc impossible. Il faut donc d'abord synthétiser l'homopolymère PMMA avant polymérisation de l'ester cyclique.[45] On peut imaginer un système bimétallique (**B**, **Schéma 5. 8**) ou bien un système centré sur le même complexe cationique zirconocène, propageant la polymérisation par coordination/insertion du monomère (**C**, **Schéma 5. 8**).[45] Dans les cas **B** et **C** du **Schéma 5. 8**, la copolymérisation est effective et conduit à des diblocs PMMA-*b*-PCL. Le système a aussi été étendu

à la synthèse de diblocs PMMA-*b*-PVL, par polymérisation séquentielle du MMA et de l'δ-valérolactone.[45]

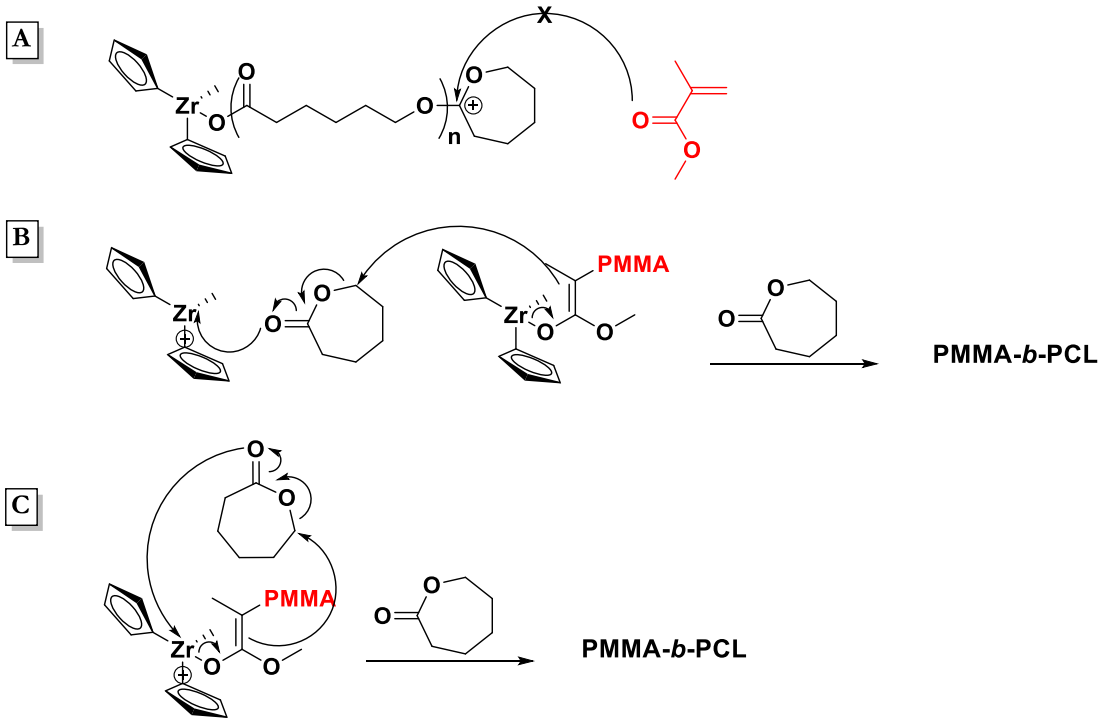


Schéma 5. 8. Mécanismes possibles de synthèse des copolymères PMMA-*b*-PCL : étapes de transition entre les différents centres actifs proposés.[45]

Beaucoup plus récemment, en 2020, Mehrkhodavandi *et al.* ont rapporté une voie de synthèse par addition séquentielle pour la copolymérisation du lactide (ou de l'ε-CL) et du MMA.[40] Une série de complexes d'indium neutres et cationiques supportés par des ligands de type base de Schiff ont été étudiés pour l'homo- et la copolymérisation du lactide (ou de l'ε-caprolactone) et du MMA. Le complexe d'indium neutre (±)-(NNiOtBu)In(CH_2SiMe_3)$_2$ permet de catalyser la copolymérisation séquentielle en bloc du lactide/ε-CL et du MMA, sans autre réactif ou étape de synthèse supplémentaire.[40]

Les auteurs ont réussi à générer des copolymères à blocs à partir du MMA et du *rac*-LA/ ε-CL, par addition séquentielle en employant un complexe d'induim dans le toluène à 80 °C. Les temps de polymérisation sont plus longs pour le MMA (72 h) que pour le *rac*-LA ou l'ε-CL (24 h). Chaque

réaction permet d'atteindre des conversions supérieures à 95 % pour le *rac*-LA et d'ε-CL, alors que les conversions du MMA varient en fonction du co-monomère et de la séquence de polymérisation.[40]

Sur la base des résultats précédents, Mehrkhodavandi *et al.* ont proposé un mécanisme pour la copolymérisation séquentielle du MMA et du *rac*- LA employant le complexe d'indium neutre (**Schéma 5. 9**). Ainsi, le copolymère à blocs à base de PLA et de PMMA peut être préparé par addition séquentielle quel que soit l'ordre d'addition. Lorsque le lactide est ajouté en premier (**Schéma 5. 9. A**), la polymérisation commence par la coordination du lactide suivie d'une attaque nucléophile par le groupement $CH_2Si(CH_3)_3$, pour amorcer la réaction ROP *via* un mécanisme de coordination-insertion.[52] L'ajout de MMA au mélange déclenche un mécanisme de polymérisation par addition de Michael. L'ordre inverse d'addition (**Schéma 5. 9. B**) nécessite une addition de Michael initiale du MMA, suivie d'une polymérisation par coordination-insertion pour former le bloc PLA.[40]

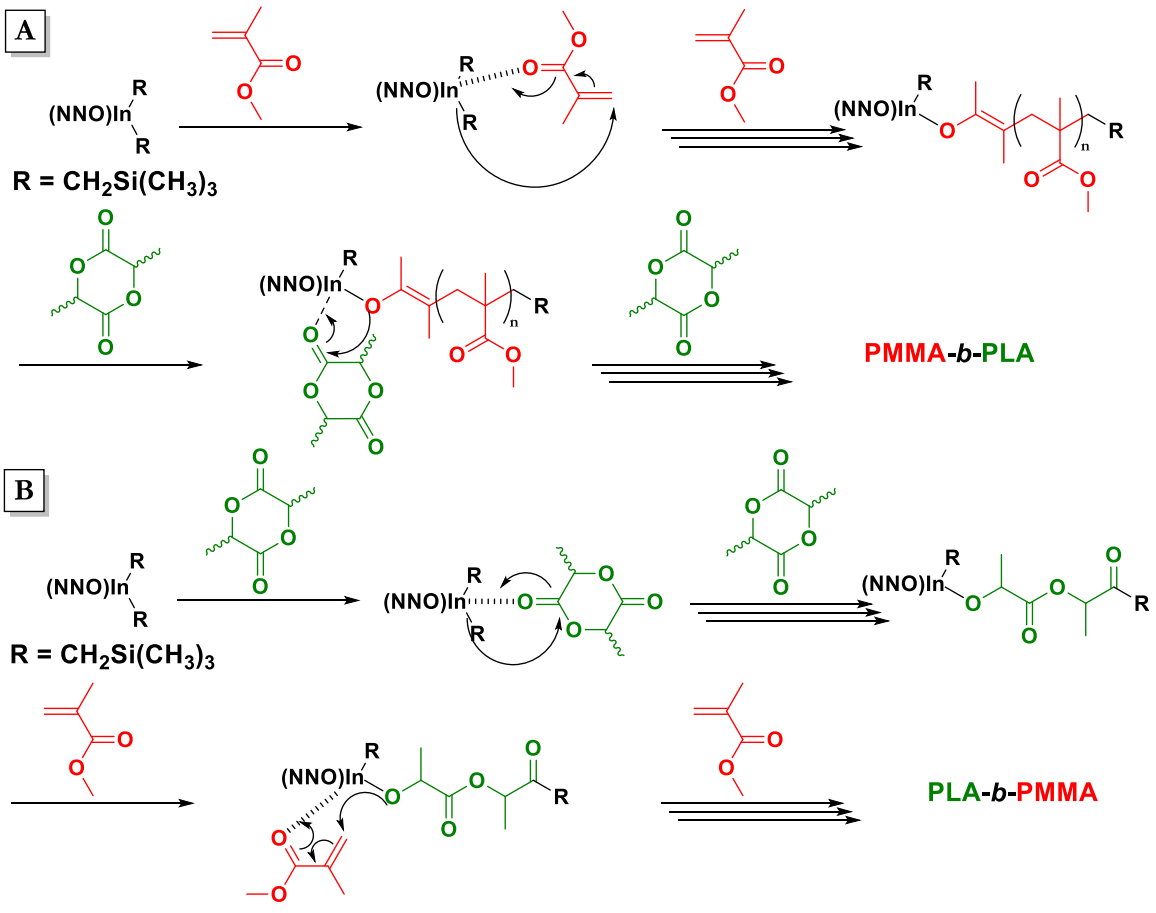


Schéma 5. 9. Mécanismes proposés pour la copolyméirsation MMA/ lactide catalysée par le complexe d'indium.[40]

En 2022, Thomas *et al.* ont utilisé des complexes de magnésiate de lithium LiMg[N(TMS)$_2$]$_2$*n*Bu pour la polymérisation du MMA.[41] Le complexe a permis de convertir 90% du MMA à température ambiante en 1 h produisant un PMMA de dispersité de 1,58. Les spectres de RMN ^{1}H et ^{13}C du PMMA pur ont confirmé le fait que la polymérisation anionique est amorcée par un ligand amido du complexe magnésiate, comme observé par Ihara et *al.* dans le cas de l'yttriumate.[53]

Le LiMg[N(TMS)$_2$]$_2$*n*Bu a également été utilisé pour amorcer la polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-lactide. À température ambiante, dans du THF (0,5 mol/ L), le catalyseur formé *in situ* peut convertir 88 % des 100 équivalents du *rac*-lactide en 5 heures.[41] Une distribution monomodale des masses molaires a été obtenue, et les valeurs de M_n augmentent linéairement avec la conversion, confirmant le bon contrôle de la polymérisation. Le PLA obtenu est essentiellement atactique (P_m[1] = 0,43, déterminé à partir de la région méthine du spectre RMN ^{1}H découplée homonucléaire).[41]

En supposant que l'énolate formé pendant la polymérisation du MMA peut également amorcer la polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-lactide, une synthèse de copolymère à blocs en mode « *one pot* » a ensuite été réalisée (**Schéma 5. 10**). Tout d'abord, la polymérisation anionique de 50 équivalents de MMA a été amorcée par le LiMg[N(TMS)$_2$]$_2$*n*Bu formé *in situ* dans le THF à température ambiante. Ensuite, le *rac*-lactide a été ajouté à la solution à température ambiante et le macro-amorceur de PMMA résultant s'est révélé efficace pour la polymérisation du *rac*-lactide, puisque déjà 96 % des monomères ont été convertis après 1 h. La formation d'un copolymère à blocs PMMA-*b*-PLA a été confirmée par SEC : la distribution monomodale est déplacée vers des masses molaires plus élevées après conversion du *rac*-lactide.[41]

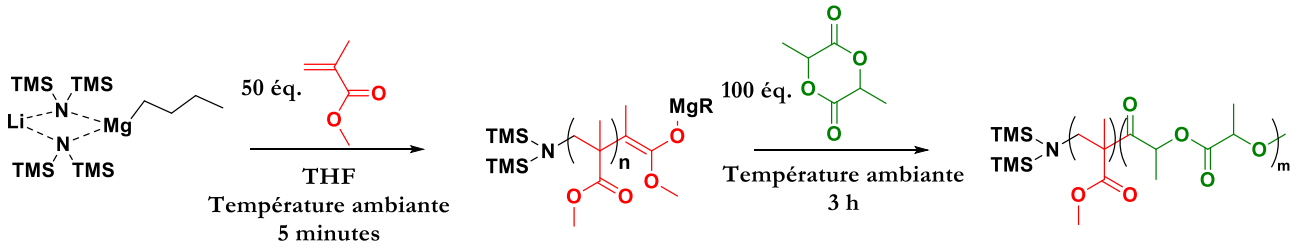


Schéma 5. 10. Synthèse de copolymère à blocs PMMA-*b*-PLA catalysée par le complexe de magnésiate de lithium.[41]

[1] Valeur caractérisant la probabilité de former un nouveau diad méso (isotactique), calculée à partir des spectres RMN ^{1}H découplée homonucléaire du PLA pur.

La question qui se pose dans notre étude est la suivante : comment transformer un centre actif issu de la GTP en un centre actif pour la ROP ?

Le passage direct de la méthode GTP à la méthode ROP a en réalité déjà été décrit une fois en 1991 par Höcker *et al.* (**Schéma 5. 10**).[43] Des copolymères à blocs PMMA-*b*-poly(2,2-diméthyltriméthylènecarbonate) ont ainsi été obtenus par GTP du MMA suivie de la ROP anionique du 2,2-diméthyltriméthylène carbonate. La polymérisation du carbonate de triméthylène peut être amorcée par le système $TASF_2SiMe_3$/silyl éther ou bien par un système $TASF_2SiMe_3$/ MTS utilisé comme modèle de la chaîne en croissance de la GTP du MMA.[43]

Le catalyseur $TASF_2SiMe_3$ permet donc de cliver la liaison *O-Si*, générant des énolates à partir d'acétals de cétène silylés, mais aussi des alcoolates à partir d'éthers de silyle (**Schéma 5. 11**). L'addition du monomère cyclique suffit à transformer la nature de l'espèce active énolate en alcoolate, en récupérant le groupement silylé (**Schéma 5. 11**). Le $TASF_2SiMe_3$ est donc capable de catalyser la ROP du monomère cyclique au même titre que la GTP du MMA, en établissant l'équilibre entre chaînes dormantes silylés, activées par le $TASF_2SiMe_3$, et les chaînes actives alcoolates.[43]

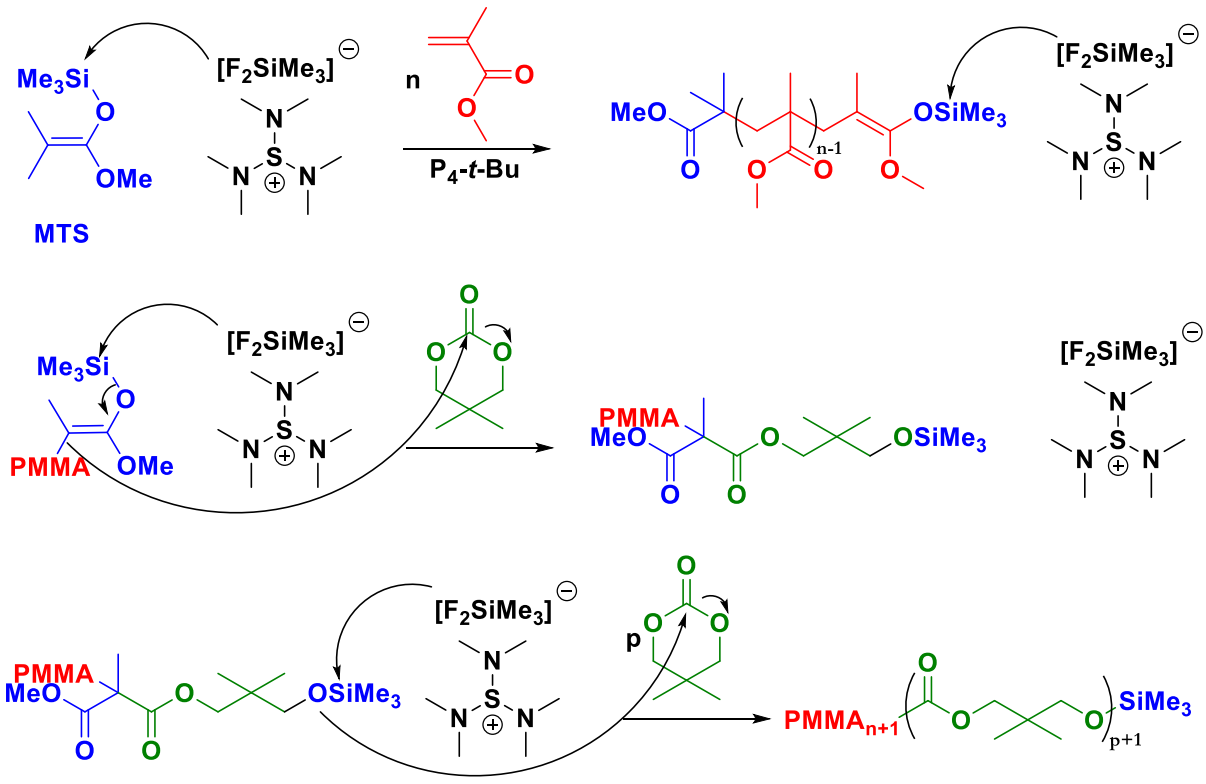


Schéma 5. 11. Seul exemple rapporté de la transition entre GTP et ROP pour la synthèse d'un copolymère PMMA-*b*-polycarbonate.[43]

IV. Copolymère à blocs obtenu par addition séquentielle du MMA et du *rac*-lactide

Dans un premier temps, nous décrirons l'homopolymérisation du MMA, d'une part, et celle du *rac*-lactide d'autre, toutes les deux utilisant différents catalyseurs organiques, tels que P_4-*t*-Bu, P_2-*t*-Bu, NHC_{tBu} et bibenzoate de tetra-*n*-butylammonium (TBABB). Ces réactions ont été amorcées par le MTS. La synthèse des copolymères à blocs correspondants sera ensuite discutée (**Tableau 5. 2**-**4**).

IV.1. Polymérisation par transfert du groupe du MMA

La polymérisation du MMA amorcée par le 1-méthoxy 2-méthyl 1-triméthylsilyloxypropène (MTS) a d'abord été étudiée dans le THF, à température ambiante, en utilisant quatre catalyseurs différents (**Schéma 5. 12** ; **Tableau 5. 2**).

Tableau 5. 2. GTP du MMA amorcée par le MTS à température ambiante.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	$Đ^d$
1	P_2-*t*-Bu	100:1:1	120	0	-	-	-
2	P_4-*t*-Bu	50:0,01:1	45	≥99	5	5	1,16
3	P_4-*t*-Bu	100:0,01:1	60	96	9	8	1,11
4	P_4-*t*-Bu	150:0,01:1	60	97	15	16	1,07
5	P_4-*t*-Bu	200:0,01:1	90	95	19	18	1,07
6[e]	P_4-*t*-Bu	100:0,01:1	120	90	9	7	1,31
7	P_4-*t*-Bu/ TU	100:(0,1/1):1	300	0	-	-	-
8	TBABB	50:0,05:1	90	≥99	5	5	1,11
9	TBABB	100:0,05:1	90	≥99	10	9	1,05
10	TBABB	150:0,05:1	90	94	14	15	1,07
11	NHC_{tBu}	50:0,5:1	180	≥99	5	4	1,2
12	NHC_{tBu}	100:0,5:1	180	≥99	10	11	1,13
13	NHC_{tBu}	150:0,5:1	220	96	15	14	1,13

[a] [MMA] = 1 mol.L^{-1}. [b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{MMA}$ (100,121 g mol^{-1}) x ($[MMA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{MTS} (174,31 g mol^{-1}).[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard polystyrène.[e] Polymérisation réalisée dans le toluène

Dans ces conditions, la base phosphazène P_2-*t*-Bu (1 équivalent par rapport au MTS), ainsi que le thioimidate généré par l'addition de la base phosphazène P_4-*t*-Bu sur la thiourée de Takemoto (TU), se sont avérés inefficaces pour déclencher la polymérisation du MMA (**Tableau 5. 2**, **entrées 1** et **7**). En revanche, les trois autres catalyseurs, à savoir la base phosphazène P_4-*t*-Bu, le NHC_{tBu}, ainsi que le TBABB, ont permis la polymérisation du MMA (**Tableau 5. 2**, **entrées 2-5** et **9-13**). L'utilisation de P_4-*t*-Bu, une base phosphazène plus forte que P_2-*t*-Bu (pKa^{DMSO} du P_4-*t*-Bu = 42,6 et pKa^{DMSO} du P_2-*t*-Bu = 21,4), a permis la polymérisation du MMA la plus rapide, conduisant à une conversion complète en 60 minutes formant un PMMA de dispersité étroite ($Đ$ = 1,07 ; **Figure 5. 6**). Ces résultats sont tout à fait en cohérence avec ceux obtenus par Kakuchi *et al.* [54]

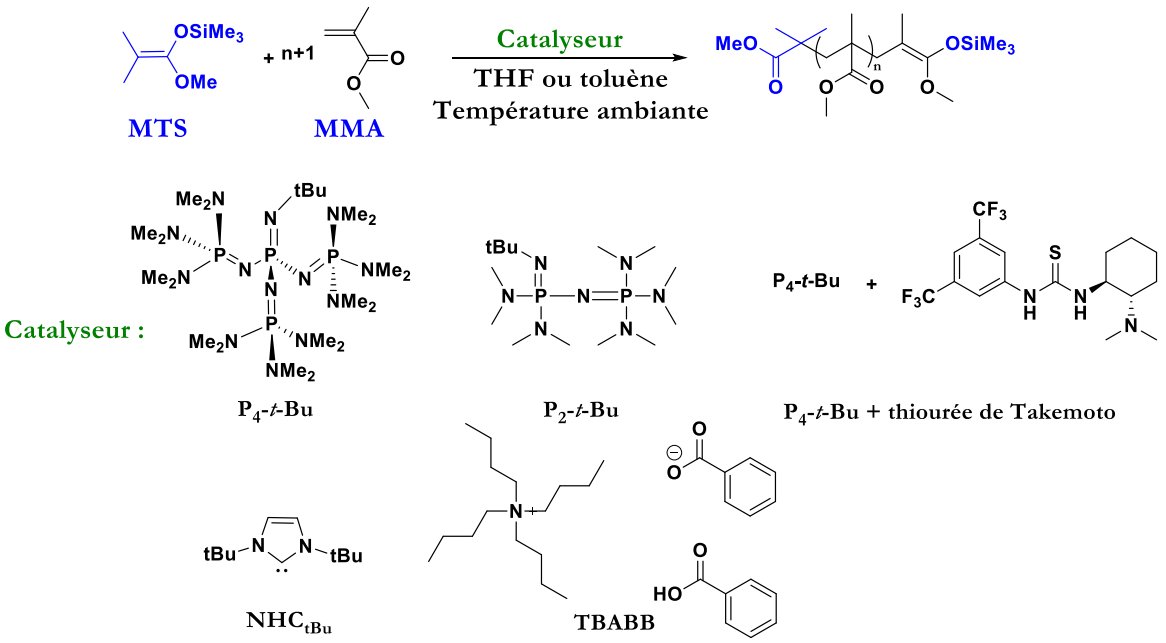


Schéma 5. 12. GTP du MMA catalysée par différents catalyseurs organiques à température ambiante.

Les catalyseurs TBABB et le NHC_{tBu} ont permis d'atteindre une conversion complète du MMA en 90 et 180 minutes, respectivement, sans perte de contrôle de la réaction ($Đ$ < 1,15). Pour ces trois catalyseurs, aucun signal UV à λ = 305 nm n'a été observé par SEC, une longueur d'onde correspondant au maximum d'absorbance des extrémités de chaîne β-céto-ester de PMMA générées par une réaction de terminaison de rétrocission « *backbiting* » (**Schéma 5. 6**).[1] Une telle réaction secondaire, qui résulte en une perte progressive de contrôle, est fréquemment observée pendant la polymérisation anionique des (méth)acrylates d'alkyle.

Les catalyseurs organiques étudiés ici présentent une bonne solubilité à la fois dans les solvants polaires, comme le THF, mais aussi dans les milieux peu polaires, comme le toluène ou les solvants hydrocarbonés. La solubilité de ces catalyseurs ne semble pas nuire à leur efficacité en milieu peu dissociant. Le risque qu'on pouvait prévoir est le fait que la cinétique de polymérisation fût perturbée par la solvatation du catalyseur. La polymétisation du MMA catalysée par P_4-*t*-Bu a ensuite été conduite dans le toluène (**Tableau 5. 2, entrée 6**). On peut noter que, malgré un léger élargissement des dispersités (~1,3), les réactions de GTP dans le toluène sont contrôlée et permettent bien d'obtenir des masses molaires prédéfinies par le rapport [MMA]/ [MTS], dans des temps raisonnables (moins de 120 minutes).

L'élargissement de la distribution des masses molaires peut être attribué à un amorçage plus lent ainsi qu'à des échanges plus lents entre les chaînes « dormantes » et les formes actives dans le toluène par rapport au THF. Ainsi, la possibilité de conduire la GTP en solvant apolaire s'avère intéressant car le toluène étant plus toléré au niveau industriel par rapport au THF plus volatil, plus inflammable et plus toxique.

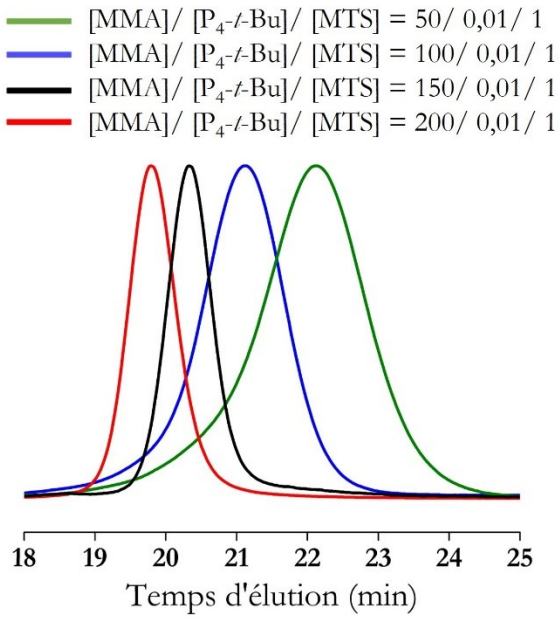


Figure 5. 6. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la GTP catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu, **entrées 2-5** du **Tableau 5. 2**.

IV.2. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par le MTS

Le système d'amorçage en l'occurrence le MTS associé à un catalyseur organique, utilisé en GTP, a été ici adapté à la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du *rac*-LA. Ainsi, des réactions ROP ont été conduites en utilisant P_4-*t*-Bu, NHC_{tBu} ou TBABB en présence du MTS comme amorceur (**Schéma 5. 13**).

Tableau 5. 3. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par le MTS dans le THF à température ambiante.[a]

Entrée	Catalyseur (C)	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol)[c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol)[d]	$Đ^d$
1	P_4-*t*-Bu	50:1:1	300	≥99	7	5	1,26
2	P_4-*t*-Bu	100:1:1	360	96	14	12	1,20
3	P_4-*t*-Bu	150:1:1	360	91	20	18	1,22
4	P_4-*t*-Bu	200:1:1	400	95	27	24	1,18
5[e]	P_4-*t*-Bu	100:1:1	360	85	12	15	1,45
6	TBABB	50:1:1	400	0	-	-	-
7	NHC_{tBu}	50:1:1	400	0	-	-	-

[a] [MMA] = 1 mol.L^{-1}. [b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques. [c] $M_{ncalc.} = M_{LA}$ (144,13 g mol^{-1}) x $([LA]_0/[I]_0)$ x conversion + M_{MTS} (174,31 g mol^{-1}). [d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard polystyrène et un facteur de correction de 0,58.[55] [e] Polymérisation réalisée dans le toluène.

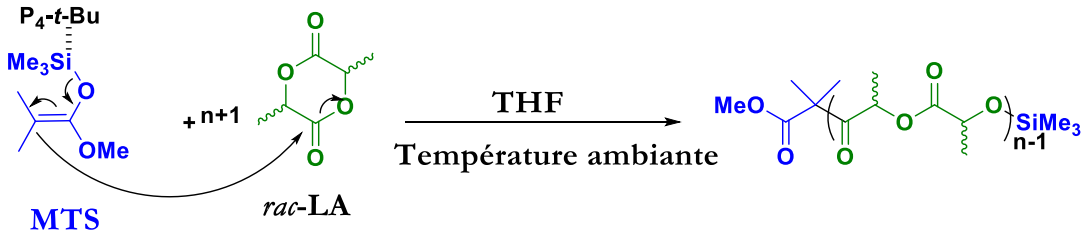


Schéma 5. 13. Utilisation du système P_4-*t*-Bu/ MTS pour la polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA.

Les polymérisations ont été effectuées dans le THF, dans les mêmes conditions que celles mise en œuvre par la suite pour la synthèse des copolymères à blocs. Les résultats sont résumés dans le

Tableau 5. 3. A une solution de THF contenant du MTS (1 équivalent) et le catalyseur (1 équivalent), une solution du *rac*-LA (50 à 150 équivalents) dans le THF a été ajoutée.

On constate qu'il est possible d'amorcer la polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA, à l'aide du système P_4-*t*-Bu/ MTS (**Tableau 5. 3**, **entrées 1-5**). En revanche, le carbène NHC_{tBu} ainsi que le TBABB se sont avérés inactifs pour la ROP du lactide dans ces conditions (**Tableau 5. 3**, **entrées 6** et **7**).

Dans le cas de la ROP du lactide catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu, les masses molaires expérimentales des PLAs résultants restent en accord avec les valeurs théoriques, ce qui semble confirmer un amorçage quantitatif par l'acétal de cétène silylé (MTS). Il est à noter que la polymérisation du *rac*-LA catalysée par 0,8 équivalent de P_4-*t*-Bu par rapport à l'alcool benzylique est extrêmement lente, atteignant seulement 60 % de conversion après plusieurs jours à 25 °C. Un rapport catalyseur/amorceur de 1 nous a semblé être le meilleur compromis car la polymérisation est beaucoup plus rapide et permet la conversion complète du *rac*-LA après 6 heures de polymérisation.

Les PLAs ainsi synthétisés par cette méthode sont obtenus avec des rendements quantitatifs, après seulement quelques heures de réaction. Les masses molaires sont proportionnelles au rapport monomère sur amorceur ([MMA]/ [MTS]) et les dispersité des PLAs restent assez faibles (< 1,3) rendant compte du bon contrôle de la réaction (**Tableau 5. 3**). La **Figure 5. 7** montre par exemple la superposition des chromatogrammes d'exclusion stérique de PLAs de différentes masses molaires pour des conditions optimales de polymérisation.

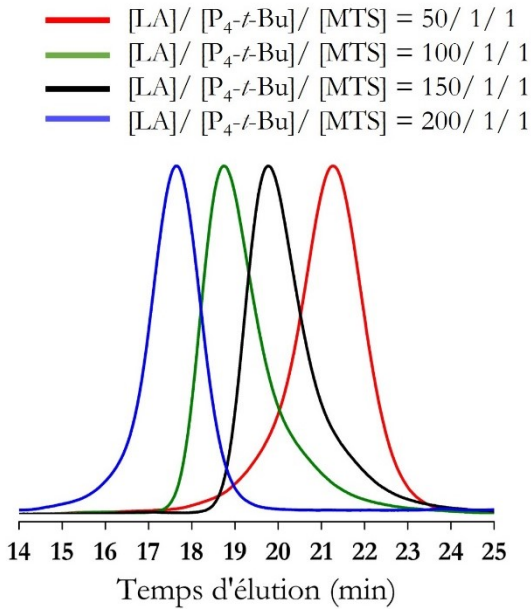


Figure 5. 7. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la ROP du *rac*-LA amorcée par le MTS et catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu, **entrées 1-4** du **Tableau 5. 3**.

L'analyse RMN ^{1}H d'un polymère représentatif a été effectuée pour identifier les extrémités de chaînes et ainsi vérifier l'introduction du groupement caractéristique associé à l'amorçage à l'aide du MTS (**Figure 5. 8**). On note la présence de tous les pics caractéristiques attendus, en particulier ceux dus à la résonnance des protons correspondant aux deux groupements méthyle en β du groupement carbonyle de l'ester (1 ppm ; a), c'est à dire après addition du MTS sur une molécule du lactide (réaction d'amorçage). Il est intéressant de noter que ces deux groupements ne sont pas magnétiquement équivalents puisqu'on note la présence de deux singulets. Les signaux à 1,57 ppm et 5,16 ppm sont attribués aux protons méthyle de la chaîne principale (b) et aux protons méthine (c) respectivement. La comparaison des signaux intégrés des groupements méthyle attribués au groupe MTS à ceux des protons méthines du *rac*-LA à 5,16 ppm permet de déterminer le degré moyen de polymérisation (*DP* ; **Figure 5. 8**, **Tableau 5. 3**, **entrée 2**).

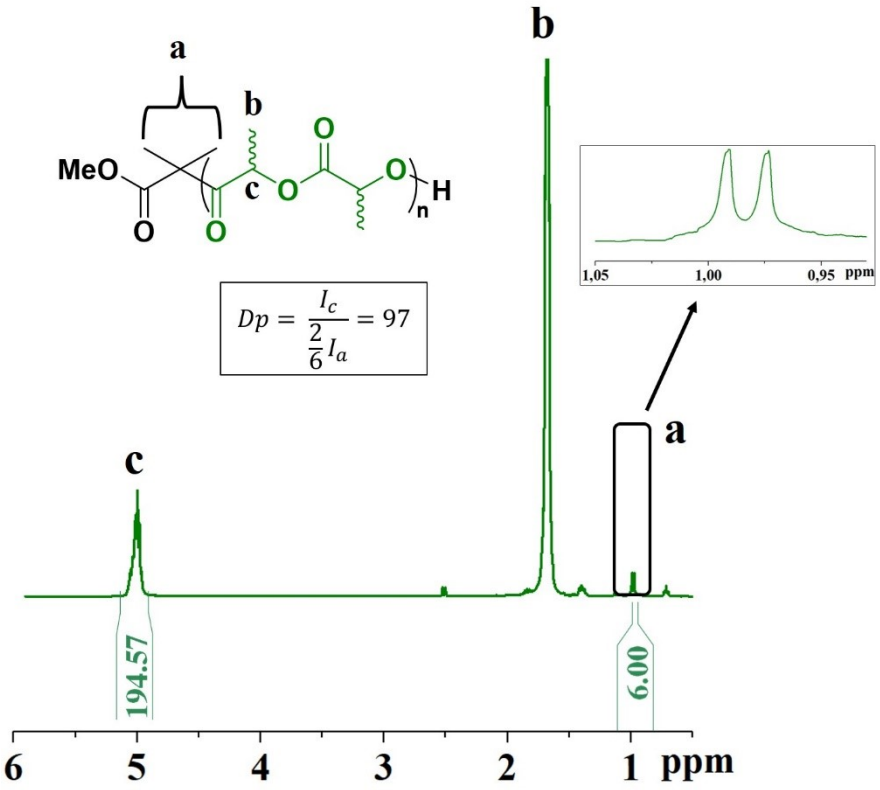


Figure 5. 8. RMN ^{1}H du PLA obtenu par amorçage à l'aide du MTS et catalysé par la base phosphazène P_4-*t*-Bu (**Tableau 5. 3**, **entrée 2**).

IV.3. Polymérisation du *rac*-LA amorcée par un PMMA obtenu par GTP : synthèse de copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA

Nous avons donc entrepris de polymériser successivement le MMA et le *rac*-LA par GTP et par ROP respectivement, à partir d'un seul et unique catalyseur, en l'occurrence la base phosphazène P_4-*t*-Bu (**Tableau 5. 4**). La transition entre les espèces actives des deux méthodes de polymérisation est fondée sur la transformation *in situ* du groupement terminal de type acétal de cétène silylé en silyl éther. Dans les deux cas, les bouts de chaînes sont porteurs de liaisons *O-Si* (**Schéma 5. 14**).

La transition entre la GTP et la ROP fait *à priori* intervenir la formation d'énolates masqués, puis d'alcoolates masqués sous la forme d'ethers silylés ($OSiMe_3$). La base phosphazène a donc pour rôle d'activer, dans chaque cas, la liaison *O-Si* terminale. La base phosphazène P_4-*t*-Bu s'additionne sur l'atome de silicium des acétals de cétènes silylés terminant les chaînes de PMMA après la GTP, générant un complexe pentavalent suffisamment actif pour ouvrir le cycle du lactide (**Schéma 5. 14**).

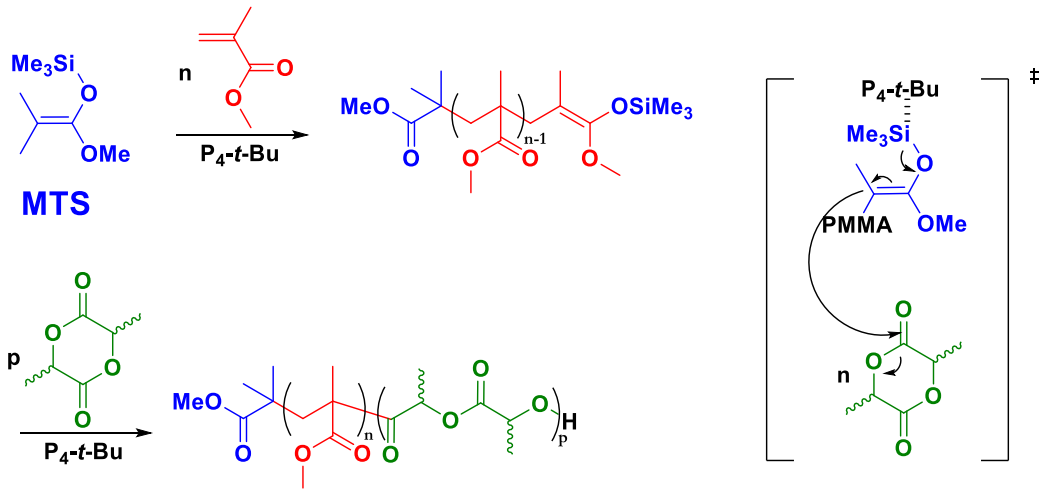


Schéma 5. 14. Polymérisation séquentielle du MMA et du *rac*-LA catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu.

Les résultats des copolymérisations par ajouts successifs des monomères sont présentés dans le **Tableau 5. 4**. On peut d'abord noter que le MMA et le *rac*-LA ont tous deux étés entièrement consommés par GTP et par ROP, respectivement. Le passage du GTP du MMA à la ROP du *rac*-LA s'est avéré très efficace. Ceci est illustré par les traces SEC de tous les composés recueillis, montrant un déplacement clair vers les masses molaires plus élevées (par exemple, M_n= 19410 g.mol^{-1} ; $Đ$ = 1,11, **Tableau 5. 4**, **entrée 5**), par rapport à la trace SEC du macro-amorceur (PMMA) dérivé du GTP (**Figure 5. 9**).

Les masses molaires des copolymères résultants ont été déterminées par SEC en utilisant à la fois le facteur de correction du PLA et la composition de chaque bloc, comme suit $M_{n,SEC}$ = ($M_{nSECvaleur\ brut}$× 0,58 × composition du PLA) + ($M_{nSECvaleur\ brut}$ × composition du PMMA).[38,55] Les chromatogrammes obtenus par SEC pour les copolymères PMMA-*b*-PLA sont montrés sur la **Figure 5. 9**.

Tableau 5. 4. Polymérisation successive du MMA et du *rac*-LA, amorcée par le MTS et catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu dans le THF.[a]

Entrée	Polymère	$[M]_0/[C]_0/[I]_0$	Temps (min)	Conv (%)[b]	$\overline{Mn}_{calcd}$ (kg/mol) [c]	$\overline{Mn}_{exp}$ (kg/mol) [d]	$\overline{Mn}_{NMR}$ (kg/mol) [e]	$Đ^d$
1	PMMA	50:0,01:1	45	≥99	5	4	-	1,12
	PMMA-*b*-PLA	50:1:1	500[f]	97	12	7	10	1,30
2	PMMA	50:0,01:1	45	≥99	5	4	-	1,10
	PMMA-*b*-PLA	100:1:1	520[f]	96	19	16	19	1,15
3	PMMA	50:0,01:1	45	≥99	5	4	-	1,12
	PMMA-*b*-PLA	150:1:1	520[f]	93	25	19	25	1,13
4	PMMA	50:0,01:1	45	≥99	5	4	-	1,14
	PMMA-*b*-PLA	200:1:1	520[f]	87	30	25	30	1,09
5	PMMA	100:0,01:1	60	≥99	10	9	-	1,09
	PMMA-*b*-PLA	100:1:1	660[f]	94	24	19	23	1,11
6	PMMA	100:0,01:1	60	≥99	10	10	-	1,09
	PMMA-*b*-PLA	150:1:1	660[f]	96	29	26	28	1,14
7	PMMA	100:0,01:1	60	≥99	10	10	-	1,07
	PMMA-*b*-PLA	200:1:1	660[f]	89	35	29	34	1,14
8[g]	PMMA	100:0,01:1	60	≥99	10	10	-	1,08
	PMMA-*b*-PLA	100:1:1	660[f]	85	22	17	22	1,12

[a] [MMA] = 1 mol.L^{-1}. [b] Conversion du monomère déterminée par RMN ^{1}H dans $CDCl_3$ en utilisant les intégrales des signaux caractéristiques.[c] $M_{ncalc.} = M_{MMA}$ (100,121 g mol^{-1}) x ($[MMA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{MTS} (174,31 g mol^{-1}) ; M_{PLA} (144,13 g mol^{-1}) x ($[PLA]_0/[I]_0$) x conversion + M_{PMMA}.[d] Déterminé par SEC dans le THF en utilisant un standard des échantillons polystyrène, dans le cas du copolymère : $M_{nSEC} = (M_{n,SEC} \times 0.58 \times$ composition du PLA) + ($M_{nSEC} \times$ composition du PMMA).[38] [e] Masse molaire du copolymère déterminée en connaissant la composition globale du PMMA-*b*-PLA et la masse molaire du PMMA.[f] Temps cumulé. [g] Polymérisation réalisée à 0 °C.

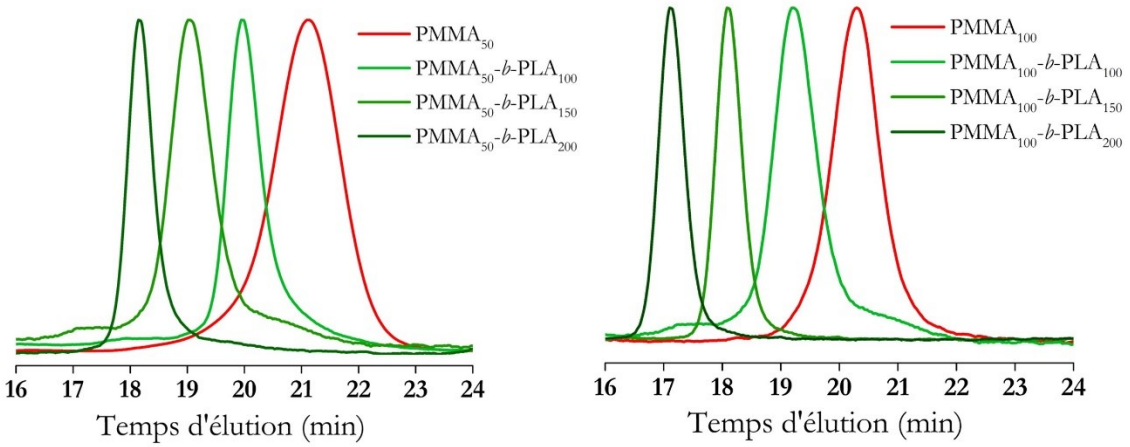


Figure 5. 9. Chromatogrammes des copolymères PMMA-*b*-PLA, homopolymère (**en rouge**) et diblocs (**en vert**), (**Tableau 5. 4**).

La copolymérisation du MMA et du *rac*-LA est donc possible à mettre en œuvre dans le THF, en utilisant le même système d'amorçage P_4-*t*-Bu/ MTS, en rajoutant toutefois 1 équivalent de P_4-*t*-Bu par rapport au MTS après la formation du bloc polyméthacrylique pour compenser la cinétique lente de la ROP du lactide dans le THF.

Les copolymères à blocs synthétisés ont été purifiés par précipitation dans du méthanol froid. La figure suivante montre l'analyse RMN ^{1}H d'un échantillon représentatif obtenu par polymérisations successives (**Tableau 5. 4**). L'analyse RMN ^{1}H révèle la présence des pics caractéristiques des motifs de répétition des deux blocs (**Figure 5. 10**). Ainsi, La composition globale des copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA a pu être estimée, connaissant la masse molaire du précurseur PMMA. À titre d'exemple, le copolymère $PMMA_{100}$-*b*-PLA_{100} a une valeur de masse molaire de 23260 g.mol^{-1}, contre 19410 g.mol^{-1} par analyse SEC, a ainsi été calculée pour une masse molaire totale de 9630 et 13630 g.mol^{-1} pour les blocs PMMA et PLA, respectivement.

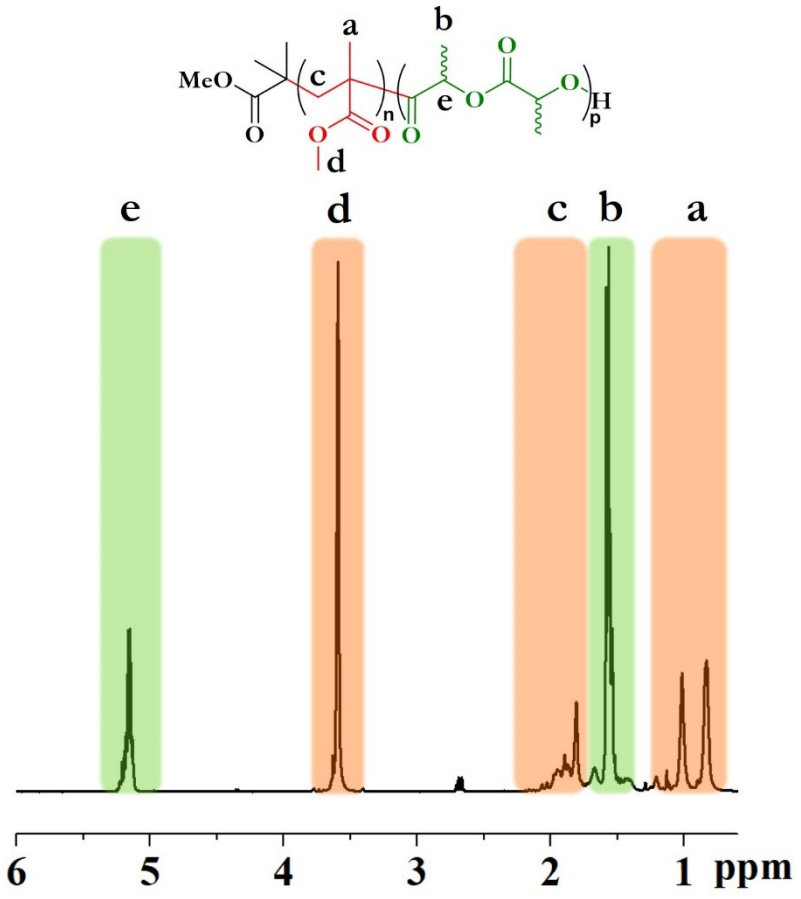


Figure 5. 10. Spectre de RMN ^{1}H du copolymère PMMA-*b*-PLA obtenu par amorçage à l'aide du MTS et catalysé par la base phosphazène P_4-*t*-Bu ; **Tableau 5. 4**, **entrée 2**.

La synthèse de copolymères diblocs, constitués d'un premier bloc de PMMA obtenu par GTP et d'un deuxième bloc obtenu par ROP du *rac*-LA, par addition séquentielle des deux monomères est donc démontré pour la première fois. Les copolymères PMMA-*b*-PLA ainsi générés pourraient être valorisés dans différentes applications où les propriétés physiques et chimiques des deux blocs, très différentes, permettraient d'obtenir des matériaux à haute valeur ajoutée.

IV.4. Étude de la stéréosélectivité et analyse de la microstructure du PMMA-*b*-PLA

Ces copolymères ont également été caractérisés par DSC. Les copolymères PLA-*b*-PMMA montrent une valeur de T_g autour de 50 °C, qui est attribuable au PLA uniquement (**Figure 5. 11**). Ceci avait déjà été observé par Mehrkhodavandi *et al.* et Thomas *et al.*, les thermogrammes de leurs copolymères a révélé une seule transition vitreuse à 46°C, correspondant au bloc PLA.[40,41] Cette

observation peut être due à la miscibilité entre les deux polymères qui a été prouvée par Shen *et al.* et donc montrant seulement une seule T_g.[56]

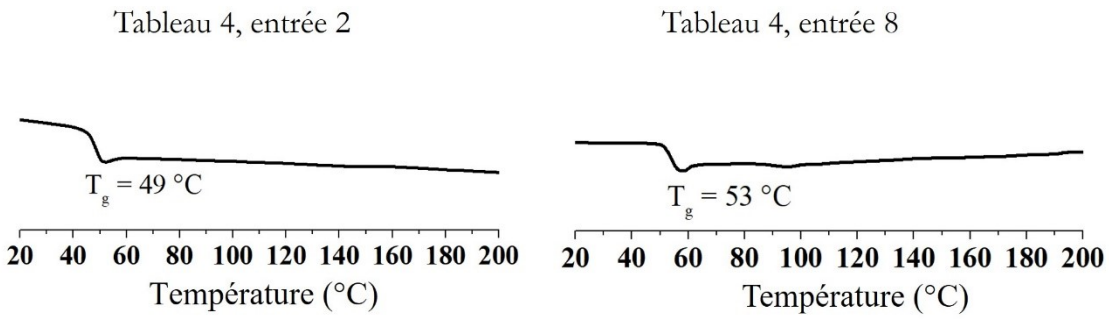


Figure 5. 11. Thermogrammes du copolymère PMMA-*b*-PLA obtenu à température ambiante (**à gauche**) et à 0 °C (**à droite**).

La spectroscopie RMN ^{1}H découplée homonucléaire des copolymères obtenus avec le système P_4-*t*-Bu/ MTS a révélé la formation d'un bloc PLA atactique, avec des valeurs de P_m d'environ 0,58. La copolymérisation à 0 °C a permis d'améliorer légèrement la tacticité du bloc PLA avec une valeur de P_m de 0,66 (**Tableau 5. 4**, **entrée 8** ; **Figure 5. 12**). La tacticité du bloc PMMA a été également déterminée par RMN du proton, en considérant les rapports des pics caractéristiques à 1,21 ; 1,02 et 0,84 ppm dus aux résonances des groupements méthyles latéraux des unités monomères correspondant respectivement aux triades isotactiques (mm), atactiques (mr) et syndiotactiques (rr). La GTP catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu produit des PMMAs avec une légère prédominance syndiotactique (~ 60 %), avec un taux de triades isotactiques faible (<5%) dans le THF comme solvant de réactions (**Figure 5. 12**).

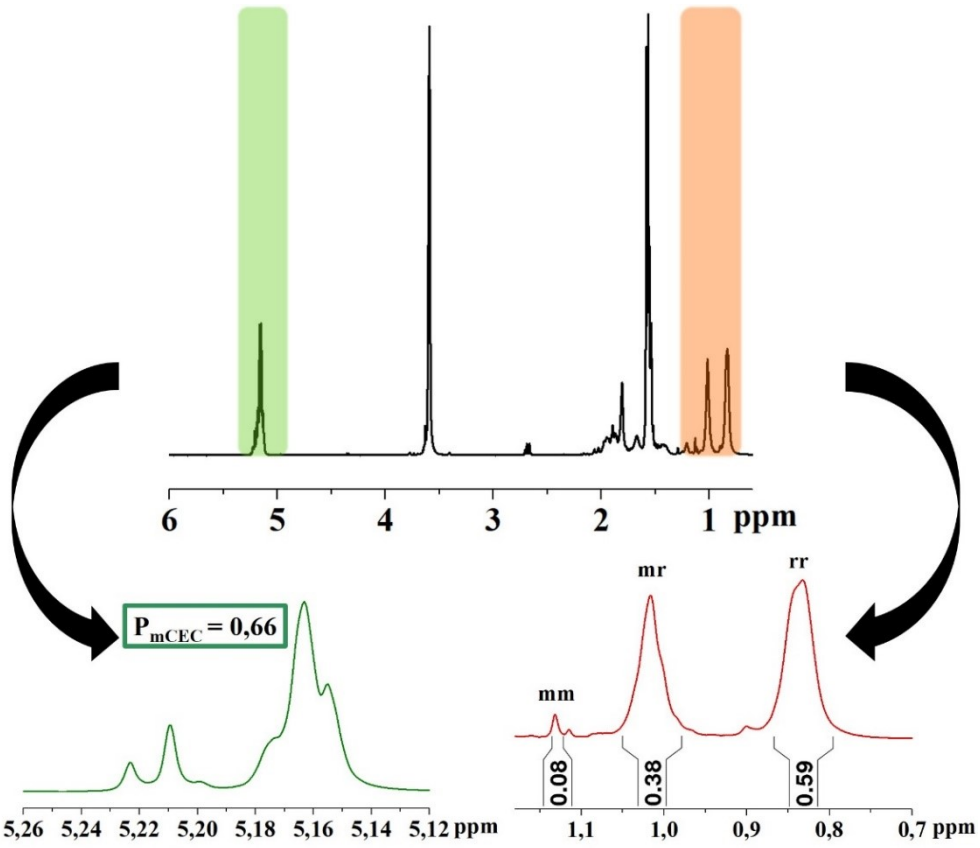


Figure 5. 12. Spectre de RMN ^{1}H du copolymère PMMA-*b*-PLA dans le $CDCl_3$; **en vert** élargissement de la zone méthine du bloc PLA après découplage homonucléaire ; **en rouge** élargissement de la zone méthyles latéraux du bloc PMMA.

V. Conclusions et perspectives

Parmi plusieurs catalyseurs organiques étudiés dans ce chapitre, à savoir P_2-*t*-Bu, P_4-*t*-Bu/ thiourée de Takemoto, NHC_{tBu}, bibenzoate de tetra-*n*-butylammonium (TBABB) et P_4-*t*-Bu, seule cette dernière base phosphazène s'est avérée efficace pour catalyser la polymérisation par transfert de groupe (GTP) du méthacrylate de méthyle (MMA) et du *rac*-lactide, en présence de 1-méthoxy-2-méthyl-1 [(triméthylsilyl)oxy]prop-1-ène (MTS) servant d'amorceur. Nous rapportons ici pour la première fois, l'utilisation de la base phosphazène P_4-*t*-Bu comme catalyseur pour deux mécanismes différents et consécutifs de polymérisation, utilisant donc un système d'amorçage unique.[57] La polymérisation par transfert de groupe est suivie de la polymérisation par ouverture de cycle, la transition entre les deux méthodes se fait directement et est induite par l'addition du monomère cyclique. Des copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA peuvent ainsi être réalisés à température ambiante

dans le THF, avec des valeurs de dispersités relativement faibles ($Đ$ < 1,3) et des masses molaires expérimentales en très bon accord avec les valeurs visées.

L'utilisation de la base phosphazène P_4-*t*-Bu pour catalyser les méthodes GTP du MMA et ROP du *rac*-LA ouvre donc la voie à la synthèse d'autres types de copolymères à blocs. Une seule étape permet d'accéder à ces matériaux aux propriétés modulables par choix du couple de monomères issus des deux familles. Ces résultats constituent une étude préliminaire et ouvrent la voie pour combiner différentes méthodes de polymérisation, à partir d'un système d'amorçage et de catalyseur unique. L'utilisation d'une plateforme unique de catalyseurs permettant de contrôler la GTP, la ROP et la copolymérisation croisée des deux familles de monomères représente ainsi une avancée dans le domaine de l'ingénierie macromoléculaire, permettant l'accès à de « nouveaux » copolymères à blocs. Les travaux futurs se concentreront, d'une part, sur la réaction ROP organocatalysé amorcée par le MTS d'autres monomères cycliques et, d'autre part, sur la synthèse et l'étude des propriétés physiques d'une variété de copolymères séquentiels suivant cette stratégie d'addition séquentielle. La conception d'un système catalytique capable de contrôler la tacticité des deux blocs dans la continuité des travaux des chapitres précédents reste également un défi à entreprendre.

Références

[1] D. Baskaran, *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 521–581.
[2] D. Baskaran, A. H. E. Müller, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 173–219.
[3] D. M. Wiles, S. Bywater, *Trans. Faraday Soc.* **1965**, *61*, 150–158.
[4] D. Baskaran, S. Chakrapani, S. Sivaram, *Macromolecules* **1995**, *28*, 7315–7317.
[5] D. Baskaran, S. Sivaram, *Macromolecules* **1997**, *30*, 1550–1555.
[6] P. Bayard, R. Jérôme, P. Teyssié, S. Varshney, J. S. Wang, *Polym. Bull. 1994 324* **1994**, *32*, 381–385.
[7] S. K. Varshney, R. Jérôme, P. Bayard, C. Jacobs, R. Fayt, P. Teyssié, *Macromolecules* **1992**, *25*, 4457–4463.
[8] S. K. Varshney, J. P. Hautekeer, R. Fayt, R. Jerdme, P. Teyssie, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2618–2622.
[9] R. Fayt, R. Forte, C. Jacobs, R. Jerome, T. Ouhadi, P. Teyssie, S. K. Varshney, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1442–1444.
[10] D. Bécart, V. Diemer, A. Salaün, M. Oiarbide, Y. R. Nelli, B. Kauffmann, L. Fischer, C. Palomo, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524–12532.
[11] A. Violette, M. C. Averlant-Petit, V. Semetey, C. Hemmerlin, R. Casimir, R. Graft, M. Marraud, J. P. Briand, D. Rognan, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2156–2164.
[12] V. Diemer, L. Fischer, B. Kauffmann, G. Guichard, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 15684–15692.
[13] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.
[14] H. Yang, J. Xu, S. Pispas, G. Zhang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 3312–3317.
[15] M. McGraw, E. Y. X. Chen, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9877–9887.
[16] M. L. McGraw, E. Y. X. Chen, *Macromolecules* **2020**, *53*, 6102–6122.
[17] O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5706–5708.
[18] O. W. Webster, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, *38*, 2855–2860.
[19] O. W. Webster, in *New Synth. Methods*, **2003**, pp. 1–34.
[20] T. Mukaiyama, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 5590–5614.
[21] W. J. Brittain, *Rubber Chem. Technol.* **1992**, *65*, 580–600.
[22] D. Y. Sogah, W. R. Hertler, O. W. Webster, G. M. Cohen, *Macromolecules* **1987**, *20*, 1473–1488.
[23] I. B. Dicker, G. M. Cohen, W. B. Farnham, W. R. Hertler, E. D. Laganis, D. Y. Sogah, *Macromolecules* **1990**, *23*, 4034–4041.
[24] R. P. Quirk, J. Ren, *Macromolecules* **1992**, *25*, 6612–6620.
[25] J. Raynaud, N. Liu, Y. Gnanou, D. Taton, *Macromolecules* **2010**, *43*, 8853–8861.
[26] M. Szwarc, M. Levy, R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2656–2657.
[27] J. E. Puskas, Y. Chen, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1141–1154.
[28] Krzysztof Matyjaszewski, Yves Gnanou, Ludwik Leibler, *Macromolecular Engineering: Precise Synthesis, Materials Properties, Applications, Volume 1 | Wiley*, Wiley, **2007**.
[29] Y. Yagci, M. A. Tasdelen, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 1133–1170.
[30] K. V. Bernaerts, F. E. Du Prez, *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 671–722.
[31] W. Agut, R. Agnaou, S. Lecommandoux, D. Taton, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1147–1155.
[32] D. Taton, Y. Gnanou, in *Block Copolym. Nanosci.* (Eds.: M. Lazzari, G. Liu and S. Lecommandoux), John Wiley And Sons, **2006**, pp. 9–38.

[33] C. Diaz, P. Mehrkhodavandi, *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 783–806.
[34] C. Choochottiros, E. Park, I. J. Chin, *J. Ind. Eng. Chem.* **2012**, *18*, 993–1000.
[35] H. Li, S. Rathi, E. S. Sterner, H. Zhao, S. Ling Hsu, P. Theato, Y. Zhang, E. Bryan Coughlin, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2013**, *51*, 4309–4316.
[36] A. Likhitsup, A. Parthiban, C. L. L. Chai, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2008**, *46*, 102–116.
[37] M. A. Kryuchkov, C. Detrembleur, C. G. Bazuin, *Polymer* **2014**, *55*, 2316–2324.
[38] M. Schappacher, N. Fur, S. M. Guillaume, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8887–8896.
[39] F. F. Wolf, N. Friedemann, H. Frey, *Macromolecules* **2009**, *42*, 5622–5628.
[40] H. Jung, I. Yu, K. Nyamayaro, P. Mehrkhodavandi, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6488–6496.
[41] H. Fouilloux, C. M. Thomas, *ChemCatChem* **2022**, *14*, 1–7.
[42] R. Mundil, F. Kayser, A. Favrelle-Huret, G. Stoclet, P. Zinck, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8067–8070.
[43] W. Hovestadt, H. Keul, H. Höcker, *Die Makromol. Chemie* **1991**, *192*, 1409–1418.
[44] U. Capasso Palmiero, M. Sponchioni, N. Manfredini, M. Maraldi, D. Moscatelli, *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 4084–4099.
[45] K. Kostakis, S. Mourmouris, G. Karanikolopoulos, M. Pitsikalis, N. Hadjichristidis, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2007**, *45*, 3524–3537.
[46] R. Solaro, G. Canton, E. Chiellini, **1997**, *33*.
[47] S. Collins, D. G. Ward, K. H. Suddaby, *Macromolecules* **1994**, *27*, 7222–7224.
[48] S. Collins, D. G. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5460–5462.
[49] H. Deng, T. Shiono, K. Soga, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3067–3073.
[50] M. Hayakawa, M. Mitani, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 865–870.
[51] M. Hayakawa, M. Mitani, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 1305–1317.
[52] I. Yu, A. Acosta-Ramírez, P. Mehrkhodavandi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12758–12773.
[53] E. Ihara, N. Omura, T. Itoh, K. Inoue, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 698–704.
[54] T. Kakuchi, Y. Chen, J. Kitakado, K. Mori, K. Fuchise, T. Satoh, *Macromolecules* **2011**, *44*, 4641–4647.
[55] A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2114–2122.
[56] G. Zhang, J. Zhang, S. Wang, D. Shen, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2003**, *41*, 23–30.
[57] M. S. Zaky, G. Guichard, D. Taton, *Macromol. Rapid Commun.* **2022**, 2200395.

Conclusion Générale

Le polylactide (PLA) est l'un des polymères dégradables et biocompatibles les plus utilisés dans le monde. Comme mentionné tout au long de ce manuscrit, les propriétés physiques du PLA en font une alternative viable pour des applications hautement spécialisées dans le domaine médical et de la microélectronique. Les deux centres asymétriques du LA, lui confèrent l'accès à une large gamme de microstructures, notamment à partir du *rac*- ou *méso*-LA en présence d'amorceur/catalyseurs chiraux ou achiraux appropriés.

Au cours des deux dernières décennies, la polymérisation par coordination-insertion utilisant des complexes métalliques a joué un rôle important dans la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA. Par ailleurs, la quête d'un PLA exempt de contaminants métalliques résiduels a motivé les chercheurs à concevoir des organocatalyseurs pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) stéréosélective du *rac*-LA. Plusieurs avantages des catalyseurs organiques, notamment leur faible coût et grande disponibilité, leur élimination facile des polymères, leur faible toxicité et leurs mécanismes catalytiques polyvalents, rendent possible une synthèse plus douce et polyvalente des PLAs. Néanmoins, la plupart des organocatalyseurs présentent généralement une faible activité catalytique ou bien un stéréocontrôle modéré à basse température. De manière surprenante, un faible nombre de molécules organiques chirales ont été étudiées jusqu'à présent en tant qu'organocatalyseurs stéréosélectifs pour la ROP du *rac*-LA. C'est ainsi que nous avons décidé de concevoir plusieurs systèmes organocatalytiques constitués d'une entité chirale pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.

Un ensemble de thiourées chirales associées à différentes bases phosphazène, **P_4-*t*-Bu**, **P_2-*t*-Bu** et **P_1-*t*-Bu** ont été étudiées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. L'aminothiourée chirale commerciale, catalyseur dit de Takemoto, combinée à une base phosphazène organique faible, **P_1-*t*-Bu**, ont montré un effet synergique et hautement efficace pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante dans le toluène (**Figure 1**). Ce système catalytique a présenté à la fois une activité catalytique élevée (90 % de conversion en 3 à 8 h) et une très haute stéréosélectivité (**P_m = 0,96**, **T_f = 195 °C**). Les interactions impliquées entre la thiourée de Takemoto, la base phosphazène et l'amorceur BnOH ont été étudiées par spectroscopie RMN ^{1}H dans le toluène-d_8, à partir de quantités équimolaires de chaque composant à température ambiante. Ainsi, cette étude a démontré qu'une base phosphazène plus faible, **P_1-*t*-Bu**, favorise le stéréocontrôle, probablement *via* un mécanisme associatif impliquant des liaisons hydrogènes (**P_m = 0,96** et **T_f = 195 °C**). Tandis qu'une base phosphazène plus forte, **P_2-*t*-Bu**, permet une polymérisation plus rapide mais un stéréocontrôle moindre, *via* la génération *in situ* d'une paire d'ions thioimidate de phosphazénium (**P_m = 0,89** et **T_f = 166 °C**). Nous avons pu démontrer également que le choix du groupement amine tertiaire porté par la thiourée joue un rôle prépondérant

dans la cinétique de polymérisation. Ainsi, un groupement diphényl-cyclohexylamine au sein du catalyseur à base de thiourée entraîne une réduction de la vitesse de polymérisation par rapport à un groupement diméthyl-cyclohexylamine ou cyclohexyl-pipéridine (**Figure 1**). Enfin, l'emploi d'une bis-thiourée a montré une amélioration de la vitesse de réaction par rapport aux mono-thiourées. En revanche, celle-ci n'a pas permis d'améliorer la stéréosélectivité de manière significative. Ainsi, associées aux différentes bases phosphazène, les thiourées chirales ont permis de produire des PLAs isotactiques et semi-cristallins avec des P_m allant de 0,72 à 0,96 et des températures de fusion atteignant 195 °C. Il est important de noter que seul le toluène offre un bon contrôle de la stéréosélectivité des PLAs à température ambiante et au-delà. Dans le THF ou encore dans le DCM, les réactions ROP aboutissent à des PLAs atactiques et complétement amorphes.

L'homologue urée de la thiourée « dite de Takemoto » ainsi que 3 oligo-urées allant de la tri-urée jusqu'à l'hepta-urée ont également été associées aux bases phosphazènes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. L'emploi du nouveau système catalytique comprenant une aminourée chirale et une base phosphazène a montré une activité catalytique extrêmement élevée (> 99 % de conversion en 15 à 45 minutes à température ambiante) et une haute stéréosélectivité (P_m = 0,88 et T_f = 168 °C).

Les urées et thiourées homologues ont montré des activités catalytiques différentes qui, par ailleurs, peuvent être modulée par le choix de la base (**Figure 1**). Cette différence provient très certainement du fait que la thiourée est plus acide que son homologue urée substituée de manière identique. En présence d'une base phosphazène forte, l'urée la plus polaire forme un donneur de liaison hydrogène plus actif et affiche ainsi une vitesse de polymérisation plus élevée (**Figure 1**). Avec une base phosphazène plus faible (**P_1-*t*-Bu**), le système catalytique binaire donne lieu à une vitesse de polymérisation beaucoup plus faible, par rapport à son analogue employant la thiourée (**Figure 1**).

Les systèmes catalytiques à base d'oligo-urées (**U2**, **U3** et **U4**) associées aux bases phosphazènes ne produisent pas de PLAs parfaitement isotactiques (P_m allant de 0,76 à 0,86). Ils montrent cependant des vitesses de polymérisations rapides et une stéréosélectivité, en conditions douces, comparable à celle des autres catalyseurs organiques et organométalliques rapportés jusqu'à présent. De plus, nous avons démontré que l'addition de groupements urées au sein du catalyseur n'est pas bénéfique pour le stérécontrôle. À titre d'exemple, l'association de **P_2-*t*-Bu** aux urées **U3** et **U4** (urées hélicoïdales - foldamères) a donné des PLAs moins isotactiques (P_m de 0,80 et 0,78 respectivement) par rapport à l'urée **U2** qui a fourni un PLA plus isotactique (P_m = 0,86 et T_f = 159 °C). Ces observations suggèrent que l'accessibilité des monomères au site de coordination, essentielle pour un bon stéréocontrôle, pourrait être empêché par la conformation hélicoïdale des oligo-urées **U3** et **U4**.

Malgré un excellent stéréocontrôle, la toxicité des dérivés phosphazènes reste un problème. Des études récentes ont en effet révélé que les sels de phosphazénium résiduels présentent une cytotoxicité considérable. Nous avons donc envisagé la conception d'un nouveau système catalytique organique pour la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA dans le quatrième chapitre. Dans ce but, des carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) de différents pKa et structures, **NHC$_{tBu}$**, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**, ont été combinés à une thiourée ou urée chirale. Ces paires catalytiques présentent un effet synergique très efficace pour la ROP du *rac*-LA à température ambiante et à plus haute température dans le toluène (**Figure 1**). En effet, ces derniers ont permis d'obtenir à la fois une activité catalytique élevée (90% de conversion en 5-9 h) et une stéréosélectivité très élevée (P_m de 0,82-0,93 et T_f de 132-189 °C) comparable aux systèmes organométalliques. Lorsqu'il est combiné avec des (thio)urées, le **NHC$_{tBu}$** présente systématiquement des degrés de stéréosélectivité plus élevés que les deux autres NHCs. Stériquement plus encombrés, les deux NHCs, **NHC$_{PhiPr}$** et **NHC$_{Mes}$**, ont conduit à la diminution du stéréocontrôle, montrant que l'accessibilité stérique du monomère au site de coordination ((thio)urée) est essentielle pour favoriser le stéréocontrôle(**Figure 1**).

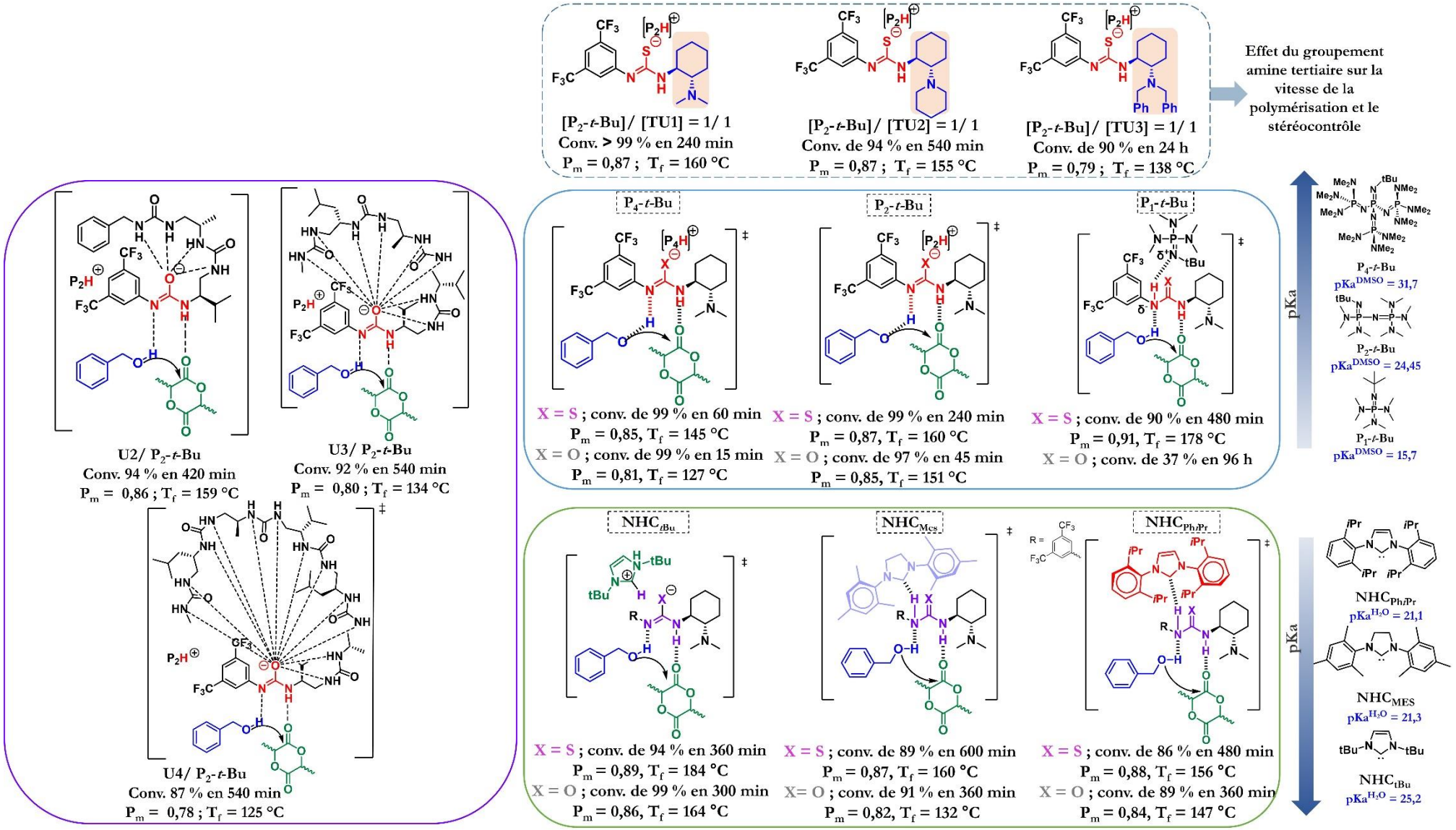


Figure 1. Récapitulatif de l'activité catalytique et des effets du stéréocontrôle des paires organocatalytiques, composées de (thio)urées chirales et de bases fortes (bases phosphazènes ou NHCs), étudiées dans ce travail de thèse pour la ROP du *rac*-LA.

Les paires organocatalytiques développées au cours de cette thèse agissent ainsi efficacement pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA et ont montré à température ambiante à la fois une activité catalytique et un stéréocontrôle meilleurs ou comparables aux systèmes organométalliques. Des études théoriques sont actuellement entreprises par l'équipe de Philippe Carbonnière de l'IPREM à Pau afin d'élucider les mécanismes mis en jeu impliquant ces différentes paires catalytiques. Ce travail offre ainsi des perspectives intéressantes quant à l'utilisation d'un système catalytique unique de catalyseurs pour la polymérisation stéréosélective d'une variété de monomères, tels que les *rac*-lactones ou les *rac*-O-carboxyanhydrides (OCAs), dans le but d'accéder à de nouveaux polyesters stéréocontrôlés.

Le dernier axe de recherche développé dans ce travail de thèse a consisté à combiner la polymérisation par transfert de groupe (GTP) et la ROP de manière successive. Le catalyseur organique, à savoir la plus forte base phosphazène, **P_4-*t*-Bu**, permet de réaliser la GTP du MMA, suivie de la ROP du *rac*-LA par une addition successive des deux monomères. Cette stratégie d'addition séquentielle a été réalisée à température ambiante dans le THF comme solvant, en utilisant le 1-méthoxy 2-méthyl-1-triméthylsilyloxypropène (MTS) comme amorceur. Nous avons apporté, ainsi, la preuve que les acétals de silyl cétène servant d'énolates dormants peuvent être rapidement et quantitativement transformés en alcoolates propageant pour la ROP du *rac*-LA. Cette réaction élémentaire peut être exploitée pour accéder directement à des copolymères à blocs à base de PMMA et de PLA par une voie organocatalytique. Le passage très efficace d'un bloc à l'autre est démontré par la synthèse sélective de copolymères séquencés PMMA-*b*-PLA structurellement bien définis, de faibles dispersités ($Đ < 1{,}30$), de masses molaires et de compositions variées. D'éventuels travaux futurs pourront se concentrer d'une part sur la ROP organocatalysée amorcée par le MTS d'autres monomères cycliques, et d'autre part sur la synthèse et l'étude des propriétés physiques d'une variété de copolymères séquencés suivant cette stratégie d'addition séquentielle.

Chapitre 6. Matériels, méthodes expérimentales et analyses complémentaires

- ***Matériels***

***L*-LA** (Sigma-Aldrich) et ***rac*-LA** (Sigma-Aldrich) ont été recristallisés trois fois à partir du toluène. Ensuite, le lactide a été purifié par distillation azéotropique. Enfin, ils ont été séchés sous vide dynamique pendant une nuit avant d'être utilisés. Le méthylmétacrylate (**MMA**), a été acheté chez Alfa Aesar, purifié et séché par cryodistillation sur de l'hydrure de calcium (CaH_2).

La thiourée dite de Takemoto (**TU1**), les thiourées **TU2**, **TU3**, **TU4** et **TU5** ainsi que l'urée **U1** ont été reçu de Strem Chemicals, ont été séché par distillation azéotropique sous toluène sec 3 fois. Les multi-urées, **U2**, **U3** et **U4** ont été préparé par l'équipe de Gilles Guichard au CMBN et ensuite séché par distillation azéotropique sous toluène sec 3 fois.[1,2]

L'alcool benzylique (**BnOH**), reçu d'Alfa Aesar, a été purifié et séché par cryodistillation sur de l'hydrure de calcium (CaH_2). Le 1-méthoxy 2-méthyl 1-triméthylsilyloxypropène (MTS) (Aldrich, ≥ 95 %) a été distillé sur du CaH_2 et stocké dans une burette à basse température.

Les bases phosphazènes, **P_4-*t*-Bu** (0,8 M dans l'hexane), **P_2-*t*-Bu** (2 M dans le THF) et **P_1-*t*-Bu**, ont été achetées auprès de Sigma-Aldrich et utilisées sans purification.

Les carbènes *N*-hétérocycliques **NHC_{tBu}, NHC_{PhiPr}** et **NHC_{Mes}** ont été reçu de Strem et utilisés sans purifications supplémentaires.

L'acide benzoïque (≥99,5%, Sigma-Aldrich) a été utilisé tel que reçu. Le THF a été distillé sur Na/benzophénone et le toluène sur polystyryl lithium avant utilisation. Le DCM a été distillé sur CaH_2 avant d'être utilisé après un minimum de 4 h de reflux.

- ***Instruments d'analyses***

Les spectres de RMN ^1H et de RMN ^{13}C ont été effectué sur un instrument Bruker Advance à 400 MHz à température ambiante en utilisant le $CDCl_3$ comme solvant. Pour l'analyse spectroscopique RMN ^1H découplée homonucléaire, le temps de relaxation a été fixé à 2,04 s. Les échantillons ont été obtenus dans des solutions de $CDCl_3$ avec l'impulsion de découplage basée la région du méthyle (~δ =1,5 ppm). Dans le cas d'une bonne séparation de la région méthine (~δ = 5,00 - 5,20 ppm), la technique de déconvolution spectrale globale a été mise en œuvre pour l'attribution de cinq mésodyades basées sur les statistiques de Bernouillien et non-Bernouillien dans le cas des mécanismes CEC et ESC respectivement.[3]

Les masses molaires des polymères ont été déterminées par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) en utilisant le THF comme éluant. Les mesures dans le THF ont été effectuées sur

un système Ultimate 3000 de Thermoscientific équipé d'un détecteur à réseau de diodes DAD. Le système comprend également un détecteur de diffusion de lumière multi-angles MALS et un détecteur d'indice de réfraction différentiel dRI de Wyatt technology. Les polymères ont été séparés sur trois colonnes de gel TOSOH HXL G2000, G3000 et G4000 (300 x 7,8 mm) (limites d'exclusion de 1000 Da à 400 000 Da). La température des colonnes a été maintenue à 40°C. Le polystyrène a été utilisé comme standard en utilisant un facteur de correction de 0,58.

Les expériences MALDI-ToF ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre de masse QTOF de Waters équipé d'un laser Nd:YAG fonctionnant à 355 nm avec une sortie maximale de 65 µJ délivrée à l'échantillon en impulsions de 2,2 ns à une fréquence de répétition de 50 Hz. L'analyse a été réalisée à une résolution d'environ 10 K. Tous les échantillons ont été analysés en utilisant le trans-2-[3-(4-tert-butylphényl)-2-méthylprop-2-énylidène]malononitrile (DCTB) comme matrice. Les échantillons de polymères ont été dissous dans le THF. De plus, 50 µL d'une solution de NaI à 2 mg/mL dans de l'acétonitrile ont été ajoutés à la solution du polymère.

Les valeurs de T_g et T_f ont été déterminées par DSC à l'aide d'un instrument DSC Q100 RCS TA. Les échantillons de polymère ont d'abord été chauffés à 220 °C à 10 °C/min, équilibrés à cette température pendant 10 minutes, puis refroidis à -30 °C à 10 °C/min, maintenus pendant 10 minutes, et réchauffés à 220 °C à 10 °C/min. Toutes les données thermiques ont été obtenues à partir du premier cycle de chauffage.

- ***Expériences de recuit (annealing) des PLAs.***[4,5]

Une quantité connue du polymère est agitée vigoureusement à 100 tpm avec un agitateur magnétique pendant 7h au voisinage du point de fusion du polymère (environ 145-180 °C). L'échantillon ainsi traité est ensuite retiré du bain d'huile et laissé refroidir à température ambiante, avant d'être analysé à nouveau par DSC.

- ***Réactions modèles équimolaires et suivi par RMN***

Les expériences équimolaires ont été réalisées dans des tubes de Young RMN afin de garantir une atmosphère inerte tout au long de la mesure. Les tubes de Young RMN préalablement séchés à la flamme ont été placés dans l'atmosphère d'argon de la boîte à gants. Le toluène-d_8 a été distillé sur le polystyryl lithium avant utilisation.

- ***Méthodes générales de polymérisation***

Synthèse de PLAs catalysée par le système binaire phosphazène/ thiourées

Des Schlenks de 10 et 50 mL pré-séchés ont d'abord été introduits dans une boîte à gants. Dans une réaction de polymérisation typique, $[rac\text{-LA}]_0/[(\text{base phosphazène : TU})]_0/[\text{BnOH}]_0$ = 200/(1:1)/1, le toluène (1 ml), P_2-t-Bu (1 équivalent, 0,2 M, 0,25 ml) et la thiourée TU (1 équivalent, 0,2 M, 0,25 ml) ont été ajoutés dans un ballon de Schlenk sec de 10 ml. Après 20 minutes d'agitation, une solution d'alcool benzylique (BnOH) dans le toluène (0,2 M dans le toluène, 1 équivalent, 0,01 mmol, 25 µL) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 10 minutes, puis une solution du *rac*-LA (200 équivalents, 2 mmol, 288 mg dans 24 ml de toluène) a été ajouté sur le mélange. Les polymérisations ont été effectuées en boîte à gants et suivies par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC avant précipitation.

Les polymérisations ont ensuite été arrêtées par addition d'acide benzoïque. Le polymère a ensuite été précipité dans du méthanol (MeOH) froid, et après filtration, il a été excessivement lavé au méthanol pour éliminer toute impureté. Tous les polymères ont été séchés sous vide dynamique pendant une nuit. La conversion des monomères a été calculée en comparant l'intégration des protons méthines du monomère n'ayant pas réagi à ceux du polymère avant précipitation (**Figure S1).** Les masses molaires théoriques ($M_{n,\ théo}$) ont été calculées à partir des spectres de RMN ^{1}H à partir du facteur de conversion des monomères (xLA).

Synthèse de PLAs catalysée par le système binaire phosphazène/ urées

À cause de la faible solubilité des urées dans le toluène, des solutions mères d'urées ont été préparé dans l'acétonitrile à une concentration de 0,1 M. Dans un Schlenck de 50 ml, l'urée est d'abord introduite (1 équivalent, 0,2 M, 0,50 ml) puis mis sous vide pour enlever les traces d'acétonitrile qui pourrait nuire au stéréocontrôle. Le toluène (1 ml), P_2-t-Bu (1 équivalent, 0,2 M, 0,25 ml) sont ensuite ajoutés dans le Schlenk. Après 20 minutes d'agitation, une solution d'alcool benzylique (BnOH) dans le toluène (0,2 M dans le toluène, 1 équivalent, 0,01 mmol, 25 µL) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 10 minutes, puis une solution du *rac*-LA (200 équivalents, 2 mmol, 288 mg dans 24 ml de toluène) a été ajouté sur le mélange. Les polymérisations ont été effectuées en boîte à gants et suivies par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC avant précipitation.

Synthèse de PLAs catalysée par le système binaire (thio)urée/ NHC

Dans une réaction de polymérisation type, $[rac\text{-LA}]_0/[(NHC_{tBu}\text{:TU1})]_0/[BnOH]_0$ = 200/(1:1)/1, le toluène (1 ml), le NHC_{tBu} (1 équivalent, 0,01 mmol, 0,2 M dans le toluène, 25 µL) et la thiourée TU1 (1 équivalent, 0,01 mmol, 4 mg) ont été ajoutés dans un ballon de Schlenk sec de 10 ml. Après 20 minutes d'agitation, une solution d'alcool benzylique (BnOH) dans le toluène (0,2 M dans le toluène, 1 équivalent, 0,01 mmol, 25 µL) a été ajoutée. Le mélange a été agité pendant 10 minutes, puis ajouté dans un Schlenk de 50 ml contenant une solution de rac-lactide (200 équivalents, 2 mmol, 288 mg dans 24 ml de toluène). Les polymérisations ont été effectuées dans une boîte à gants et suivies par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC avant précipitation.

Polymérisation du MMA par GTP

Dans une réaction de polymérisation type $[MMA]_0/[(P_4\text{-}t\text{-Bu})]_0/[MTS]_0$= 100/0,01/1. Le THF (5 ml), P_4-*t*-Bu (0,01 équivalent, 5.10^{-7} mol, 0,4 M dans l'hexane, 1,25 µL) et MTS (1 équivalent, 5,10-5 mol, 10 µL) ont été ajoutés dans un ballon de Schlenk sec de 10 ml. Après 10 minutes d'agitation, le MMA (100 équivalents, 5.10^{-3} mol, 0,53 mL) a été ajouté goutte à goutte. Les polymérisations ont été réalisées en boîte à gants et suivies par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC avant précipitation. Les polymérisations ont ensuite été arrêtées par addition de méthanol dégazé. Le polymère a ensuite été précipité dans du méthanol (MeOH) froid, et après filtration, il a été excessivement lavé au méthanol pour éliminer toute impureté.

Synthèse de PLAs catalysée par P_4-*t*-Bu et amorcée par MTS.

La polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA a été réalisée sous une atmosphère sèche et inerte dans la boîte à gants. Dans une polymérisation typique, 0,125 mL d'une solution 0,4 M de P_4-*t*-Bu (1 équivalent) et 10 µL de MTS (5.10^{-5} mol) et du THF (1 ml) ont été introduits dans un Schlenk séché à la flamme sous vide maintenu dans une boîte à gants sous une atmosphère d'argon. Après 10 minutes d'agitation, une solution du *rac*-LA dans le THF (100 équivalents, 5.10^{-3}, 0,72g dans 4 ml de THF) a été ajoutée goutte à goutte. Les polymérisations ont été suivies par spectroscopie RMN ^{1}H et SEC avant précipitation. Les polymérisations ont ensuite été arrêtées par addition de méthanol dégazé et précipité dans du méthanol froid (MeOH). Les PLAs obtenus ont été séchés sous vide dynamique pendant une nuit.

Synthèse de copolymères à blocs par GTP et ROP

Dans une expérience typique de polymérisation, 1,25 µL d'une solution 0,4 M de P_4-*t*-Bu (5.10^{-7} mol) et 10 µL de MTS (5.10^{-5} mol) et de THF (5 ml) ont été introduits *via* une seringue dans un Schlenk séché à la flamme sous vide maintenu dans une boîte à gants sous une atmosphère d'argon. Après 10 minutes d'agitation, le MMA (100 équivalents, 5.10^{-3} mol, 0,53 ml) a été ajouté goutte à goutte. Un aliquote a été prélevée après 60 minutes de réaction, *quenché* par une gouttelette de MeOH dégazé et analysée pour vérifier la totale conversion du MMA. Sur le PMMA vivant, du P_4-*t*-Bu (1 équivalent, 0,125 ml de solution 0,4 M) a été ajouté. Ensuite, 5 ml de THF sec contenant 0,72 g du *rac*-LA ont été ajoutés goutte à goutte. Après 7 heures supplémentaires de réaction, une gouttelette de MeOH dégazé a été introduite pour terminer la réaction. Le copolymère dibloc (PMMA-*b*-PLA) a été obtenu en rendement quantitatif, précipité dans du méthanol froid, séché sous vide dynamique pendant une nuit et analysé par RMN et DSC.

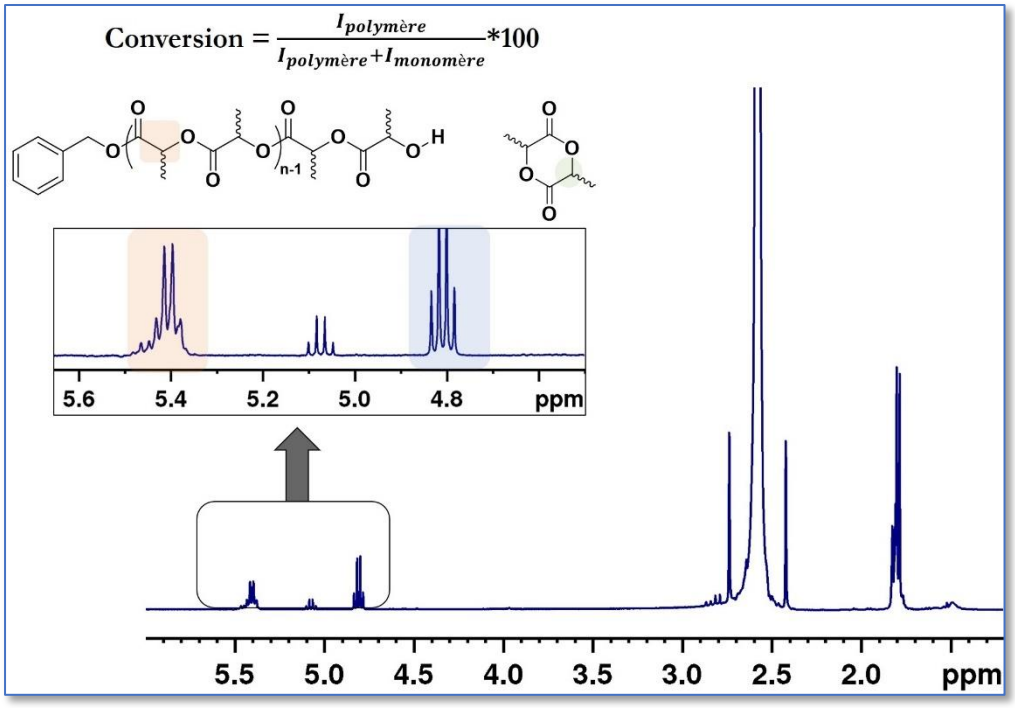


Figure S1. Spectre de RMN ^{1}H du PLA brut produit par le système catalytique P_1-*t*-Bu/ TU1 dans le toluène à température ambiante.

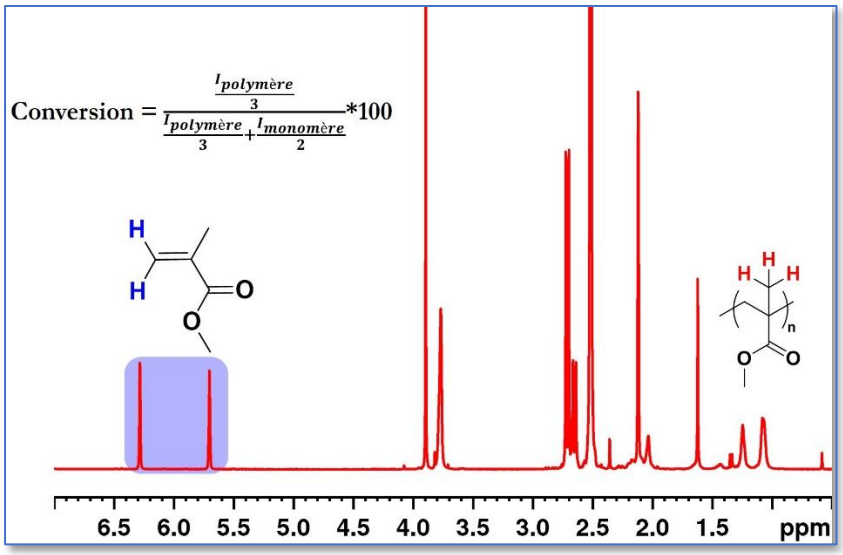


Figure S2. Spectre de RMN ^{1}H du PMMA brut produit par GTP et catalysée par P_4-*t*-Bu dans le toluène à température ambiante.

- **Mécanisme de la polymérisation du *rac*-LA catalysée par P_4-*t*-Bu/ TU1**

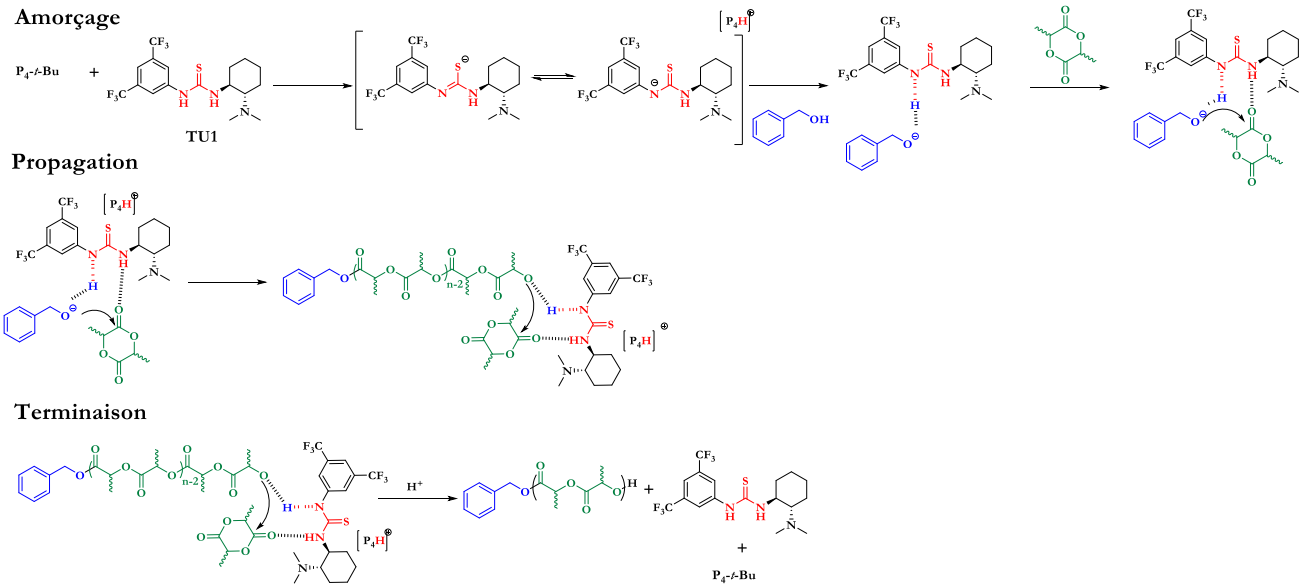


Schéma S1. Mécanisme proposé pour la ROP isosélective du *rac*-LA en utilisant le système organocatalytique binaire (TU1/P_4-t-Bu).

- **Mécanisme de la polymérisation du *rac*-LA catalysée par NHC_{tBu}/ (thio)urée**

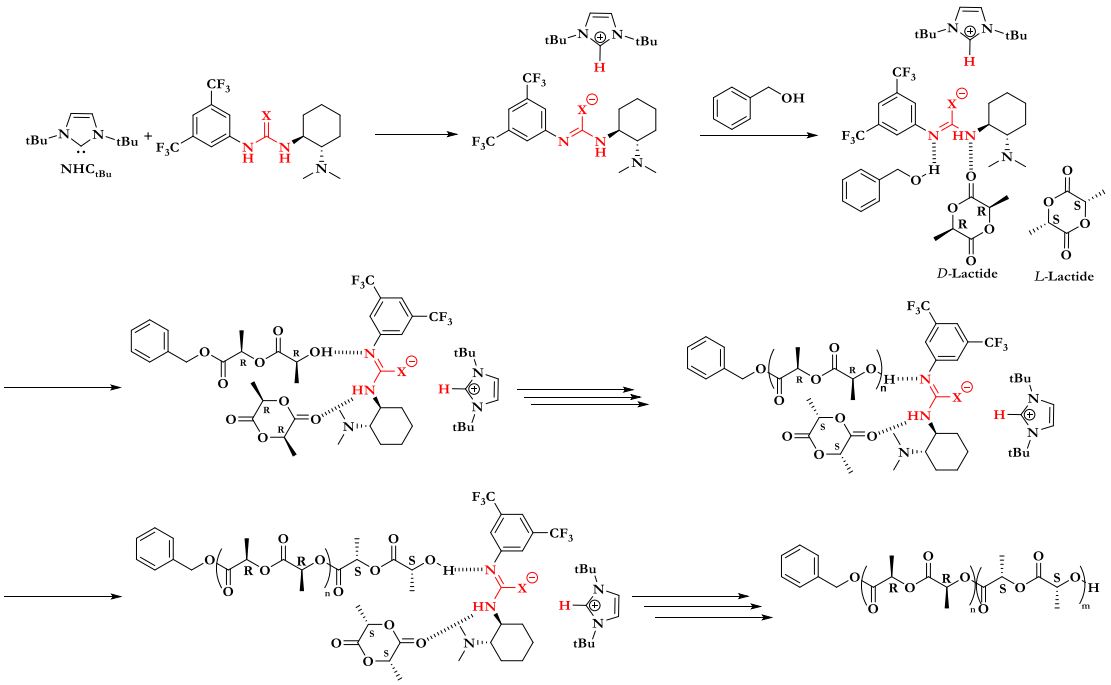


Schéma S2. Mécanisme proposé pour la ROP isosélective du *rac*-LA en utilisant le système organocatalytique binaire ((thio)urée/ NHC_{tBu}).

- **Analyses complémentaires de RMN et DSC des PLAs synthétisés par le système phosphazène/ thiourée**

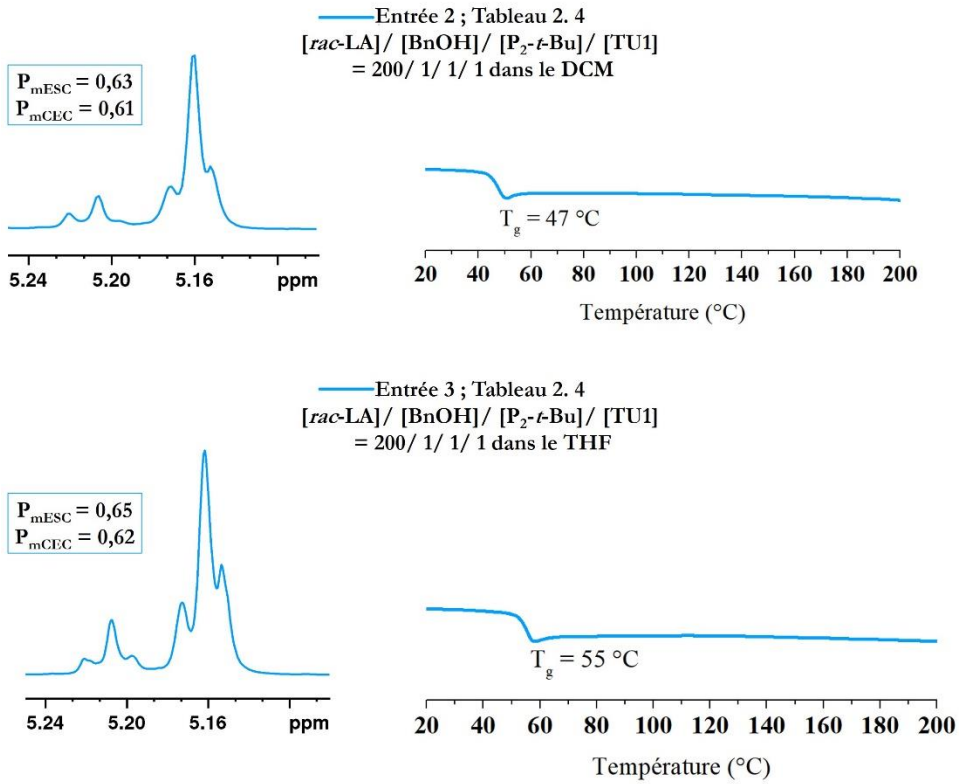


Figure S3. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le **DCM** (**haut**) et dans le **THF** (**bas**).

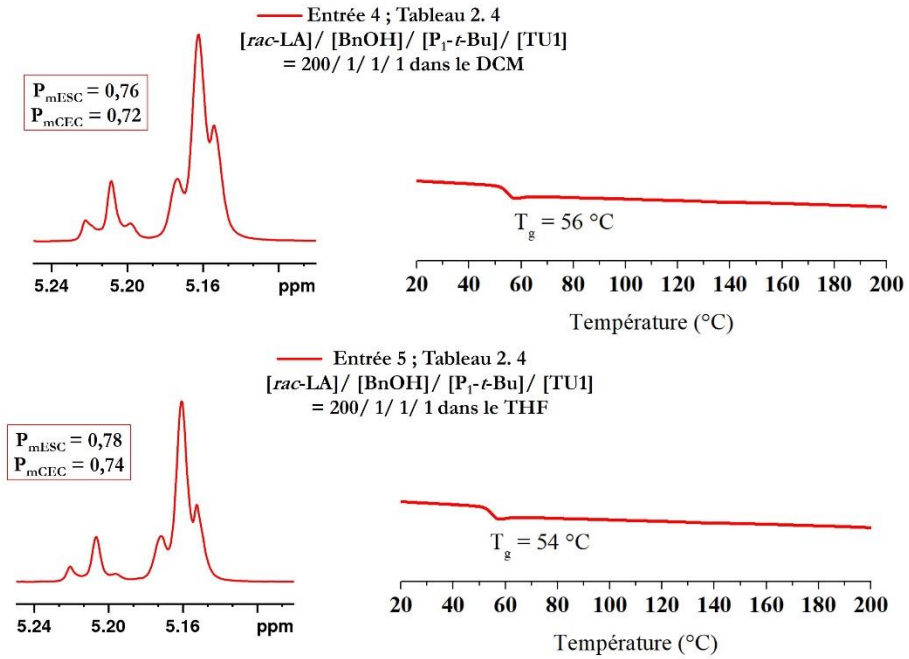


Figure S4. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le **DCM** (en haut) et dans le **THF** (en bas).

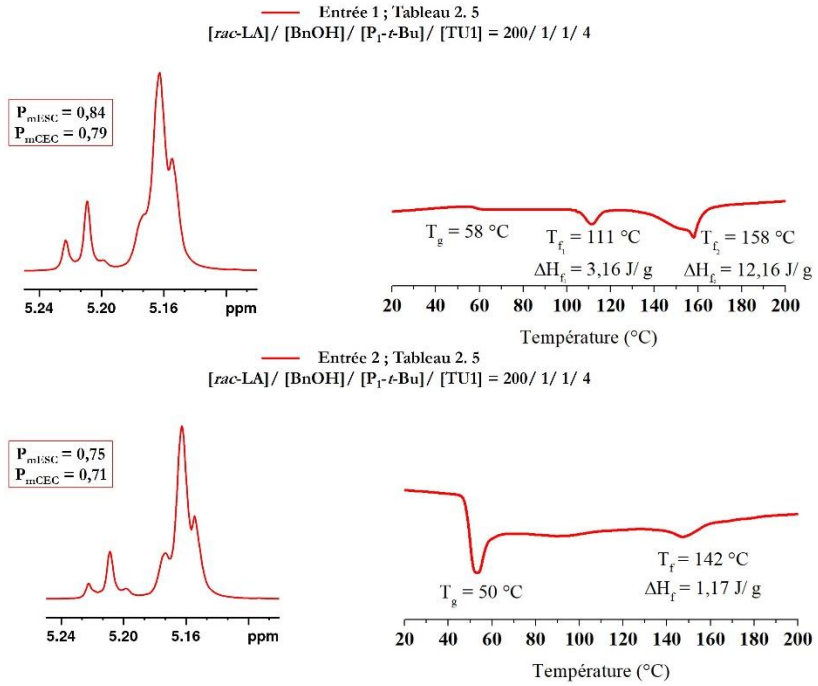


Figure S5. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le toluène à **45 °C** (**haut**) et à **80 °C** (**bas**).

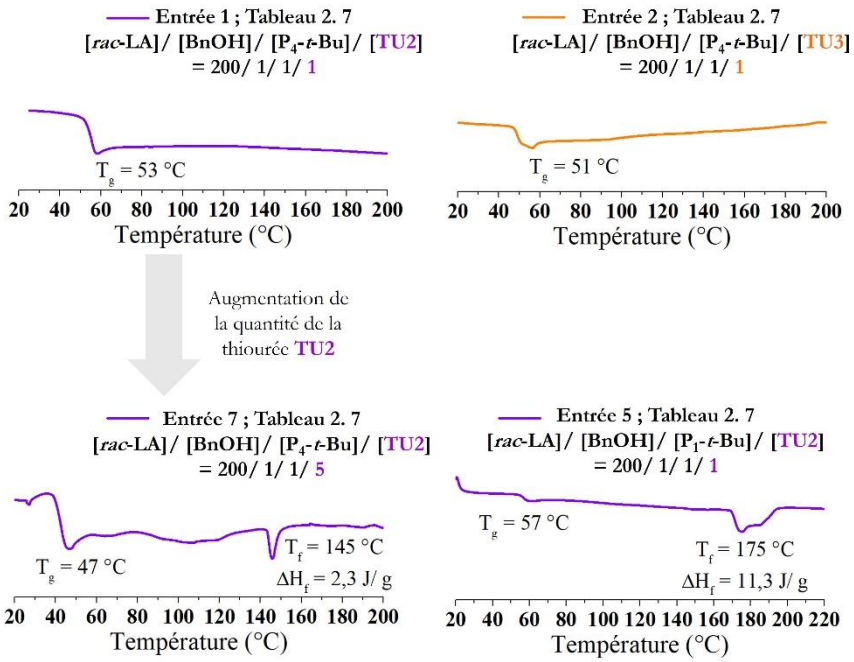


Figure S6. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, P4-*t*-Bu/ TU1 (**à gauche**), P4-*t*-Bu/ TU2 (**en haut à droite**) et thermogramme du PLA produit par [P4-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 5 (en bas). Thermogramme DSC (1er cycle de chuaffage ; 10 °C/min) du PLA obtenu par le système catalytique binaire, [P1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1 (**en bas à droite**)

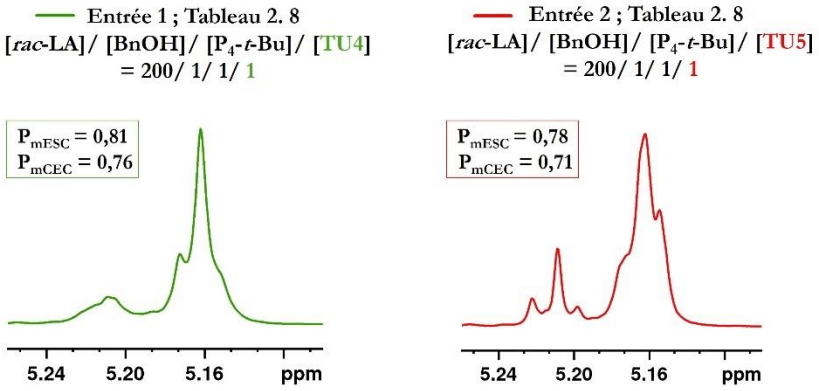


Figure S7. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire P4-*t*-Bu/ TU3 (**en vert, à gauche**) et par le système P4-*t*-Bu/ TU4 (**en rouge, à droite**).

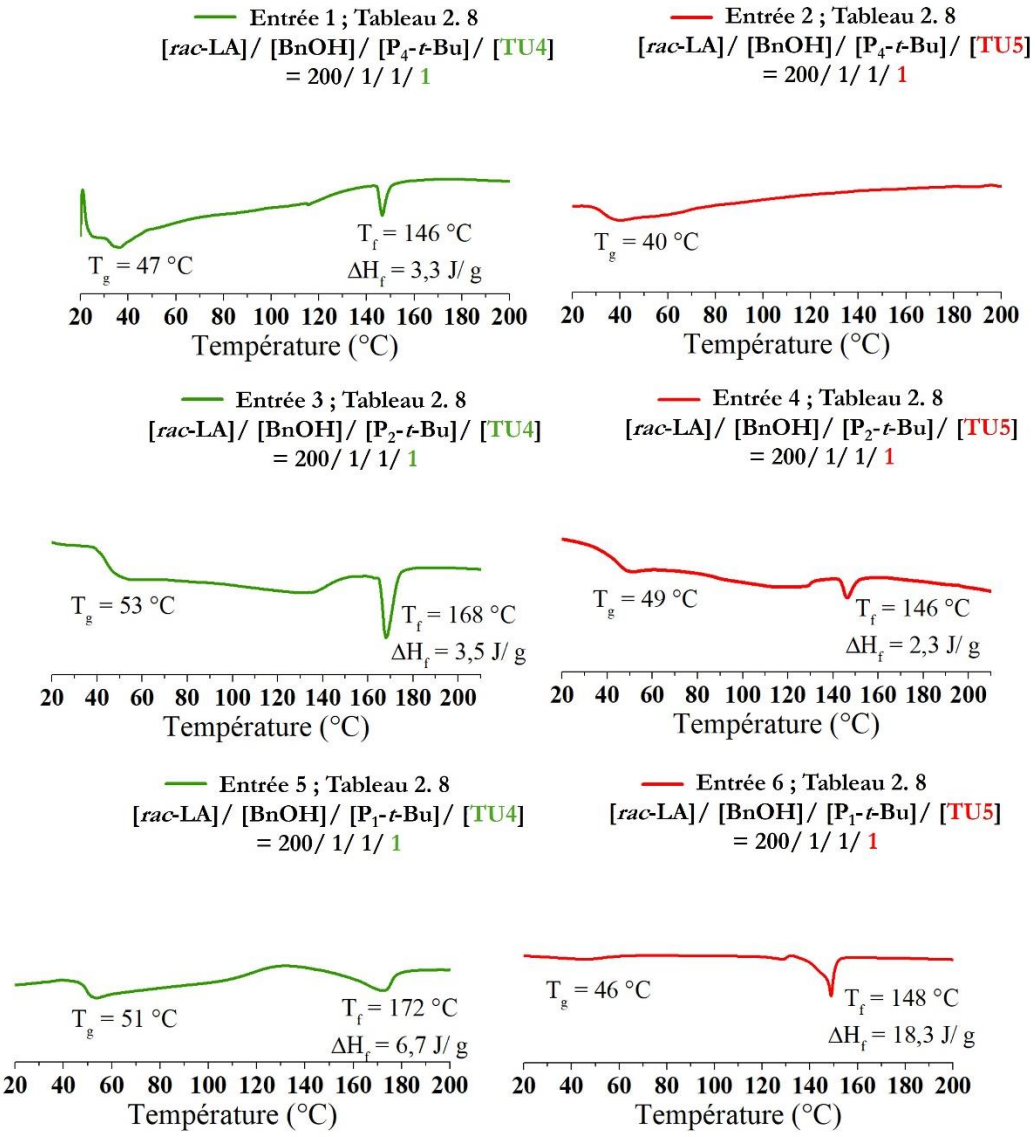


Figure S8. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, phosphazène/ TU4 (**à gauche**) et phosphazène/ TU5 (**droite**).

- **Analyses supplémentaires de RMN et DSC des PLAs synthétisés par le système NHC/ thiourée**

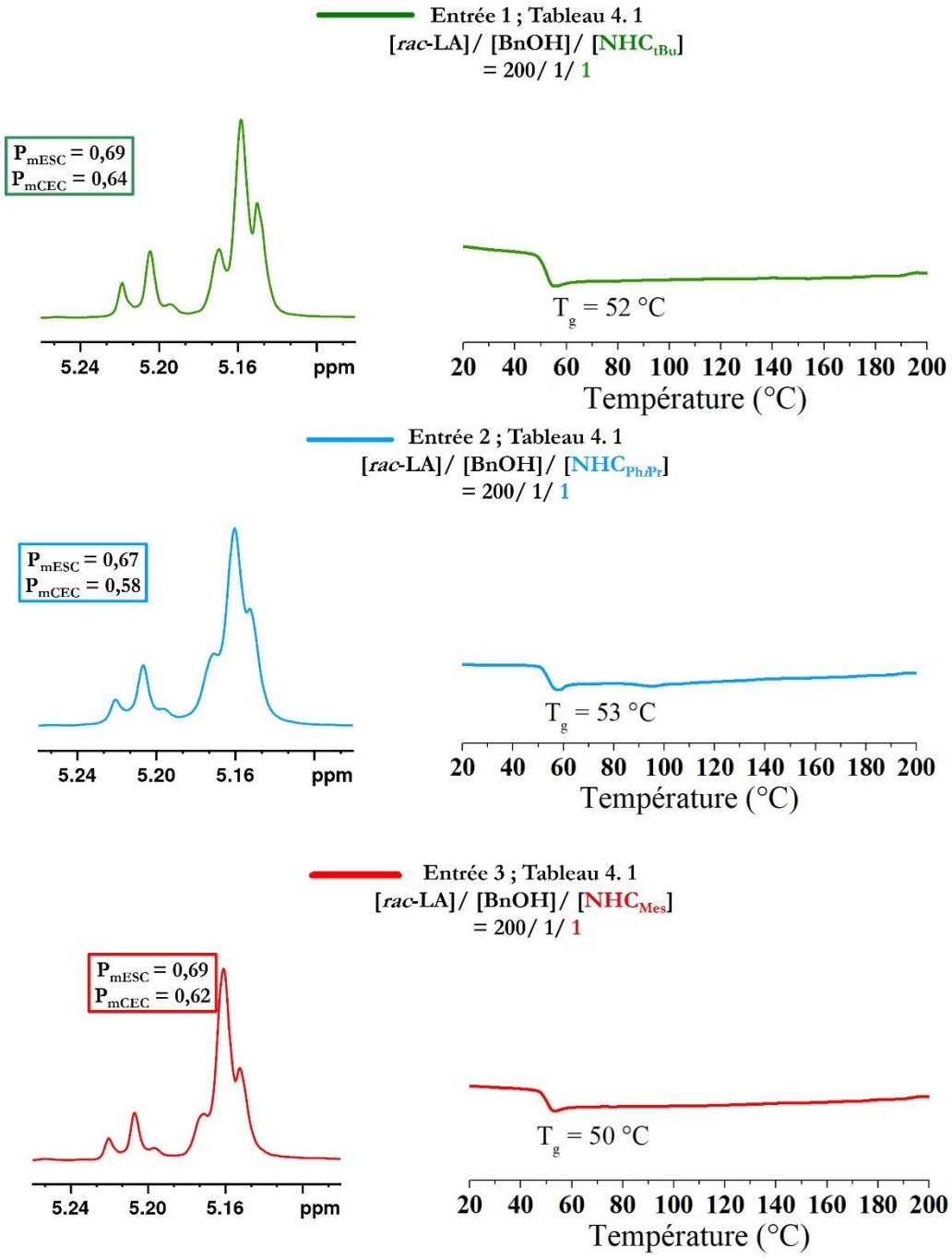


Figure S9. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs catalysés par NHC_{tBu} (**vert**), NHC_{PhiPr} (**bleu**) et NHC_{Mes} (**rouge**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 1**, **entrées 1**, **2** et **3**).

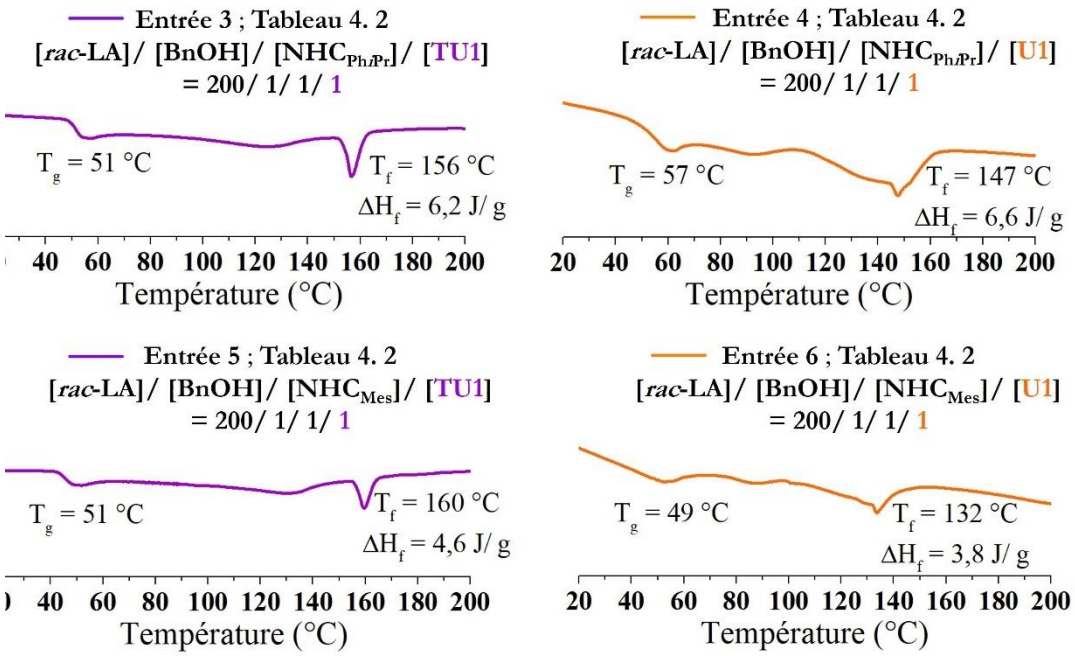


Figure S10. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenu par **NHC$_{Ph,Pr}$ (NHC$_{Mes}$)/ TU1** (**en violet, à gauche**) et **NHC$_{Ph,Pr}$ (NHC$_{Mes}$)/ U1** (**en orange, à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2, entrées 3**, **4**, **5** et **6**).

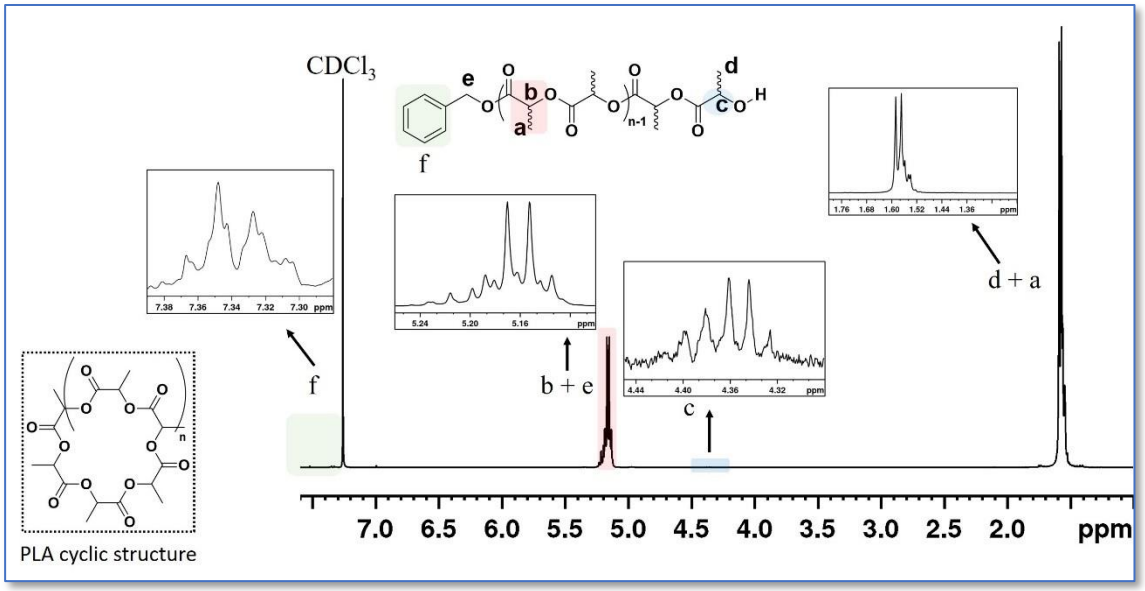


Figure S11. Spectre de RMN ^{1}H d'un PLA catalysé par NHC$_{tBu}$ dans le toluène à température ambiante.

- **Analyses complémentaires de SEC des PMMAs produits par GTP**

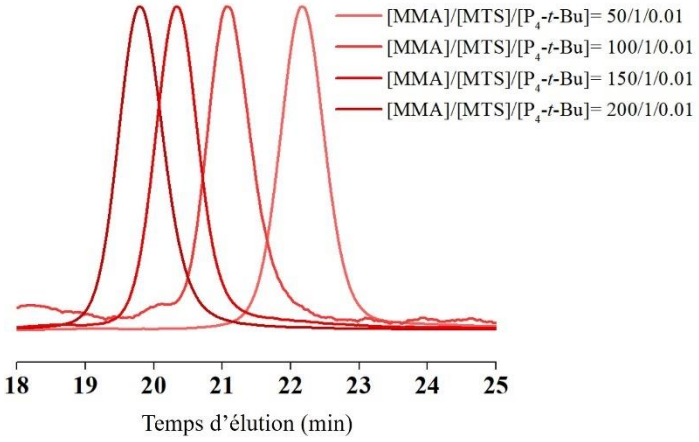


Figure S12. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par P_4-*t*-Bu et amorcés par le MTS.

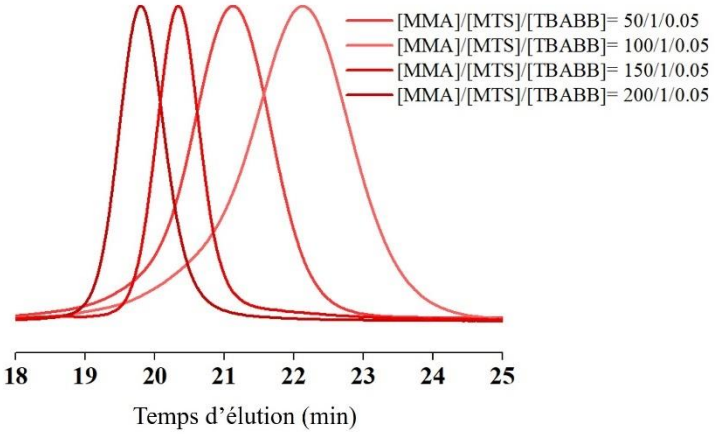


Figure S13. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par TBABB et amorcés par le MTS.

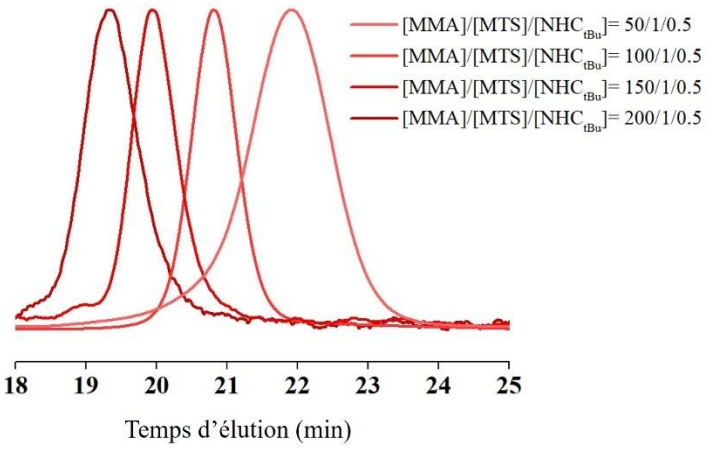


Figure S14. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par NHC_{tBu} et amorcés par le MTS.

Références

[1] D. Becart, Bioinspired Catalysis Using Oligourea Helical Foldamers, HAL Id : Tel-01968021 Docteur de l'université de Bordeaux et de l'université du Pays Basque EHU/ UPV, **2019**.

[2] D. Bécart, V. Diemer, A. Salaün, M. Oiarbide, Y. R. Nelli, B. Kauffmann, L. Fischer, C. Palomo, G. Guichard, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12524–12532.

[3] S. Singha Roy, S. Sarkar, D. Chakraborty, *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 1968–1984.

[4] B. Orhan, M. J.-L. Tschan, A.-L. Wirotius, A. P. Dove, O. Coulembier, D. Taton, *ACS Macro Lett.* **2018**, 1413–1419.

[5] X. Jiang, N. Zhao, Z. Li, *Chinese J. Chem.* **2021**, *39*, 2403–2409.

Liste des abréviations

^{1}H RMN : Résonance magnétique nucléaire du proton
^{13}C RMN : Résonance magnétique nucléaire du carbone
ACEM : Mécanisme dit du bout de chaîne activé (*Active Chain End Mechanism* en anglais)
Ad : Adamantyle
ADN : Acide désoxyribonucléique
AKRP : Polymérisation par résolution cinétique asymétrique (*Asymmetric Kinetic Resolution Polymerization* en anglais)
Al : Aluminium
AMM : Mécanisme dit du monomère activé (*Activated Monomer Mechanism* en anglais)
AROP : Polymérisation par ouverture de cycle par voie anionique
at : Atactique
β-BL: β-butyrolactone
BCP : Copolymères à blocs (*Block CoPolymers* en anglais)
BnOH : Alcool benzylique
Ca : Calcium
CaH_2 : Hydrure de calcium
$CDCl_3$: Chloroforme deutérée
ε-CL: Epsilon caprolactone
CLP : Polymérisation contrôlée/vivante (*Controlled Living Polymerization* en anglais)
CEC : Mécanisme de contrôle de l'extrémité de la chaîne (*Chain-End Control mechanism* en anglais)
$CHCl_3$: Chloroforme
DCM : Dichlorométhane
CO : Cobalt
CO_2 : Dioxyde de carbone
CROP : Polymérisation par ouverture de cycle par voie cationique
CTPB : *Cyclic Trimeric Phosphazene Base*
Đ : Dispersité (indice de polymolécularité)
ΔH_f : Enthalpie de fusion
DBU : 1,8- diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCTB : Trans-2-[3-(4-tert-butylphényl)-2-méthylprop-2-enylidène]malononitrile
DFT : Théorie de la fonctionnelle de la densité (*Density Functional Theory* en anglais)
***D*-LA** : *D*-lactide
DMAP : 4-(diméthylamino)pyridine
$\overline{DPn}$: Degré de polymérisation moyen en nombre
dRI : Détecteur d'indice de réfraction
DSC : Calorimétrie différentielle à balayage (*Differential Scanning Calorimetry* en anglais)

ESC : Mécanisme du contrôle du site de enantiomorphe (*Enantiomorphic Site Control Mehanism* en anglais)
FA : Alcools fluorés
FRP : Polymérisation radicalaire (*Free Radical Polymerization* en anglais)
GA : Glycolide
GTP : Polymérisation par transfert de groupe (*Group Transfer Polymerization* en anglais)
H_2O : Monoxyde de dihydrogène
HF_2 : Ions bifluorures
it : Isotactique
IMes : Bis(2,4,6-triméthylphenyl)imidazol-2-ylidène
IPTU : Iminopohoshporanes
LA : Lactide
***L*-LA**: *L*-lactide
MALDI-ToF : *Matrix-assisted laser desorption/ionization - Time-of-Flight*
MAO : Méthylaluminoxane
***méso*-LA** : *meso* lactide
MeOH : Méthanol
MMA : Méthacrylate de Méthyle (*Methyl MethAcrylate* en anglais)
MTBD : 7-méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
Mg : Magnesium
M_n : Masse molaire moyenne en nombre
MIB : Isobutyrate de méthyle
MTS : 1-méthoxy 2-méthyl 1-triméthylsilyloxypropène
NCA : *N*-carboxyanhydride
NHCs : Carbènes *N*-hétérocycliques
NHC_{Mes} : 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-imidazolidinylidène
NHC_{PhiPr} : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidin-2-ylidène
NHC_{tBu} : 1,3-di-t-butylimidazol-2-ylidène
OROP : Polymérisation par ouverture de cycle organocatalytique
P_1-*t*-Bu : N'-tert-butyl-N,N,N',N',N",N"-hexaméthyl-phosphorimidic triamide
P_2-*t*-Bu : 1-*tert*-Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(diméthylamino)-2λ^5,4λ^5-catenadi(phosphazène)
P_4-*t*-Bu : 1-*tert*-butyl-4,4,4-tris(diméthylamino)-2,2-bis[tris(diméthylamino)-phosphoranylidenamino]-2λ^5,4λ^5-catenadi-(phosphazène)
PAHA : Poly(α-hydroxyacides)
PBL : Polybutyrolactone
PCL : Polycaprolactone
PET : Polyéthylénetéraphatalate
PGA : Polyglycolide
P_m : Probabilité de former un mésoodyad
pK_a : Indication de la « constante d'acidité » à l'échelle logarithmique

PLA : Polylactide
PLGA : Poly(lactide-*co*-glycolide)
PMMA : Polyméthacrylate de méthyle
PP : Polypropylène
PS : Polystyrène
PU : Polyuréthane
PVL : Polyvalérolactone
***rac*-LA** : Lactide racémique
RMN : Résonance magnétique nucléaire
ROP : Polymérisation par ouverture de cycle (*Ring-Opening-Polymerization* en anglais)
SEC : Chromatographie d'exclusion stérique (*Size Exclusion Chromatography* en anglais)
SKA : Acétal cétène silylé
SQA : Squaramide
st : Syndiotactique
TA : Température ambiante
TBD : 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène
TBA : Tértrabutylammonium
TBABB : Bibenzoate de tétra-n-butylammonium
TBOH : Hydroxyde de tétra-n-butylamonium
T_f : Température de fusion
T_g : Température de transition vitreuse (*Glass Transition Temperature* en anlgais)
THF : Tétrahydrofurane
TMC : Carbonate de triméthylène
TPE : Élastomères thermoplastiques
TU : Thiourée
UV : Ultraviolet
δ-VL : δ-Valérolactone
Zn : Zinc
$Zn(Lact)_2$: Lactide de Zinc(II)
Zr : Zirconium
ZROP : Polymérisation par ouverture de cycle zwitterionique

Liste des Figures

Figure 1. 1. Polymères isotactiques, atactiques et syndiotactiques dérivés d'un monomère vinylique monosubstitué de forme générale, C_2H=CHR.....14

Figure 1. 2. Propriétés thermiques de polymères industriels courants en fonction de leur tacticité. (T_g = température de transition vitreuse, T_f = température de fusion).[21] 16

Figure 1. 3. Différentes propriétés physiques des polylactides en fonction de leur tacticité.[43] ...18

Figure 1. 4. Structure de l'octanoate d'étain(II), de l'isopropoxyde d'aluminium(III) et du lactate de zinc(II) utilisés pour la ROP des polyseters aliphatiques.....22

Figure 1. 5. Exemples de catalyseurs unimoléculaires pour la polymérisation par ouverture de cycle.....28

Figure 1. 6. Exemples de catalyseurs donneurs de liaison hydrogène utilisés en polymérisation par ouverture de cycle. 29

Figure 1. 7. Structures de (thio)urée-amine, TBD et thioimidate pour la ROP du lactide ; Les (thio)imidates sont générés *in situ* par déprotonation de la thiourée neutre avec des alcoolates de sodium, de potassium ou d'imidazolium (**en haut**).[99] Diagramme illustrant l'activité catalytique du système (thio)urée + base (**en bas**), adapté de la référence [101].....30

Figure 1. 8. Cycle de vie du polylactide (PLA).....32

Figure 1. 9. Stéréoisomères du lactide.....32

Figure 1. 10. Structure des chaînes du PLA stéréocomplexe obtenue à partir du poly(*L*-lactide) et du poly(*D*-lactide). 33

Figure 1. 11. Schématisation illustrant les déplacements chimiques (en ppm) des tétrades du PLA obtenus à partir du *rac*-lactide dans (**A**) RMN ^{1}H découplée homonucléaire du PLA ; (**B**) RMN ^{13}C du PLA.[43] 36

Figure 1. 12. Schématisation des deux mécanismes proposés pour la polymérisation stéréocsélective du *rac*-LA : (**A**) le mécanisme de contrôle du site énantiomorphe (*Enantiomorphic Site Control mechanism* (ESC)) et (**B**) le mécanisme de contrôle de l'extrémité de la chaîne (*Chain End Control mechanism* (CEC)). 38

Figure 1. 13. Schématisation du mécanisme proposé pour la haute hétérosélectivité induite par les ligands 2a et 2b. Les deux énantiomères du ligand salan sont représentés schématiquement comme des environnements chiraux opposés ; schéma adapté de la référence [140]. 41

Figure 1. 14. Ligands développés pour la complexation de l'aluminium pour les réactions ROPs stéréosélecitve du *rac*-LA.....42

Figure 1. 15. (**A**) Ligands chiraux développés pour la complexation du zinc et (**B**) pour la complexation du magnésium pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. 47

Figure 1. 16. Ligands développés pour la complexation de fer pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....49

Figure 1. 17. Ligands développés pour la complexation de métaux de terre-rare. 50

Figure 1. 18. Ligands développés pour la complexation de métaux du groupe 4.....52

Figure 1. 19. Ligands développés pour la complexation du cuivre.....53

Figure 1. 20. Catalyseurs à base d'acide aminés pour la ROP du *rac*-lactide.[178] 55
Figure 1. 21. Exemples d'acides phosphoriques utilisés et mécanisme proposé pour la polymerisation stéréosélective du *rac*-LA par **(*R*)-1a**.[183] 56
Figure 1. 22. Exemple de carbènes N-hétérocycliques (NHCs) employé dans la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA.[185] 58
Figure 1. 23. Exemples de bases phosphazènes employés dans la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA.[186,187].....61
Figure 1. 24. Exemples de catalyseurs bifonctionnels iminophoshphoranes pour la ROP du *rac-LA* et des esters cycliques.[90].....62
Figure 1. 25. Exemples de thiourées bifonctionnelles de la cupreidine, de la β-isocupréidine et de la binaphtyle pour la ROP du *rac*-LA.[192].....63
Figure 1. 26. Exemples de catalyseurs chiraux et achiraux U, TU-iminophosphoranes pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[196] 65
Figure 1. 27. Exemples de rotaxanes utilisés en tant que catalyseurs pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. [197].....66
Figure 1. 28. Résumé des catalyseurs organiques employés pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA. 72
Figure 2. 1. Catalyseurs organiques utilisés dans la littérature pour la méthode ROP stéréosélective du *rac*-LA. 84
Figure 2. 2. Exemples d'organocatalyse fondée sur l'établissement de liaisons hydrogène pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.[30,31].....85
Figure 2. 3. Thiourées chirales et bases phosphazènes utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....86
Figure 2. 4. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par le système binaire TU1/ base phosphazène. 87
Figure 2. 5. La première base phosphazène rapportée, MeP_1 et les bases phosphazènes ramifiées, linéaires et cycliques utilisées dans la synthèse des polymères. Les valeurs de pKa dans l'acétonitrile (MeCN) sont indiquées entre parenthèses. 88
Figure 2. 6. Chromatogrammes (détecteur RI) des PLAs préparés et catalysés par la P_4-*t*-Bu (**vert**), la P_2-*t*-Bu (**bleu**) et la P_1-*t*-Bu (**rouge**). 91
Figure 2. 7. Exemples de spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplée homonucléaire de la région méthine d'un PLA atactique (**gauche**) et un PLA complètement isotactique (**droite**).[56] ...92
Figure 2. 8. Spectres de RMN ^{13}C quantitatifs déconvolués (400 MHz, $CDCl_3$) d'un PLA atactique (**à gauche**) et un PLA parfaitement isotactique (**à droite**).[56] 93
Figure 2. 9. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplée homonucléaire de la région des protons méthine et thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs catalysés par P_4-*t*-Bu (**en vert**), P_2-*t*-Bu (**en bleu**) et P_1-*t*-Bu (**en rouge**) dans le toluène à température ambiante. 94
Figure 2. 10. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) du PLA pur préparé avec TU1/ P_1-*t*-Bu à 25 °C. 97
Figure 2. 11. Chromatogrammes des PLAs à différentes conversions préparés avec le système catalytique **P_2-*t*-Bu/TU1** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en

fonction de la conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/TU1** (**à droite**) ; **Tableau 2. 3**, **entrée 4**.....99

Figure 2. 12. Chromatogrammes des PLAs à différentes conversions préparés avec le système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en fonction de la conversion pour la polymérisation du rac-lactide en présence du **P_1-t Bu/ TU1** (**à droite**) ; **Tableau 2. 3**, **entrée 8**.....99

Figure 2. 13. Spectres de masse MALDI-TOF (**A**) d'un PLA préparé avec le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU1** et (**B**) d'un PLA PLA préparé avec le système catalytique **P_1-*t*-Bu/ TU1** à température ambiante dans le toluène ; l'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.....101

Figure 2. 14. Mécanismes d'activation plausibles selon la nature de la base phosphazène : mécanisme associatif **à droite** en présence de la base phosphazène la plus faible (**P_1-*t*-Bu**) et mécanisme ionique **à gauche** en présence de la base phosphazène la plus forte (**P_2-*t*-Bu**).....102

Figure 2. 15. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine (**haut**) et spectres RMN ^{13}C quantitatifs (**bas**) des PLAs catalysés par le système binaire **P_4-*t*-Bu/ TU1** (**vert**), **P_2-*t*-Bu/ TU1** (**bleu**) et **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**rouge**) dans le toluène à température ambiante.....103

Figure 2. 16. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par (**A**) le système binaire [**P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1** (**gauche** ; **Tableau 2. 3**, **entrée 4**) et [**P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**droite** ; **Tableau 2. 3**, **entrée 7**) et par (**B**) le système binaire [**P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1** (**gauche** ; **Tableau 2. 3**, **entrée 8**) et [**P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**droite** ; **Tableau 2. 3**, **entrée 11**) dans le toluène à température ambiante.....103

Figure 2. 17. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus avec le système catalytique binaire, **P_4-*t*-Bu/ TU1** (**en vert ; Tableau 3, entrée 1**), **P_2-*t*-Bu/ TU1** (**en bleu ; Tableau 2. 3, entrée 4**), **P_1-*t*-Bu/ TU1** (**en rouge ; Tableau 2. 3, entrée 8**) et [**P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**en bas à droite ; Tableau 2. 3, entrée 7**) dans le toluène à température ambiante. 105

Figure 2. 18. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, [**P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** (**à gauche ; Tableau 2. 3, entrée 11**) et [**P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4** après recuit (**droite**).....106

Figure 2. 19. Spectres de RMN ^{1}H des réactions équimolaires entre la thiourée de Takemoto, P_2-*t*-Bu et P_1-*t*-Bu réalisées dans le toluène-d_8 sec à température ambiante.....109

Figure 2. 20. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/P_2-*t*-Bu, BnOH/P_2-*t*-Bu/TU1 et BnOH/P_1-*t* Bu/TU1. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d_8 sec à température ambiante.....110

Figure 2. 21. Structure plausible de l'alcool benzylique déprotoné par P_2-*t*-Bu.....110

Figure 2. 22. Évolution de $\ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par le système [(**TU1**]/ [**P_1-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur. Le point de décélération est mis en évidence par un cercle noir.....112

Figure 2. 23. Systèmes catalytiques binaires, constitués de base phosphazène/ TU1, décrits dans ce chapitre pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....113

Figure 2. 24. Thiourées chirales et bases phosphazènes utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....115

Figure 2. 25. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine (**à gauche**) et thermogramsme DSC (**à droite**) du PLA catalysé par (**A**) la thiourée **TU2** et (**B**) la thiourée **TU3**.....117

Figure 2. 26. Chromatogrammes d'un échantillon PLA brut à différentes conversions préparé par le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU2** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité avec le pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/ TU1** (**à droite**).....119

Figure 2. 27. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du (**A**) système catalytique **P_2-*t*-Bu/ TU2** et du (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU3** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications. 120

Figure 2. 28. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine du PLA catalysé par le système binaire phosphazène/ TU2 **en violet** (TU3 **en orange** ; **Tableau 2. 7, entrées 1-5**).....121

Figure 2. 29. Spectres RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région des protons méthine des PLAs catalysés par le système binaire [**P_4-*t*-Bu**] ou [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU2**] = 1/ **5** (**en violet**) et par le système [**P_4-*t*-Bu**] ou [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU3**] = 1/ **5** (**en orange**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 2. 7**, **entrées 7-10**).....122

Figure 2. 30. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par les systèmes catalytiques binaires, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ 1, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU2**] (**en haut**) et thermogrammes DSC des PLAs produit par [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ **5**, [P_4-*t*-Bu]/ [**TU1**] = 1/ **5** (**en bas**) ; **Tableau 2. 7**, **entrées 3**, **4**, **8** et **10**. 124

Figure 2. 31. États de transitions plausibles lors de le l'utilisation du couple **P_1-*t*-Bu/ TU2** (**à gauche**) et **P_2-*t*-Bu/ TU2** (**à droite**).....125

Figure 2. 32. Superposition de spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires (a) de BnOH, BnOH/ P_4-*t*-Bu/ **TU2**, BnOH/ P_2-*t*-Bu/ **TU2** et BnOH/ P_1-*t* Bu/ **TU2** et (b) de BnOH, BnOH/ P_4-*t*-Bu/ **TU3**, BnOH/ P_2-*t*-Bu/ **TU3** et BnOH/ P_1-*t* Bu/ **TU3** réalisées dans le toluène-d_8 sec à température ambiante. R = 3,5-bis(trifluromethyl)benzyl.....126

Figure 2. 33. Evolution de $ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysé par [(**TU2**]/ [**P_2-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur. 127

Figure 2. 34. Récapitulatif de l'effet du groupement amine tertaire porté par les thiourées chirales étudiés ici sur la vitesse de la polymérisation et le stéréocontrôle. 128

Figure 2. 35. Thiourées chirales et bases phosphazènes utilisées pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....129

Figure 2. 36. Catalyseurs à base de bis- et de tri-(thio)urées étudiés par Kiesewetter *et al.* pour la ROP du lactide.[77,78] 130

Figure 2. 37. Chromatogrammes d'un échantillon PLA brut à différentes conversions, préparé par le système (**A**) **P_2-*t*-Bu/ TU4** (**en haut à gauche**) et (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU5** (**en bas à gauche**).

Evolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité avec le pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du (**A**) **P_2-t Bu/ TU4** (**en haut à droite**) et (**B**) **P_2-*t*-Bu/ TU5** (**en bas à droite**).....131

Figure 2. 38. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région des protons méthine des PLAs catalysés par le système binaire (**A**) **P_2-*t*-Bu** (ou **P_1-*t*-Bu**)/ **TU4** (**en vert**, **à gauche**) et par le système (**B**) **P_2-*t*-Bu** (**P_1-*t*-Bu**)/ **TU5** (**en rouge**, **à droite**) ; **Tableau 2. 8**, **entrées 3-6**.....132

Figure 2. 39. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région des protons méthine (**à gauche**) et thermogramme DSC (**à droite**) du PLA catalysé par le système (**A**) [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU4**] = 1/ 3 et par le système (**B**) [**P_2-*t*-Bu**]/ [**TU5**] = 1/ 3.....134

Figure 2. 40. Mécanismes d'activation plausibles selon la nature de la base phosphazène ; résumé de l'effet de la nature de la thiourée utilisée sur la cinétique et le stéréocontrôle de la polymérisation du *rac*-LA…….....…..135

Figure 3. 1. Exemples de (thio)urées chirales utilisées pour des synthèses asymétriques. 142

Figure 3. 2. Exemples de catalyseurs monofonctionnels bimoléculaires constitués de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène pour la ROP du lactide.[16,17].....143

Figure 3. 3. Structures chimiques des catalyseurs à base d'amino-(thio)urée et leurs valeurs pKa.[26] 146

Figure 3. 4. Urées chirales et phosphazènes utilisées dans ce travail de thèse pour la ROP du *rac*-LA.....147

Figure 3. 5. Spectre de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) du PLA pur préparé avec **U1**/ **P_2-*t*-Bu** à 25 °C dans le toluène. 149

Figure 3. 6. Activité catalytique de la thiourée et l'urée en présence d'une base forte **P_2-*t*-Bu (à gauche**) et d'une base faible **P_1-*t*-Bu** (**à droite**) pour la ROP du *rac*-LA.....150

Figure 3. 7. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du système catalytique **P_2-*t*-Bu/ U1** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.....151

Figure 3. 8. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine et spectres RMN ^{13}C quantitatifs des PLAs catalysés par le système binaire **P_4-*t*-Bu/ U1** (**en vert**) et **P_2-*t*-Bu/ U1** dans le toluène à température ambiante (**Tableau 3. 1**, **entrées 1**, **3**, **4** et **6**)..152

Figure 3. 9. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus à partir des paires organocatalytiques, [**P_4-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 1, [**P_2-*t*-Bu**]/ [**U1**] (**en haut**) et thermogrammes DSC des PLAs produit par [**P_4-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 3, [**P_2-*t*-Bu**]/ [**U1**] = 1/ 3 (**en bas**).....154

Figure 3. 10. Supersposition de spectres RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de **BnOH**, **BnOH**/ **P_4-*t*-Bu**/ **U1** et **BnOH**/ **P_2-*t*-Bu**/ **U1** dans le toluène-d_8 sec à température ambiante. 155

Figure 3. 11. Foldamère d'oligourée et son réseau de liaisons hydrogène.[27].....156

Figure 3. 12. Structures des catalyseurs à base d'urées avec différentes longueurs de chaînes tels que synthétisés dans l'équipe Guichard au CBMN.....157

Figure 3. 13. Chromatogrammes d'échantillons PLA brut à différentes conversions préparés par le système catalytique **P_2-*t*-Bu/ U2** (**à gauche**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité

avec la conversion du monomère pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **P_2-*t* Bu/ U2** (**à droite**).....160

Figure 3. 14. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé à partir du système catalytique **P_2-*t*-Bu/** U2 à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications.....161

Figure 3. 15. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire **P_4-*t*-Bu/ U3** (**en vert**, **à gauche**) et par le système **P_2-*t*-Bu/ U3** (**en bleue**, **à droite**). 162

Figure 3. 16. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus avec le système catalytique binaire, **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U2** (**en orange**), **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U3** (**en vert**) et **P_4-*t*-Bu** (ou **P_2-*t*-Bu**)/ **U4** (**en violet**) dans le toluène à température ambiante ; **Tableau 3. 2**, **entrées 1-6**.....163

Figure 3. 17. Evolution de $ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par [**U2**]/ [**P_2-*t*-Bu**] = 1/ 1 dans le toluène-d_8 à température ambiante en présence de BnOH comme amorceur, le point de décélération est mis en évidence par un cercle noir. 164

Figure 3. 18. Récapitulatif des systèmes catalytiques bi-composants à base d'urée chirales et de bases phosphazènes étudiés dans ce chapitre pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....166

Figure 4. 1. Formation d'un stéréocomplexe à partir de mélanges équimolaires de PLLA et de PDLA ; inspiré de la référence [29].....173

Figure 4. 2. Carbènes *N*-hétérocycles représentatives utilisés dans les réactions de polymérisation et propriétés électroniques des *N*-hétérocycles carbènes.....175

Figure 4. 3. Exemples de NHCs utilisés en tant que catalyseurs organiques ou bien comme ligands de métaux de transition pour la ROP stéréosélective du *rac*-lactide.....177

Figure 4. 4. NHCs et (thio)urée constituant le système catalytique étudié ici pour la ROP stéréosélective du *rac*-lactide. Les valeurs de pKa ont été obtenues à partir des références [62,87–89] ; **n.d** = non déterminé. 178

Figure 4. 5. Chromatogrammes des PLAs obtenus à différentes conversions et préparées avec le système catalytique **NHC_{tBu}/ TU1** (**en haut à gauche** ; **Tableau 4. 2**, **entrée 1**) et par le système **NHC_{tBu}/ U1** (**en bas à gauche** ; **Tableau 4. 2**, **entrée 2**). Évolution de la masse molaire (M_n) et de la dispersité en fonction du pourcentage de conversion pour la polymérisation du *rac*-lactide en présence du **NHC_{tBu}/ TU1** (**en haut à droite** ; **Tableau 4. 2**, **entrée 1**) et du **NHC_{tBu}/ U1** (**en bas à droite** ; **Tableau 4. 2**, **entrée 2**). 183

Figure 4. 6. Spectre de masse MALDI-ToF d'un PLA préparé avec le système catalytique (**A**) **NHC_{tBu}/ TU1** et (**B**) **NHC_{tBu}/ U1** à température ambiante dans le toluène. L'unité répétitive de 72 Da (égale à la moitié de l'unité répétitive du lactide (144 Da)) suggère la présence de réactions de transestérifications. 184

Figure 4. 7. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système organocatalytique binaire (**A**) [**NHC_{tBu}]/ [TU1]** et (**B**) [**NHC_{tBu}]/ [U1]** (**à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 1**, **2**, **7** et **8**).....185

Figure 4. 8. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire [**NHC$_{PhiPr}$** ou **NHC$_{Mes}$**]/ [**TU1**] (**à gauche**) et [**NHC$_{PhiPr}$** ou **NHC$_{Mes}$**]/ [**U1**] (**à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 3**-**6**). 186

Figure 4. 9. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenu par **NHC$_{tBu}$**/ **TU1** (**en violet, en haut**) et **NHC$_{tBu}$**/ **U1** (**en orange, en bas**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 1**, **2**, **7** et **8**). 187

Figure 4. 10. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [NHC$_{tBu}$]/ [TU1] = 1/ 3 dans le toluène à **45 °C** et **80 °C** (**en haut**) et en masse à **125 °C** et **160 °C** (**en bas**) (**Tableau 4. 2**, **entrées 9**, **10**, **11** et **12**). 189

Figure 4. 11. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/ **NHC$_{tBu}$**/ **TU1**, BnOH/ **NHC$_{Mes}$**/ **TU1** et BnOH/ **NHC$_{PhiPr}$**/ **TU1**. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d_8 sec à température ambiante ; R = 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl. 191

Figure 4. 12. Comparaison des deux systèmes catalytiques constitué d'une base (NHC ou phosphazène) et une thiourée chirale.....191

Figure 4. 13. Spectres de RMN ^{1}H obtenus à partir de quantités équimolaires de BnOH, BnOH/ **NHC$_{tBu}$**/ **U1**, BnOH/ **NHC$_{Mes}$**/ **U1** et BnOH/ **NHC$_{PhiPr}$**/ **U1**. RMN ^{1}H réalisées dans du toluène-d_8 sec à température ambiante ; R = 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl.....192

Figure 4. 14. Évolution de ln($[M]_0$/[M]) en fonction du temps pour la ROP du *rac*-LA, catalysée par le système [**TU1**]/ [**NHC$_{tBu}$**] = 1/ 1 (**en violet**, **à gauche)** et par le système [**U1**]/ [**NHC$_{tBu}$**] = 1/ 1 (**en orange**, **à droite)** dans le toluène-d_8 à température ambiante, en présence de BnOH comme amorceur.....193

Figure 4. 15. Systèmes catalytiques binaires, constitués de NHC/ (thio)urée, décrits dans ce chapitre pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA.....195

Figure 5. 1. Divers ligands utilisés pour la polymérisation anionique contrôlée de (méth)acrylates d'alkyle. 203

Figure 5. 2. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la polymérisation du MMA catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu et amorcée par (**A**) alcool bénzylique (BnOH) et (**B**) diméthyl malonate (**entrées 3**, **5**, **8** et **10** du **Tableau 5. 1**). 207

Figure 5. 3. Analogie de structure entre l'amorceur utilisé en GTP et l'énolate lithié d'une polymérisation anionique du MMA.[1].....208

Figure 5. 4. Exemples de catalyseurs organiques utilisés pour la polymérisation par transfert de groupe (GTP). 209

Figure 5. 5. Les différentes stratégies de synthèse des copolymères à blocs (CLP :.....212

Figure 5. 6. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la GTP catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu, **entrées 2-5** du **Tableau 5. 2**. 221

Figure 5. 7. Chromatogrammes obtenus par SEC pour la ROP du *rac*-LA amorcée par le MTS et catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu, **entrées 1-4** du **Tableau 5. 2**. 224

Figure 5. 8. RMN ^{1}H du PLA obtenu par amorçage à l'aide du MTS et catalysé par la base phosphazène P_4-*t*-Bu (**Tableau 5. 3**, **entrée 2**).....225

Figure 5. 9. Chromatogrammes des copolymères PMMA-*b*-PLA, homopolymère (**en rouge**) et diblocs (**en vert**), (**Tableau 5. 4**).....228

Figure 5. 10. Spectre de RMN ^{1}H du copolymère PMMA-*b*-PLA obtenu par amorçage à l'aide du MTS et catalysé par la base phosphazène P_4-*t*-Bu ; **Tableau 5. 4**, **entrée 2**.....229

Figure 5. 11. Thermogrammes du copolymère PMMA-*b*-PLA obtenu à température ambiante (**à gauche**) et à 0 °C (**à droite**). 230

Figure 5. 12. Spectre de RMN ^{1}H du copolymère PMMA-*b*-PLA dans le $CDCl_3$; **en vert** élargissement de la zone méthine du bloc PLA après découplage homonucléaire ; **en rouge** élargissement de la zone méthyles latéraux du bloc PMMA. 231

Figure S1. Spectre de RMN ^{1}H du PLA brut produit par le système catalytique P_1-*t*-Bu/ TU1 dans le toluène à température ambiante.....247

Figure S2. Spectre de RMN ^{1}H du PMMA brut produit par GTP et catalysée par P_4-*t*-Bu dans le toluène à température ambiante.....247

Figure S3. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le **DCM** (**haut**) et dans le **THF** (**bas**).....249

Figure S4. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le **DCM** (en haut) et dans le **THF** (en bas).....250

Figure S5. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et thermogrammes DSC des PLAs catalysés par le système binaire [P_2-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 4 dans le toluène à **45 °C** (**haut**) et à **80 °C** (**bas**). 250

Figure S6. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, P_4-*t*-Bu/ TU1 (**à gauche**), P_4-*t*-Bu/ TU2 (**en haut à droite**) et thermogramme du PLA produit par [P_4-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 5 (en bas). Thermogramme DSC (1er cycle de chuaffage ; 10 °C/min) du PLA obtenu par le système catalytique binaire, [P_1-*t*-Bu]/ [TU1] = 1/ 1 (**en bas à droite**) 251

Figure S7. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs catalysés par le système binaire P_4-*t*-Bu/ TU3 (**en vert, à gauche**) et par le système P_4-*t*-Bu/ TU4 (**en rouge, à droite**). 251

Figure S8. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenus par le système catalytique binaire, phosphazène/ TU4 (**à gauche**) et phosphazène/ TU5 (**droite**).....252

Figure S9. Spectres de RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCL_3$) découplée homonucléaire de la région méthine des PLAs et Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs catalysés par NHC_{tBu} (**vert**), NHC_{PhiPr} (**bleu**) et NHC_{Mes} (**rouge**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 1**, **entrées 1**, **2** et **3**).....253

Figure S10. Thermogrammes DSC (1er cycle de chauffage ; 10 °C/min) des PLAs obtenu par **NHC_{PhiPr}** (**NHC_{Mes}**)/ **TU1** (**en violet, à gauche**) et **NHC_{PhiPr} (NHC_{Mes})/ U1** (**en orange, à droite**) dans le toluène à température ambiante (**Tableau 4. 2**, **entrées 3**, **4**, **5** et **6**).....254

Figure S11. Spectre de RMN ^{1}H d'un PLA catalysé par NHC_{tBu} dans le toluène à température ambiante……..254

Figure S12. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par P_4-*t*-Bu et amorcés par le MTS.....255
Figure S13. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par TBABB et amorcés par le MTS.....255
Figure S14. Chromatogrammes de PMMAs de masses molaires variées catalysés par NHC_{tBu} et amorcés par le MTS.....256

Liste des Schémas

Schéma 1. 1. Mécanisme de la polymérisation du polypropylène par le système catalytique $TiCl_3$/ $AlEt_3$. 13
Schéma 1. 2. Illustration de la formation du stéréocomplexe à partir de l'*it*-PMMA et *st*-PMMA adaptée de la référence [26]. 17
Schéma 1. 3. Synthèse de polyesters aliphatiques par polycondensation. 20
Schéma 1. 4. Polymérisation par ouverture de cycle des lactones, lactides et glycolides non substitués. 21
Schéma 1. 5. Mécanisme de coordination-insertion au cours de la polymérisation du lactide utilisant un alcoolate métallique comme catalyseur. 23
Schéma 1. 6. ACEM dans **A)** AROP et **B)** ROP organocatalysé amorcée par les alcoolates. 24
Schéma 1. 7. A) AMM nucléophile dans la ROP des lactames et **B)** AMM *via* activation nucléophile du monomère.[65,67] 25
Schéma 1. 8. Mécanisme de monomère activé par activation électrophile illustré pour la ROP des esters cycliques.[72] 25
Schéma 1. 9. Double activation coopérative du monomère (par un électrophile) et de l'amorceur (par un nucléophile) illustrée pour la ROP des esters cycliques 26
Schéma 1. 10. Activation bifonctionnelle du monomère et de l'amorceur/de l'extrémité de chaîne par (**A**) la thiourée de Takemoto et (**B**) la molécule TBD. 28
Schéma 1. 11. Microstructures du poly(lactide).[43] 35
Schéma 1. 12. L'impact probable de la différence de géométrie de coordination entre les espèces actives de zinc et de magnésium dans le contrôle de la stéréosélectivité de la ROP du *rac*-LA. [148] 45
Schéma 1. 13. Mécanisme proposé pour la ROP stéréoselective du *rac*-LA catalysé par l'ICD ; sélection des alcaloïdes de quinquina (**à gauche**) et des amorceurs (**à droite**) employés pour la polymérisation stéréosélective du lactide.[184] 57
Schéma 1. 14. Mécanisme de la polymérisation stéréosélective du *rac*-LA catalysée par NHC.[185] 59
Schéma 1. 15. **(A)** Polymérisation par ouverture de cycle du *L*-LA catalysée par la thiourée de Takemoto. Polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA catalysée par des thiourées bifonctionnelles.[88,190] 62
Schéma 1. 16. Polymérisation par ouverture de cycle du rac-LA catalysée par la thiourée de Takemoto.[193] 64
Schéma 1. 17. Polymérisation par ouverture du cycle du *rac*-LA catalysées par des phosphazène-thiourées bifonctionnelles.[195] 64
Schéma 1. 18. Thioimidate utilisée en tant que catalyseur pour la ROP du *L*-LA.[99] 66
Schéma 1. 19. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par les systèmes urée-alcoolates.[199] 67

Schéma 1. 20. (**A**) ROP de la VL catalysée par les systèmes urée/thiourée – TBOH. (**B**)ROP du *L*-LA catalysée par un système urée/thiourée – TBOH ; Exemples d'urées et de thiourées utilisées dans cette étude. [99] 68
Schéma 1. 21. ROP du *L*-LA catalysée par un système thiourée – (-)sparteine.[190] 69
Schéma 1. 22. ROP du *L*-LA catalysée par un système thiourée – dibenzyl bispidine.[201] 69
Schéma 1. 23. Illustration des systèmes organocatalytiques bi-composants étudiés pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA……...……72
Schéma 1. 24. Proposition de synthèse de copolymères à blocs PMMA-*b*-PLA *via* la transition entre la GTP et la ROP. 72
Schéma 2. 1. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysé par la thiourée de Takemoto (**TU1**).[24] 85
Schéma 2. 3. Mécanisme proposé pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA avec le catalyseur P_2-*t*-Bu. 95
Schéma 2. 4. Réactions secondaires de transestérification possibles au cours de la polymérisation par ouverture de cycle. 100
Schéma 2. 5. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par la thiourée **TU2**. 115
Schéma 2. 6. Exemple de réaction de Morita- Baylis–Hillman catalysée par **TU5**.[79,80] 132
Schéma 3. 1. Mécanismes proposés pour la ROP du lactide (LA) catalysé par des systèmes catalytiques bimoléculaires ((thio)urée + base).[20,21] 144
Schéma 3. 2. ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par les systèmes urée-alcoolates.[23] 145
Schéma 3. 3. Addition de Michael asymétrique catalysée par un oligourée et la base triéthylamine.[27] 147
Schéma 3. 4. Mécanisme proposé pour la ROP stéréosélective du *rac*-LA catalysée par le système catalytique **U2**/ phosphazène. 159
Schéma 3. 5. Mécanismes suggérés issus des méthodes théoriques de calculs pour la polymérisation des lactones par les bis-(thio)urées.[33,39,40] 159
Schéma 4. 1. Mécanismes proposés pour la ROP des lactones utilisant les NHCs. 176
Schéma 5. 1. (**A**) Terminaison intramoléculaire ou *back-biting* possible lors de la polymérisation du MMA. (**B**) Polymérisation vivante du MMA utilisant le diphénylhexyl lithium comme amorceur. ..202
Schéma 5. 2. Addition de Michael entre un diéthylmalonate et un nitrostyrène catalysée par un oligourée et la triéthylamine dans le toluène. 204
Schéma 5. 3. (**A**) Exemple de réaction oxo-Michael ; Voies de synthèse étudiées pour la polymérisation du MMA amorcée par l'alcool benzylique (**voie B**) ou par le diméthylmalonate (**voie C**) et catalysées par la base phosphazène P_4-*t*-Bu (**Tableau 5. 1, entrée 3** et **8**) 205
Schéma 5. 4. Voies de synthèse étudiées pour la polymérisation du MMA amorcée par l'alcool benzylique (voie **A**) ou par le diméthylmalonate (voie **B**) et catalysées par la paire catalytique P_4-*t*-Bu/ thiourée de Takemoto (**Tableau 5. 1, entrées 4** et **5**). 206
Schéma 5. 5. Mécanismes associatif et dissociatif de la GTP 210
Schéma 5. 6. Terminaison intramoléculaire ou *back-biting* possible lors de la GTP. 211
Schéma 5. 7. (**A**) ROP de pour l'ε-caprolactone en présence de zirconocène et (**B**) Polymérisation du MMA à partir de complexes zirconocènes.[50,51] 214

Schéma 5. 8. Mécanismes possibles de synthèse des copolymères PMMA-*b*-PCL : étapes de transition entre les différents centres actifs proposés.[45]....215

Schéma 5. 9. Mécanismes proposés pour la copolyméirsation MMA/ lactide catalysée par le complexe d'indium.[40]....216

Schéma 5. 10. Synthèse de copolymère à blocs PMMA-*b*-PLA catalysée par le complexe de magnésiate de lithium.[41]....217

Schéma 5. 11. Seul exemple rapporté de la transition entre GTP et ROP pour la synthèse d'un copolymère PMMA-*b*-polycarbonate.[43]....218

Schéma 5. 12. GTP du MMA catalysée par différents catalyseurs organiques à température ambiante.....220

Schéma 5. 13. Utilisation du système P_4-*t*-Bu/ MTS pour la polymérisation par ouverture de cycle du *rac*-LA.....222

Schéma 5. 14. Polymérisation séquentielle du MMA et du *rac*-LA catalysée par la base phosphazène P_4-*t*-Bu……...226

Schéma S1. Mécanisme proposé pour la ROP isosélective du *rac*-LA en utilisant le système organocatalytique binaire (TU1/P_4-t-Bu).....248

Schéma S2. Mécanisme proposé pour la ROP isosélective du *rac*-LA en utilisant le système organocatalytique binaire ((thio)urée/ NHC_{tBu}).....249

Résumé

Le polylactide (PLA), polymère biocompatible et produit à partir de sources bio-renouvelables, est une substitution prometteuse des polymères issus du pétrole dans diverses applications, notamment dans les domaines biomédical, pharmaceutique et de l'emballage. Les propriétés thermomécaniques du PLA dépendent cependant fortement de sa microstructure, c'est-à-dire de sa tacticité. Alors que le PLA atactique est amorphe et présente une température de transition vitreuse (T_g) autour de 50 °C, les PLAs hétérotactiques et isotactiques présentent des propriétés semi-cristallines. Le contrôle de la stéréochimie du PLA joue donc un rôle crucial, car il définit sa cristallinité et sa biodégradabilité, ainsi que l'utilisation finale des matériaux à base de PLA. Malgré des avancées significatives dans le domaine de l'organocatalyse, la polymérisation stéréosélective par ouverture de cycle (ROP) du lactide racémique (*rac*-LA) à l'aide d'organocatalyseurs chiraux reste largement inexplorée. Ce défi est relevé en utilisant une thiourée (ou une urée) chirale combinée à une base forte telle que les bases phosphazènes ou les carbènes *N*-hétérocycliques. Ces paires organocatalytiques permettent un processus ROP rapide et stéréosélective du *rac*-LA à température ambiante et au-delà, conduisant à un PLA hautement isotactique, semi-cristallin, sans métal, avec des températures de fusion élevées. Ce système organocatalytique bi-composant combinant une amino(thio)urée chirale et une base organique forte ouvre de nouvelles voies pour le développement de la ROP stéréocontrôlée en général.
Dans une autre étude, deux méthodes de polymérisation différentes ont été réunies, à savoir la polymérisation par transfert de groupe (GTP) et la ROP. En utilisant un seul système d'amorçage, la copolymérisation séquentielle d'un méthacrylate de méthyle (MMA) et du *rac*-LA a été accomplie en utilisant l'organocatalyse.

Mots clés : stéréosélective, lactide, organocatalyse, polymérisation par ouverture de cycle, méthacrylate de méthyle, copolymérisation

---

Abstract

Polylactide (PLA), bio-compatible polymer and manufactured from bio-renewable sources, is a very promising substitution of petroleum-based polymers in various applications, notably in the biomedical, pharmaceutical and packaging fields. Thermo-mechanical properties of PLA strongly depend however on its microstructure, *i.e.,* its tacticity. While atactic PLA is amorphous showing a glass transition temperature (T_g) around 50 °C, both heterotactic and isotactic PLAs exhibit semi-crystalline properties. Control over the stereochemistry of PLA thus plays a crucial role, as it defines its crystallinity and biodegradability, and the final usage of PLA-based materials. Despite significant advances in organocatalysis, stereoselective Ring-Opening-Polymerization (ROP) of racemic lactide (*rac*-LA) employing chiral organocatalysts remains largely unexplored. This challenge is tackled by using a chiral thiourea (or urea) coupled to a strong base such as phosphazene base or *N*-heterocyclic carbene. These organocatalytic pairs allow rapid and stereoselective ROP of *rac*-LA at room temperature and above, yielding a highly isotactic, semi-crystalline, metal-free PLA with high melting temperatures. This binary organocatalytic system combining a chiral amino(thio)urea and a strong organic base opens new avenues for the development of stereocontrolled ROP in general.
In another study, two different polymerization methods were brought together, namely group transfer polymerization (GTP) and ROP. Using a single initiation system, the sequential copolymerization of a methyl methacrylate (MMA) and a *rac*-LA was achieved employing organocatalysis.

Keywords: stereoselective, lactide, organocatalysis, ring-opening polymerization, methyl methacrylate, copolymerization

---

Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques, UMR 5629
[16 avenue Pey Berland, 33607 Pessac Cedex, FRANCE]