



**HAL**  
open science

# Synthèse de polymères soufrés : applications aux biohybrides

Simon Le Luyer

► **To cite this version:**

Simon Le Luyer. Synthèse de polymères soufrés : applications aux biohybrides. Polymères. Sorbonne Université, 2023. Français. NNT : 2023SORUS322 . tel-04708701

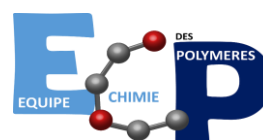
**HAL Id: tel-04708701**

**<https://theses.hal.science/tel-04708701v1>**

Submitted on 25 Sep 2024

**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.



# Sorbonne Université

École doctorale 397 – Physique et Chimie des matériaux

*Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM-UMR 8232) / Equipe Chimie des Polymères*

## Synthèse de polymères soufrés : applications aux biohybrides

Par Simon Le Luyer

Thèse de doctorat de Physique et Chimie des Matériaux

Dirigée par Philippe Guégan et Nicolas Illy

Présentée et soutenue publiquement le **21 septembre 2023** devant un jury composé de :

M. Daniel Taton	PR – Université de Bordeaux	Rapporteur
M. Antoine Buchard	PR – University of Bath	Rapporteur
Mme. Sophie Guillaume	DR – Université de Rennes	Examineur
M. Philippe Guégan	PR – Sorbonne Université	Directeur de thèse
M. Nicolas Illy	MC – Sorbonne Université	Co-Directeur de thèse





# Sorbonne Université

École doctorale 397 – Physique et Chimie des matériaux

*Institut Parisien de Chimie Moléculaire (IPCM-UMR 8232) / Equipe Chimie des Polymères*

## Synthèse de polymères soufrés : applications aux biohybrides

Par Simon Le Luyer

Thèse de doctorat de Physique et Chimie des Matériaux

Dirigée par Philippe Guégan et Nicolas Illy

Présentée et soutenue publiquement le **21 septembre 2023** devant un jury composé de :

M. Daniel Taton	PR – Université de Bordeaux	Rapporteur
M. Antoine Buchard	PR – University of Bath	Rapporteur
Mme. Sophie Guillaume	DR – Université de Rennes	Examineur
M. Philippe Guégan	PR – Sorbonne Université	Directeur de thèse
M. Nicolas Illy	MC – Sorbonne Université	Co-Directeur de thèse



## Remerciements

Je tiens à remercier Laurent Bouteiller en tant que directeur de l'équipe chimie des polymères à l'Institut Parisien de Chimie Moléculaire. Cette thèse a été réalisée au sein de son équipe que j'ai intégrée dès mon stage de master 2 et c'est avec enthousiasme que j'ai pu poursuivre mon doctorat dans son laboratoire.

Le professeur Daniel Taton de l'université de Bordeaux, Antoine Buchard de l'université de Bath et Sophie Guillaume de l'université de Rennes ont accepté d'évaluer ma thèse et je tiens à les remercier de s'être constitués membres de mon jury.

Merci aux membres de mon comité de suivi de thèse : Christophe Thomas de l'école de Chimie ParisTech, Nadine Nassif de Sorbonne Université et Fanny Coumes de l'IPCM à Sorbonne Université pour l'encadrement que vous avez effectué et les conseils que vous m'avez transmis.

Je remercie mon directeur de thèse Philippe Guégan pour son encadrement et sa confiance. J'ai beaucoup appris sur la chimie des polymères après trois ans et demi à travailler sous ta direction. Toutes nos réunions pour parler résultats et expériences ont été agréables et passionnées car tu sais partager ton engouement pour la chimie. Ta porte était toujours ouverte pour discuter de science, ou non d'ailleurs, et tu as été un soutien pour me faire avancer et améliorer encore ce projet de thèse.

Merci à Nicolas Illy mon co-directeur de thèse qui m'a encadré au quotidien. Merci pour ta disponibilité et ta patience. Tu m'as guidé et conseillé quotidiennement, tu as répondu à toutes mes questions, tu m'as appris les techniques de polymérisation et tu m'as partagé ton goût pour le laboratoire et la chimie des polymères. Ton sixième sens a été d'une grande aide et m'a souvent permis de me recadrer et de m'amener vers de nouveaux projets plus pertinents.

Travailler au laboratoire a été un plaisir grâce à l'ambiance conviviale qui règne dans l'équipe. Merci à tous les collègues de l'équipe ionique pour votre bienveillance et votre bonne humeur : les membres permanents Cécile Huin et Véronique Bennevault, les thésards déjà docteurs Gwendoline Delecourt, Pauline Le Bellec et Haqin Du, et les collègues doctorants Emma Mongkhoun, Solène Le Roux, Thibault Nouveau, Yang Yu, Wencui Zhang et Hiba Khelifa. En plus de votre disponibilité pour toutes questions ou conseils, vous avez tous rendu ces trois ans de thèse plus agréables et je garderai de très bons souvenirs de ces trois années passées avec vous, que ce soit pour les discussions informelles, les sorties au restaurant en équipe, les réunions de groupe ou les événements que nous avons partagés.

Merci aux membres des plateformes de caractérisation qui rendent possible ces travaux de recherche en maintenant disponibles et performants tous les équipements d'analyse. Je tiens à citer

Gaëlle Pembouong pour les plateformes de caractérisation des polymères par SEC, TGA et DSC qui permet les analyses dont nous avons besoin au quotidien pour avancer. Merci à Claire Troufflard et Régina Maruchenko concernant la plateforme RMN, qui est d'ailleurs souvent capricieuse, mais que vous savez mettre à notre disposition et merci pour votre aide en cas de problème avec la RMN. Merci à Rettina Radjou pour les analyses FT-IR et sa bienveillance. Merci à Gilles Clodic pour les analyses MALDI-TOF, pour sa sympathie et sa parfaite connaissance de la technique d'analyse et des appareils.

Je tiens à citer et à remercier les collègues doctorants de l'ECP avec qui j'ai pu partager de beaux moments pendant ces trois années, en particulier Emma, Robin, Kevin, Boris, Solène, Lucas, Diana, Antonio et Pauline. Nous avons partagé de nombreux moments (en évitant de parler de science surtout !) à la cafétéria, dans les bureaux, au laboratoire et en dehors, et ce sont ces relations d'amitiés qui permettent d'avancer et de prendre du plaisir au quotidien. Merci à vous car vous avez directement et grandement contribué à mon doctorat.

En tant que doctorant, nous avons la chance de réaliser notre thèse dans un laboratoire comme l'ECP et je tiens à remercier tous ses membres de manière générale, permanents ou non. Chacun d'entre vous participe à l'esprit d'équipe, à l'entraide et à la bienveillance qui règnent dans le groupe, et ce sont autant de raisons de se réjouir de se retrouver chaque jour au laboratoire.

Merci à mes amis et à mes proches, car terminer une thèse marque également la fin d'un parcours, et je tiens à mentionner les rencontres que j'ai faites sur ce chemin. Je souhaite les citer ici en hommage à toutes ces années partagées, que ce soit pendant mes études ou en dehors. Ce sont ces rencontres qui m'ont façonné et c'est avec eux que j'ai vécu des moments formidables et des souvenirs inoubliables qui sont des points d'appuis et d'ancrages pour avancer. Merci à Adèle, Léa, Nicolas et Valérian, mes amis des classes préparatoires. Merci à Baptiste, Camille, Jeanne, Louis, Marine, Pauline (encore toi !?) et William de l'école de chimie de Rennes. Et enfin, merci aux amis de tous les jours, à mes frères et à mes sœurs que j'ai choisis : Andréa, Arnaud, Aurélien, Caroline, Clémentine, Garance, Kelly, Louis, Louise, Lucien, Lyna, Menad, Minh-thé, Roxanne, Sam, Stéphane, Théo, Thibault, Timothée, Yamina et Yibo. Merci à vous, car vous êtes ma deuxième famille et c'est grâce à vous que j'envisage l'avenir aux côtés de personnes formidables.

Merci à ma famille et à mes proches, à mes grands-parents Andrée, Micheline et Raymond, à mes oncles et tantes, Régine, Thierry, Didier, Martine et Véronique et à mes cousins Paul, Thibault, Lochlainn, Rémy et Yoann. Vous avez toujours été une source de motivation et de soutien pour moi, en me poussant à aller jusqu'au bout de mon projet, de mes études. La famille est un socle indéfectible sur lequel on peut toujours s'appuyer, et je suis heureux de vous avoir à mes côtés.

Merci à la rencontre qui a marqué mon arrivé à la Sorbonne et le tournant de ma vie. À celle avec qui j'ai partagé ces dernières années, les moments de joie et de tristesse, les rires, les sourires,

mais aussi les peines et les doutes, à mon amie, mon amour, ma partenaire, mon inspiration et ma motivation, merci du fond du cœur, merci à toi Nadia, pour tout.

Merci à ma grande sœur Agathe. Que dire à part que je ne serais pas qui je suis sans toi. Tu m'as donné mon prénom et tu m'as également façonné. Merci à toi pour ces 27 années de vie commune. Nous avons traversé bien des épreuves côte à côte, et cette complicité sincère qui nous lie, l'amour fraternel qui nous unit et le soutien que tu m'as toujours apporté sont les choses les plus précieuses de ma vie. Je te remercie pour tout et je te dédie ma thèse. Merci à Mathieu, ton compagnon et mon beau-frère. Je partage énormément de choses avec toi, d'affections et de centres d'intérêts. Tes conseils sont toujours pertinents et encourageants. Merci à toi.

Enfin, merci à mes parents, Gilles et Isabelle. Vous m'avez toujours encouragé à réaliser les meilleures études possibles et je vous en remercie. Vous avez toujours été à mes côtés, me donnant la force et le soutien nécessaires pour avancer, quoi qu'il arrive. Nous avons connu des moments difficiles dans nos vies, mais votre amour n'a jamais cessé de m'accompagner. Vous avez toujours eu confiance en moi, vous êtes mon inspiration et ma richesse. J'ai la chance d'être né grâce à vous, d'avoir grandi avec vous. Vous êtes des parents formidables, géniaux et exceptionnels à bien des égards.





## Abréviations

<b>ACN</b>	Acétonitrile
<b>AcOH</b>	Acide Acétique
<b>APTS</b>	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
<b>AROP</b>	Polymérisation anionique par ouverture de cycle / Anionic Ring-Opening Polymerization
<b>ATG</b>	Analyse thermogravimétrique
<b>ATRP</b>	Polymérisations radicalaires par transfert d'atomes
<b>BEMP</b>	2- <i>tert</i> -Butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine
<b>BHT</b>	Hydroxytoluène butylé
<b>BnGE</b>	Benzyl glycidyl éther
<b>BO</b>	1,2-oxyde de butylène
<b>CDC13</b>	Chloroforme deutéré
<b>CHCl3</b>	Chloroforme
<b>COSY</b>	Spectroscopie de corrélation / Correlation spectroscopy
<b>cv</b>	Conversion
<b>Đ</b>	Dispersité
<b>Da</b>	Dalton, unité de masse atomique définie comme 45261 de la masse d'un atome de carbone 12. 1 Da $\approx$ 1g/mol
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
<b>DCM</b>	Dichlorométhane
<b>DEGE</b>	Dihydroxyeugénol glycidyl éther
<b>DMAP</b>	4-diméthylaminopyridine
<b>DMF</b>	Diméthylformamide
<b>DMPA</b>	2,2-diméthoxy-2-phénylacétophenone
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>DSC</b>	Calorimétrie différentielle à balayage
<b>EEGE</b>	Ethoxyéthyl glycidyl éther
<b>EGE</b>	Eugénol glycidyl éther
<b>EtOH</b>	Ethanol
<b>FT-IR ATR</b>	Analyse infrarouge à transformée de Fourier par réflectance totale atténuée
<b>HCl</b>	Acide chlorhydrique
<b>HepG2</b>	Cellules carcinoma hépatocellulaires humaines
<b>HRMS-ESI</b>	Spectrométrie de masse à haute résolution- ionisation par électronébuliseur
<b>HSQC</b>	Cohérence quantique unique hétéronucléaire / Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>IMes</b>	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>ITO</b>	Oxyde d'indium-étain
<b>Li-S</b>	Lithium - Soufre
<b>MALDI-TOF</b>	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight
<b>MeOH</b>	Méthanol
<b>Mn</b>	Masse molaire en nombre
<b>MTBD</b>	7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
<b>Mw</b>	Masse molaire moyenne en poids

<b>NaOH</b>	Hydroxyde de sodium
<b>NHTL</b>	DL-N-acétyl homocystéine $\gamma$ -thiolactone
<b>NIPAAm</b>	<i>N</i> -isopropylacrylamide
<b>NMP</b>	<i>N</i> -méthyl-pyrrolidone
<b>NMP</b>	Polymérisation favorisée par les nitroxides
<b>OCDE</b>	Organisation de coopération et de développement économiques
<b>P3HB</b>	Poly(3-hydroxybutyrate)
<b>P3TB</b>	Poly(3-thiobutyrate)
<b>PC</b>	Polycondensation
<b>PCL</b>	Polycaprolactone
<b>PDMS</b>	Polydiméthylsiloxane
<b>PEDOT</b>	Poly(3,4-éthylendioxythiophène)
<b>PEG</b>	Polyéthylèneglycol
<b>PET</b>	Polyéthylène téréphtalate
<b>PGL</b>	Polyglycidol
<b>PHA</b>	Poly(hydroxyalkanoate)
<b>PhGE</b>	Phényl glycidyl éther
<b>PLA</b>	Poly(D,L-lactide)
<b>PLGA</b>	Poly(glycolide-co-lactide)
<b>PMMA</b>	Poly(méthyl méthacrylate)
<b>PO</b>	Oxyde de propylène
<b>PPNCI</b>	Chlorure de bis(triphenylphosphine) imminium
<b>PPS</b>	Poly(sulfure de phénylène) / Poly(phenylene sulfide)
<b>PS</b>	Polystyrène
<b>PSS</b>	Poly(styrène sulfonate)
<b>PSU</b>	Poly(sulfone)
<b>PyBL</b>	Poly( $\gamma$ -butyrolactone)
<b>r</b>	Rapport de réactivité
<b>RAFT</b>	Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation
<b>RDRP</b>	Polymérisation radicalaire par désactivation réversible
<b>RI</b>	Indice de réfraction / refractive index
<b>RMN/NMR</b>	Résonance magnétique nucléaire / nuclear magnetic resonance
<b>ROP</b>	Polymérisation par ouverture de cycle / Ring-opening polymerization
<b>ROS</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>SEC</b>	Chromatographie d'exclusion stérique / Size exclusion chromatography
<b>TBD</b>	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
<b>TBL</b>	$\gamma$ -Thiobutyrolactone
<b>tBuGE</b>	<i>tert</i> -Butyl glycidyl éther
<b>tBuP1</b>	<i>tert</i> -Butylimino-tris(diméthylamino)phosphorane
<b>tBuP2</b>	1- <i>tert</i> -Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(diméthylamino)-2 $\lambda$ 5,4 $\lambda$ 5-catenadi(phosphazène)
<b>tBuP4</b>	1- <i>tert</i> -Butyl-4,4,4-tris(diméthylamino)-2,2-bis[tris(diméthylamino)-phosphoranylidénamino]-2 $\lambda$ 5,4 $\lambda$ 5-catenadi(phosphazène)
<b>TEA</b>	Triéthylamine
<b>TEB</b>	Triéthyle borane
<b>Tf</b>	Température de fusion

<b>Tg</b>	Température de transition vitreuse
<b>THF</b>	Tétrahydrofurane
<b>thioEEGE</b>	Ethoxyéthyl thioglycidyl éther
<b>TL</b>	Thiolactone
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>UV</b>	Ultraviolet
<b>Xn</b>	Degré de polymérisation



# Table des matières

<b>Etude Bibliographique</b>	9
<b>Chapitre I.</b> Polymères soufrés	11
<b>Chapitre II.</b> Polymérisation anionique des episulfures	21
<b>Chapitre III.</b> Utilisation des thiolactones en ingénierie macromoléculaire	33
<b>Partie 1 – <math>\gamma</math>-Thiolactone – En tant que co-amorceur de l'AROP des episulfures</b>	
<b>Introduction</b>	67
<b>Chapitre I.</b> Fonctionnalisation d'alcool et d'amine par des chaînes de poly(thioéther)s	69
<b>Chapitre II.</b> Fonctionnalisation de phénol, d'aniline et d'acide carboxylique et systèmes pro-drogues	103
<b>Chapitre III.</b> Oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s et polymérisation de monomère thioglycidyl éther	121
<b>Partie 2 – <math>\gamma</math>-Thiolactone - En tant que co-monomère</b>	
<b>Introduction</b>	143
<b>Chapitre I.</b> Synthèses de poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	145
<b>Chapitre II.</b> Dégradation et repolymérisation des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	171
<b>Chapitre III.</b> Propriétés des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s fonctionnels	199
<b>Partie 3 – Matériels et méthodes</b>	
<b>I.</b> Produits Chimiques	229
<b>II.</b> Instruments	230
<b>III.</b> Protocoles de synthèses	238



# Introduction générale

En 1907, Léo Hendrik Baekeland découvrait un nouveau matériau synthétique alliant robustesse, légèreté et facilité de mise en forme : la Bakélite. Depuis, et grâce à l'utilisation du pétrole, le XXe siècle marqua la transition industrielle de nos sociétés de l'âge du fer, de l'acier et de la métallurgie vers l'âge du plastique. Désormais, nos sociétés produisent et utilisent les plastiques de manière quotidienne et ces matériaux sont omniprésents dans nos modes de vies. Ainsi, en 2022, la production mondiale a atteint environ 400 millions de tonnes par an, avec plus de 8 milliards de tonnes de plastique synthétisés depuis les années 1950. Huit structures macromoléculaires représentent à elles seules environ neuf dixièmes des plastiques produits dans le monde et sont partout autour de nous. Il s'agit du polyéthylène (PE, 36%), du polypropylène (PP, 19%), du polychlorure de vinyle (PVC, 13%), du polystyrène (PS, 6%), du polyéthylène téréphtalate (PET, 6%), des polyamides (PA, 4%), des polycarbonates (PC, 3%) et du polyméthacrylate de méthyle (PMMA, 2%).

Aussi, la chimie des polymères ne se résume pas à ces huit plastiques usuels. En réalité les polymères sont utilisés dans des domaines industriels si variés qu'ils sont utilisés pour la construction, l'automobile, l'aérospatiale, la cosmétique, le biomédical, l'énergie, l'industrie textile, l'agroalimentaire et bien d'autres secteurs. L'avantage principale de ces matériaux synthétiques est qu'ils sont synthétisables à façon. Leurs structures modulables permettent alors d'obtenir les propriétés souhaitées afin de répondre aux exigences de l'usage précis auquel ils sont destinés. Les avancés techniques et technologiques portent avec elles de nouveaux besoins et la recherche de nouveaux matériaux synthétiques d'intérêts et le développement de nouvelles voies de synthèses innovantes sont donc cruciaux. Tant par la recherche appliquée et industrielle qui permet d'inventer et d'appliquer des innovations dès aujourd'hui, que par la recherche théorique et fondamentale qui permet d'explorer en amont les structures, les méthodes de synthèses et les propriétés de nouveaux polymères, qui demain trouveront une application utile. Le développement de nouvelles voies de synthèses de polymères tels que le polylactide (PLA), le polyhydroxyalcanoate (PHA) ou le polycaprolactone (PCL) font partie des exemples de nouveaux polymères biosourcés, dégradables et recyclables qui ouvrent la voie au développement de matériaux plastiques durables. De plus, les polymères font partie des nouvelles innovations pour la médecine grâce aux nanotechnologies. Ces nanomatériaux constitués parfois, de chaînes polymères aux propriétés particulières et modulables, améliorent l'efficacité des traitements médicamenteux, en transportant directement le principe actif vers les tissus ciblés. Enfin, l'utilisation de polymères dans des domaines stratégiques tels que l'énergie permet également le développement de nouveaux dispositifs de stockage de l'énergie comme des nouvelles technologies de batteries par exemple, participant ainsi à la transition énergétique de nos sociétés.

La recherche de nouveaux matériaux dotés de propriétés particulières est donc fondamentale. C'est pourquoi les polymères contenant des atomes de soufre suscitent un intérêt croissant au sein de la



communauté scientifique. En effet, la présence de cet hétéroatome de la famille de l'oxygène dans les structures macromoléculaires, confère aux polymères des propriétés diverses et nouvelles, leur permettant d'être utilisés dans un large éventail d'application. Cependant, les études concernant les polymères soufrés restent encore peu représentées dans la recherche pour les polymères.

C'est dans ce contexte que cette thèse débute, avec un intérêt pour cette famille de polymères soufrés. Plus précisément, sont rapportés ici des travaux de recherche concernant le développement de nouvelles voies de synthèse de polymères soufrés par polymérisation par ouverture de cycle de monomères soufrés. La polymérisation par ouverture de cycle est une technique de polymérisation en chaîne qui permet de synthétiser des polymères comportant des hétéroatomes dans le squelette tout en contrôlant la structure et la taille des macromolécules synthétisées. En outre, cette technique permet généralement d'utiliser des conditions opératoires douces et plus économes en réactifs et en énergie. La polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP) est la méthode privilégiée dans cette étude. C'est une technique de synthèse éprouvée qui fait la spécificité du laboratoire hôte de ce doctorat et qui permet la polymérisation de monomères cycliques comportant un hétéroatome tel que les époxydes, les épisulfures ou les thiolactones. Les thiolactones sont d'ailleurs des molécules soufrées qui suscitent un intérêt grandissant de la communauté des chimistes au vu de la grande variété d'utilisations possibles de ce composé. En effet, ces thioesters cycliques sont polyvalents et peuvent réagir dans de nombreuses stratégies de synthèse afin d'incorporer des atomes de soufres dans des structures chimiques. De plus, les thioesters sont plus réactifs que les esters, ce qui permet de les utiliser dans des réactions complexes, monotopes et à plusieurs étapes.

Le présent manuscrit est divisé en quatre parties. La première partie est consacrée à l'étude de l'état de l'art concernant les polymères soufrés et l'utilisation des thiolactones en chimie macromoléculaire, ainsi qu'à des rappels de concepts concernant la polymérisation anionique par ouverture de cycle. Ensuite, la deuxième partie est consacrée à une stratégie innovante de la polymérisation des épisulfures, permettant d'amorcer la polymérisation de chaînes de poly(thioéther)s par des fonctions chimiques courantes à savoir les alcools et les amines. Cette méthode repose sur l'utilisation des  $\gamma$ -thiolactones en tant que co-amorceur de la polymérisation. L'étude de cette technique d'amorçage est approfondie et l'extension de cette méthode d'amorçage à d'autres fonctions chimiques est réalisée. Le développement de polymères soufrés hydrophiles est également étudié car nécessaire pour la synthèse de macromolécules soufrés amphiphiles, qui trouvent des applications dans le domaine biomédical par exemple, notamment pour le transport de molécules biologiquement actives. La troisième partie est dédiée à une nouvelle voie de synthèse de polymères soufrés permettant de copolymériser les  $\gamma$ -thiolactones et les époxydes et permet d'obtenir une nouvelle structure de poly(ester-*alt*-thioéther). Cette méthode de synthèse a été découverte au laboratoire quelques mois avant le début de cette thèse, et celle-ci vise alors à la perfectionner en élargissant notamment la gamme de monomères copolymérisables. Un intérêt particulier est apporté au sourçage des monomères et

également au cycle de vie des copolymères résultants. En effet, l'étude d'un potentiel système de recyclage des poly(ester-*alt*-thioester)s est réalisée, en proposant une méthode de dépolymérisation et de repolymérisation de ces macromolécules. Enfin, les propriétés de ces nouvelles structures sont explorées, notamment afin d'obtenir des polymères hydrophiles et/ou hydrosolubles. La dernière partie regroupe les produits chimiques, les instruments d'analyses ainsi que les méthodes utilisées au cours de cette thèse.

# ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE



## Table des matières

<b>Introduction</b>	9
<b>Chapitre I. Polymères soufrés</b>	11
<b>I. A. Le soufre</b>	11
<b>I. B. Le soufre dans la chimie des matériaux</b>	12
<b>I. B. 1. La vulcanisation du caoutchouc</b>	12
<b>I. B. 2. Les batteries lithium-soufre</b>	13
<b>I. B. 3. Les couplages thiol-ène</b>	13
<b>I. B. 4. Les réseaux covalents adaptables</b>	14
<b>I. C. Les polymères soufrés</b>	15
<b>I. C. 1. Généralités</b>	15
<b>I. C. 2. Poly(thioéther)s</b>	15
<b>I. C. 3. Poly(sulfoxyde)s et poly(sulfone)s</b>	18
<b>I. C. 4. Poly(thioester)s et analogues</b>	19
<b>I. C. 5. Poly(thiophène)s</b>	20
<b>Chapitre II. Polymérisation anionique des épisulfures</b>	21
<b>II. A. Généralités sur la polymérisation anionique par ouverture de cycle</b>	21
<b>II. B. Cinétique et thermodynamique de la polymérisation par ouverture de cycle</b>	23
<b>II. C. Organo-catalyse de la polymérisation anionique par ouverture de cycle</b>	26
<b>II. C. 1. Les agents cryptands</b>	26
<b>II. C. 2. Les bases de Bronsted</b>	27
<b>II. D. Polymérisation anionique des épisulfures</b>	29
<b>II. D. 1. Amorçage</b>	30
<b>II. D. 2. Propagation et réactions de transfert</b>	32

<b>Chapitre III. Utilisation des thiolactones en ingénierie macromoléculaire</b>	<b>33</b>
<b>III. A. Généralités</b>	<b>33</b>
<b>III. B. Polymérisations des thiolactones</b>	<b>34</b>
<b>III. B. 1. Les <math>\beta</math>-thiolactones</b>	<b>34</b>
<b>III. B. 2. Les <math>\delta</math>-thiovalerolactones et thiolactides</b>	<b>36</b>
<b>III. B. 3. Les <math>\varepsilon</math>-thiocaprolactones</b>	<b>37</b>
<b>III. C. Les <math>\gamma</math>-butyrolactones en chimie macromoléculaire</b>	<b>37</b>
<b>III. C. 1. Agents de thiolations</b>	<b>38</b>
<b>III. C. 2. Polymérisation de monomères porteurs de thiolactones : Introduction de groupe latéral thiolactone dans des macromolécules</b>	<b>39</b>
<b>III. C. 3. Stratégies de doubles fonctionnalisations de la thiolactone en chimie macromoléculaire</b>	<b>40</b>
<b>III. C. 4. Polymérisations de la <math>\gamma</math>-thiolactone</b>	<b>40</b>
<b>Conclusion</b>	<b>42</b>
<b>Références</b>	<b>44</b>

## Introduction

L'objectif de cette thèse est de synthétiser de manière contrôlée des polymères soufrés par polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP). Nous étudierons les méthodes de synthèses envisagées et les propriétés particulières des macromolécules synthétisées, comme leur sensibilité à des stimuli. Un lien pourra être établi entre toutes les parties de cette thèse à savoir l'utilisation des  $\gamma$ -thiolactones (des thioesters cyclique à 5 membres). Deux cas d'utilisation différents de cette famille de molécule seront étudiés : d'une part, comme co-amorceur de l'AROP des épisulfures, et d'autre part, comme monomère pour la copolymérisation alternée des  $\gamma$ -thiolactones avec des époxydes.

Dans un premier temps, nous réaliserons dans cette étude bibliographique un état de l'art sur la chimie du soufre dans le domaine des matériaux, et plus spécifiquement dans les polymères. Nous mettrons en évidence la synthèse, les propriétés et les applications de certains polymères soufrés, en accordant une attention particulière à la famille des poly(thioéther)s, qui contiennent un groupe carbone-soufre-carbone dans leur unité de répétition. En effet, les systèmes de polymérisation utilisés au cours de cette thèse permettent de synthétiser des poly(thioéther)s, et leur importance dans la chimie des polymères sera étudiée. Dans une deuxième partie, nous rappellerons les connaissances sur la thermodynamique et la cinétique de la polymérisation anionique par ouverture de cycle. Nous étudierons la catalyse de ces polymérisations par de petites molécules organiques telles que les agents cryptands et les bases de Bronsted. De plus, nous présenterons les connaissances spécifiques sur l'AROP des épisulfures, telles que les différents systèmes d'amorçage utilisables et les éventuelles réactions de transfert propres à ce système. Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous examinerons divers cas d'utilisation des thiolactones afin de mettre en évidence la polyvalence de cette molécule dans l'ingénierie macromoléculaire. Les thiolactones sont connues pour être des agents efficaces de thiolation des protéines, mais nous étudierons également des cas d'utilisation de thiolactones dans la chimie macromoléculaire en tant que groupe fonctionnel ainsi qu'en tant que monomère dans les polymérisations.

Cette partie bibliographique ne sera pas suffisante pour présenter toutes les notions qui seront abordées et utiles dans les chapitres expérimentaux. Pour chaque chapitre, une partie introductive permettra, si nécessaire, de réaliser un bref état de l'art afin d'informer le lecteur des concepts et des contextes propres à l'étude considérée.





## Chapitre I. Polymères soufrés

### I. A. Le soufre

Le soufre est un des éléments les plus abondants dans la croûte terrestre (environ 3,7% des atomes)<sup>1</sup> mais il est rarement présent à l'état élémentaire dans la nature. Sa nature lui confère la faculté de s'associer avec de nombreux éléments et c'est pourquoi il a été isolé assez tardivement par Antoine Lavoisier au 18<sup>e</sup> siècle, comparativement à d'autres éléments abondants comme le fer ou le cuivre.<sup>2</sup> Le soufre se place dans le bloc p du tableau périodique de Mendeleïev, dans la 3<sup>e</sup> période et le 16<sup>e</sup> groupe et fait donc partie de la famille de l'oxygène, avec qui il partage de nombreuses caractéristiques physico-chimiques. En dessous de 119°C, le soufre est à l'état solide. Isolé, l'élément est généralement présent dans sa forme cristalline orthorhombique et il est représenté à l'état élémentaire par un cycle à 8 atomes de soufre (S<sub>8</sub>) (Figure 1). Au-delà de 120°C, le soufre est liquide puis à 160°C le liquide devient un matériaux visqueux et amorphe. En continuant de chauffer le matériau -et contrairement à d'autres éléments qui passent de l'état liquide à gazeux- le soufre polymérise vers 200°C.<sup>3</sup> Le processus est inversé lors de la descente en température.



Figure 1 : Photo d'un cristal de soufre (célestite) à gauche ; Représentation orthorhombique du soufre S<sub>8</sub> à droite

Actuellement, 80% du soufre utilisé industriellement est un co-produit de l'industrie pétrolière et est obtenu lors de la désulfuration du pétrole brut et du gaz naturel.<sup>4</sup> Ainsi, 70 millions de tonnes de soufre sont produits chaque année et la ressource est donc abondante et relativement peu coûteuse.<sup>5</sup>

Le soufre est un élément réactif qui est présent dans de nombreux groupes fonctionnels (Figure 2). En fonction de son incorporation dans les groupes chimiques, le soufre peut donc apporter une propriété particulière et on retrouve du soufre dans tous les domaines de la chimie.<sup>6,7</sup> En chimie fine, l'introduction d'atomes de soufre fait partie de recherches actives pour produire de nouveaux produits pharmaceutiques<sup>7,8</sup> Dans le domaine de la chimie des polymères, l'introduction d'atomes de soufre dans les macromolécules est le sujet de recherches de plus en plus nombreuses pour trouver de nouvelles et/ou de meilleures propriétés mécaniques, électriques et physico-chimiques des matériaux polymères.

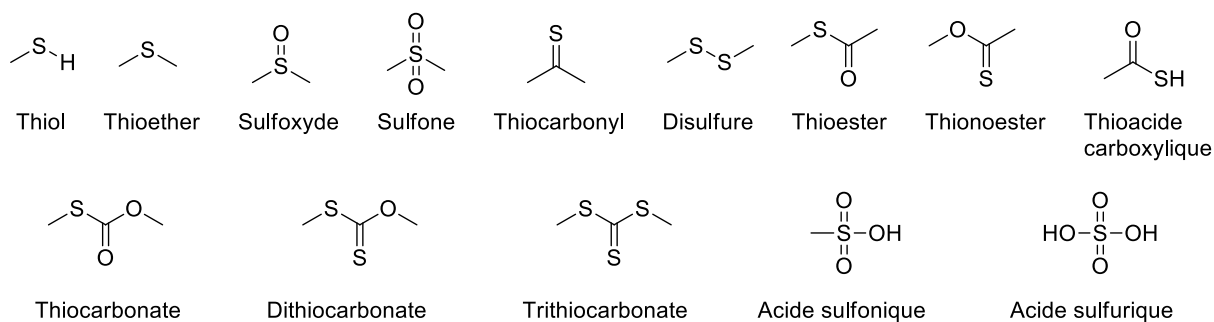


Figure 2 : Ensemble non exhaustif de groupes fonctionnels comportant un ou plusieurs atomes de soufre

## I. B. Le soufre dans la chimie des matériaux

Le soufre est aujourd'hui présent dans un grand nombre d'applications dans le cadre de la chimie des matériaux. Voici quelques exemples de chimie qu'il semble pertinent de connaître avant de développer plus en détail l'utilisation de soufre dans la chimie des polymères.

### I. B. 1. La vulcanisation du caoutchouc

Une des utilisations principales et historiques du soufre à l'échelle industrielle est la vulcanisation du caoutchouc. Ce procédé a été découvert par Charles Goodyear en 1839 et permet de renforcer la gomme de caoutchouc afin d'en faire un matériau résistant qui est aujourd'hui utilisé pour les pneus de voiture bien entendu mais aussi pour les semelles de chaussures, les tapis de convoyeurs industriels, les becs de saxophones etc.<sup>12,13</sup> La vulcanisation du caoutchouc est une méthode irréversible encore mal comprise mais permettant de grandement améliorer les propriétés et la durabilité du caoutchouc par des processus de réticulation. Le caoutchouc, produit à partir de la résine d'un arbre comme l'hévéa ou de façon synthétique à partir d'hydrocarbure, est composé de chaînes polyisoprène présentant des insaturations. Sans modification chimique, c'est un matériau collant et visqueux facilement déformable. Du soufre élémentaire peut alors être introduit pour réticuler les chaînes entre elles en formant des ponts soufrés (Schéma 1). Ces ponts forment alors un réseau tridimensionnel de liaisons covalentes qui rigidifient grandement le matériau. Le taux de soufre et les nombreux additifs aujourd'hui utilisés permettent de moduler les propriétés du matériau afin d'obtenir les caractéristiques souhaitées pour l'application visée.<sup>3</sup>

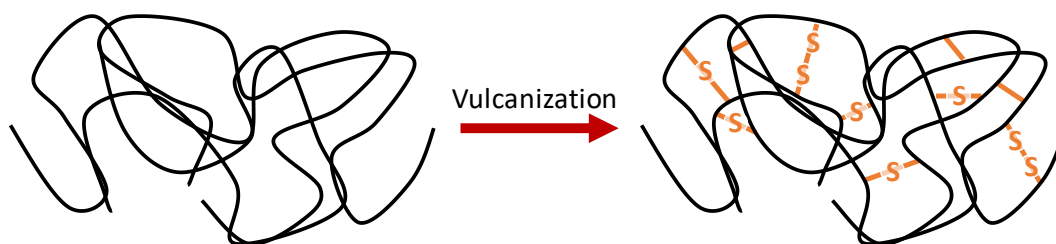


Schéma 1 : Vulcanisation du caoutchouc par les ponts soufrés

### I. B. 2. Les batteries lithium-soufre

De nos jours, le défi sociétal et technologique que représente le stockage de l'énergie et de l'électricité fait émerger une quantité phénoménale d'études et de recherches sur ce sujet, notamment concernant les batteries. Le soufre possède des propriétés électrochimiques très intéressantes dans ce sens. En effet, combiné au lithium pour des utilisations en batteries dites Lithium-Soufre (Li-S), il présente une capacité de cathode de 1675 mAh/g, une énergie spécifique théorique de 2600 Wh/kg et une densité d'énergie de 2800 Wh/L.<sup>14</sup> En comparaison avec la technologie actuelle des batteries lithium-ion (Li-ion), ces mêmes caractéristiques sont respectivement de 200 mAh/g, 600 Wh/kg et 1800 Wh/L. Le soufre apparaît alors comme une solution technique pour grandement améliorer l'efficacité des batteries.<sup>14</sup> Actuellement, les batteries Li-ion sont constituées d'une cathode en oxyde de cobalt et d'une anode en graphite. La technologie Li-S propose de changer la cathode par du soufre mais cette modification diminue drastiquement le nombre de cycles de charge-décharge réalisables. En effet, une batterie classique permet de réaliser entre 300 et 1000 cycles de charge-décharge profonds alors qu'une batterie Li-S ne peut réaliser qu'au maximum 200 cycles.<sup>3</sup> L'autre problème majeur des batteries Li-S provient de la formation de chaînes polymériques lorsque le soufre réagit avec le lithium dans l'électrolyte, résultant en une importante diminution de la capacité et de la durée de vie.<sup>15</sup> Depuis plusieurs années, le nombre de publications et d'articles scientifiques concernant les batteries Li-S a augmenté exponentiellement afin de dépasser ces limites technologiques.<sup>15-20</sup>

### I. B. 3. Les couplages thiol-ène

Barry Sharpless, Morten Meldal et Carolyn Bertozzi ont remporté le prix Nobel de Chimie en 2022 pour leur travail sur la chimie click. Les réactions de couplage thiol, même si elles ne respectent pas forcément tous les paramètres de la chimie click, sont généralement admises dans cette famille de réactions chimiques sous le nom de chimie thiol click.<sup>21-24</sup> Cette réaction rapide forme un thioéther après l'addition d'un thiol sur un alcène ou sur un alcyne avec un haut rendement et une grande régiosélectivité. En général, ces réactions sont des réactions d'addition anti-markovnikov, c'est-à-dire que l'attaque du thiol est réalisée sur le carbone de l'alcène le moins substitué (et non l'intermédiaire carbocation le plus stable). Les réactions de couplage thiol-ène peuvent être amorcées par des amorceurs

radicalaires thermiques ou photosensibles. Ces réactions peuvent également suivre un mécanisme d'addition nucléophile de Michael. En effet, la liaison S-H d'un thiol peut être rompue homolytiquement ou hétérolytiquement en fonction des conditions expérimentales. Il y a donc ainsi deux principaux mécanismes pour la réaction (Schéma 2). Une rupture homolytique permet de former un radical sur le soufre et de s'additionner sur l'alcène. Le deuxième mécanisme fait intervenir une base pour déprotoner le thiol et pour réaliser une attaque nucléophile du thiolate sur la double liaison pauvre en électron suivant une addition de Michael.<sup>10</sup> L'efficacité et la polyvalence de cette réaction lui a permis d'être utilisée dans un très grand nombre d'applications et nous verrons quelques exemples concernant la chimie des polymères plus loin dans cette étude bibliographique.<sup>25</sup>

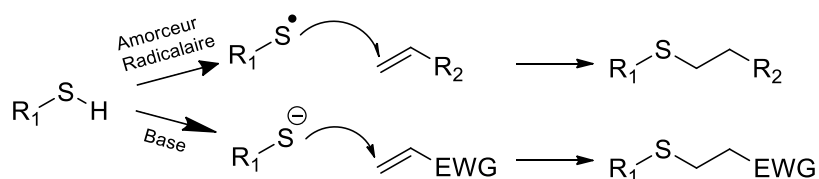


Schéma 2 : Réaction de couplage thiol selon le mécanisme radicalaire thiol-ène et le mécanisme d'addition de Michael (EWG : groupe électroattracteur)

#### I. B. 4. Les réseaux covalents adaptables

En mentionnant les thiols, il est important de savoir que ceux-ci peuvent réagir spontanément dans une réaction d'oxydation pour former un pont disulfure, une liaison soufre-soufre (S-S). L'énergie de liaison d'un pont disulfure est relativement faible comparativement à une liaison covalente C-C (respectivement 240 kJ/mol et 400 kJ/mol).<sup>26</sup> Cette relative faiblesse de la liaison soufre-soufre a donc été étudiée, utilisée et mise à profit pour le développement de réseau covalent adaptable (Covalent Adaptable Network en anglais, CAN).<sup>27-29</sup> Classiquement, les réseaux réticulés ou thermodurcissables, présentent de très bonnes propriétés thermo-mécaniques du fait de leur réseau tridimensionnel de liaisons covalentes rigides. Cette rigidité de leur réseau covalent les rend également non modifiables et non recyclables mécaniquement, du fait de l'irréversibilité du processus de réticulation. Les réseaux covalents adaptables tentent de conserver les bonnes propriétés thermomécaniques des polymères thermodurcissables mais en ajoutant dans les chaînes de polymères ou au niveau des réticulations des liaisons covalentes dynamiques, c'est-à-dire des liaisons covalentes qui peuvent se briser sous l'action d'un stimulus afin de faciliter leur mise en forme ou pour leur accorder des propriétés d'auto-réparation.<sup>29-31</sup> Par exemple, Andrezj Pawlak et ses collègues ont récemment développé un réseau covalent adaptable de poly(lactide) (PLA) en étoile en utilisant des agents de réticulations uréthanes comportant une liaison disulfure.<sup>32</sup> Ils ont ainsi pu obtenir un matériau aux propriétés mécaniques modulables en fonction de la température. Ce réseau réticulé de PLA peut être remis en forme au-dessus de 100°C, dû au clivage des liaisons disulfures à cette température, et il montre également des propriétés d'auto-réparation au-dessus de 170°C.

## I. C. Les polymères soufrés

Les systèmes de réseaux covalents adaptables et les macromolécules synthétisées grâce à la réaction de couplage thiol-ène font partie de la catégorie des « polymères soufrés ». Mais dans cette partie nous regarderons avec plus de détails certaines structures de polymères comportant un atome de soufre dans leur chaîne principale à savoir les poly(thioéther)s, les poly(sulfoxyde)s et les poly(sulfone)s, les poly(thioester)s et les poly(thiophène)s.

### I. C. 1. Généralités

Lorsqu'un atome de soufre est inséré dans une unité de répétition d'un polymère, celui-ci apporte des propriétés particulières et intéressantes. D'ailleurs, il est admis que les polymères soufrés ont souvent un haut indice de réfraction, sont capables de coordonner les métaux et ainsi de participer dans des dispositifs de détection des métaux lourds. Ils peuvent être utilisés pour leurs propriétés adhésives ou leurs capacités d'autoréparation comme vu précédemment. De plus, leur haute activité électrochimique et leur grande conductivité ionique les rends intéressants pour les technologies de batteries Li-S par exemple. Leur haute résistance thermique et chimique, leurs bonnes propriétés mécaniques et de mise en forme en font également des matériaux de choix pour des pièces mécaniques de hautes performances.<sup>5,9,33,34</sup>

Néanmoins, l'utilisation du soufre dans les polymères reste relativement limitée comparativement à d'autres hétéroatomes comme l'oxygène ou l'azote. De plus, il apparaît que les utilisations industrielles de polymères soufrés concernent surtout les polysulfones et les polysulfoxides<sup>9</sup> mais nous y reviendrons dans la partie dédiée.

### I. C. 2. Poly(thioéther)s

Les poly(thioéther)s ou plus communément appelés poly(sulfure)s (*poly(sulfide)s* en anglais), sont sans doute la famille de polymères soufrés la plus simple et la plus anciennement étudiée. Le poly(sulfure de phénylène) (PPS) a par exemple été développé par la Phillips Petroleum Company en 1967 et en 1973 une usine a permis sa production industrielle. Il est aujourd'hui appelé Ryton® PPS (Schéma 3). C'est une résine de haute performance utilisée pour sa résistance à la corrosion et dans des environnements à hautes températures. Depuis le succès du Ryton®, d'autres résines PPS commerciales ont également vu le jour comme le Fortron® et le Primef®, toutes développées par la Phillips Petroleum Company. Elles sont utilisées pour des applications en tant que pièces mécaniques de précision, pour des composants électriques ou pour des utilisations dans des environnements agressifs (pièces de moteur, valves, réflecteurs de lumière, unités de mesure de débit d'eau chaude et froide, etc).<sup>35-37</sup>

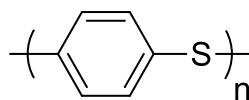


Schéma 3 : Structure du poly(sulfure de phénylène) (PPS) commercialisé sous le nom de Ryton® PPS

Depuis, la structure des poly(thioéther)s d'intérêt s'est grandement diversifiée mais généralement ils présentent une plus grande stabilité thermique et thermo-oxydative que leurs homologues oxygénés poly(éther)s.<sup>38-43</sup> Ils présentent également de faibles taux d'absorption d'eau, des propriétés ignifugeantes ainsi qu'un haut indice de réfraction.<sup>44,45</sup>

Industriellement, leur synthèse reposait sur des mécanismes de polymérisation par étapes mais les méthodes actuelles se tournent d'avantage vers des polymérisations en chaîne, plus efficaces et qui permettent un meilleur contrôle sur la structure macromoléculaire. Trois stratégies principales apparaissent donc pour la synthèse des poly(thioéther)s (Figure 6):

A/ Des polymérisations par étapes par polycondensations peuvent être menées entre des nucléophiles dérivés de dithiols et divers électrophiles halogénés bifonctionnels pour former des ponts thioéthers dans l'unité de répétition. (Schéma 4A)<sup>46,47</sup> Cependant, cette méthode ne permet pas de contrôler la masse molaire des polymères et des réactions secondaires de rétroscission peuvent mener à des composés cycliques.<sup>48</sup>

B/ Des polymérisations par étapes par réactions de couplages thiol-ène ou thiol-yne successives sont assez largement utilisées pour réaliser des polymères soufrés et des poly(thioéther)s. En effet, les réactions d'additions entre des dithiols et des diènes/diynes ou en faisant réagir des monomères AB contenant les deux fonctions réactives, permettent de créer un lien thioéther (Schéma 4B).<sup>21,22</sup> C'est une des voies de synthèse les plus communes pour la synthèse de poly(thioéther)s et cela permet de synthétiser des macromolécules linéaires, des réseaux de polymères réticulés, des dendrimères, des polymères fonctionnels etc. C'est une réaction simple et appréciée car sélective, efficace, rapide et polyvalente.

C/ Les polymérisations en chaîne par voies ioniques par ouverture de cycle de monomères contenant un atome de soufre ont été largement étudiées depuis des décennies et permettent de synthétiser des macromolécules avec un atome de soufre dans le squelette du polymère (Schéma 4C).

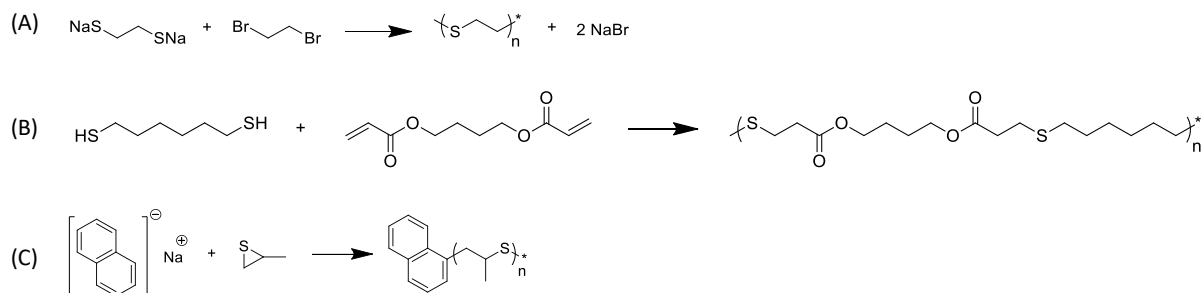


Schéma 4: Stratégies de synthèse de poly(thioéther)s par polycondensation (A)<sup>46</sup>, par couplages thiol-ène successifs (B)<sup>22</sup> et par polymérisation anionique par ouverture de cycle des épisulfures (C)<sup>49</sup>

Ces polymérisations en chaîne permettent de synthétiser des poly(thioéther)s aux structures contrôlées.<sup>11</sup> D'une part, la polymérisation radicalaire peut être menée sur des monomères cycliques, allyliques et soufrés qui peuvent alors homopolymériser ou copolymériser avec des monomères vinyliques pour former des polymères comportant un lien thioéther mais aussi une insaturation dans la structure.<sup>50,51</sup> D'autre part, les polymérisations anioniques peuvent avoir lieu sur des monomères cycliques à 3 (thiiranes) ou 4 (thiétanes) membres mais cycles de plus grandes tailles ne présentent pas une tension de cycle assez forte pour être polymérisés (Schéma 4C).<sup>52</sup> Les poly(thioéther)s ainsi synthétisés présentent une chaîne simple et extrêmement flexible contenant une très grande densité d'atomes de soufre. Concernant la polymérisation cationique, celle-ci échoue généralement. En effet en utilisant cette méthode, différents auteurs obtiennent des macromolécules avec de faibles degrés de polymérisation, des oligomères cycliques ou observent des branchements et des réticulations.<sup>53-55</sup> De ce fait, la polymérisation anionique est une méthode de choix pour la synthèse de poly(thioéther)s et elle sera décrite en détail dans le chapitre II de cette étude bibliographique.

Les poly(thioéther)s couvrent une large gamme de propriétés physicochimiques, un indice de réfraction élevé, une résistance à la chaleur, des propriétés de chélation des métaux lourds ou des propriétés diélectriques améliorées.<sup>33</sup> Par conséquent, ils sont utilisés pour des applications dans de nombreux domaines industriels<sup>5,10,33,48</sup> allant des adhésifs et agents d'étanchéité d'usage courant<sup>56-58</sup> aux produits de hautes technologies, comme dispositifs optiques (polymères à indice de réfraction élevé)<sup>59</sup> ou matériaux auto-cicatrisants.<sup>27,28,60,61</sup> Dans le domaine du stockage de l'énergie, les poly(thioéther)s ont un fort potentiel en tant qu'électrolyte solide pour remplacer le poly(oxyde d'éthylène) (ou poly(éthylène glycol), PEG) dans les batteries au lithium.<sup>3,62</sup>

Par ailleurs, les poly(sulfure)s sont couramment utilisés comme matériaux antioxydants ou oxydo-sensibles pour des applications biomédicales en raison de leur comportement unique et bien contrôlé de réponse à l'oxydation.<sup>48,63-65</sup> Par exemple, des nanoparticules de poly(sulfure de propylène)s (PPS) ou des vésicules de PEG-PPS peuvent être utilisées pour la libération de médicaments par oxydation en

raison de la capacité du PPS hydrophobe à être oxydé par oxydation chimique ou enzymatique en polysulfoxydes et/ou polysulfones hydrophiles (Figure 3).<sup>66,67</sup> De plus, les copolymères PEG-PPS ont également été utilisés pour préparer des couches répulsives pour les protéines sur les prothèses en utilisant l'affinité métallique du groupe thioéther.<sup>68</sup>

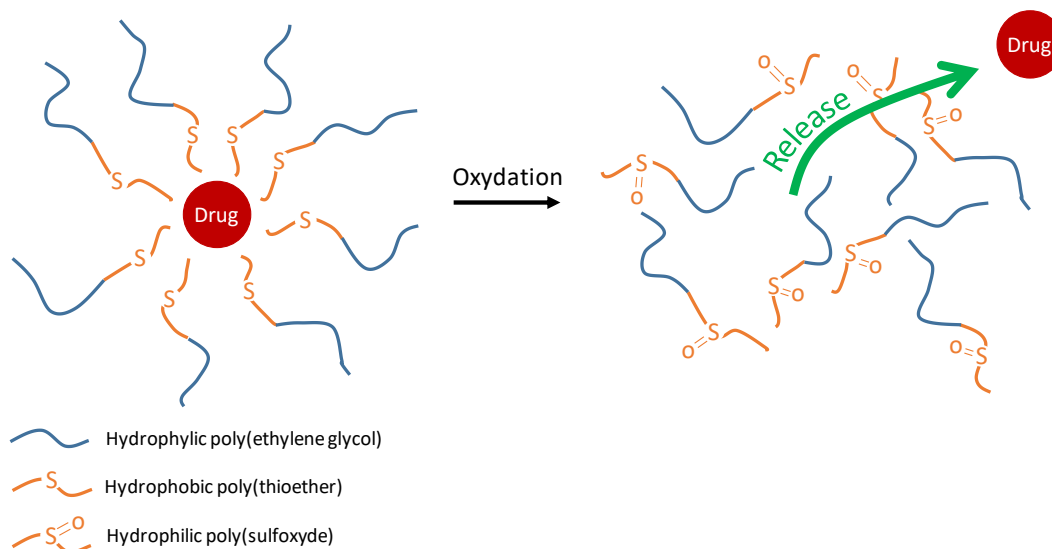


Figure 3 : Stratégie de vectorisation de principe actif sensible au potentiel redox par des vésicules poly(éthylène glycol)-*block*-poly(thioéther)s

### I. C. 3. Poly(sulfoxide)s et poly(sulfone)s

Les poly(sulfoxide)s et les poly(sulfone)s (PSU) sont conceptuellement des poly(thioéther)s oxydés. Ce sont des polymères amorphes et certains sont commerciaux comme l'Udel<sup>®</sup> développé en 1966 ou le Radel<sup>®</sup> développé en 1972 (Schéma 5).<sup>9,69</sup> Les poly(sulfoxide)s et les poly(sulfone)s font partie des polymères soufrés les plus utilisés industriellement et parmi leurs propriétés notables nous pouvons relever : grande résistance à la déformation et à la contrainte, bonnes propriétés thermoplastiques, faible absorption d'eau, haute température de transition vitreuse ( $T_g = 200-350^\circ\text{C}$ ), haute résistance à l'oxydation à haute température. Cependant, sous radiation solaire leur dégradation est accélérée et les PSU sont donc limités dans leur utilisation en extérieur. Ils trouvent donc des applications dans des composants électriques et électroniques, en équipement médical et pour des pièces automobiles de haute performance.

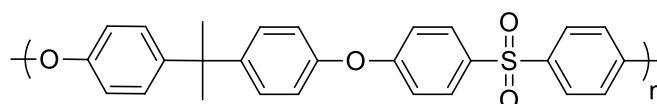


Schéma 5 : Structure du Radel<sup>®</sup>




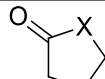
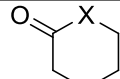
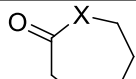
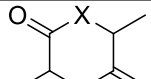
## I. C. 4. Poly(thioester)s et analogues

Les poly(ester)s sont des polymères omniprésents dans notre quotidien. Le poly(éthylène téréphtalate) en est la figure de proue et est utilisé pour l'emballage alimentaire (bouteille plastique) mais aussi pour l'industrie textile sous forme de fibre. Aujourd'hui, de nouvelles structures de poly(ester)s apparaissent et attirent énormément d'attention au vu de leur biosourçage et de leurs propriétés : les poly(hydroxyalkanoate)s (PHA), les poly(caprolactone)s (PCL) et les poly(lactide)s (PLA). Ceux-ci sont synthétisés par la polymérisation des lactones ou de lactide et certains pourraient être capables de remplacer des plastiques pétrosourcés non recyclables comme les poly(oléfine)s (poly(éthylène) PE, poly(propylène) PP, etc) tout en étant dégradables et potentiellement recyclables.<sup>70</sup> Un intérêt grandissant émerge alors pour leurs pendants soufrés, à savoir les poly(thioester)s synthétisés à partir des thiolactones. En effet, en plus des nouvelles propriétés apportées par l'introduction de l'atome de soufre, les thioesters sont plus réactifs que les oxoesters et permettraient une meilleure recyclabilité du matériau.<sup>34</sup>

Les poly(thioester)s peuvent être obtenus par polycondensation de dichlorure d'acyle avec des dithiols<sup>71,72</sup> ou par polymérisation de diacide thiocarboxylique<sup>73</sup> mais les méthodes de polymérisation en chaîne par ouverture de cycle (ROP) des thiolactones permettent d'obtenir de meilleurs résultats. Par exemple, l'équipe de Sophie Guillaume et de Jean-François Carpentier a récemment synthétisé par polymérisation anionique des poly(3-thiobutyrate)s (P3TB) –le pendant soufré du poly(3-hydroxybutyrate) (P3HB)- en contrôlant précisément la tacticité du polymère.<sup>74</sup> Grâce à leur complexe métallique d'Yttrium, la polymérisation de la thiolactone a été complète, rapide et stéréosélective, permettant d'obtenir des P3TB syndiotactiques ou isotactiques de masse molaire jusqu'à 50 kg/mol et avec des dispersités limitées.

Cette année, An Sofie Narmon *et al.*, ont essayé de tirer des conclusions générales sur les propriétés thermiques et mécaniques des poly(thioester)s vis-à-vis de leurs homologues poly(ester)s.<sup>75</sup> Cependant, les auteurs concluent que le manque d'études comparatives rigoureuses ne permet actuellement pas de mettre en évidence une tendance générale sur l'influence du soufre sur les propriétés du matériau. Néanmoins, ils confirment que les poly(thioester)s sont plus faciles à dégrader. En effet, en raison de la tension de cycle plus faible des thiolactones que des lactones, la dépolymérisation est thermodynamiquement plus favorable pour les poly(thioester)s (Tableau 1). De plus, relativement aux esters, les thioesters sont plus électrophiles et sont donc plus sujets à des attaques nucléophiles pour la dégradation des poly(thioester)s.<sup>76</sup> L'utilisation d'un catalyseur (parfois le même que pour la ROP) permet dans plusieurs exemples de dépolymériser complètement la structure en seulement quelques minutes, voir secondes.<sup>70,77</sup>

**Tableau 1 :** Énergies de tension de cycle en kJ/mol de différentes lactones et thiolactones correspondantes en fonction de la taille du cycle.<sup>75</sup>

					
<b>Lactone (X=O)</b>	95,0	32,6	42,7	44,8	47,2
<b>Thiolactone (X=S)</b>	68,6	15,9	31,4	36,4	22,8

La plus grande réactivité des thioesters a par exemple été utilisée par le groupe de Yohan Guillaneuf pour développer des poly(styrène)s dégradables.<sup>78</sup> Leur méthode repose sur l'utilisation de thionolactones (présentant un thionoester) en tant que comonomères pour une copolymérisation radicalaire avec des monomères vinyliques tel que le styrène et permet alors d'incorporer des groupes thioesters dans les macromolécules. Ces poly(styrène)s comportant des unités thioesters présentent les mêmes propriétés mécaniques que les poly(styrène)s industriels mais peuvent être dégradés chimiquement en conditions douces.

#### I. C. 5. Poly(thiophène)s

Les poly(thiophène)s sont des matériaux de choix pour le développement de l'électronique organique. C'est une famille de polymères conducteurs qui montre une haute stabilité, peut facilement être substituée ou modifiée et présente également de bonnes propriétés optiques et électrochimiques. Le principal inconvénient des poly(thiophène)s est leur faible solubilité et ce qui les rend difficiles à mettre en œuvre.

Un des exemple typique d'utilisation de poly(thiophène)s est le poly(3,4-éthylènedioxythiophène) (PEDOT) qui est souvent associé au poly(styrène sulfonate) (PSS) -pour améliorer sa solubilité- et ils forment ensemble un matériaux organique conducteur : le PEDOT-PSS (Schéma 6). Le PEDOT-PSS est fréquemment utilisé dans des composants électroniques organiques comme les cellules photovoltaïques organiques car il conduit les électrons et c'est un matériau transparent.<sup>79</sup> Dans de tels dispositif, les photons traversent une couche de verre, la cathode d'oxyde d'indium-étain (ITO) transparente et également la couche conductrice PEDOT-PSS transparente afin d'être absorbés par la couche photo-active. Celle-ci permet d'absorber l'énergie des photons et de former des excitons. Le courant électrique est alors créé par la capacité du matériau à séparer les charges positives et négatives des excitons. Les électrons rejoignent la cathode d'ITO à travers la couche de PEDOT:PSS conductrice alors que les « trous » positifs, rejoignent l'anode.

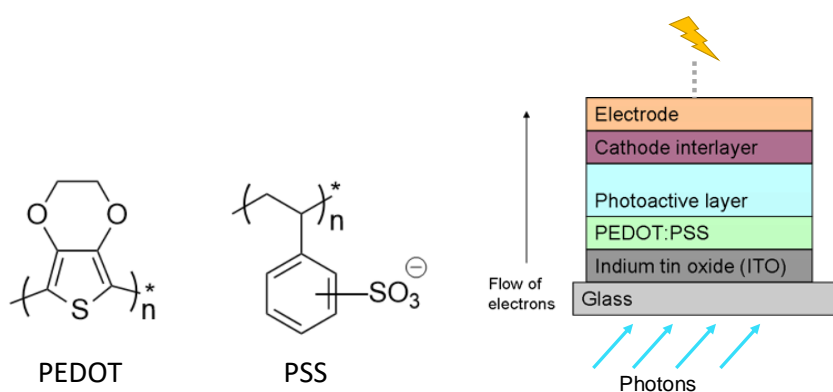


Schéma 6 : Structure du PEDOT-PSS (à gauche) et schéma d'une cellule photovoltaïque organique (à droite)

## Chapitre II. Polymérisation anionique des épisulfures

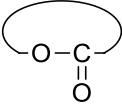
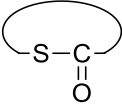
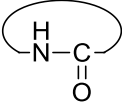
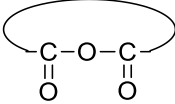
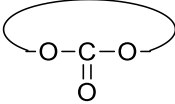
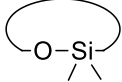
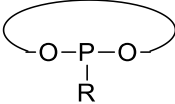
La polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP) des épisulfures est une méthode de choix pour la synthèse de poly(thioéther)s. C'est la stratégie de synthèse qui sera utilisée lors de la première partie de cette thèse et un résumé des connaissances sur l'AROP en générale puis plus spécifiquement des épisulfures est proposé ci-après.

### II. A. Généralités sur la polymérisation anionique par ouverture de cycle

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) est une méthode de polymérisation de monomères cycliques contenant généralement un hétéroatome. Cette méthode de polymérisation est actuellement utilisée à l'échelle industrielle pour la synthèse du poly(éthylène glycol) ou la synthèse de polyamides Nylon 6 à partir de l'AROP de l' $\epsilon$ -caprolactame par exemple.<sup>80</sup> Un grand nombre de monomères peuvent être polymérisés par voie anionique comme résumé dans le tableau suivant :

**Tableau 2 :** Structures des monomères cycliques pouvant être polymérisés par polymérisation anionique par ouverture de cycle. La polymérisabilité de ces monomères dépendant du nombre d'atomes présent dans leur cycle.<sup>80</sup>

Nom	Structure
Éther	
Thioéther	

Lactone	
Thiolactone	
Lactame	
Anhydride	
Carbonate	
Silicone	
Phosphonite	

Cette technique permet d'obtenir des macromolécules comportant des hétéroatomes dans le squelette du polymère et souvent avec une grande densité d'hétéroatomes. La présence d'hétéroatomes comme l'oxygène, le silicium, l'azote, le phosphore et le soufre dans le squelette du polymère permet d'attribuer au polymères des propriétés particulières, de moduler la mobilité de la chaîne et de profiter des caractéristiques physico-chimiques des éléments qu'elle contient.<sup>80</sup>

Lors d'une polymérisation anionique, l'espèce propageante est un anion. L'espèce active est liée à un contre-ion dans un équilibre ion libre/paire d'ions et l'ion libre est bien plus réactif que la paire d'ions et est souvent l'espèce qui participe le plus à la cinétique de la polymérisation.<sup>81</sup> L'espèce active étant un anion, elle est sensible à l'eau et cette dernière peut terminer la propagation ou réaliser des réactions de transfert. En effet, l'anion peut déprotoner l'eau présente dans le milieu. Ainsi, les polymérisations anioniques doivent être réalisées en milieu anhydre avec des solvants aprotiques et des réactifs préalablement séchés.

En revanche, la polymérisation radicalaire, ne permet généralement pas d'obtenir des macromolécules présentant un hétéroatome dans le squelette car le groupe réactif du monomère est souvent une double liaison carbone-carbone. Néanmoins, certains monomères cycliques comportant une double liaison peuvent être polymérisés par voie radicalaire et induire la présence d'hétéroatome dans

le squelette après un mécanisme de fragmentation réversible. Mais cette technique est limitée à certains monomères particuliers qui doivent respecter une architecture leur permettant ce mécanisme. Aussi, cette technique est sensible aux réactions de transfert, peu stable en milieu protique (tout comme la polymérisation anionique) et les monomères sont généralement peu copolymérisables.<sup>82</sup>

## II. B. Cinétique et thermodynamique de la polymérisation par ouverture de cycle

Le mécanisme général d'une polymérisation par ouverture de cycle suit le schéma suivant (Schéma 7).<sup>81</sup> La première étape est une étape d'amorçage déterminée par la constante cinétique  $k_i$  suivant l'équation 1. Ensuite, la propagation de la chaîne de polymère est en équilibre suivant l'équation 2 et les constantes de cinétiques associées à la propagation et à la dépropagation sont notées  $k_p$  et  $k_d$  respectivement. Les équations 3 et 4 sont des réactions susceptibles de terminer la propagation d'une chaîne de polymère et sont respectivement une réaction de terminaison avec un agent de terminaison noté X (constante cinétique noté  $k_t$ ) et de transfert au monomère (constante cinétique noté  $k_{tr}$ ).

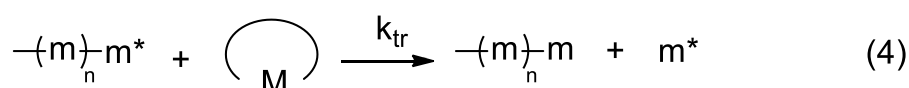
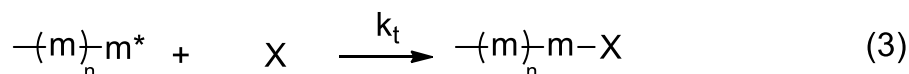
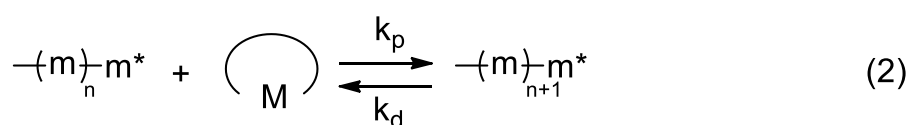
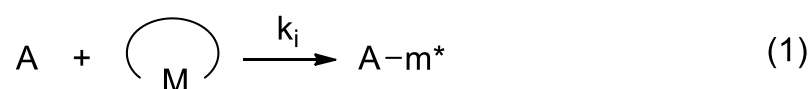


Schéma 7 : Mécanisme général d'une polymérisation par ouverture de cycle

Cinétiquement, pour que la polymérisation soit possible, il faut que l'équilibre monomère-macromolécule tende vers la formation de polymère, c'est-à-dire que la vitesse de propagation soit supérieure à la vitesse de dépropagation ( $d[M]/dt < 0 \rightarrow k_p[M] > k_d$ ).<sup>81</sup> Le terme de polymérisation vivante est attribué à une polymérisation lorsque  $k_t$  et  $k_{tr}$  sont nuls, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a ni disparition, ni transfert de l'espèce active. Lorsque  $k_i$  est supérieur à  $k_p$ , l'amorçage de la polymérisation est cinétiquement plus rapide que la propagation. Toutes les chaînes croissent alors simultanément, favorisant le contrôle de la taille des chaînes. Inversement, lorsque  $k_p$  est supérieur à  $k_i$ , la dispersité du polymère augmente.<sup>81</sup>

Thermodynamiquement, et comme généralement pour une réaction chimique, la polymérisation est possible si l'énergie libre de Gibbs de polymérisation, défini en équation (5), est négative : <sup>81</sup>

$$\Delta G_p = \Delta H_p - T\Delta S_p \quad (5)$$

$\Delta G_p$  : Energie libre de Gibbs de polymérisation  
 $\Delta H_p$  : Enthalpie de polymérisation  
 T : Température  
 $\Delta S_p$  : Entropie de polymérisation

Lors de l'ajout d'une unité monomère sur la chaîne de polymère, l'ouverture de celle-ci induit une perte de tension de cycle, c'est-à-dire une baisse de l'enthalpie  $\Delta H_p$  et cela favorise alors thermodynamiquement la formation d'une chaîne de polymère stable.<sup>80</sup> Plus la tension de cycle du monomère est grande, plus la polymérisation est favorisée et compense alors la perte d'entropie dû à la perte de degré de liberté de translation de l'unité monomère.

L'énergie libre peut aussi être exprimée en fonction de la somme de l'énergie libre standard de la polymérisation et d'un terme lié aux concentrations instantanées en monomère et en chaîne en croissance selon l'équation (6) :

$$\Delta G_p = \Delta G_p^0 - RT \ln \left( \frac{[-(m)_n m^*]}{[M][-(m)_{n+1} m^*]} \right) \quad (6)$$

$\Delta G_p$  : Energie libre de Gibbs de polymérisation  
 $\Delta G_p^0$  : Energie libre de Gibbs standard de polymérisation  
 R : Constante des gaz parfaits  
 T : Température  
 $-(m)_n m^*$  : Chaînes de polymère en croissance comportant n unités monomères plus une fin de chaîne active  
 M : Monomères

Après l'ajout de plusieurs monomères sur la chaîne, il est possible de faire l'hypothèse de Flory selon laquelle l'espèce  $-(m)_n m^*$  et l'espèce  $-(m)_{n+1} m^*$  sont en réalité chimiquement similaire et que la réactivité de la fin de chaîne active ne dépend pas du degré de polymérisation. Le rapport de leur concentration est alors égal à 1. Ainsi, en remplaçant  $\Delta G_p^0$  (6) par son expression fonction de  $\Delta H_p^0$  et  $\Delta S_p^0$  (5), on peut alors exprimer l'énergie libre tel que :

$$\Delta G_p = \Delta H_p^0 - T(\Delta S_p^0 + R \ln[M]) \quad (7)$$

$\Delta H_p^0$  : Enthalpie standard de polymérisation  
 $\Delta S_p^0$  : Entropie standard de polymérisation

Lorsque la polymérisation est à l'équilibre, c'est-à-dire lorsque  $\Delta G_p = 0$ , il existe une concentration d'équilibre en monomère  $[M]_{eq}$  en dessous de laquelle la polymérisation s'arrête. Celle-ci est fonction de l'enthalpie standard, de l'entropie standard et de la température de la réaction, soient des paramètres propres au système de polymérisation et au monomère considéré.

De même, en fonction de  $\Delta H_p^0$  et de  $\Delta S_p^0$ , il existe des températures limites qui conditionnent la possibilité de la polymérisation. Ainsi, si  $\Delta H_p^0$  est inférieure à 0 et  $\Delta S_p^0$  est supérieur à 0, la polymérisation peut s'effectuer à n'importe quelle température. Si les signes sont opposés ( $\Delta H_p^0 > 0$  et  $\Delta S_p^0 < 0$ ), la polymérisation est impossible à n'importe quelle température. Il existe aussi une température plafond  $T_c$  au-dessus de laquelle la polymérisation est défavorisée lorsque  $\Delta H_p^0$  et  $\Delta S_p^0$  sont négatifs (ce qui est généralement le cas) et  $T_f$  la température minimale en dessous de laquelle la polymérisation n'a pas lieu, si  $\Delta H_p^0$  et  $\Delta S_p^0$  sont positifs.

A partir des expressions (1), (2), (3), et (4) et dans le cas d'une polymérisation vivante et contrôlée ( $k_p > k_i$ ,  $k_t = 0$  et  $k_{tr} = 0$ ), la cinétique de polymérisation peut s'écrire :

$$-\frac{d[M]}{dt} = k_p[m^*][M] - k_d[m^*] \quad (8)$$

Or à l'équilibre :

$$-\frac{d[M]}{dt} = 0 = k_p[m^*][M]_{eq} - k_d[m^*] \quad \text{donc} \quad k_d = k_p[M]_{eq}$$

En intégrant l'équation (8) et en considérant que la concentration en espèce active  $[m^*]$  à l'instant  $t$  est égale à la concentration initiale en amorceur  $[A]_0$  on obtient (9) :

$$\ln\left(\frac{[M]_0 - [M]_{eq}}{[M] - [M]_{eq}}\right) = k_p[A]_0 t \quad (9)$$

Lorsque le monomère contient 3 ou 4 atomes dans son cycle, la tension de cycle est telle qu'il est possible de faire l'hypothèse que  $[M]_{eq} = 0$ . Dans ce cas, tracer  $\ln([M]_0/[M])$  en fonction du temps permet de vérifier l'aspect vivant et le contrôle de la polymérisation. En effet, si la courbe expérimentale suit une régression affine, la concentration en espèce active est constante au cours du temps et la polymérisation est donc vivante. Si la droite de régression passe par 0 alors l'amorçage est rapide et quantitatif et la polymérisation est dans ce cas contrôlée.

L'étape d'amorçage qui doit être rapide et l'absence de réaction de transfert sont donc des éléments clefs pour synthétiser des macromolécules aux structures contrôlés.

## II. C. Catalyse de la polymérisation anionique par ouverture de cycle

La chimie des polymères a longtemps été dominée par les procédés de polymérisations radicalaires (50% des polymères produits industriellement) et par les procédés utilisant des catalyseurs métalliques.<sup>83</sup> Néanmoins, les normes sanitaires comme pour les emballages alimentaires ou pour des applications biomédicales limite grandement l'utilisation de catalyseurs métalliques.<sup>83</sup> Afin de s'affranchir de ces contraintes, les catalyseurs organiques et enzymatiques apparaissent aujourd'hui comme des alternatives intéressantes.<sup>84-86</sup>

La catalyse des polymérisations sans utiliser de composés métalliques est un domaine très vaste<sup>83,85-87</sup> et qui ne sera pas expliqué en détails ici. Une grande variété de composés a été utilisée pour l'activation organique des polymérisations et elle repose généralement sur divers dérivés d'acides et de bases de Brønsted ou de Lewis en fonction du monomère et du mécanisme considéré.<sup>87</sup> Nous nous concentrerons ici sur l'utilisation de cryptands et sur l'utilisation de bases fortes pour l'activation des AROP.

Il est important de préciser que nous parlerons de catalyse mais les systèmes qui sont présentés ci-après, puis utilisés lors des expériences, ne respectent pas les principes de la catalyse *stricto sensu*. En effet, les « catalyseurs » seront utilisés en proportion stœchiométrique par rapport à l'amorceur et ne seront généralement pas régénérés par la suite.

#### II. C. 1. Les agents cryptands

L'utilisation d'agents cryptands dans les polymérisations anioniques (découvert par Lehn et al. en 1969)<sup>88</sup> sont des composés macrohétérobicycliques qui, à l'instar des éthers couronnes monocycliques, permettent de fortement solvater les cations métalliques en leur sein. De nombreux amorceurs de polymérisation anionique présentent un contre-ion qui est un cation métallique comme le naphthalène sodium<sup>89</sup> ou le carbazyl sodium et le carbazyl potassium.<sup>49</sup> En combinant l'utilisation de cryptand ou d'éther couronnes avec ces amorceurs, le contre-ion cationique est fortement solvaté et l'interaction électrostatique entre l'anion de l'espèce active et le cation du contre-ion est diminuée. De plus, l'encombrement stérique important du cryptand ou de l'éther couronne augmente la distance inter-ionique entre l'espèce active et son contre-ion par gêne stérique et favorise alors la dissociation des agrégats et des paires d'ions vers une forme ionisée bien plus réactive. Les cryptands, eux, sont bicycliques et permettent d'écranter l'interaction électrostatique ce qui induit une plus forte dissociation de la paire d'ions de l'espèce active et augmente considérablement la réactivité de celle-ci. Ce type de catalyseur a largement été utilisé et étudié depuis les années 70<sup>52,90,91</sup> comme pour la polymérisation du sulfure de propylène amorcé par le carbazyl sodium en présence de cryptand [2:2:2] (Schéma 8).<sup>92</sup>



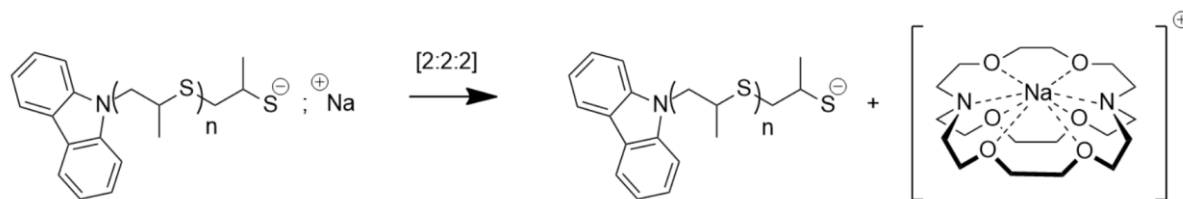


Schéma 8 : Effet d'un agent cryptand [2:2:2] sur l'espèce active d'une chaîne de poly(sulfure de propylène) amorcée par le carbazyl sodium<sup>92</sup>

## II. C. 2. Les bases de Bronsted et de Lewis

Une stratégie de catalyse organique commune pour la polymérisation anionique est l'utilisation de bases organiques fortes. Les amidines cycliques, les guanidines ou les bases phosphazènes par exemple peuvent déprotoner un grand nombre d'acides faibles et ainsi amorcer diverses polymérisations en formant un anion nucléophile (Schéma 9). Ces bases permettent d'activer le centre actif et/ou le monomère et ainsi de favoriser le contrôle de la polymérisation.<sup>85</sup> Notamment, les bases guanidines ou les bases phosphazène peuvent être utilisées à basse température ce qui permet également de limiter les réactions secondaires et de transferts durant la polymérisation. Elles sont solubles en solvant organique plutôt apolaire, ce qui est très utile pour la synthèse de polymères hydrophobes, pour travailler en milieu anhydre mais également pour la purification et l'élimination de la base. Après déprotonation de l'amorceur, le cation est très volumineux, augmentant alors la distance inter-ionique entre l'espèce propageante et le contre-ion et donc la réactivité.<sup>93</sup>

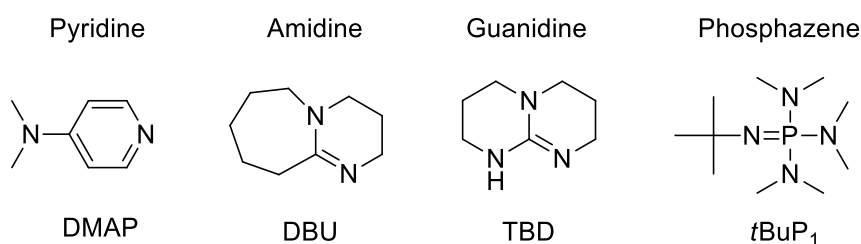


Schéma 9 : Structure d'une base pyridine (DMAP), d'une base amidine cyclique (DBU), d'une base guanidine cyclique (TBD) et d'une base phosphazène (tBuP<sub>1</sub>)

La DMAP ( $pK_{aACN} = 17,95$ ) (structure Figure 11) est une base de Lewis, nucléophile, utilisée par exemple pour la ROP des esters cycliques et la dépolymérisation de poly(ester)s.<sup>94</sup> Cependant elle a un  $pK_a$  trop faible qui ne permet pas de l'utiliser dans de nombreuses polymérisations anioniques.

Les bases amidines comme la DBU ( $pK_{aACN} = 24,3$ ) et guanidines comme la MTBD ( $pK_{aACN} = 25,5$ ) ou la TBD ( $pK_{aACN} = 26,0$ ) sont des bases de Lewis et de Bronsted, fortes, neutres et organiques et sont utilisées dans un grand nombre de systèmes d'amorçages alcool-base pour la polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères hétérocycliques.<sup>83</sup> Ces bases montrent une grande efficacité pour

amorcer la polymérisation de cycles carbonylés comme les lactones ou les cyclo-carbonates par déprotonation de l'alcool benzylique.<sup>95</sup> Une étude de la littérature a d'ailleurs permis de mettre en évidence que la TBD semble être le meilleur choix pour l'amorçage par un alcoolate de la polymérisation des lactides, de la  $\delta$ -valérolactone et de la  $\epsilon$ -caprolactone par exemple.<sup>96</sup> Concernant la DBU, celle-ci est très régulièrement utilisée pour l'amorçage de l'AROP des épisulfures par un thiolate et fait partie du système d'amorçage le plus courant pour la polymérisation du sulfure de propylène à savoir le système thiol-DBU.<sup>62,97-99</sup>

Les bases phosphazènes ont été développées par Schwesinger et Schlemper en 1987 et sont des bases fortes, neutres et non nucléophiles dont les acides conjugués présentent de très hauts pKa.<sup>100</sup> Elles sont caractérisées par la présence d'au moins un phosphore V lié à 4 azotes dont un selon une double liaison P=N (Schéma 10). La nomenclature de Schwesinger indique que la *t*Bu-P<sub>1</sub> présente une liaison P=N et que la *t*Bu-P<sub>4</sub> présente quatre liaisons P=N et est donc beaucoup plus volumineuse et présente plus de sites de délocalisation de la charge positive après protonation. Ce sont des bases substituées par des groupes encombrés et hydrophobes qui les rendent très solubles dans les solvants organiques. De plus, les bases phosphazènes montrent une grande thermo-stabilité et les cations phosphazénium présentent aussi une grande stabilité vis-à-vis des attaques nucléophiles et de la déprotonation.<sup>93</sup>

Ces qualités en font des bases et des catalyseurs organiques simples d'utilisation.<sup>93</sup> De plus, elles sont commercialement disponibles à différent pKa en fonction de leur degré de substitution. Par exemple, la base phosphazène peu substituée *t*Bu-P<sub>1</sub> présente un pKa dans l'acétonitrile de 26,1 alors que la *t*Bu-P<sub>4</sub> présente un pKa de 42,7 au vu de la délocalisation importante de la charge positive après protonation. De ce fait, la réactivité du nucléophile qui leur est associé est bien plus grande dans le cas de l'utilisation de la *t*Bu-P<sub>4</sub> que dans le cas de la *t*Bu-P<sub>1</sub>. L'interaction entre l'anion de l'espèce propageante et le cation de la base protonée sera d'autant plus faible que la charge du contre-ion est délocalisée. La BEMP est une base phosphazène cyclique qui est un bon intermédiaire entre la *t*Bu-P<sub>1</sub> et la *t*Bu-P<sub>4</sub> avec un pKa de 27,6, qui est du même ordre de grandeur que la base guanidine TBD (pKa = 26,0).<sup>101</sup>

La catalyse de la polymérisation anionique par ouverture de cycle grâce aux bases phosphazènes repose donc sur la déprotonation totale de l'amorceur et également sur l'activation de l'espèce propageante. En effet, l'encombrement stérique de l'ion phosphazénium augmente la distance inter-ionique et donc la réactivité des paires d'ions. D'ailleurs, il a été estimé que la taille d'un cation phosphazénium *t*BuP<sub>4</sub>-H<sup>+</sup> est similaire à celle d'un agent cryptand [2 :2 :2]-K et a donc des propriétés d'activation similaires.<sup>93</sup> L'utilisation de base phosphazène *t*BuP<sub>4</sub> a permis l'homopolymérisation anionique vivante et contrôlée de nombreux époxydes (Schéma 10).<sup>102</sup>

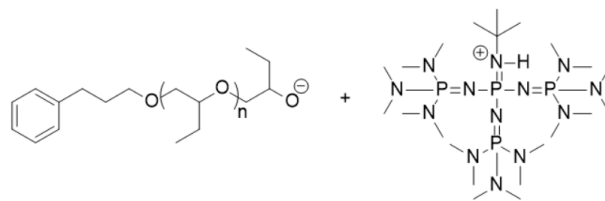
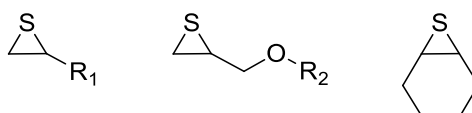


Schéma 10 : Activation par la base phosphazène  $t\text{BuP}_4$  de l'espèce active d'une chaîne de poly(oxyde de butylène) en croissance amorcée par le 3-phenyl-1-propanol<sup>102</sup>

## II. D. Polymérisation anionique des épisulfures

Les épisulfures sont des monomères cycliques à 3 membres qui comportent un atome de soufre. Ce sont les équivalents soufrés des époxydes mais les travaux sur la polymérisation de ces monomères soufrés sont beaucoup plus limités. La polymérisation du sulfure d'éthylène, le plus simple des thiiranes, est étudiée depuis des décennies notamment avec les travaux de Pierre Sigwalt et de son équipe dans les années 1970.<sup>49,103</sup> Cependant le polymère résultant est un matériau très cristallin et très peu soluble. Ainsi, le sulfure de propylène est largement préféré pour réaliser des poly(thioéther)s. L'AROP des épisulfures permet de synthétiser une chaîne de poly(thioéther)s flexible avec une grande densité d'atomes de soufre le long de la chaîne.

La polymérisation du sulfure de propylène reste donc très majoritaire mais quelques équipes ont publié la polymérisation d'épisulfures plus originaux. En effet, il est possible de facilement remplacer l'oxygène d'un époxyde par un atome de soufre pour former un nouveau monomère épisulfure.<sup>99,104,105</sup> Il a ainsi été rapporté la polymérisation d'épisulfures aliphatiques<sup>52,106-110</sup>, de thioglycidyl éther<sup>99,105</sup> ou d'épisulfures bicycliques<sup>106,109</sup> (Schéma 11).



$R_1$  : hydrogène, chaînes aliphatiques de 1 à 4 carbones ou groupements vinyliques

$R_2$  : groupement aliphatiques linéaires ou branchés, groupements éthers, acétals, vinyliques, aromatiques etc

Schéma 11 : Structures d'épisulfures dont la polymérisation a été rapportée

A l'instar des époxydes, les épisulfures ont une tension de cycle très forte en raison de leur cycle à 3 atomes. Leur réactivité est donc très grande et la concentration en monomère à l'équilibre est généralement négligeable. Cependant, ils sont sujet à des problèmes d'amorçage et de réactions de transfert. En effet, comme nous allons le voir dans les parties suivantes, le type d'amorceurs utilisables pour la polymérisation anionique est restreint et l'espèce active thiolate est sujet à des réactions secondaires spécifiques qui parasitent la polymérisation.

## II. D. 1. Amorçage

La polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP) des épisulfures (ou thiiranes) permet la formation de diverses architectures de poly(thioéther)s.<sup>97,103,111,112</sup> Cependant, cette polymérisation est encore peu étudiée par rapport à celle des monomères époxydes. Alors que le développement des bases organiques pour l'AROP des époxydes a ouvert la voie à de nouveaux sites d'amorçages,<sup>113-116</sup> seules quelques familles de molécules nucléophiles permettent un amorçage efficace et un bon contrôle de l'AROP des épisulfures. A ce jour, l'étude de l'état de l'art montre que seuls les amorceurs suivants ont été utilisés pour la polymérisation des épisulfures : les carbanions (tels que le naphthalène sodium,<sup>117,118</sup> le carbazyle sodium,<sup>49</sup> ou le fluorényl tétrabutylammonium<sup>49</sup>), les thiolates (thiolates de sodium, de potassium, de zinc, de cadmium ou d'ammonium quaternaire),<sup>119-122</sup> ou les dithiobenzoates d'ammonium quaternaire.<sup>111</sup> Les études plus récentes choisissent préférentiellement un système d'amorçage thiol et DBU car celui-ci a montré les meilleurs résultats. En effet, de nombreuses polymérisations vivantes et contrôlées d'épisulfures ont été obtenues en utilisant ce système d'amorçage thiol - DBU.<sup>62,97-99,108,123</sup>

La DBU en tant que base forte forme un thiolate en présence d'un thiol et celui-ci amorce ensuite la polymérisation par une attaque nucléophile sur le carbone le moins substitué de l'épisulfure (Schéma 12). La réactivité du thiolate de l'amorceur est la même que celle de la fin de chaîne active après l'addition d'unités monomères et permet donc une croissance des chaînes homogènes et *in fine* un bon contrôle de la polymérisation. Cependant, l'utilisation de thiols implique plusieurs inconvénients comme les fortes odeurs ou la toxicité.<sup>48</sup> De plus, et en terme de contrôle, les thiols sont peu stables et forment spontanément des ponts disulfures lors d'une réaction d'oxydation. Ces ponts disulfures présents dans l'amorceur lors de l'expérience ont des effets d'agents de transferts mais nous verrons en détails ce phénomène plus loin.

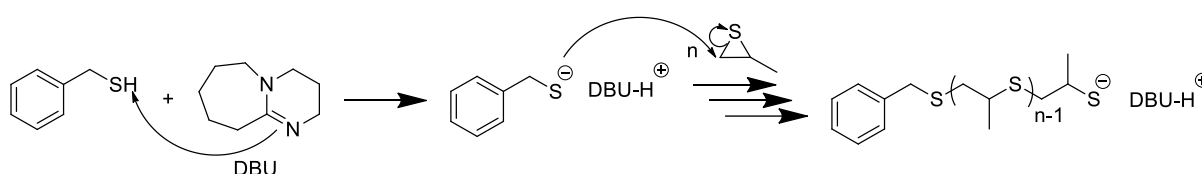


Schéma 12 : Amorçage d'une polymérisation de sulfure de propylène par un système thiol - DBU<sup>124</sup>

Hormis avec les thiols, l'amorçage direct de la polymérisation contrôlée du sulfure de propylène par des espèces protiques déprotonées est problématique. En effet, les alcoolates peuvent déprotoner le monomère et ainsi réaliser des réactions de transfert au monomère.<sup>52,103,125</sup> Cette réaction a été observée pour l'AROP de l'oxyde de propylène et se produit également pour la polymérisation du sulfure de propylène. Une fois déprotoné, l'alcool de l'amorceur joue à la fois le rôle de nucléophile pour la polymérisation mais aussi celui de base ( $pK_{a_{alcoo}} = 16$ ) et peut alors déprotoner le  $-CH_3$  du monomère et créer de nouveaux sites d'amorçage (Schéma 13).

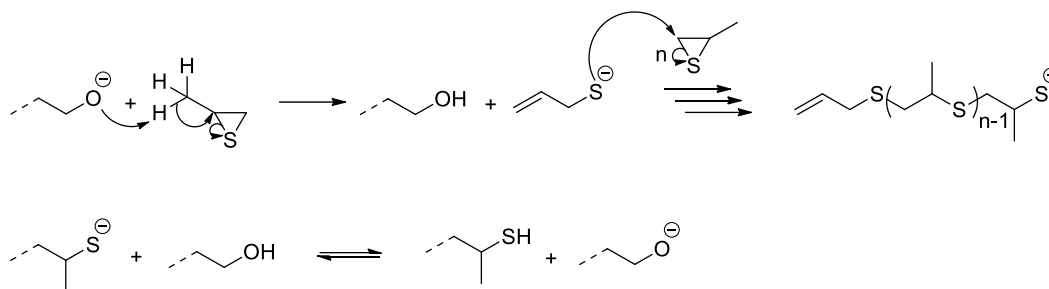
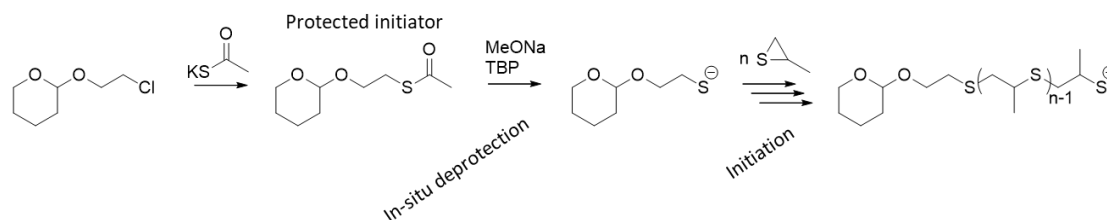


Schéma 13 : Réaction de transfert au monomère par un groupe alcoolate

Pour éviter ces réactions de transfert au monomère, l'utilisation de thiol en tant qu'amorceur est donc préconisée car le thiolate n'est pas assez basique pour déprotoner le monomère ( $pK_{a_{\text{thiol}}} = 11$ ). Cependant, les thiols forment des ponts disulfures et une proportion d'amorceurs thiols est donc liée par des liaisons soufre-soufre intermoléculaires et elle ne participe pas à l'amorçage de la polymérisation. De plus, ces liaisons disulfures agissent comme des agents de transfert lors de la polymérisation.<sup>108,126</sup> Nous verrons le détail de ce mécanisme de transfert ci-après. Tirelli *et al* ont alors développé une méthode d'amorçage reposant sur l'utilisation de thiols protégés sous forme de thioacétates. Celle-ci a permis un meilleur contrôle de la masse molaire et de la dispersité du poly(sulfure de propylène).<sup>108</sup> Le groupe thioacétate de l'amorceur est déprotégé *in situ* par méthanolyse en présence de tributylphosphine (TBP), ce qui conduit à un thiolate capable d'amorcer l'AROP contrôlée des épisulfures (Schéma 14).<sup>64,108,123</sup> Cependant, ce système nécessite une étape contraignante de préparation de l'amorceur avant de réaliser la polymérisation.

Schéma 14 : Méthode d'amorçage de l'AROP du sulfure de propylène par un thiol protégé (thioacétate)<sup>64</sup>

Il est à noter que la polymérisation du sulfure de propylène forme un polymère atactique, excepté pour quelques systèmes d'amorçages comme le thiolate de cadmium où dans ce cas, ils sont isotactiques.<sup>120</sup>

#### II. D. 2. Propagation et réactions de transfert

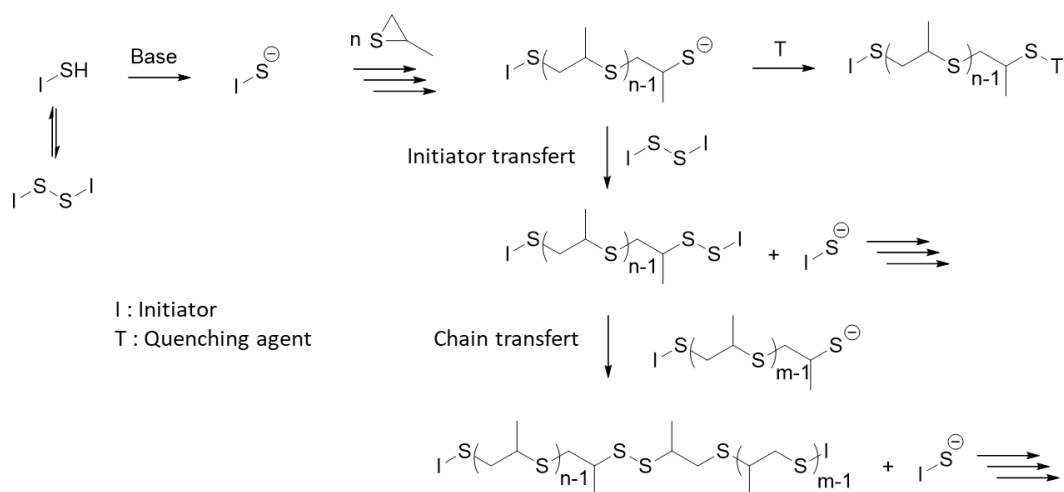
La polymérisation anionique du sulfure de propylène a été très bien étudiée dans les années 1960-1970 par Pierre Sigwalt, Sylvie Boileau et Georges Champetier. Il a notamment été montré que la polymérisation du sulfure de propylène, à l'instar de la polymérisation de l'oxyde d'éthylène, est une

polymérisation vivante.<sup>118,127</sup> Néanmoins, la vitesse de polymérisation des épisulfures est très rapide comparativement à leurs homologues oxygénés. Il a également été montré que l'ordre de la réaction en monomère est légèrement supérieur ou égal à 1 en fonction de la concentration. Les auteurs proposent qu'aux fortes concentrations en sulfure de propylène dans le THF, la grande proportion de monomère augmente la constante diélectrique du milieu et que l'ordre de la réaction est alors légèrement supérieur à 1.<sup>92,128</sup>

La polymérisation des épisulfures s'effectue davantage par les ions libres que par les paires d'ions et les constantes cinétiques de propagation augmentent avec la taille du contre-ion. En effet, la distance entre l'espèce thiolate active et le cation augmente avec l'encombrement stérique de ce dernier et augmente alors la réactivité de l'espèce active. Un contre-ion volumineux permet également de diminuer la formation d'agrégats des paires d'ions.<sup>52</sup>

Il a également été observé que la constante de propagation devient indépendante de la concentration en espèce active lorsque celle-ci est supérieure à  $10^{-3}$  mol/L. Au-dessus de cette concentration critique, les espèces propageantes forment alors des agrégats de paires d'ions, inactifs et les fins de chaînes sont en équilibre entre leur forme ions libres, active et leur forme paires d'ions agrégées, « dormante ».<sup>49</sup>

D'autre part, et plus spécifiquement au sulfure de propylène, la formation de pont disulfure avant et pendant la polymérisation est un problème et agit en tant que réaction de transfert de chaîne (Schéma 15).<sup>126</sup> En effet, les thiols et les thiolates peuvent réagir ensemble selon une réaction d'oxydation pour former des ponts disulfures. Ces ponts disulfures perturbent la polymérisation et agissent en tant qu'agents de transfert. En effet, cette réaction d'oxydation est en équilibre et il a été montré que la constante de vitesse associée à cet équilibre est supérieure à celle de la propagation. En utilisant des amorceurs thiols, ces ponts disulfures peuvent donc apparaître entre une chaîne en croissance et l'amorceur ou entre deux chaînes de polymères. Néanmoins en présence d'une grande quantité de monomères, l'échange thiolate-disulfure est quantitativement inférieur à la propagation et cette réaction apparaît surtout à la fin de la réaction. De ce fait, des ponts disulfures peuvent apparaître entre deux chaînes en croissance et se trouver au centre de la macromolécule. La distribution des masses est alors bimodale avec une population présentant des masses molaires attendu et une autre population au double de la masse théorique.<sup>108,126</sup>

Schéma 15 : Mécanismes des réactions de transfert par formation de ponts disulfures<sup>108,126</sup>

## Chapitre III. Utilisation des thiolactones en ingénierie macromoléculaire


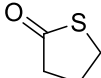
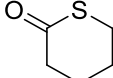
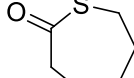
### III. A. Généralités

Les lactones sont des esters cycliques qui ont énormément attiré l'attention de la communauté scientifique ces dernières années notamment pour leur polymérisation. En effet, après polymérisation par ouverture de cycle, les lactones produisent des poly(ester)s d'intérêt pour de nombreux secteurs. Les lactones peuvent être bio-sourcées et leur utilisation pour la synthèse de matériaux plastiques est donc d'un réel intérêt écologique et économique pour remplacer les polymères actuellement pétro-sourcés. Les poly(ester)s ainsi synthétisés montrent pour certaines structures des propriétés thermomécaniques avoisinant celles des polymères usuels mais présentent l'avantage d'être dégradables et donc potentiellement recyclables. De plus, les poly(lactone)s présentent des propriétés de biocompatibilité leur permettant d'être utilisées pour des applications dans le biomédical par exemple.<sup>129</sup>

De leur côté, les thiolactones sont bien moins étudiées en chimie macromoléculaire. Or ce sont des molécules qui permettent d'introduire des atomes de soufre et donc d'apporter de nouvelles propriétés. De manière générale, les thiolactones sont considérées comme des thiols latents et permettent d'introduire et/ou d'utiliser cette fonction chimique en contournant les inconvénients des thiols comme leur mauvaise odeur, leur relative rareté dans le commerce, leur sensibilité à l'oxydation et leur faible stabilité.<sup>130</sup> De plus, des stratégies impliquant des thiolactones permettent d'utiliser la fonction thiol après l'ouverture de cycle en s'affranchissant d'étapes de protection/déprotection contraignantes, chronophages et diminuant le rendement.

A l'instar des lactones, la nomenclature classe les thiolactones en fonction du nombre de membres dans leur cycle grâce à une lettre grecque comme précisé dans le tableau suivant :

**Tableau 3 :** Nomenclature et tension de cycle des thiolactones en fonction du nombre de membres dans leur cycle :<sup>75</sup>

<b>Structure</b>				
<b>Nomenclature</b>	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\epsilon$
<b>Tension de cycle (kJ/mol)</b>	68,6	15,9	31,4	36,4

Il est à noter que l'échange d'un atome d'oxygène d'un ester en un atome de soufre peut résulter en un thioester mais également en un thionoester qui présente alors une double liaison carbone-soufre. Les thiolactones sont également des molécules utilisées en chimie macromoléculaire pour l'introduction d'atomes de soufre et de nouvelles propriétés<sup>34,131,132</sup> mais elles ne seront pas discutées dans cette étude bibliographique.

Les thiolactones sont utilisées dans différentes stratégies de synthèse pour introduire des fonctions soufrées. Elles sont utilisées en tant qu'agent de thiolation, que groupe fonctionnel de macromolécules et parfois en tant que monomères dans des polymérisations par ouverture de cycle. Pour ce dernier point, la ROP des thiolactones produit des poly(thioester)s qui sont plus sensibles et réactifs que leurs homologues oxygénés.<sup>75</sup> La recyclabilité des poly(thioester)s est donc potentiellement plus importante.<sup>34</sup> Certains systèmes d'amorçages de polymérisation utilisent des thiolactones ou des stratégies l'utilisent également pour de la double modification post-polymérisation de macromolécules.

Nous verrons en premier lieu l'utilisation des thiolactones en tant que monomère de polymérisations par ouverture de cycle puis un intérêt particulier sera porté sur la  $\gamma$ -thiobutyrolactone dans la dernière partie de l'étude bibliographique.

### III. B. Polymérisations des thiolactones

#### III. B. 1. Les $\beta$ -thiolactones

Les  $\beta$ -thiolactones présentent un cycle à 4 atomes et présentent donc la tension de cycle la plus élevée et sont homopolymérisables. Par exemple, Suzuki *et al.* ont homopolymérisé des  $\beta$ -thiolactones substituées par un groupe NH-BOC avec un amorçage par un thiol.<sup>133</sup> Les auteurs montrent que l'homopolymérisation est rapide dans la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), solvant qui favorise



grandement la polymérisation car à l'inverse, aucune conversion en monomère n'a été observée dans le THF (Schéma 16). De hautes conversions supérieures à 80% sont obtenues en moins de 2h mais le contrôle de la polymérisation n'est pas assuré en raison de la grande réactivité du thioester qui favorise des réactions de transestérification intra et intermoléculaire.

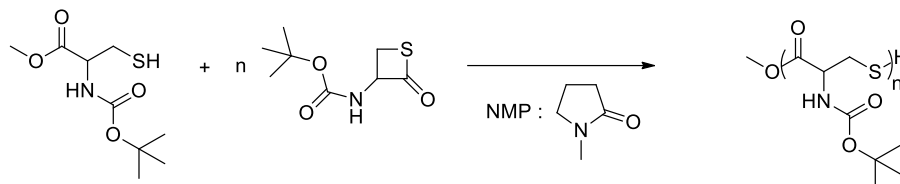


Schéma 16 : Polymérisation par ouverture de cycle de la β-thiolactone dérivée de la DL-cystéine, 3-(*tert*-butoxy-carbonylamino)thietan-2-one amorcée par l'ester méthylique de N-Boc-L-cystéine dans le N-méthyl-2-pyrrolidone à température ambiante<sup>133</sup>

Xiong *et al.* ont homopolymérisé des β-thiolactones similaires présentant divers substituants carbamate NH-CO-OR en solution dans le THF (abrégiés NH-R), dont le même monomère NH-BOC que Suzuki *et al.*<sup>77</sup> Les auteurs se sont intéressés à l'influence de l'utilisation de base pour activer l'AROP et ils confirment les résultats de l'étude précédente et montrent aussi que l'homopolymérisation du monomère a été impossible dans le THF en utilisant la triéthylamine (TEA) qui est une base faible. En effet, le monomère substitué NH-BOC présente une limite de solubilité dans le THF inférieure à la concentration en monomère à l'équilibre de la polymérisation. Néanmoins en utilisant la DBU ou la *t*BuP<sub>4</sub> en masse, les polymérisations de monomères substitués NH-C<sub>8</sub> ou NH-triéthylène glycol-allyl sont réalisées rapidement et permettent d'obtenir des poly(thioester)s présentant des masses molaires allant jusqu'à 70 kg/mol et des dispersités entre 1,09 et 1,30 (Schéma 17). Cependant, les conversions sont toujours inférieures à 70% en raison des concentrations à l'équilibre assez élevées des monomères.

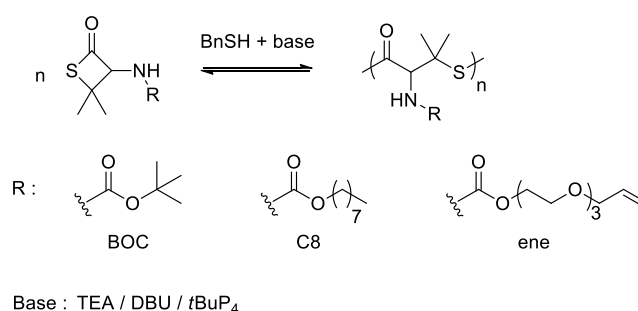


Schéma 17 : AROP de β-thiopropriolactones substituées carbamates par un amorçage thiol/base<sup>77</sup>

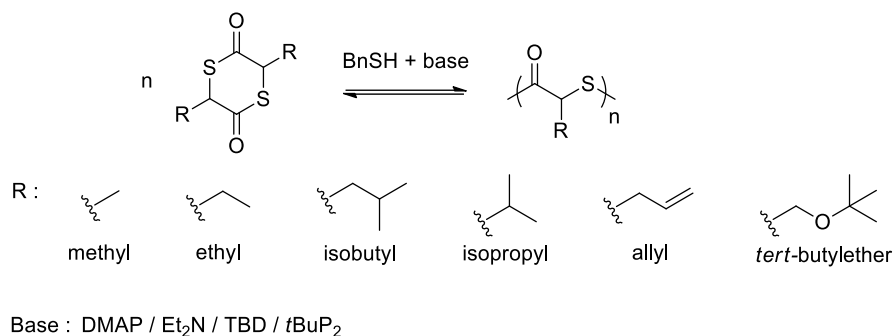
Plus récemment, Li *et al.* ont homopolymérisé des β-thiolactones en s'intéressant plus précisément à la tacticité du polymère obtenu.<sup>74</sup> Les auteurs ont conçu et synthétisé divers catalyseurs métalliques à base de zinc, de lanthane, d'aluminium ou d'yttrium afin d'évaluer la stéréosélectivité de ces catalyseurs

pour la polymérisation de la  $\beta$ -thiobutyrolactone racémique (3TB). Les catalyseurs d'yttrium ont montré les meilleures performances. Les auteurs obtiennent des taux de conversion quantitatifs en quelques heures et les polymères synthétisés sont des macromolécules syndiotactiques ou isotactiques, en fonction des ligands du catalyseur. Les polymères présentent des masses molaires jusqu'à 50 kg/mol et avec des dispersités entre 1,2 et 1,8. Il est à noter qu'ici les auteurs observent par spectrométrie de masse MALDI-TOF des populations macrocycliques de P3TB. En effet, en amorçant la polymérisation sans catalyseur, par NaOMe, les auteurs obtiennent un mélange de populations linéaires et cycliques mais lorsqu'ils utilisent les catalyseurs métalliques, une seule population correspondant à un macrocycle est observée. De manière similaire avec la polymérisation de lactone en poly(ester) cyclique par des catalyseurs métalliques,<sup>134</sup> les auteurs proposent que la formation de ces macrocycles soit liée à l'apparition de réactions de transthioesterification intramoléculaire, qui sont grandement favorisées par la réactivité élevée des thioesters. Ces chaînes macrocycliques sont en équilibre avec leur forme linéaire, ce qui permet un mécanisme d'extension de cycle.

### III. B. 2. Les $\delta$ -thiovalerolactones et thiolactides

Les  $\delta$ -thiovalerolactones présentent un cycle à 6 atomes et donc une tension de cycle assez faible. Ce monomère a été peu polymérisé et il existe peu de littérature le concernant. Récemment, Stellmach *et al.* ont polymérisé une large gamme de  $\delta$ -thiolactones substituées en utilisant un système d'amorçage thiol – DBU pour l'AROP.<sup>135</sup> En fonction des substituants du monomère, ils ont pu moduler les constantes thermodynamiques standards de polymérisation ( $\Delta H_p^0$  et  $\Delta S_p^0$ ) et les températures plafond de polymérisation ainsi que les températures de dépolymérisation de leurs polymères. À cause des réactions de rétrocessions par transthioestérification lors de la propagation, les conversions en monomères sont assez faibles et les dispersités sont élevées (environ 2). Néanmoins, les auteurs ont pu obtenir des poly(thioester)s facilement dépolymérisables et donc facilement recyclables.

Wang *et al.* ont, en 2021, publié la polymérisation anionique par ouverture de cycle de dithiolactones, le pendant soufré des lactides.<sup>136</sup> Les lactides permettent de synthétiser le poly(lactide) (PLA) et ce polymère fait partie des grands candidats pour le remplacement des polymères usuels pétrosourcés. Dans le cas de cette étude, ils ont synthétisé des monomères dithiolactones et ont utilisé un système d'amorçage avec du thiol benzylque et différentes bases fortes comme la DMAP, la triéthylamine, la TBD et la base phosphazène *t*BuP<sub>2</sub>. Cependant les conversions sont limitées à 60% dans le cas des méthyl-dithiolactones. En polymérisant des thiolactides plus substituées (éthyl, isopropyl, allyl, tert-butyl éther, etc) (Schéma 18), ces conversions augmentent jusqu'à 90% et ils réussissent à obtenir des poly(thiolactide)s de masses molaires contrôlées jusqu'à 100 kg/mol et des dispersités inférieures à 1,4. La dépolymérisation des poly(thioester)s a été facile et rapide en présence de DBU.

Schéma 18 : AROP de dithiolactones substituées par un amorçage thiol/base.<sup>136</sup>

### III. B. 3. Les $\epsilon$ -thiocaprolactones :

Les  $\epsilon$ -caprolactones et leurs polymères poly(caprolactone)s (PCL) sont bien connus en chimie des polymères pour être biosourcés,<sup>137</sup> biodégradables et biocompatibles.<sup>138</sup> De leur côté, les  $\epsilon$ -thiocaprolactones ont été polymérisées par AROP avec un système d'amorçage classique thiol – base par Bannin *et al.*<sup>139</sup> Les auteurs ont étudié différentes bases pour l'activation de la polymérisation à savoir la DMAP, la TBD, la BEMP, la DBU et la MTBD. De manière assez surprenante ici, les auteurs ont montré qu'utiliser seulement la BEMP en tant que catalyseur ne permet pas d'amorcer la polymérisation de la thiocaprolactone par le thiolate mais qu'en ajoutant un équivalent de thiourée, ils obtiennent alors 100% de conversion en 16 h avec cette base. L'ajout de thiourée ne perturbe pas la polymérisation anionique, au contraire, elle accélère la réaction et permet d'obtenir des poly(thioester)s de masse molaire jusqu'à 10 kg/mol et des dispersités inférieures à 1,63. En effet, la thiourée utilisée permet de complexer le carbonyle du monomère par liaison hydrogène et d'augmenter ainsi sa réactivité (en augmentant son électrophilie).

Duchiron *et al.* ont également développé une voie de polymérisation enzymatique en utilisant une lipase novozyme 435.<sup>140</sup> Ils ont copolymérisé la thiocaprolactone avec la caprolactone selon une stratégie en une seule étape ou en deux étapes. En ajoutant séquentiellement les deux monomères ils forment ainsi des copolymères à bloc et en réalisant la polymérisation en une seule étape ils forment des polymères à tendance bloc en raison de la grande différence de réactivité des deux monomères. Les copolymères obtenus présentent des masses molaires pouvant atteindre 10 kg/mol avec des dispersités inférieures à 1,9.

### III. C. Les $\gamma$ -butyrolactones en chimie macromoléculaire

Les  $\gamma$ -butyrolactones sont bien moins utilisées en tant que monomère puisque leur tension de cycle est si faible qu'elle est très difficilement homopolymérisable par ROP. Aucune étude, à notre connaissance, n'a rapporté l'homopolymérisation de  $\gamma$ -butyrolactones simples. Cependant, elles sont

connues pour être de bons agents de thiolations de protéines et de polymères et elles sont également utilisées dans de nombreuses stratégies de synthèses macromoléculaires.

### III. C. 1. Agents de thiolations

Les thiolactones sont utilisées par les biologistes depuis longtemps pour fonctionnaliser des protéines et y greffer des fonctions thiols.<sup>130</sup> En effet, les  $\gamma$ -iolactones peuvent être utilisées pour la thiolation d'amines et d'alcools d'acide-aminés selon un processus quantitatif. La thiolactone est alors ouverte par une attaque nucléophile sur le carbonyle et libère un thiol. Il est à noter que les hydroxyles ne peuvent pas ouvrir la thiolactone en milieu neutre et nécessitent d'être en présence d'une base forte.<sup>141</sup> À l'inverse, les amines primaires sont plus nucléophiles et peuvent ouvrir les thiolactones quantitativement sans la présence de catalyseur. Les thiolactones sont alors utiles pour la fonctionnalisation de protéines et de peptides réagissant avec des amines primaires latérales ou de fin de chaînes.<sup>142</sup>

Depuis, des équipes ont utilisé ces techniques de thiolation en utilisant les thiolactones dans un cadre d'ingénierie macromoléculaire, notamment pour la formation d'hydrogels en fonctionnalisant aminés de la gélatine ( $-\text{NH}_2$  de la lysine). Ainsi, des études ont permis de développer des biomatériaux en visant des applications biomédicales, pour de l'ingénierie des tissus organiques ou pour la bio-impression 3D de haute résolution.<sup>143-148</sup> La fonctionnalisation d'hémicellulose a également été réalisée en présence d'une base non nucléophile comme NaH.<sup>149</sup> De plus, la thiolation de polysaccharides comme le chitosan par la DL-N-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone (NHTL) a permis de développer des vecteurs de principes actifs (Schéma 19).<sup>150</sup>

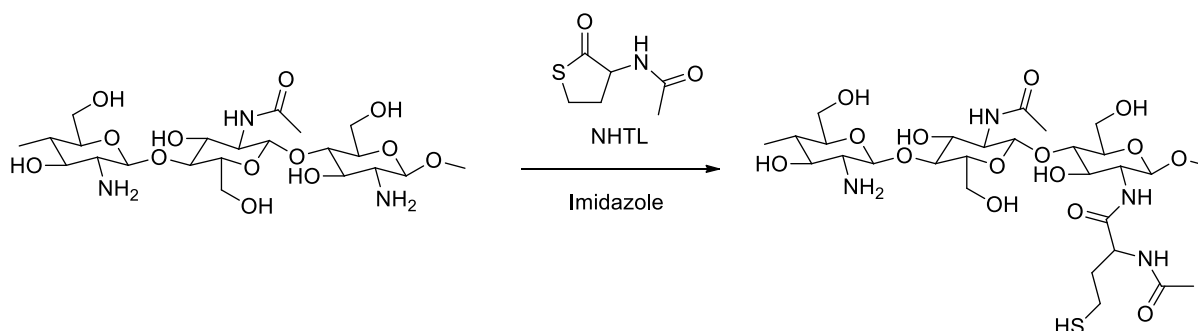


Schéma 19 : Fonctionnalisation de chitosan par la DL-N-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone<sup>150</sup>

Destarac *et al.* ont synthétisé une large gamme de thiolactones fonctionnalisées dérivées de xanthate.<sup>151</sup> Ces thiolactones ont ensuite servi pour la fonctionnalisation de PEG terminé par une amine. Ils ont également fonctionnalisé des poly(diméthylsiloxane)s (PDMS) terminés par deux fonctions amines qui ont ensuite été utilisées dans des polymérisations par réactions thiol-ène avec des PEG-diacrylates pour former des poly(PDMS-*co*-PEG)s présentant des masses molaires allant jusqu'à 9000 g/mol et des dispersités inférieures à 1,66.

### III. C. 2. Polymérisation de monomères porteurs de thiolactones : Introduction de groupe latéral thiolactone dans des macromolécules

Certaines stratégies emploient les thiolactones dans les synthèses macromoléculaires pour obtenir la thiolactone cyclique en tant que groupe latéral du polymère ou en tant que fin de chaîne. Cela permet soit d'utiliser les propriétés de la thiolactone en tant que tel ou de réaliser ensuite des étapes de post-fonctionnalisation, ou tout du moins d'utiliser la propriété de la fonction thiol latent de la thiolactone.

Liu *et al.* ont par exemple synthétisé un poly(acrylamide) fonctionnalisé par des unités latérales  $\gamma$ -thiolactones en polymérisant par voie radicalaire un monomère acrylamide portant un groupe latéral thiolactone, la *N*-(acryloyl) homocysteine-thiolactone.<sup>152</sup> La thiolactone, cyclique, a permis au polymère d'être utilisé pour des applications de coordination et de détection de métaux en raison de sa grande affinité pour les métaux lourds comme l'argent ou le plomb. Ce monomère a été largement utilisé en polymérisation radicalaire dans diverses études que ce soit pour des copolymérisations ou des homopolymérisations.<sup>153-160</sup>

Un autre monomère a été utilisé pour des polymérisations radicalaires : la maléimide thiolactone. Du Prez *et al.* ont homopolymérisé et copolymérisé ce monomère avec des composés vinyliques et les polymères obtenus présentent des masses molaires de plusieurs milliers de grammes par moles avec des dispersités inférieures à 1,3 (Schéma 20).<sup>161</sup> De plus, les auteurs montrent que la copolymérisation radicalaire de la maléimide thiolactone avec le styrène suit une copolymérisation alternée, sans que la fonction thiolactone ne participe à la polymérisation. Par la suite, des expériences de doubles post-fonctionnalisations ont été possibles par la présence du cycle thiolactone en tant que groupe latéral de l'unité de répétition.

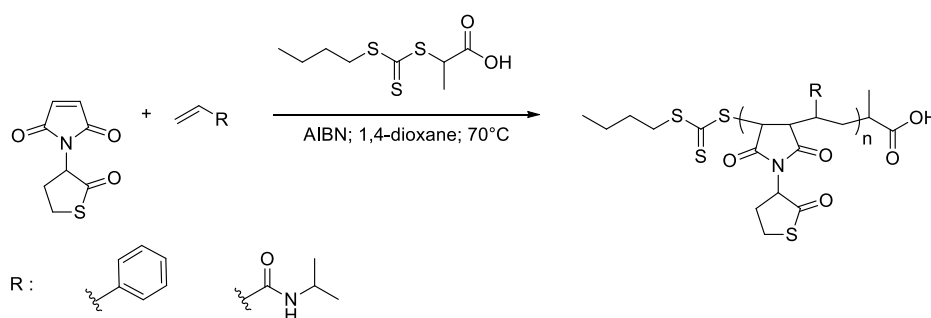


Schéma 20 : Copolymérisation RAFT de la maléimide thiolactone avec des composés vinyliques. La copolymérisation est alternée dans le cas du styrène, et la topologie est non démontrée pour le NIPAAm.<sup>161</sup>

### III. C. 3. Stratégies de doubles fonctionnalisations de la thiolactone en chimie macromoléculaire

Les thiolactones sont des thioesters actifs qui peuvent réagir avec de nombreux nucléophiles et ainsi libérer un thiol. Cette propriété a été largement utilisée pour des doubles fonctionnalisations avec l'addition d'un nucléophile sur la thiolactone puis des réactions de couplages du thiol libéré avec un électrophile.

Dans l'exemple précédent, le poly(maléimide-thiolactone) a ensuite été doublement fonctionnalisé par l'action d'une amine pour ouvrir la thiolactone et le thiol libéré a pu ensuite réagir sur une fonction acrylate par réaction d'addition de Michael (Schéma 21).<sup>161</sup>

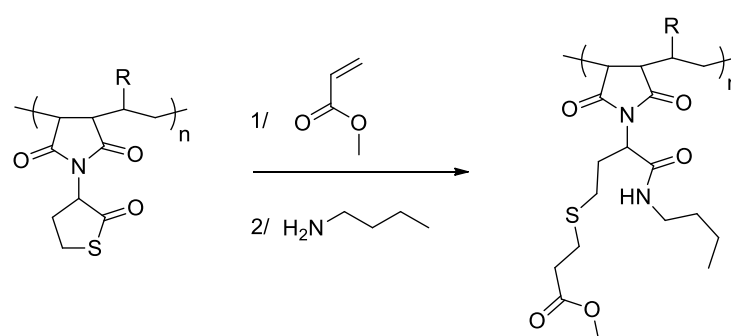


Schéma 21 : Double post-fonctionnalisation du groupe thiolactone latéral d'un poly(maléimide-thiolactone)<sup>161</sup>

Destarac *et al.* ont synthétisé des agents de contrôle de chaîne à base de thiolactone pour des polymérisations radicalaires de désactivation réversible (*reversible-deactivation radical polymerization*, RDRP), de transfert d'atomes (*atom-transfert radical polymerization*, ATRP) ou de la polymérisation favorisée par les nitroxides (*nitroxide-mediated polymerization*, NMP).<sup>151</sup> Ces agents de contrôle ont permis la polymérisation contrôlée de monomères vinyliques et méthacryliques jusqu'à des masses molaires pouvant atteindre plus de 14 kg/mol et d'obtenir des dispersités inférieures à 1,3. Les auteurs ont pu double-fonctionnaliser la thiolactone en fin de chaîne par des réactions de post-polymérisations avec des groupes fluorescents et alcynes, permettant des applications de marquages et d'imageries par fluorescence.

### III. C. 4. Polymérisations de la $\gamma$ -thiolactone

La polymérisation par ouverture de cycle de la  $\gamma$ -thiolactone est limitée par sa faible tension de cycle. En effet, aucune étude n'a, à notre connaissance, montré l'homopolymérisation de la  $\gamma$ -thiobutyrolactone par polymérisation par ouverture de cycle.<sup>134</sup> Néanmoins, la  $\gamma$ -thiolactone a déjà été copolymérisée avec d'autres monomères comme l'ont montré Destarac *et al* qui ont copolymérisé des thiolactones substituées avec des tri-méthylènes carbonates en présence de catalyseur d'étain SnOct<sub>2</sub>.<sup>162</sup> Ils

obtiennent cependant des polymères de masses molaires inférieures à 6200 g/mol et le taux d'incorporation de la thiolactone est inférieur à 10%mol.

D'autres stratégies de polymérisation proposent d'utiliser la double fonctionnalité de la thiolactone afin de la polymériser plus quantitativement. Trois stratégies ressortent principalement et font toutes intervenir des réactions de couplage thiol successives (Schéma 22) :<sup>130</sup>

(1)  $AB + C = A'B$  : un monomère AB contenant un cycle thiolactone (A) et un électrophile (B) peuvent polymériser par réactions de couplage thiol après ouverture de la thiolactone par une amine (C). Par cette stratégie, Du Prez *et al.* polymérisent un monomère époxyde dérivé allylique d'homocysteine thiolactone en présence d'amines et obtiennent des polymères présentant des masses molaires allant jusqu'à 22 kg/mol et des dispersités inférieures à 1,6. Cette technique permet une incorporation quantitative de la thiolactone dans la macromolécule en formant des poly(thioéther)s fonctionnels (Figure 24.1). Il est à noter qu'ici l'extrême réactivité de la thiolactone avec l'amine permet une ouverture sélective du thioester, avant l'époxyde. Celui-ci est ensuite ouvert par l'attaque du thiol de la thiolactone.<sup>163,164</sup>

(2)  $2A + BB = A'A' + CC = DD$  : des monomères thiolactones (A) réagissent avec des diamines (BB) pour former un composé dithiol (A'A') qui peut par la suite réagir avec des électrophiles bifonctionnels (CC) et ainsi former un polymère (DD). (Figure 24.2)<sup>165,166</sup>

(3) : une thiolactone (A) réagit avec un monomère qui contient à la fois une amine et un électrophile (BC) et le polymère est formé encore une fois par des réactions de couplage thiol (Figure 24.3).<sup>167</sup>

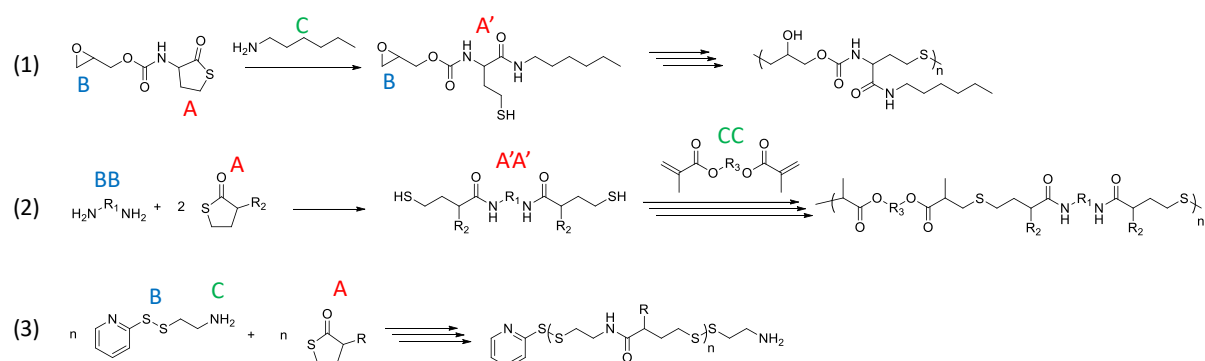


Schéma 22 : Polymérisation de monomères thiolactones selon les trois stratégies (1)<sup>164</sup>, (2)<sup>165</sup> et (3)<sup>167</sup>

Comme mentionné précédemment, la polymérisation anionique par ouverture de cycle de la  $\gamma$ -thiobutyrolactone n'a jamais été rapportée mais des travaux ont été publiés récemment concernant l'AROP de thiolactones bicycliques. Yuan *et al.* ont synthétisé un monomère thiolactone bicyclique dérivé de proline (avec une amine dans le second cycle) et ont polymérisé avec succès ce monomère en utilisant un système d'amorçage classique avec le benzyl mercaptan ou de l'alcool benzylique en présence de bases fortes comme la DBU (Schéma 23).<sup>70</sup> Ils obtiennent des polymères de masses molaires entre 6.2 et 259 kg/mol et des dispersités inférieures à 1,32. La structure bicyclique du monomère améliore la réactivité de celui-ci en augmentant l'énergie de tension de cycle. Le recyclage du polymère en son monomère a d'ailleurs été possible en présence de DBU en condition douce, en comparaison aux conditions plus extrêmes de dépolymérisation des polycarbonates et des polyesters usuels.

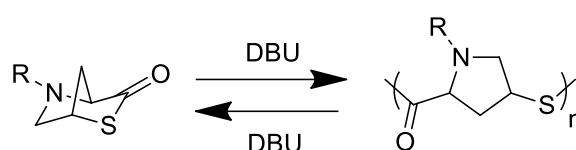


Schéma 23 : Polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères thiolactones bicycliques dérivés de proline<sup>70</sup>

Un an plus tard, Shi *et al.* montrent la polymérisation de thiolactones bicycliques non substituées avec un système d'amorçage similaire par l'alcool benzylique en présence de base forte DBU, de  $t\text{BuP}_4$ , ou d'IMES (ligand imidazole).<sup>168</sup> Les auteurs évaluent également l'activité d'un catalyseur métallique à base de lanthane et obtiennent des masses molaires entre 8,8 et 170 kg/mol et des dispersités assez élevés, inférieures à 2,78. La structure pontée bicyclique de l'unité de répétition a permis de former un polymère plus rigide et avec de bonnes propriétés thermiques et mécaniques ( $T_g = 112^\circ\text{C}$ ,  $T_m = 166-213^\circ\text{C}$ ). Le recyclage du polymère a été possible en masse ou en solution en présence du catalyseur lanthane ou d'IMES à température ambiante. Ils obtiennent un rendement de 90% et ont montré la possible repolymérisation et recyclage du polymère.

## Conclusion

Les propriétés que confèrent le soufre à une macromolécule lui offrent une grande variété d'applications possibles. En effet, nous avons vu que les polymères soufrés couvrent un large éventail de propriétés physico-chimiques telles qu'un indice de réfraction élevé, une résistance à la chaleur, des propriétés de chélation des métaux lourds ou des propriétés diélectriques améliorées. Par conséquent, ils sont utilisés dans divers secteurs industriels, allant des adhésifs et agents d'étanchéité d'usages courants, aux produits de haute technologie tels que les dispositifs optiques (polymères à indice de réfraction élevé), ou les matériaux auto-cicatrisants. Dans le domaine du stockage de l'énergie, les poly(thioéther)s, en particulier le poly(sulfure d'éthylène), présentent un fort potentiel en tant



qu'électrolytes solides pour remplacer le poly(oxyde d'éthylène) dans les batteries lithium-ion. En outre, les poly(sulfure)s sont couramment utilisés comme matériaux sensibles à l'oxydation ou antioxydants pour des applications biomédicales en raison de leur comportement unique et bien contrôlé de réponse à l'oxydation.

La polymérisation anionique par ouverture de cycle de monomères soufrés permet de synthétiser des polymères dans lesquels l'atome de soufre est incorporé dans le squelette du polymère, tels que les poly(thioéther)s. Cette technique de polymérisation permet également un contrôle sur la taille et la structure des macromolécules. Notamment en utilisant des cryptands ou des bases de Brønsted en tant que catalyseur pour améliorer l'efficacité de la polymérisation. L'AROP des épisulfures est d'ailleurs étudiée depuis les années 1960, et est une méthode de synthèse qui présente un caractère vivant et contrôlé lorsque l'amorceur est choisi de manière appropriée et que la formation de ponts disulfures est limitée. Il convient de noter que le choix d'amorceurs permettant une polymérisation contrôlée est restreint, et l'utilisation de groupes protiques perturbe considérablement la polymérisation des épisulfures.

L'utilisation de thiolactones en chimie macromoléculaire permet aussi d'incorporer des atomes de soufre dans les polymères. La polymérisation de thiolactones à 4, 6 ou 7 membres est possible et permet de synthétiser des poly(thioester)s dégradables et parfois recyclables. Cependant, la tension de cycle insuffisante de la  $\gamma$ -thiolactone (cycle à 5 membres) limite son utilisation en tant que monomère pour des homopolymérisations. Néanmoins, en tant qu'agent de thiolation, elle permet d'introduire des fonctions thiols sur des composés en fonctionnalisant des amines. Une autre stratégie consiste à polymériser ou copolymériser des monomères vinyliques portant des groupes thiolactones, par polymérisation radicalaire par exemple. Le groupe thiolactone latéral résultant permet ainsi une double-fonctionnalisation de la macromolécule, lui conférant des propriétés intéressantes comme des propriétés de marquage et de fluorescence pour des applications d'imagerie, par exemple. Des stratégies de polymérisations de  $\gamma$ -thiolactones exploitent d'ailleurs cette propriété de double fonctionnalisation du thioester cyclique. La thiolactone est ouverte en présence d'amines et le thiol libéré par l'ouverture du cycle peut réagir sur des électrophiles par des réactions de couplage thiol. Par des réactions successives d'ouverture de cycle et d'additions thiol-électrophiles, il est ainsi possible de synthétiser des polymères avec une incorporation quantitative de la thiolactone. Cependant, l'homopolymérisation anionique par ouverture de cycle de  $\gamma$ -thiolactone est limitée aux  $\gamma$ -thiolactones pontées dont la tension de cycle supérieure en raison de leur structure bicyclique.

## Références

1. Ober, J. A. *Materials flow of sulfur*. (2002).
2. Hendry, R. F. Lavoisier and Mendeleev on the Elements. *Found. Chem.* **7**, 31–48 (2005).
3. Boyd, D. A. Sulfur and Its Role In Modern Materials Science. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 15486–15502 (2016).
4. *Mineral commodity summaries 2022*. 202 <http://pubs.er.usgs.gov/publication/mcs2022> (2022) doi:10.3133/mcs2022.
5. Worthington, M. J. H., Kucera, R. L. & Chalker, J. M. Green chemistry and polymers made from sulfur. *Green Chem.* **19**, 2748–2761 (2017).
6. Koval', I. V. Reactions of thiols. *Russ. J. Org. Chem.* **43**, 319–346 (2007).
7. Jiang, X. *Sulfur Chemistry*. (Springer Nature, 2019).
8. Wang, M. & Jiang, X. Sulfur–Sulfur Bond Construction. *Top. Curr. Chem.* **376**, 14 (2018).
9. Kausar, A., Zulfiqar, S. & Sarwar, M. I. Recent Developments in Sulfur-Containing Polymers. *Polym. Rev.* **54**, 185–267 (2014).
10. Mutlu, H., Ceper, E. B., Li, X., Yang, J., Dong, W., Ozmen, M. M. & Theato, P. Sulfur Chemistry in Polymer and Materials Science. *Macromol. Rapid Commun.* **40**, 1800650 (2019).
11. Purohit, V. B., Pięta, M., Pietrasik, J. & Plummer, C. M. Recent advances in the ring-opening polymerization of sulfur-containing monomers. *Polym. Chem.* **13**, 4858–4878 (2022).
12. Calzonetti, J. A. & Laursen, C. J. Patents of Charles Goodyear : His international contributions to the rubber industry. *Rubber Chem. Technol.* **83**, 303–321 (2010).
13. Ramarad, S., Khalid, M., Ratnam, C. T., Chuah, A. L. & Rashmi, W. Waste tire rubber in polymer blends: A review on the evolution, properties and future. *Prog. Mater. Sci.* **72**, 100–140 (2015).

14. Song, M.-K., Cairns, E. J. & Zhang, Y. Lithium/sulfur batteries with high specific energy: old challenges and new opportunities. *Nanoscale* **5**, 2186 (2013).
15. Su, Y.-S., Fu, Y., Cochell, T. & Manthiram, A. A strategic approach to recharging lithium-sulphur batteries for long cycle life. *Nat. Commun.* **4**, 2985 (2013).
16. Feng, S., Fu, Z., Chen, X. & Zhang, Q. A review on theoretical models for lithium–sulfur battery cathodes. *InfoMat* **4**, (2022).
17. Li, H., Li, Y. & Zhang, L. Designing principles of advanced sulfur cathodes toward practical lithium-sulfur batteries. *SusMat* **2**, 34–64 (2022).
18. Liang, Z., She, J., Xu, X., Li, F., Liu, J., Yuan, B., Yu, Y. & Zhu, M. Advances in the Development of Single-Atom Catalysts for High-Energy-Density Lithium–Sulfur Batteries. *Adv. Mater.* **34**, 2200102 (2022).
19. Pan, Z., Brett, D. J. L., He, G. & Parkin, I. P. Progress and Perspectives of Organosulfur for Lithium–Sulfur Batteries. *Adv. Energy Mater.* **12**, 2103483 (2022).
20. Zhang, X. H. & Theato, P. *Sulfur-containing polymers: from synthesis to functional materials*. (Wiley-VCH, 2021).
21. Hoyle, C. E. & Bowman, C. N. Thiol-Ene Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1540–1573 (2010).
22. Hoyle, C. E., Lowe, A. B. & Bowman, C. N. Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **39**, 1355 (2010).
23. Kolb, H. C., Finn, M. G. & Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2004–2021 (2001).
24. Barner-Kowollik, C., Du Prez, F. E., Espeel, P., Hawker, C. J., Junker, T., Schlaad, H. & Van Camp, W. “Clicking” Polymers or Just Efficient Linking: What Is the Difference? *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 60–62 (2011).

25. Lowe, A. B. Thiol–ene “click” reactions and recent applications in polymer and materials synthesis: a first update. *Polym Chem* **5**, 4820–4870 (2014).
26. Senning, A. *A review of: “An introduction to organosulfur chemistry”*. (Taylor & Francis, 1997).
27. Matxain, J. M., Asua, J. M. & Ruipérez, F. Design of new disulfide-based organic compounds for the improvement of self-healing materials. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 1758–1770 (2016).
28. Zheng, J., Png, Z. M., Ng, S. H., Tham, G. X., Ye, E., Goh, S. S., Loh, X. J. & Li, Z. Vitrimers: Current research trends and their emerging applications. *Mater. Today* **51**, 586–625 (2021).
29. Bin Rusayyis, M. A. & Torkelson, J. M. Reprocessable covalent adaptable networks with excellent elevated-temperature creep resistance: facilitation by dynamic, dissociative bis(hindered amino) disulfide bonds. *Polym. Chem.* **12**, 2760–2771 (2021).
30. Kloxin, C. J., Scott, T. F., Adzima, B. J. & Bowman, C. N. Covalent Adaptable Networks (CANs): A Unique Paradigm in Cross-Linked Polymers. *Macromolecules* **43**, 2643–2653 (2010).
31. Arslan, M., Kiskan, B. & Yagci, Y. Recycling and Self-Healing of Polybenzoxazines with Dynamic Sulfide Linkages. *Sci. Rep.* **7**, 5207 (2017).
32. Borska, K., Bednarek, M. & Pawlak, A. Reprocessable polylactide-based networks containing urethane and disulfide linkages. *Eur. Polym. J.* **156**, 110636 (2021).
33. Zhang, X. H. & Theato, P. *Sulfur-Containing Polymers: From Synthesis to Functional Materials*. (Wiley, 2021).
34. Li, H., Guillaume, S. M. & Carpentier, J. Polythioesters Prepared by Ring-Opening Polymerization of Cyclic Thioesters and Related Monomers. *Chem. – Asian J.* **17**, (2022).

35. Chanda, M. & Roy, S. K. *Industrial polymers, specialty polymers, and their applications*. vol. 74 (CRC press, 2008).
36. Lopez, L. C. & Wilkes, G. L. Poly(p-phenylene sulfide) - An overview of an important engineering thermoplastic. *J. Macromol. Sci. Part C Polym. Rev.* **29**, 83–151 (1989).
37. Fahey, D. R. & Ash, C. E. Mechanism of poly(p-phenylene sulfide) growth from p-dichlorobenzene and sodium sulfide. *Macromolecules* **24**, 4242–4249 (1991).
38. Baron, A. L. & Blank, D. R. The Synthesis and Properties of Some Aromatic polythioethers. *Makromol. Chem.* **140**, 83–89 (1970).
39. Sugioka, T. & Hay, A. S. Synthesis of novel poly(thioether-naphthalimide)s that utilize hydrazine as the diamine. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **39**, 1040–1050 (2001).
40. Shaikh, A.-A. G. & Hay, A. S. Synthesis and characterization of soluble, fluorescent poly(arylene ether)s, poly(arylene thioether)s, and poly(arylene sulfone)s containing 1,3,5-triphenylbenzene segments. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **40**, 496–510 (2002).
41. Kim, J.-P., Lee, W.-Y., Kang, J.-W., Kwon, S.-K., Kim, J.-J. & Lee, J.-S. Fluorinated Poly(arylene ether sulfide) for Polymeric Optical Waveguide Devices. *Macromolecules* **34**, 7817–7821 (2001).
42. Wang, S. J., Meng, Y. Z., Hlil, A. R. & Hay, A. S. Synthesis and Characterization of Phthalazinone Containing Poly(arylene ether)s, Poly(arylene thioether)s, and Poly(arylene sulfone)s via a Novel N–C Coupling Reaction. *Macromolecules* **37**, 60–65 (2004).
43. Imai, Y., Yamanaka, K., Ishikawa, H. & Kakimoto, M. Cesium fluoride-mediated synthesis of aromatic polysulfides from aromatic dithiols and activated aromatic dihalides. *Macromol. Chem. Phys.* **200**, 95–99 (1999).
44. Matsumura, S., Kihara, N. & Takata, T. Properties of a few aromatic poly(thioether ketones) as sulfur-containing high-performance polymers. *J. Appl. Polym. Sci.* **92**, 1869–1874 (2004).

45. Ding, Y., Hlil, A. R., Hay, A. S., Tsuchida, E. & Miyatake, K. Syntheses of Semicrystalline Aromatic Poly(thioether thioether ketone)s (PTTK and PTBTK) and Their Copolymers with Ether Analogues. *Macromolecules* **32**, 315–321 (1999).
46. Clancy, S., Shriver, D. F. & Ochrymowycz, L. A. Preparation and characterization of polymeric solid electrolytes from poly(alkylene sulfides) and silver salts. *Macromolecules* **19**, 606–611 (1986).
47. Ganesh, K. & Kishore, K. Studies on model oligosulfides to understand polysulfide polymers. *Colloid Polym. Sci.* **273**, 648–652 (1995).
48. Vo, C. D., Kilcher, G. & Tirelli, N. Polymers and Sulfur: what are Organic Polysulfides Good For? Preparative Strategies and Biological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **30**, 299–315 (2009).
49. Guerin, P., Hemery, P., Boileau, S. & Sigwalt, P. Etude cinétique de la polymérisation anionique du sulfure de propylène dans le tétrahydrofurane—II Polymères monofonctionnels dans le cas d'un contre-ion sodium A  $-30^{\circ}$ . Etude aux faibles concentrations en centres actifs. *Eur. Polym. J.* **7**, 953–963 (1971).
50. Cho, I. & Choi, S. Y. Radical ring-opening polymerization of 2-methyl-2-vinyl-1,3-dithiane-1,1,3,3-tetroxide. *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **12**, 399–402 (1991).
51. Yamada, S. & Goto, Y. Reduction of Oxygen Inhibition in Photopolymerization of Cyclic Allylic Sulfide Monomer. *J. Photopolym. Sci. Technol.* **23**, 109–114 (2010).
52. Boileau, S. Anionic Ring-opening Polymerization: Epoxides and Episulfides. in *Comprehensive Polymer Science and Supplements* 467–487 (Elsevier, 1989). doi:10.1016/B978-0-08-096701-1.00094-X.
53. Van Ooteghem, D. & Goethals, E. J. Cationic polymerization of cyclic sulfides, 6. Polymerization of propylene sulfide with different initiators. *Makromol. Chem.* **177**, 3389–3402 (1976).

54. Van Craeynest, W. M. & Goethals, E. J. Cyclic oligomers in the cationic polymerization of cis- and trans-2,3-dimethylthiirane. *Eur. Polym. J.* **12**, 859–865 (1976).
55. Zussman, M. P. & Tirrell, D. A. Backbone-assisted reactions of polymers. . Poly[(chloromethyl)thiirane]. *Macromolecules* **14**, 1148–1153 (1981).
56. Lv, J., Liu, Z., Zhang, J., Huo, J. & Yu, Y. Bio-based episulfide composed of cardanol/cardol for anti-corrosion coating applications. *Polymer* **121**, 286–296 (2017).
57. Pirayesh, A., Salami-Kalajahi, M., Roghani-Mamaqani, H. & Najafi, F. Polysulfide Polymers: Synthesis, Blending, Nanocomposites, and Applications. *Polym. Rev.* **59**, 124–148 (2019).
58. Syao, O. & Malysheva, G. V. Properties and application of rubber-based sealants. *Polym. Sci. Ser. D* **7**, 222–227 (2014).
59. Higashihara, T. & Ueda, M. Recent Progress in High Refractive Index Polymers. *Macromolecules* **48**, 1915–1929 (2015).
60. He, L., Szopinski, D., Wu, Y., Luinstra, G. A. & Theato, P. Toward Self-Healing Hydrogels Using One-Pot Thiol–Ene Click and Borax-Diol Chemistry. *ACS Macro Lett.* **4**, 673–678 (2015).
61. Pepels, M., Filot, I., Klumperman, B. & Goossens, H. Self-healing systems based on disulfide–thiol exchange reactions. *Polym. Chem.* **4**, 4955 (2013).
62. Hatakeyama-Sato, K., Wakamatsu, H., Mastumoto, S., Sadakuni, K., Matsuoka, K., Nagatsula, T. & Oyaizu, K. TEMPO-Substituted Poly(ethylene sulfide) for Solid-State Electro-Chemical Charge Storage. *Macromol. Rapid Commun.* **42**, 2000607 (2021).
63. Carampin, P., Lallana, E., Latirai, J., Carroccio, S. C., Puglisi, C. & Tirelli, N., Oxidant-Dependent REDOX Responsiveness of Polysulfides. *Macromol. Chem. Phys.* **213**, 2052–2061 (2012).

64. El Mohtadi, F., d'Arcy, R., Yang, X., Turhan, Z. Y., Alshamsan, A. & Tirelli, N. Main Chain Polysulfoxides as Active 'Stealth' Polymers with Additional Antioxidant and Anti-Inflammatory Behaviour. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 4583 (2019).
65. El-Mohtadi, F., d'Arcy, R. & Tirelli, N. Oxidation-Responsive Materials: Biological Rationale, State of the Art, Multiple Responsiveness, and Open Issues. *Macromol. Rapid Commun.* **40**, 1800699 (2019).
66. Allen, B. L., Johnson, J. D. & Walker, J. P. Encapsulation and Enzyme-Mediated Release of Molecular Cargo in Polysulfide Nanoparticles. *ACS Nano* **5**, 5263–5272 (2011).
67. Napoli, A., Valentini, M., Tirelli, N., Müller, M. & Hubbell, J. A. Oxidation-responsive polymeric vesicles. *Nat. Mater.* **3**, 183–189 (2004).
68. Feller, L. M., Cerritelli, S., Textor, M., Hubbell, J. A. & Tosatti, S. G. P. Influence of Poly(propylene sulfide- *block* -ethylene glycol) Di- and Triblock Copolymer Architecture on the Formation of Molecular Adlayers on Gold Surfaces and Their Effect on Protein Resistance: A Candidate for Surface Modification in Biosensor Research. *Macromolecules* **38**, 10503–10510 (2005).
69. Rao, V. L. Polyether Sulfones. *J. Macromol. Sci. Part C Polym. Rev.* **39**, 655–711 (1999).
70. Yuan, J. Xiong, W., Zhou, X., Zhang, Y., Shi, D., Li, Z. & Lu, H. 4-Hydroxyproline-Derived Sustainable Polythioesters: Controlled Ring-Opening Polymerization, Complete Recyclability, and Facile Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4928–4935 (2019).
71. Hirano, H., Watase, S. & Tanaka, M. Linear polymers with sulfur in the main chain III. Synthesis of polythioesters by polycondensation of bis(4,4'-mercaptophenyl)sulfide with various acid dichlorides and their properties. *J. Appl. Polym. Sci.* **96**, 508–515 (2005).
72. Hirano, H. Kadota, J., Agari, Y., Harada, T., Tanaka, M. & Hasegawa, K. Linear polymers with sulfur in the main chain. IV. Synthesis of thermotropic liquid-crystalline



- polythioesters based on 4,4'-biphenyldithiol with excellent adhesive properties. *Polym. Eng. Sci.* **47**, 262–269 (2007).
73. Kricheldorf, H. R. & Schwarz, G. Poly(thioester)s. *J. Macromol. Sci. Part A* **44**, 625–649 (2007).
74. Li, H., Ollivier, J., Guillaume, S. M. & Carpentier, J. Tacticity Control of Cyclic Poly(3-Thiobutyrate) Prepared by Ring-Opening Polymerization of Racemic  $\beta$ -Thiobutyrolactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **61**, (2022).
75. Narmon, A. S., Van Slagmaat, C. A. M. R., De Wildeman, S. M. A. & Dusselier, M. Sustainable Polythioesters via Thio(no)lactones: Monomer Synthesis, Ring-Opening Polymerization, End-of-Life Considerations, and Industrial Perspectives. *ChemSusChem* **16**, e202202276 (2023).
76. Bingham, N. M. Nisa, Q. U., Chua, S. H. L., Fontugne, L., Spick, M. P. & Roth P. J. Thioester-Functional Polyacrylamides: Rapid Selective Backbone Degradation Triggers Solubility Switch Based on Aqueous Lower Critical Solution Temperature/Upper Critical Solution Temperature. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2**, 3440–3449 (2020).
77. Xiong, W., Chang, W., Shi, D., Yang, L., Tian, Z., Wang, H., Zhang, Z., Zhou, X., Chen, E-Q. & Lu, H. Geminal Dimethyl Substitution Enables Controlled Polymerization of Penicillamine-Derived  $\beta$ -Thiolactones and Reversed Depolymerization. *Chem* **6**, 1831–1843 (2020).
78. Gil, N. Caron, B., Siri, D., Roche, J, Hadiouche, S., Khedaioui, D., Ranque, S., Cassagne, C., Montarnal, D., Gimes, D, Lefay, C. & Guillaneuf, Y. Degradable Polystyrene via the Cleavable Comonomer Approach. *Macromolecules* **55**, 6680–6694 (2022).
79. Sun, K., Zhang, S., Li, P., Xia, Y., Zhang, X., Du, D., Isikgor, F. H. & Ouyang, J. Review on application of PEDOTs and PEDOT:PSS in energy conversion and storage devices. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.* **26**, 4438–4462 (2015).

80. Nuyken, O. & Pask, S. Ring-Opening Polymerization—An Introductory Review. *Polymers* **5**, 361–403 (2013).
81. Dubois, P., Coulembier, O. & Raquez, J.-M. *Handbook of ring-opening polymerization*. (John Wiley & Sons, 2009).
82. Tardy, A., Nicolas, J., Gigmes, D., Lefay, C. & Guillaneuf, Y. Radical Ring-Opening Polymerization: Scope, Limitations, and Application to (Bio)Degradable Materials. *Chem. Rev.* **117**, 1319–1406 (2017).
83. Fèvre, M., Vignolle, J., Gnanou, Y. & Taton, D. Organocatalyzed Ring-Opening Polymerizations. in *Polymer Science: A Comprehensive Reference* 67–115 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-0-444-53349-4.00119-9.
84. Kobayashi, S. & Makino, A. Enzymatic Polymer Synthesis: An Opportunity for Green Polymer Chemistry. *Chem. Rev.* **109**, 5288–5353 (2009).
85. Kamber, N. E., Jeong, W., Waymouth, R. M. & Hedrick J. L. Organocatalytic Ring-Opening Polymerization. *Chem. Rev.* **107**, 5813–5840 (2007).
86. Kieseewetter, M. K., Shin, E. J., Hedrick, J. L. & Waymouth, R. M. Organocatalysis: Opportunities and Challenges for Polymer Synthesis. *Macromolecules* **43**, 2093–2107 (2010).
87. Ottou, W. N., Sardon, H., Mecerreyes, D., Vignolle, J. & Taton, D. Update and challenges in organo-mediated polymerization reactions. *Prog. Polym. Sci.* **56**, 64–115 (2016).
88. Dietrich, B., Lehn, J. M. & Sauvage, J. P. Les Cryptates. *Tetrahedron Lett.* **10**, 2889–2892 (1969).
89. Boileau, S., Champetier, G. & Sigwalt, P. [No title found]. *Makromol. Chem.* **69**, 180–192 (1963).

90. Suzuki, T., Murakami, Y. & Takegami, Y. Synthesis and Characterization of Block Copolymers of Poly(ethylene oxide) and Poly(methyl methacrylate). *Polym. J.* **12**, 183–192 (1980).
91. Gorrasi, G., Pappalardo, D. & Pellicchia, C. Polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone by sodium hydride: From the synthesis of the polymer samples to their thermal, mechanical and barrier properties. *React. Funct. Polym.* **72**, 752–756 (2012).
92. Hemery, P., Boileau, S. & Sigwalt, P. Kinetic study of the anionic polymerization of propylene sulfide. VI. Influence of the solvent and of several cryptating agents: Kinetic study of propylene sulfide. *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **52**, 189–202 (1975).
93. Boileau, S. & Illy, N. Activation in anionic polymerization: Why phosphazene bases are very exciting promoters. *Prog. Polym. Sci.* **36**, 1132–1151 (2011).
94. Miao, Y., Rousseau, C., Mortreux, A., Martin, P. & Zinck, P. Access to new carbohydrate-functionalized polylactides via organocatalyzed ring-opening polymerization. *Polymer* **52**, 5018–5026 (2011).
95. Nederberg, F., Lohmeijer, B. G. G., Leibfarth, F., Pratt, R. & Hedrick, J. L. Organocatalytic Ring Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate. *Biomacromolecules* **8**, 153–160 (2007).
96. Pratt, R. C., Lohmeijer, B. G. G., Long, D. A., Waymouth, R. M. & Hedrick, J. L. Triazabicyclodecene: A Simple Bifunctional Organocatalyst for Acyl Transfer and Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 4556–4557 (2006).
97. Nicol, E., Bonnans-Plaisance, C. & Levesque, G. A New Initiator System for the Living Thiiranes Ring-Opening Polymerization: A Way toward Star-Shaped Polythiiranes. *Macromolecules* **32**, 4485–4487 (1999).
98. Rehor, A., Tirelli, N. & Hubbell, J. A. A New Living Emulsion Polymerization Mechanism: Episulfide Anionic Polymerization. *Macromolecules* **35**, 8688–8693 (2002).

99. Kuhlmann, M., Singh, S. & Groll, J. Controlled Ring-Opening Polymerization of Substituted Episulfides for Side-Chain Functional Polysulfide-Based Amphiphiles. *Macromol. Rapid Commun.* **33**, 1482–1486 (2012).
100. Schwesinger, R. & Schlemper, H. Peralkylated Polyaminophosphazenes— Extremely Strong, Neutral Nitrogen Bases. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26**, 1167–1169 (1987).
101. Kaljurand, I., Kutt, A., Soovali, L., Rodima, T. & Koppel, I. A. Extension of the Self-Consistent Spectrophotometric Basicity Scale in Acetonitrile to a Full Span of 28 p  $K_a$  Units: Unification of Different Basicity Scales. *J. Org. Chem.* **70**, 1019–1028 (2005).
102. Misaka, H., Tamura, E., Makigushi, K., Kamoshida, K. & Kakuchi T. Synthesis of end-functionalized polyethers by phosphazene base-catalyzed ring-opening polymerization of 1,2-butylene oxide and glycidyl ether. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **50**, 1941–1952 (2012).
103. Boileau, S. & Sigwalt, P. Copolymères séquencés de l'époxyéthane avec les épithioalcanes. *Makromol. Chem.* **171**, 11–18 (1973).
104. Bouda, H., Borredon, M. E., Delmas, M. & Gaset, A. Reaction in Low Hydrated Solid-Liquid Heterogeneous Medium: Thiiranes Synthesis from Epoxides. *Synth. Commun.* **17**, 943–951 (1987).
105. Taton, D., Le Borgne, A., Sepulchre, M. & Spassky, N. Synthesis of chiral and racemic functional polymers from glycidol and thioglycidol. *Macromol. Chem. Phys.* **195**, 139–148 (1994).
106. Zhu, X.-F., Xie, R., Yang, G.-W., Lu, X.-Y. & Wu, G.-P. Precisely Alternating Copolymerization of Episulfides and Isothiocyanates: A Practical Route to Construct Sulfur-Rich Polymers. *ACS Macro Lett.* **10**, 135–140 (2021).

107. Napoli, A., Tirelli, N., Kilcher, G. & Hubbell, A. New Synthetic Methodologies for Amphiphilic Multiblock Copolymers of Ethylene Glycol and Propylene Sulfide. *Macromolecules* **34**, 8913–8917 (2001).
108. Wang, L., Kilcher, G. & Tirelli, N. Avoiding Disulfides: Improvement of Initiation and End-Capping Reactions in the Synthesis of Polysulfide Block Copolymers. *Macromol. Chem. Phys.* **210**, 447–456 (2009).
109. Yue, T., Zhang, M.-C., Gu, G.-G., Wang, L.-Y. & Lu, X.-B. Precise Synthesis of Poly(thioester)s with Diverse Structures by Copolymerization of Cyclic Thioanhydrides and Episulfides Mediated by Organic Ammonium Salts. *Angew. Chem.* (2018)
110. Lautenschlaeger, F. & Schnecko, H. Polymerization of unsaturated episulfides. *J. Polym. Sci. [A1]* **8**, 2579–2594 (1970).
111. Bonnans-Plaisance, C., Levesque, G. & Midrak, A. Polymerisation du methylthiirane par les sels d'ammonium quaternaire des (di)thioacides: Etude cinetique dans le THF. *Eur. Polym. J.* **30**, 239–244 (1994).
112. Takahashi, A., Yuzaki, R., Ishida, Y. & Kameyama, A. Controlled ring-expansion polymerization of thiiranes based on cyclic aromatic thiourethane initiator. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **57**, 2442–2449 (2019).
113. Dentzer, L., Bray, C., Noinville, S., Illy, N. & Guégan, P. Phosphazene-Promoted Metal-Free Ring-Opening Polymerization of 1,2-Epoxybutane Initiated by Secondary Amides. *Macromolecules* **48**, 7755–7764 (2015).
114. Zhao, J. & Schlaad, H. Controlled Anionic Graft Polymerization of Ethylene Oxide Directly from Poly(*N*-isopropylacrylamide). *Macromolecules* **44**, 5861–5864 (2011).
115. Hassouna, L., Illy, N. & Guégan, P. Phosphazene/triisobutylaluminum-promoted anionic ring-opening polymerization of 1,2-epoxybutane initiated by secondary carbamates. *Polym. Chem.* **8**, 4005–4013 (2017).

116. Tezgel, Ö., Noinville, S., Bennevault, V., Illy, N. & Guégan, P. An alternative approach to create *N*-substituted cyclic dipeptides. *Polym. Chem.* **10**, 776–785 (2019).
117. Tersac, G., Boileau, S. & Sigwalt, P. N° 113. — Étude cinétique de la polymérisation anionique du sulfure de propylène dans le tétrahydropyranne. Cas du contre-ion sodium. *J. Chim. Phys.* **65**, 1141–1151 (1968).
118. Boileau, S., Champetier, G. & Sigwalt, P. Polymérisation Anionique du Sulfure de Propylène. *Makromol. Chem.* **69**, 180–192 (1963).
119. Cooper, W., Morgan, D. R. & Wragg, R. T. Initiators for the polymerization of propylene sulphide. *Eur. Polym. J.* **5**, 71–77 (1969).
120. Guerin, P., Boileau, S. & Sigwalt, P. Polymerisation stereospécifique du sulfure de propylène en phase homogène. *Eur. Polym. J.* **10**, 13–18 (1974).
121. Dumas, Ph. & Sigwalt, P. Living enantiosymmetric and enantioasymmetric polymerization of methylthiirane in homogeneous phase. *Chirality* **3**, 484–491 (1991).
122. Machon, J. P. & Nicco, A. Préparation d'homopolymères du thietane de masses moléculaires déterminées. *Eur. Polym. J.* **7**, 353–361 (1971).
123. Velluto, D., Demurtas, D. & Hubbell, J. A. PEG-*b*-PPS Diblock Copolymer Aggregates for Hydrophobic Drug Solubilization and Release: Cyclosporin A as an Example. *Mol. Pharm.* **5**, 632–642 (2008).
124. Vo, C.-D., Cadman, C. J., Donno, R., Goos, J. A. C. M. & Tirelli, N. Combination of Episulfide Ring-Opening Polymerization With ATRP for the Preparation of Amphiphilic Block Copolymers. *Macromol. Rapid Commun.* **34**, 156–162 (2013).
125. Yu, G.-E., Heatley, F., Booth, C. & Bleasdale, T. G. Anionic polymerization of propylene oxide: Isomerization of allyl ether to propenyl ether end groups. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **32**, 1131–1135 (1994).

126. Kilcher, G., Wang, L. & Tirelli, N. Role of thiol-disulfide exchange in episulfide polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **46**, 2233–2249 (2008).
127. Figueruelo, J. E. & Worsfold, D. J. The anionic polymerization of ethylene oxide in hexamethyl phosphoramidate. *Eur. Polym. J.* **4**, 439–444 (1968).
128. Cabasso, I. & Zilkha, A. Observations on the Anionic Polymerization of Ethylene Oxide by Alkali Metal Naphthalene and Anthracene Complexes. *J. Macromol. Sci. Part - Chem.* **8**, 1313–1324 (1974).
129. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Chemically recyclable polymers: a circular economy approach to sustainability. *Green Chem.* **19**, 3692–3706 (2017).
130. Illy, N. & Mongkhoun, E. Thiolactone chemistry, a versatile platform for macromolecular engineering. *Polym. Chem.* **13**, 4592–4614 (2022).
131. Bingham, N. M. & Roth, P. J. Degradable vinyl copolymers through thiocarbonyl addition–ring-opening (TARO) polymerization. *Chem. Commun.* **55**, 55–58 (2019).
132. Smith, R. A., Fu, G., McAteer, O., Xu, M. & Gutekunst, W. R. Radical Approach to Thioester-Containing Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 1446–1451 (2019).
133. Suzuki, M., Makimura, K. & Matsuoka, S. Thiol-Mediated Controlled Ring-Opening Polymerization of Cysteine-Derived  $\beta$ -Thiolactone and Unique Features of Product Polythioester. *Biomacromolecules* **17**, 1135–1141 (2016).
134. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Completely recyclable biopolymers with linear and cyclic topologies via ring-opening polymerization of  $\gamma$ -butyrolactone. *Nat. Chem.* **8**, 42–49 (2016).
135. Stellmach, K. A., Paul, M. K., Xi, M., Su, Y.-L., Fu, L., Toland, A. R. & Gutekunst, W. R., Modulating Polymerization Thermodynamics of Thiolactones Through Substituent and Heteroatom Incorporation. *ACS Macro Lett.* **11**, 895–901 (2022).

136. Wang, Y., Li, M., Chen, J., Tao, Y. & Wang, X. O-to-S Substitution Enables Dovetailing Conflicting Cyclizability, Polymerizability, and Recyclability: Dithiolactone vs. Dilactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, 22547–22553 (2021).
137. Thaore, V., Chadwick, D. & Shah, N. Sustainable production of chemical intermediates for nylon manufacture: A techno-economic analysis for renewable production of caprolactone. *Chem. Eng. Res. Des.* **135**, 140–152 (2018).
138. Salgado, C. L., Sanchez, E. M. S., Zavaglia, C. A. C. & Granja, P. L. Biocompatibility and biodegradation of polycaprolactone-sebacic acid blended gels. *J. Biomed. Mater. Res. A* **100A**, 243–251 (2012).
139. Bannin, T. J. & Kieseewetter, M. K. Poly(thioester) by Organocatalytic Ring-Opening Polymerization. *Macromolecules* **48**, 5481–5486 (2015).
140. Duchiron, S. W., Pollet, E., Givry, S. & Avérous, L. Enzymatic synthesis of poly( $\epsilon$ -caprolactone- co - $\epsilon$ -thiocaprolactone). *Eur. Polym. J.* **87**, 147–158 (2017).
141. Frank, D. Thiolactone derivatives: from bio-based building blocks towards sustainable materials. (Ghent University, 2018).
142. Benesch, R. & Benesch, R. E. Formation of Peptide Bonds by Aminolysis of Homocysteine Thiolactones <sup>1</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1597–1599 (1956).
143. Klotz, I. M. & Elfbaum, S. G. Activated acyl compounds as intermediates in the thiolation of proteins. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* **86**, 100–105 (1964).
144. Vlierberghe, S. V., Schacht, E. & Dubruel, P. Reversible gelatin-based hydrogels: Finetuning of material properties. *Eur. Polym. J.* **47**, 1039–1047 (2011).
145. Van Damme, L., Van Hoorick, J., Blondeel, P. & Van Vlierberghe, S. Toward Adipose Tissue Engineering Using Thiol-Norbornene Photo-Crosslinkable Gelatin Hydrogels. *Biomacromolecules* **22**, 2408–2418 (2021).



146. Tytgat, L., Van Damme, L., Can Hoorick, J., Declercq, H., Thienpont, H., Ottevaere, H. & Van Clierberghe, S. Additive manufacturing of photo-crosslinked gelatin scaffolds for adipose tissue engineering. *Acta Biomater.* **94**, 340–350 (2019).
147. Göckler, T., Haase, S., Kempter, X., Pfister, R., Maciel, B. R. & Schepers, U. Tuning Superfast Curing Thiol-Norbornene-Functionalized Gelatin Hydrogels for 3D Bioprinting. *Adv. Healthc. Mater.* **10**, 2100206 (2021).
148. Van Hoorick, J., Dobos, A., Markovic, M., Gheysens, T., Van Damme, L., Gruber, P., Tytgat, L. & Van Vlerberghe, S. Thiol-norbornene gelatin hydrogels: influence of thiolated crosslinker on network properties and high definition 3D printing. *Biofabrication* **13**, 015017 (2021).
149. Maleki, L., Edlund, U. & Albertsson, A.-C. Thiolated Hemicellulose As a Versatile Platform for One-Pot Click-Type Hydrogel Synthesis. *Biomacromolecules* **16**, 667–674 (2015).
150. Tan, S., Mettu, S., Biviano, M. D., Zhou, M. & Ashokkumar, M. Ultrasonic synthesis of stable oil filled microcapsules using thiolated chitosan and their characterization by AFM and numerical simulations. *Soft Matter* **12**, 7212–7222 (2016).
151. Langlais, M., Coutelier, O. & Destarac, M. Thiolactone-Functional Reversible Deactivation Radical Polymerization Agents for Advanced Macromolecular Engineering. *Macromolecules* **51**, 4315–4324 (2018).
152. Liu, X., Yang, L., Luo, X., Pei, J. & Liu, L. A novel non-imprinted adsorbent with superior selectivity towards high-performance capture of Ag(I). *Chem. Eng. J.* **348**, 224–231 (2018).
153. Reinicke, S., Espeel, P., Stamenović, M. M. & Du Prez, F. E. Synthesis of multi-functionalized hydrogels by a thiolactone-based synthetic protocol. *Polym. Chem.* **5**, 5461 (2014).

154. Chen, Y., Espeel, P., Reinicke, S., Du Prez, F. E. & Stenzel, M. H. Control of Glycopolymer Nanoparticle Morphology by a One-Pot, Double Modification Procedure Using Thiolactones. *Macromol. Rapid Commun.* **35**, 1128–1134 (2014).
155. Satti, A. J., Espeel, P., Martens, S., Du Prez, F. E. & Lynen, F. Tunable temperature responsive liquid chromatography through thiolactone-based immobilization of poly(N-isopropylacrylamide). *J. Chromatogr. A* **1426**, 126–132 (2015).
156. Belbekhouche, S., Reinicke, S., Espeel, P., Du Prez, F. E., Eloy, P. & Glinel, K. Polythiolactone-Based Redox-Responsive Layers for the Reversible Release of Functional Molecules. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6**, 22457–22466 (2014).
157. Chattaway, C., Belbekhouche, S., Du Prez, F. E., Glinel, K. & Demoustier-Champagne, S. Bifunctionalized Redox-Responsive Layers Prepared from a Thiolactone Copolymer. *Langmuir* **34**, 5234–5244 (2018).
158. Chattaway, C., Magnin, D., Ferain, E., Demoustier-Champagne, S. & Glinel, K. Spatioselective functionalization of gold nanopillar arrays. *Nanoscale Adv.* **1**, 2208–2215 (2019).
159. Wilkins, L. E., Badi, N., Du Prez, F. & Gibson, M. I. Double-Modified Glycopolymers from Thiolactones to Modulate Lectin Selectivity and Affinity. *ACS Macro Lett.* **7**, 1498–1502 (2018).
160. Chen, S., Li, Z., Wu, Y., Mahmood, N., Lortie, F. & Zhu, J. Hydrogen-Bonded Supramolecular Polymer Adhesives: Straightforward Synthesis and Strong Substrate Interaction. *Angew. Chem.* **134**, (2022).
161. Rudolph, T., Espeel, P., Du Prez, F. E. & Schacher, F. H. Poly(thiolactone) homo- and copolymers from maleimide thiolactone: synthesis and functionalization. *Polym. Chem.* **6**, 4240–4251 (2015).

162. Langlais, M., Coutelier, O., Moins, S., Coulembier, O. & Destarac, M. Scope and limitations of ring-opening copolymerization of trimethylene carbonate with substituted  $\gamma$ -thiolactones. *Polym. Chem.* **9**, 2769–2774 (2018).
163. Espeel, P., Goethals, F. & Du Prez, F. E. One-Pot Multistep Reactions Based on Thiolactones: Extending the Realm of Thiol–Ene Chemistry in Polymer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 1678–1681 (2011).
164. Mommer, S., Truong, K.-N., Keul, H. & Möller, M. An epoxy thiolactone on stage: four component reactions, synthesis of poly(thioether urethane)s and the respective hydrogels. *Polym. Chem.* **7**, 2291–2298 (2016).
165. Zhang, Z., You, Y.-Z., Wu, D.-C. & Hong, C.-Y. A novel multicomponent reaction and its application in sequence-ordered functional polymer synthesis. *Polymer* **64**, 221–226 (2015).
166. Yu, L., Wang, L.-H., Hu, Z.-T., You, Y.-Z. & Hong, C.-Y. Sequential Michael addition thiol–ene and radical-mediated thiol–ene reactions in one-pot produced sequence-ordered polymers. *Polym. Chem.* **6**, 1527–1532 (2015).
167. Zhuang, J., Zhao, B. & Thayumanavan, S. Cascaded Step-Growth Polymerization for Functional Polyamides with Diverse Architectures and Stimuli Responsive Characteristics. *ACS Macro Lett.* **8**, 245–249 (2019).
168. Shi, C., McGraw, M. L., Li, Z.-C., Cavallo, L. & Chen, E. Y.-X. High-performance pan-tactic polythioesters with intrinsic crystallinity and chemical recyclability. *Sci. Adv.* **6**, eabc0495 (2020).



PARTIE 1 –  $\gamma$ -THIOLACTONE –  
EN TANT QUE CO-AMORCEUR  
DE L'AROP DES ÉPISULFURES



# Table des matières – Partie 1

<b>Introduction</b>	67
<b>Chapitre I.</b> Fonctionnalisation d'alcools et d'amines par des chaînes de poly(thioéther)s	69
<b>I. A.</b> Introduction	69
<b>I. B.</b> Fonctionnalisation d'alcool	69
<b>I. B. 1.</b> Étude du couplage alcool - thiolactone	69
<b>I. B. 2.</b> Amorçage de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage alcool-thiolactone	73
<b>I. B. 3.</b> Stabilité de l'ester	81
<b>I. C.</b> Fonctionnalisation d'amine	83
<b>I. C. 1.</b> Étude du couplage amine - thiolactone	83
<b>I. C. 2.</b> Amorçage de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage amine-thiolactone	84
<b>I. C. 3.</b> Stabilité de l'amide	88
<b>I. D.</b> Fonctionnalisation sélective	88
<b>I. E.</b> Conclusion	92
<b>I. F.</b> Références	94
<b>I. G.</b> Annexes	95
<b>Chapitre II.</b> Fonctionnalisation de phénols, d'aniline et d'acide carboxylique et systèmes pro-drogues	103
<b>II. A.</b> Introduction	103
<b>II. B.</b> Étude du couplage de phénols et de l'aniline avec la thiolactone	106
<b>II. C.</b> Fonctionnalisation d'alcool aromatique et d'acide carboxylique par des poly(sulfure de propylène)s	109
<b>II. C. 1.</b> Fonctionnalisation de la vitamine E	109
<b>II. C. 2.</b> Fonctionnalisation de l'acide phénylacétique	113
<b>II. D.</b> Conclusion	115
<b>II. E.</b> Références	116
<b>II. F.</b> Annexes	118

<b>Chapitre III. Oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s et polymérisation de monomère thioglycidyl éther</b>	121
<b>III. A. Introduction</b>	121
<b>III. B. Oxydation de poly(thioéther)</b>	122
<b>III. C. Polymérisations de thioglycidyl éther et synthèse de polymères hydrophiles</b>	128
<b>III. C. 1. Polymérisation de thioEEGE</b>	128
<b>III. C. 2. Déprotection du groupe thioEEGE</b>	130
<b>III. D. Conclusion</b>	133
<b>III. E. Références</b>	134
<b>III. F. Annexes</b>	136



## Introduction

Cette partie regroupe trois chapitres qui s'intéressent à l'étude de l'amorçage de la polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP) du sulfure de propylène en utilisant la  $\gamma$ -thiolactone en tant que co-amorceur avec une espèce protique, puis aux propriétés des poly(thioéther)s résultants. En effet, nous avons vu dans l'étude bibliographique que l'amorçage de l'AROP des épisulfures est une étape déterminante pour le contrôle de la polymérisation. Le choix de l'amorceur est déterminant et, hormis les thiols, les groupes protiques induisent des réactions de transfert lors de la polymérisation. Cependant, ceux-ci peuvent également être fonctionnalisés par la  $\gamma$ -thiolactone lorsqu'elle est utilisée en tant qu'agent de thiolation. Celle-ci libérant un thiol après ouverture, nous étudierons dans les deux premiers chapitres une nouvelle stratégie d'amorçage utilisant le thiol latent de la thiolactone en tant qu'amorceur de la polymérisation des épisulfures. L'objectif est ainsi de diversifier la gamme de groupes nucléophiles pouvant amorcer la polymérisation anionique contrôlée des épisulfures. Le premier chapitre est donc consacré à l'utilisation de la  $\gamma$ -thiolactone dans un système d'amorçage pour l'AROP contrôlée du sulfure de propylène et à la fonctionnalisation des alcools et des amines par des chaînes de poly(thioéther)s. Le deuxième chapitre s'intéresse à l'utilisation de cette stratégie d'amorçage pour la fonctionnalisation d'autres fonctions protiques comme les phénols, les amines aromatiques (comme l'anilline) et les acides carboxyliques. Ces fonctions sont présentes sur des molécules biologiquement actives très communes et la fonctionnalisation de celles-ci permettrait de développer des systèmes de types pro-drogues, où une chaîne de polymère est greffée sur un principe actif afin d'améliorer son efficacité et de réduire les effets secondaires du traitement. Enfin, le dernier chapitre est dédié à l'exploration des propriétés des poly(thioéther)s comme leur oxydo-sensibilité par exemple et à la diversification des monomères épisulfures polymérisables. Deux stratégies seront envisagées afin de transformer la chaîne de poly(thioéther)s hydrophobe en une chaîne de poly(thioéther)s hydrophile. La première est l'oxydation des thioéthers en sulfoxydes et la seconde est la déprotection d'un groupe hydroxyle latéral d'un épisulfure.



## Chapitre I. Fonctionnalisation d'alcools et d'amines par des chaînes de poly(thioéther)s

Ce chapitre est en partie extrait de la publication « *Episulfide anionic ring-opening polymerization initiated by alcohols and primary amines in the presence of  $\gamma$ -thiolactones* » publié dans *Macromolecules* en 2022<sup>1</sup>

### I. A. Introduction

Comme nous l'avons vu dans l'étude bibliographique, la gamme d'amorceurs utilisables pour la polymérisation anionique par ouverture de cycle des épisulfure est limitée. Les meilleurs résultats sont obtenus par des amorçages à partir de thiols ou de dérivés de thiols et en présence de bases fortes telle que la 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène (DBU)<sup>2-4</sup>. Nous avons donc souhaité employer la thiolactone en tant que thiol latent pour l'amorçage des épisulfures. Le principe de cette nouvelle méthode est de réaliser une synthèse monotope en deux étapes, la première étant le couplage entre l'alcool ou le groupe amine et la  $\gamma$ -thiobutyrolactone en présence d'une base forte. Cette fonctionnalisation préliminaire de l'amorceur induit la formation d'un thiolate par ouverture de cycle de la thiolactone, qui peut alors amorcer la polymérisation contrôlée du sulfure de propylène dans une seconde étape (Schéma 1). Une attention particulière est accordée à la nature des extrémités de la chaîne et au contrôle de la polymérisation. L'influence des conditions de réaction (solvant, base, nature de la thiolactone et rapport des réactifs) sur l'efficacité de l'amorçage est évaluée. Enfin, la stabilité des connecteurs ester ou amide résultant de l'ouverture de thiolactone est examinée dans des conditions basiques.

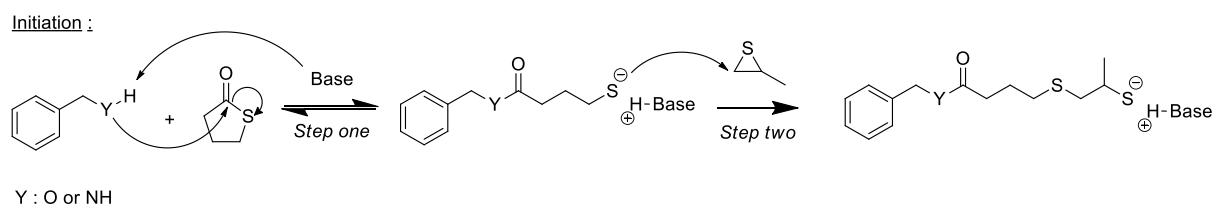


Schéma 1.1.1. Mécanisme postulé de la méthode d'amorçage monotope et en deux étapes de la polymérisation anionique par ouverture de cycle du sulfure de propylène par des espèces protiques alcools ou amines en utilisant la  $\gamma$ -thiolactone en tant que co-amorceur.

### I. B. Fonctionnalisation d'alcools

#### I. B. 1. Etude du couplage alcool - thiolactone

La réaction de couplage entre l'alcool benzylique et les  $\gamma$ -thiolactones est étudiée de manière approfondie afin de déterminer les conditions de réaction qui facilitent l'ouverture du cycle de la thiolactone par l'alcool. Plusieurs paramètres de réaction sont étudiés : la nature de la thiolactone, la

base, le solvant, la température de réaction et le rapport molaire des réactifs. Deux thiolactones sont étudiées : la  $\gamma$ -thiobutyrolactone (TBL) et la *N*-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone (NHTL). Ce dernier composé présente l'avantage d'être biosourcé et relativement moins cher que la TBL. La réaction d'ouverture nucléophile de la thiolactone par l'alcoolate est suivie par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Il est possible de quantifier le taux de fonctionnalisation de l'alcool par la thiolactone par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  car l'ouverture du cycle de la thiolactone et la formation d'un ester induisent un net déplacement du singulet correspondant au  $-\text{CH}_2$  de l'alcool benzylique de 4,7 ppm pour l'amorceur non fonctionnalisé à 5,2 ppm pour la forme estérifiée (Figure A1). Le taux de fonctionnalisation est calculé selon l'équation présentée dans la Figure A1, en annexe. Le taux de fonctionnalisation a été tracé en fonction du temps pour les différentes conditions de réaction. Les résultats de toutes les expériences, le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre et le taux de couplage maximal sont indiqués dans le tableau 1.

**Tableau 1** : Résumé des conditions et des résultats de la réaction entre l'alcool benzylique et les  $\gamma$ -thiolactones.

Exp	Eq de TBL	Base	Solvant	Temp (°C)	Temps d'équilibre (h)	Taux de couplage maximal <sup>a</sup> - $\tau$ (%)
1.1.1	2	<i>t</i> BuP <sub>1</sub>	Toluène	25	2	52
1.1.2	2	<i>t</i> BuP <sub>4</sub>	Toluène	25	100	18
1.1.3	4	DBU	Toluène	25	35	35
1.1.4	2	BEMP	Toluène	25	18	67
1.1.5	4	BEMP	Toluène	25	14	81
1.1.5'	2+2	BEMP	Toluène	25	24+24	55-76
1.1.6	4	DBU	THF	25	30	24
1.1.7	4	BEMP	THF	25	30	27
1.1.8	2	BEMP	Toluène	50	10	63
1.1.9	2	BEMP	Toluène	90	9	55
1.1.10	8	BEMP	Toluène	25	20	85
1.1.11	4 (NHTL)	BEMP	Toluène	25	12	40
1.1.12	4 (NHTL)	BEMP	THF	25	15	41

<sup>a</sup> taux de fonctionnalisation déterminé par analyse RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel après que l'équilibre soit atteint (Figure A1)

Quatre expériences ont été réalisées dans des conditions identiques (à 25°C dans le toluène) mais avec des bases différentes afin de déterminer leur influence sur l'efficacité du couplage (Tableau 1, expérience 1.1.1-4). Ainsi lors des expériences 1.1.1-4, la *t*BuP<sub>1</sub>, la *t*BuP<sub>4</sub>, la DBU et la BEMP, ont été testées. La DBU est la base classiquement utilisée pour la polymérisation des épisulfures et nous avons aussi souhaité étudier l'efficacité des bases phosphazènes pour cette polymérisation. Des bases phosphazènes à différents pK<sub>a</sub> ont donc été choisies. Par ordre croissant de pK<sub>a</sub> dans l'acétonitrile nous avons : DBU (24,3) < *t*BuP<sub>1</sub> (26,1) < BEMP (27,6) < *t*BuP<sub>4</sub> (42,7).

La BEMP permet d'obtenir le taux de fonctionnalisation le plus élevé, à savoir 67 % (tableau 1, expérience 1.1.4) (Figure 1a). Par conséquent, la BEMP a été sélectionnée pour la première étape de la méthode d'amorçage que nous utilisons.

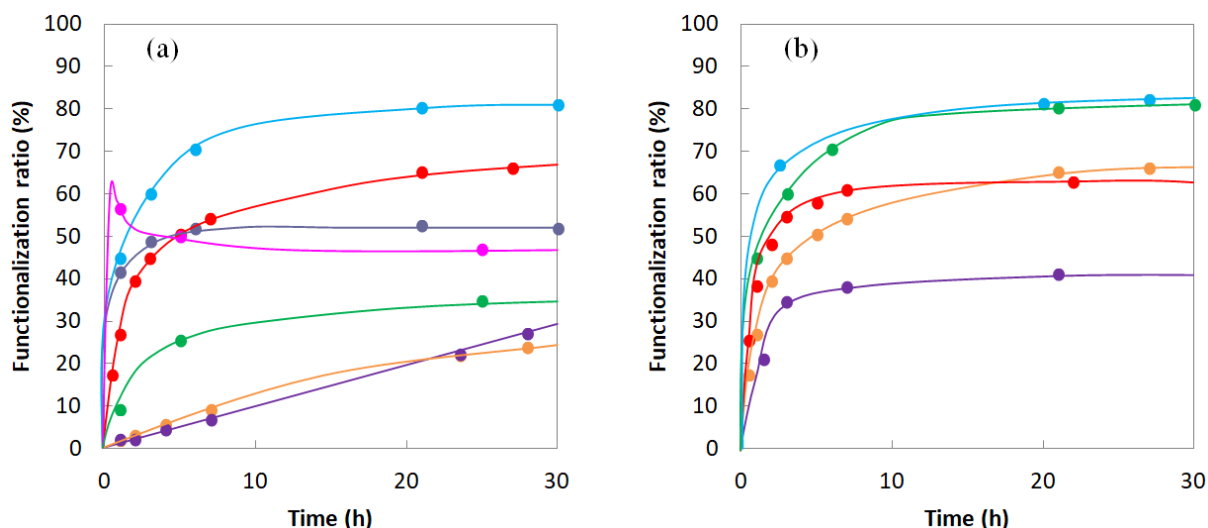


Figure 1.1.1 : (a) Influence de la base sur  $\tau$  :  $t\text{BuP}_1$  (exp 1.1.1 en gris),  $t\text{BuP}_4$  (exp 1.1.2 en rose), BEMP (exp 1.1.4 avec 2 eq de TBL en rouge, exp 1.1.5 avec 4 eq de TBL en bleu, exp 1.1.7 dans le THF en violet) et DBU (exp 1.1.3 dans le toluène en vert et exp 1.1.6 dans le THF en orange).

(b) Influence des différentes conditions opératoires sur  $\tau$  : température (exp 1.1.4 à 25°C en orange et exp 1.1.8 à 50°C en rouge), équivalents de TBL (exp 1.1.5 avec 4 eq de TBL en vert et 1.1.10 avec 8 eq de TBL en bleu) et nature de la thiolactone (exp 1.1.11 avec NHTL en violet).

Le nombre d'équivalents de TBL a un effet important sur l'équilibre : le passage de 2 à 4 équivalents de TBL (Tableau 1, expérience 1.1.5) ou 8 équivalents (Tableau 1, expérience 1.1.10) a amélioré le taux de couplage de 67% à 81% puis à 85%, respectivement. Cependant, la différence entre l'expérience 1.1.5 avec 4 équivalents et l'expérience 1.1.10 avec 8 équivalents n'est pas suffisamment significative pour justifier de doubler la quantité de TBL à ce stade. L'expérience 1.1.5' a été réalisée en présence de 2 équivalents de TBL, puis, après 24 heures de réaction, le taux de couplage a atteint un plateau avec un taux maximum de 55%. Après l'ajout de 2 équivalents supplémentaires de TBL dans le mélange réactionnel et 24 heures de réaction, une nette augmentation du taux de couplage jusqu'à 75% a été observée (Figure 2). Cette expérience démontre l'influence directe du nombre d'équivalents de TBL sur le taux de couplage et est cohérente avec un équilibre chimique.

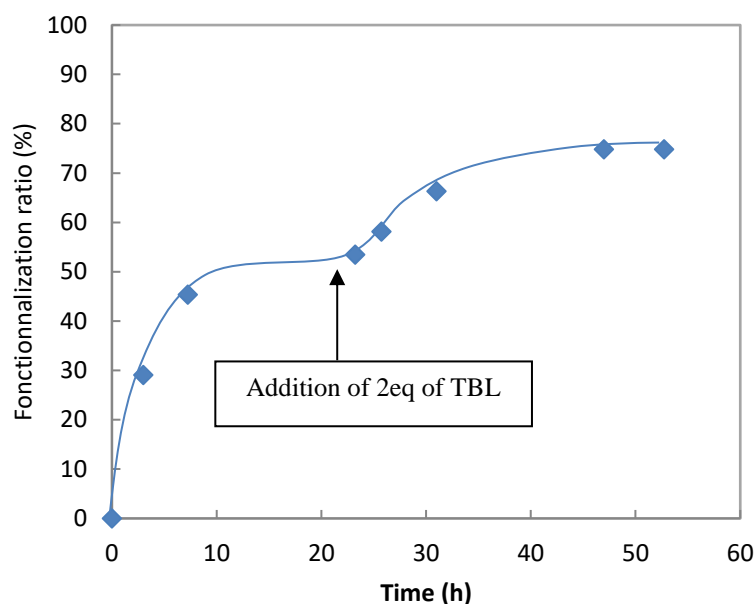


Figure 1.1.2 : Evolution du taux de fonctionnalisation de l'alcool benzylique avec 2 eq puis 4 eq de  $\gamma$ -thiobutyrolactone (TBL) en fonction du temps et en présence de BEMP (Expérience 1.1.5').

Le remplacement du toluène par du tétrahydrofurane (THF) en tant que solvant diminue l'efficacité du couplage (Tableau 1, expérience 1.1.7). L'augmentation de la température n'affecte pas le taux de couplage mais accélère seulement la réaction (Tableau 1, expériences 1.1.8 et 9). Enfin, l'utilisation de la NHTL à la place de la TBL n'augmente pas le couplage entre l'alcool et la thiolactone : le taux de fonctionnalisation de l'alcool reste limité à une valeur maximale d'environ 40 %, que ce soit dans le toluène (Tableau 1, expérience 1.1.11) ou dans le THF (Tableau 1, expérience 1.1.12) (Figure 1b). Ainsi, les résultats les plus probants ont été obtenus dans le toluène à 25°C avec 4 équivalents de TBL et en utilisant la base phosphazène BEMP (Tableau 1, expérience 1.1.5).

Dans ces conditions, l'influence de la concentration initiale en alcool a été étudiée. Des expériences de couplage ont été réalisées avec la BEMP et 4 eq de TBL dans le toluène à des concentrations différentes en alcool comme résumé dans le tableau 2. Les résultats ont permis de tracer le taux de fonctionnalisation maximal en fonction de la concentration en amorceur (Figure 3). Il apparaît très clairement que la concentration initiale en amorceur a une forte influence sur l'efficacité de la fonctionnalisation par la TBL. Il est nécessaire d'utiliser une concentration élevée, supérieure à 0,2 mol/L, afin d'obtenir le maximum de couplage. Aussi, un plateau formant un maximum de fonctionnalisation est observé en utilisant des concentrations supérieures à 0,2 mol/L.

**Tableau 2 :** Résumé des concentrations en alcool et du taux de couplage après équilibre de la réaction de fonctionnalisation de l'alcool benzylique par la TBL (4 eq) en présence de BEMP dans le toluène.

Exp	[OH] <sub>0</sub> (mol/L)	Taux de couplage maximal - τ (%)
1.1.13	0,02	0
1.1.14	0,10	21
1.1.15	0,12	41
1.1.16	0,24	70
1.1.17	0,50	70

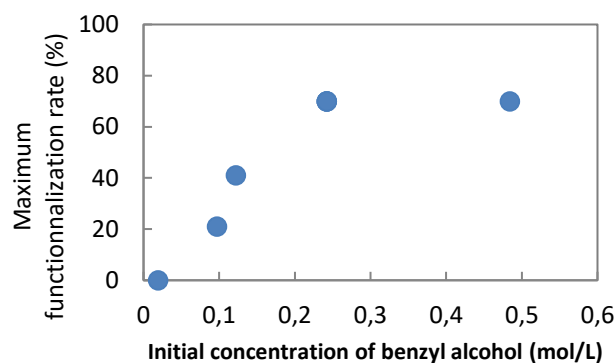


Figure 1.1.3 : Evolution de τ en fonction de la concentration initiale en alcool

### I. B. 2. Amorçage de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage alcool-thiolactone

L'AROP du sulfure de propylène est alors étudiée en utilisant le système d'amorçage alcool -  $\gamma$ -thiobutyrolactone - BEMP selon le procédé de réaction monotope en deux étapes, vu précédemment. La fonctionnalisation de l'alcool est d'abord réalisée en présence d'un excès de thiolactone et en l'absence de monomère à 25°C pendant au moins 20 h. Ensuite, le monomère est ajouté et la polymérisation est effectuée selon les conditions indiquées dans le tableau 3. La durée du couplage, le taux de fonctionnalisation, l'agent de terminaison utilisé et les masses molaires théoriques et expérimentales de chaque expérience sont indiqués.

**Tableau 3 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymérisations du sulfure de propylène (5 mol/L) en utilisant l'alcool benzylique, la  $\gamma$ -thiobutyrolactone et la BEMP comme système d'amorçage.

Exp	OH :BEMP : TBL :M	Solvant	Temps de couplage (h)	τ (%)	Temps de polymérisation (h)	T (°C)	Cv <sup>a</sup> (%)	Agent de terminaison	M <sub>n,th</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>n,NMR</sub> <sup>c</sup> (g/mol)	M <sub>n,SEC</sub> (g/mol)	Đ
1.1.18	1:1:0:50	Toluène	-	-	2	25	100	BrAcEt <sup>d</sup>	3980	12900	2900	1.88
1.1.19	1:1:2:50	Toluène	26	54	2	25	100	BrAcEt	7140	6300	3060	1.74
1.1.20	1:1:4:50	Toluène	26	70	2	25	100	BrAcEt	5570	7400	2850	1.50
1.1.21	1:1:4:50	DMF	24,5	faible	0.25	25	100	BrAcEt	-	13660	2330	2.02
1.1.22	1:1:4:50	THF	26	17	2	25	100	BrAcEt	22100	11700	2190	1.95
1.1.23	1:1:0:50	Toluène	-	-	2	-20	28	BrAcEt	1230	4480	2800	1.67
1.1.24	1:1:4:50	Toluène	24,5	70	1.5	-20	100	BrAcEt	5600	7150	6000	1.24
1.1.25	1:1:4:50	Toluène	24,5	68	0.8	-20	94	Acide Acétique	5400	4700	9800	1.14
1.1.26	1:1:4:50	Toluène	19,5	70	0.5	-20	74	BrAcEt	4200	4590	3850	1.31
1.1.27	1:1:4:50	Toluène	22,5	69	0.5	-20	70	Allyl Br <sup>e</sup>	4000	4990	3290	1.16
1.1.28	1:1:4:100	Toluène	24	75	2.3	-20	74	Allyl Br	7550	8480	6870	1.20
1.1.29	1:1:4:100°	Toluène	24	75	27	-20	71	Allyl Br	7250	6780	5910	1.26
1.1.30	1:1:4:100*°	Toluène	24	72	25	-20	70	Allyl Br	7440	5630	5160	1.17
1.1.31	1:1:4:250*°	Toluène	24	77	64	-20	70	Allyl Br	17100	13260	9000	1.45

° : concentration de monomère diluée : 2,5 mol/L au lieu de 5 mol/L

\* : addition goutte à goutte du monomère à 0,5 mL/h

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en comparant l'intégration du signal du monomère libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe qui tient compte de la conversion et du taux de couplage

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère

d : Bromoacétate d'éthyle

e : Bromure d'allyle

Dans une première expérience témoin (Tableau 3, expérience 1.1.18), la polymérisation du sulfure de propylène a été réalisée en l'absence de thiolactone en utilisant l'alcool benzylique - BEMP comme système d'amorçage. Les masses molaires expérimentales déterminées par RMN  $^1\text{H}$  et par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) ne sont pas en accord avec les masses molaires théoriques et une forte dispersité est obtenue. La  $M_{n,\text{NMR}}$  est presque quatre fois plus élevée que la  $M_{n,\text{th}}$  et la  $M_{n,\text{SEC}}$ , ce qui suggère à la fois une faible efficacité d'amorçage ainsi que l'apparition de réactions de transfert. Ces hypothèses sont confirmées par le spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel après terminaison par le bromoacétate d'éthyle (BrAcEt), sur lequel presque aucune fonction éther de l'amorceur n'a pu être détectée, ce qui suggère que seule une quantité extrêmement limitée d'alcool benzylique a amorcé les chaînes de polymères (Figure 4).

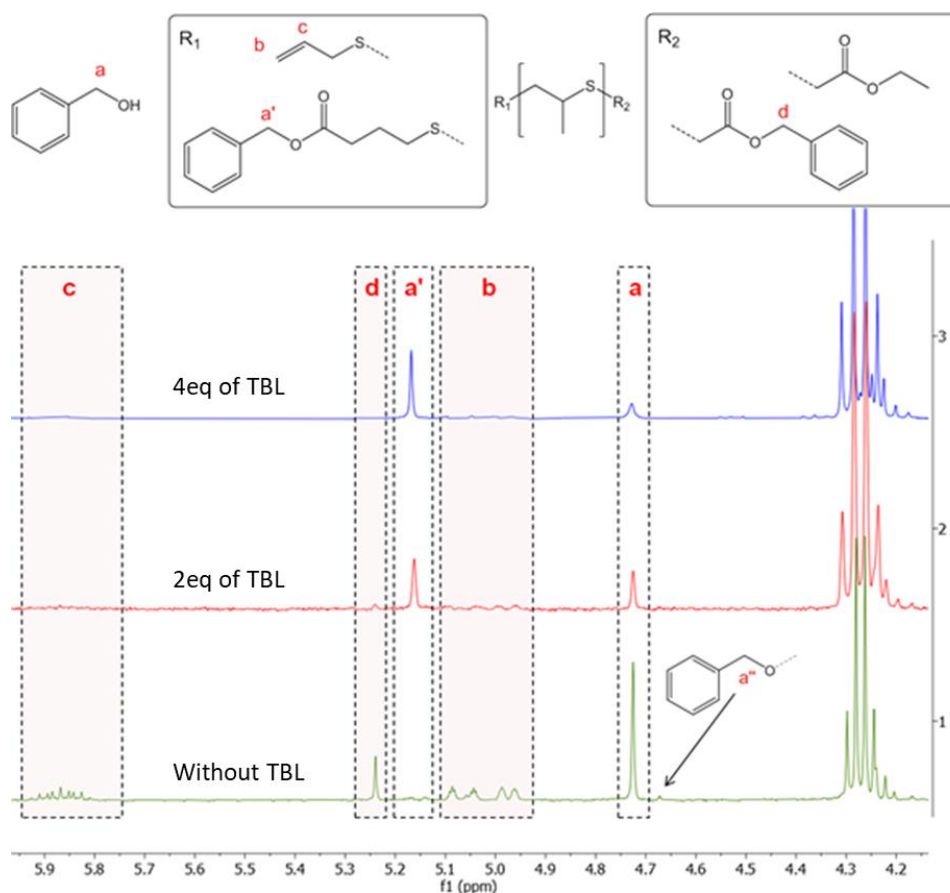


Figure 1.1.4 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ) du milieu réactionnel des AROP du sulfure de propylène après terminaison : 1) expérience 1.1.18 réalisée en l'absence de TBL (en



vert) ; 2) expérience 1.1.19 réalisée en présence de 2 équivalents de TBL (en rouge) et 3) expérience 1.1.20 réalisée en présence de 4 équivalents de TBL (en bleu).

De plus, des signaux correspondant à des groupes terminaux allyles à la suite de la réaction de transfert au sulfure de propylène sont détectés entre 4,95 et 5,10 ppm et entre 5,80 et 5,95 ppm. Un singulet supplémentaire est également visible à 5,24 ppm ; nous supposons que ce signal résulte de la réaction de transestérification entre l'alcool benzylique n'ayant pas réagi et les chaînes polymères fonctionnalisées par l'acétate d'éthyle en fin de chaîne (Schéma 2). L'apparition de la réaction de transfert au monomère et de la réaction de transestérification finale est confirmée par la spectrométrie MALDI-TOF, sur laquelle quatre distributions sont visibles (Figure A2). Il est à noter qu'une population minoritaire correspondant à des chaînes polymères amorcées par l'alcool benzylique et terminées par l'acétate d'éthyle est également visible sur le spectre. L'amorçage direct de la polymérisation du sulfure de propylène par un alcool n'a donc pas permis de contrôler la polymérisation.

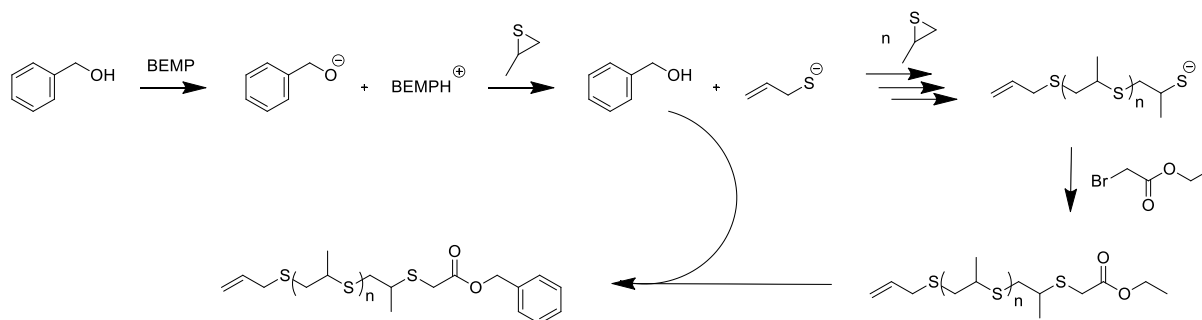


Schéma 1.1.2 : Mécanisme réactionnel de la réaction de transfert vers le monomère et de la réaction finale de transestérification.

Une diminution de la température de réaction à  $-20^{\circ}\text{C}$  n'a pas permis d'améliorer ces résultats (Tableau 2, expérience 1.1.23), la polymérisation s'est stoppée à seulement 28% de conversion en monomère. Les résultats ont été significativement améliorés par l'ajout de 2 ou 4 équivalents de TBL en tant que co-amorceur (Tableau 2, expériences 1.1.19 et 20). Sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  des mélanges réactionnels finaux après terminaison, un pic à 5,16 ppm correspondant au groupe méthylène de l'alcool benzylique connecté à une unité thiolactone ouverte est détecté (Figure 5). De plus, aucun amorçage direct par l'alkoolate n'a pu être détectée et une très forte diminution des signaux correspondant aux réactions secondaires est notée. Notamment dans le cas de l'expérience 1.1.20 avec 4 équivalents de thiolactone, le signal lié à l'allyl résultant du transfert au monomère est totalement absent. Par rapport à la réaction effectuée en l'absence de TBL, les masses molaires moyennes en nombre déterminées par RMN  $^1\text{H}$  sont plus proches des  $M_n$  déterminées par SEC (Tableau 2, expériences 1.1.19 et 20). Cependant, les  $M_n$  expérimentales sont encore relativement éloignées des  $M_n$  théoriques et les dispersités sont élevées. Le profil SEC de l'expérience 1.1.20 montre une trainée vers les faibles masses molaires qui pourrait résulter de la présence de réactions de transfert non détectées (Figure 5).

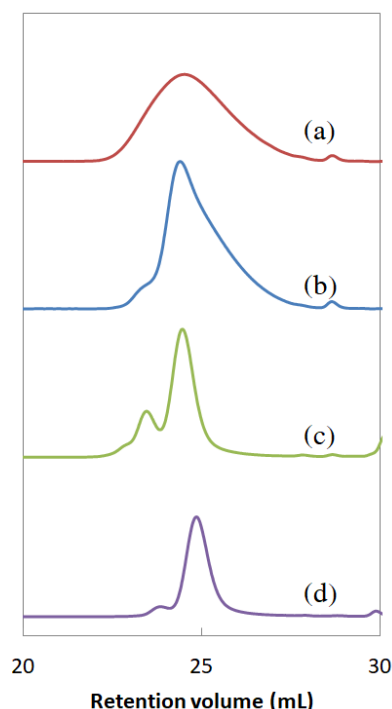


Figure 1.1.5 : Analyses SEC des expériences 1.1.18 (sans TBL, a, en rouge), 1.1.20 (4eq de TBL, b, en bleu), 1.1.24 ( $T_{\text{polym}} = -20^{\circ}\text{C}$ , c, en vert) et 1.1.27 ( $cv = 70\%$ , d, en violet) dans le THF à  $40^{\circ}\text{C}$ .

Pour l'expérience 1.1.20, le mélange réactionnel a été analysé par RMN  $^1\text{H}$  juste avant et juste après l'ajout d'épisulfure. Les analyses ont montré une légère augmentation du taux de fonctionnalisation de l'alcool benzylique. En effet, la fonctionnalisation du thiolate par une chaîne de polysulfure en croissance induit un effet de Le Chatelier sur l'équilibre du couplage alcool benzylique - TBL (Figure A3).

L'utilisation de solvants plus polaires comme le DMF (Tableau 2, expérience 1.1.21) ou le THF (Tableau 2, expérience 1.1.22) n'améliore pas les résultats par rapport aux réactions réalisées dans le toluène. Dans les deux cas, les solvants ne sont pas de bons promoteurs du couplage entre la TBL et l'alcool benzylique, conduisant à des chaînes polymères partiellement fonctionnalisées ( $M_{n,\text{NMR}} \gg M_{n,\text{SEC}}$ ). De larges signaux SEC sont obtenus et les dispersités sont élevées (Figure A5).

Afin de minimiser les réactions de transfert, la température de polymérisation a été réduite à  $-20^{\circ}\text{C}$  (Tableau 2, expériences 1.1.24-27). À cette température, les dispersités des polymères obtenus sont nettement plus faibles (inférieures à 1,14), ce qui montre une diminution significative des réactions secondaires pendant la polymérisation. De plus, l'arrêt de la polymérisation avant la conversion complète du monomère a permis de réduire considérablement la formation de ponts disulfures intermoléculaires, comme l'illustre la comparaison des signaux SEC des expériences 1.1.24 et 27 (Figure 5). En effet, ce type de réaction de dimérisation se produit principalement en fin de polymérisation.<sup>3,5</sup> Différents agents de terminaison ont été testés comme indiqué dans le tableau 2 et les meilleurs résultats ont été obtenus avec le bromure d'allyle. Une terminaison avec de l'acide acétique (tableau 2, expérience 1.1.25) n'a

formé que des thiols en fin de chaîne et a donc favorisé la formation spontanée de pont disulfures (Figure 6). Pour l'expérience 1.1.27, un bon accord entre les masses molaires expérimentales et théorique est observé et la dispersité est étroite avec peu de formation de ponts disulfures (Figure 5).

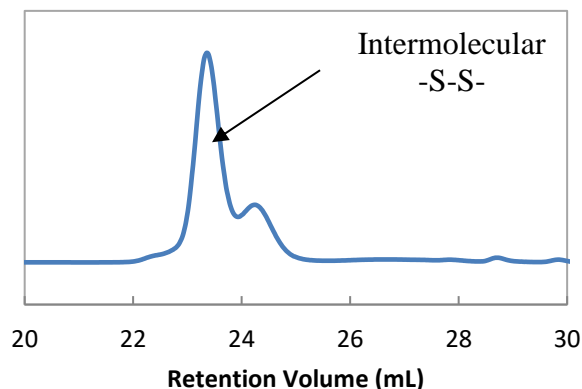


Figure 1.1.6 : Analyse SEC de l'expérience 1.1.25 (terminaison avec AcOH) dans le THF à 40°C.

Une étude cinétique a été réalisée à -40, -20, 0 et 25°C dans des conditions similaires à celles de l'expérience 1.1.27 et le  $\ln([M]_0/[M])$  est tracé en fonction du temps (Equation 1) :

$$\ln\left(\frac{1}{1-cv}\right) = k_p * [A]_0 * t = k_{p,app} * t \quad (1)$$

$$\text{Avec la conversion } cv = 1 - \frac{[M]}{[M]_0}$$

Pour toutes les températures, les cinétiques de polymérisations sont du premier ordre par rapport au monomère sur toute la plage de conversion (Figure 7). Ces résultats démontrent que les concentrations en centres actifs sont restées constantes tout au long des polymérisations : il n'y a pas de réaction de terminaison et d'amorçage lent. Comme la concentration en amorceur initial est de 0,1 mol/L, des valeurs de 0,161, 0,583, 1,395 et 1,920 L.mol<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> pour les constantes de vitesse de propagation ( $k_p$ ) ont été calculées à partir de la pente des régressions linéaires pour les polymérisations effectuées à -40, -20, 0 et 25°C, respectivement.

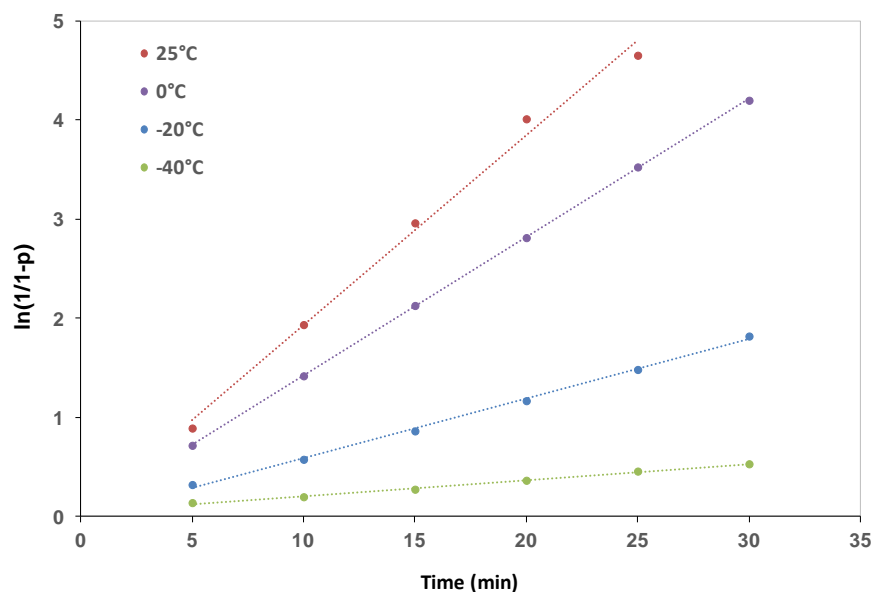


Figure 1.1.7 : Étude cinétique de la polymérisation du sulfure de propylène dans le toluène en utilisant l'alcool benzylique-TBL-BEMP comme système d'amorçage en fonction du temps et à différentes températures : -40°C (vert), -20°C (bleu), 0°C (violet), 25°C (rouge).

D'autres synthèses ont été réalisées en visant des degrés de polymérisation plus élevés. L'expérience 1.1.28 a été réalisée en utilisant un rapport  $[M]_0:[OH]_0 = 100:1$ . Cependant, à conversion élevée en monomère, le milieu réactionnel est devenu excessivement visqueux et l'agitation s'est arrêtée. Les analyses SEC et RMN témoignent d'une formation significative de liaisons disulfures (Figure 8). Par conséquent, la concentration en monomère a été divisée par 2 ( $[M]_0 = 2,5$  mol/L au lieu de 5,0 mol/L) tout en conservant le même rapport  $[M]_0:[OH]_0$  pour les expériences 1.1.29 et 30. Un meilleur accord entre les masses molaires expérimentales et théorique est alors obtenu mais la formation de ponts disulfures intermoléculaires est toujours observée (Tableau 2, expérience 1.1.29) (Figure 8). L'expérience 1.1.30 a été réalisée en ajoutant une solution de monomère dans le toluène au goutte à goutte. Dans ces conditions, un très bon accord entre les  $M_n$  expérimentales et théorique est observé. Le signal SEC est représenté dans la Figure 8 : le polymère présente une faible dispersité, une masse molaire élevée et presque aucune formation de liaisons disulfures ne peut être observée. Enfin, un degré de polymérisation de 250 a été visé dans l'expérience 1.1.31, conduisant à un poly(thioéther) avec une  $M_n$  de près de 10 000 g/mol.

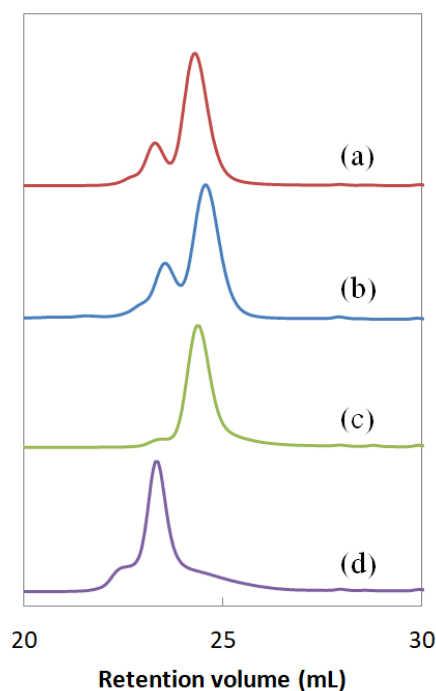


Figure 1.1.8 : Analyses SEC des expériences 1.1.28 (100 eq de monomère, a, en rouge), 1.1.29 (dilution par deux du milieu réactionnel, b, en bleu), 1.1.30 (ajout de la solution diluée de monomère au goutte à goutte, c, en vert) et 1.1.31 (250 eq de monomère, d, en violet) dans le THF à 40°C

Les polymères des expériences 1.1.27 et 1.1.30 du tableau 2 ont été soigneusement caractérisés par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY et HSQC et par spectrométrie MALDI-TOF (Figures 9-10 et A5-A6). Sur les spectres RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  (Figures 9 et 10), tous les signaux ont pu être attribués au polymère  $\alpha,\omega$ -hétérotéléchélique attendu, portant une thiolactone ouverte sur un cycle benzyloxy et un groupe terminal allyle. Il convient de noter que dans le cas de l'expérience 1.1.30 du tableau 2, seule la population  $\alpha,\omega$ -hétérotéléchélique attendue de poly(sulfure de propylène) est visible sur le spectre MALDI-TOF illustré à la Figure 11 et à la Figure 12. Cependant, dans le cas de l'expérience 1.1.27 du tableau 2, une population majoritaire et deux populations très minoritaires ont pu être identifiées sur le spectre MALDI-TOF (Figure 12). Pour toutes les populations, la différence de masse molaire entre deux pics successifs d'une même population est strictement égale à la masse molaire d'une unité de répétition de sulfure de propylène (74,02 unités de masse) et les trois populations ont été identifiées. La distribution principale correspond au poly(sulfure de propylène) attendu, cationisé par un ion sodium et amorcé par un groupe thiolactone ouvert sur un cycle benzyloxy à une extrémité et par un groupe allyle à l'autre extrémité. Les deux populations minoritaires peuvent être attribuées à des chaînes de poly(sulfure de propylène) amorcées par des traces d'eau ou résultant de réactions de transfert vers le monomère (Figure 12).

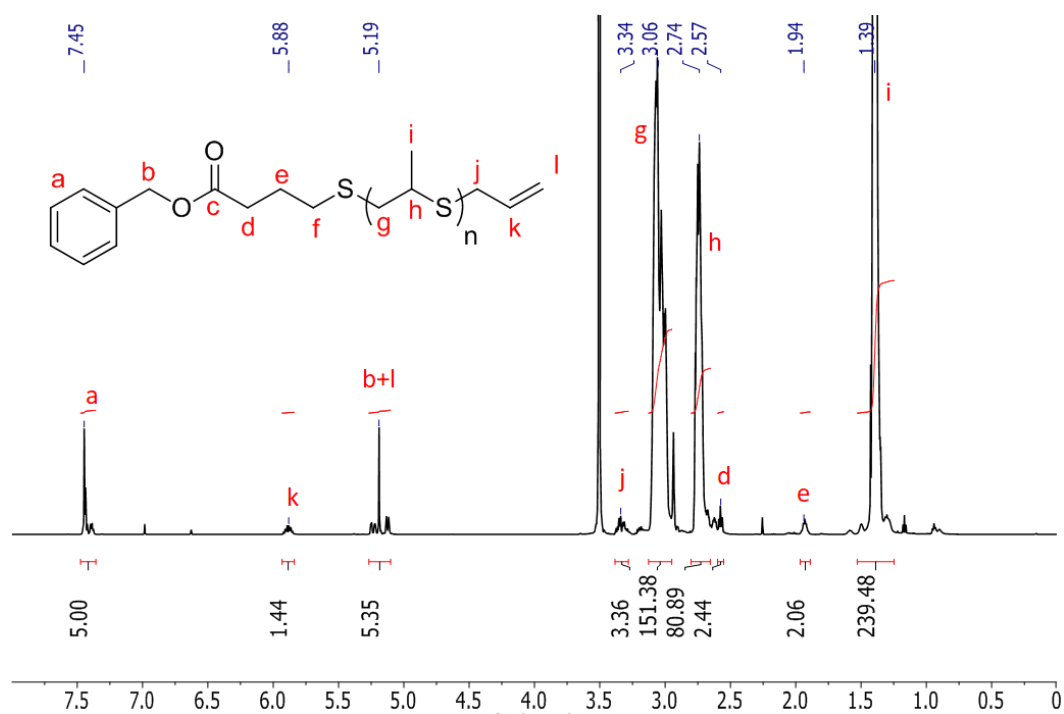


Figure 1.1.9 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié de l'expérience 1.1.30 (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzyle fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,\text{th}} = 100$ ) dans le DMF-d7 à 25°C.

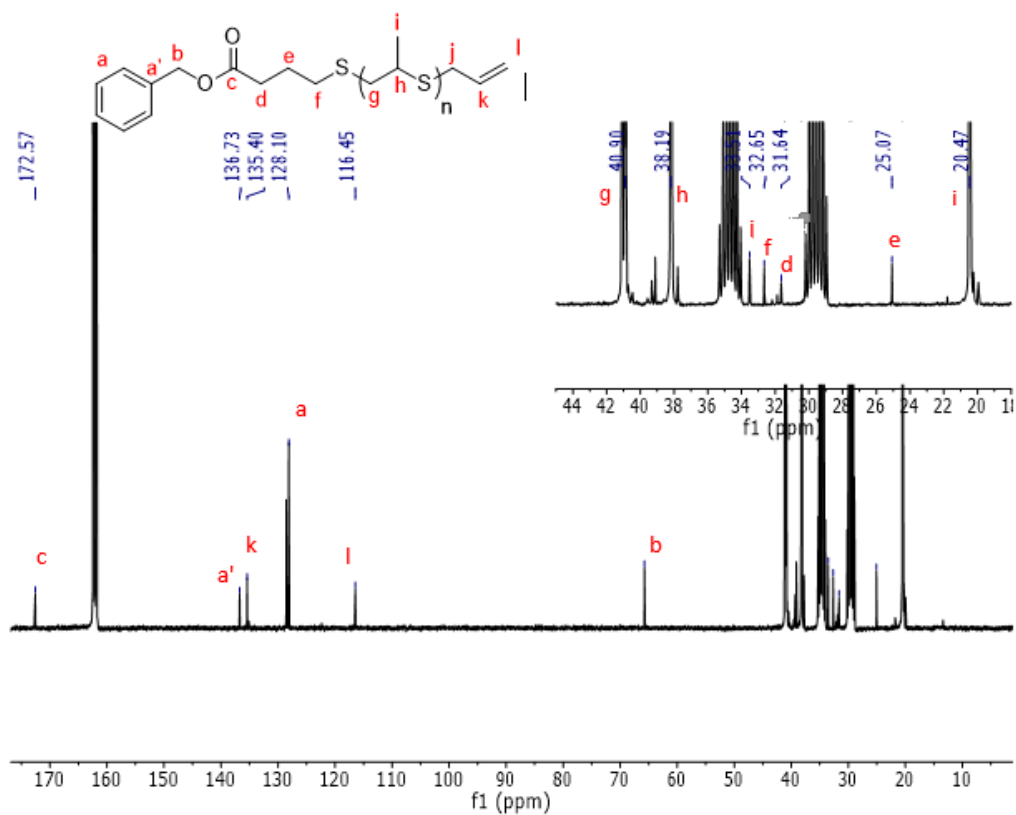


Figure 1.1.10 : Spectre RMN 13C du produit purifié de l'expérience 1.1.30 (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,th} = 100$ ) dans le DMF-d7 à 25°C.

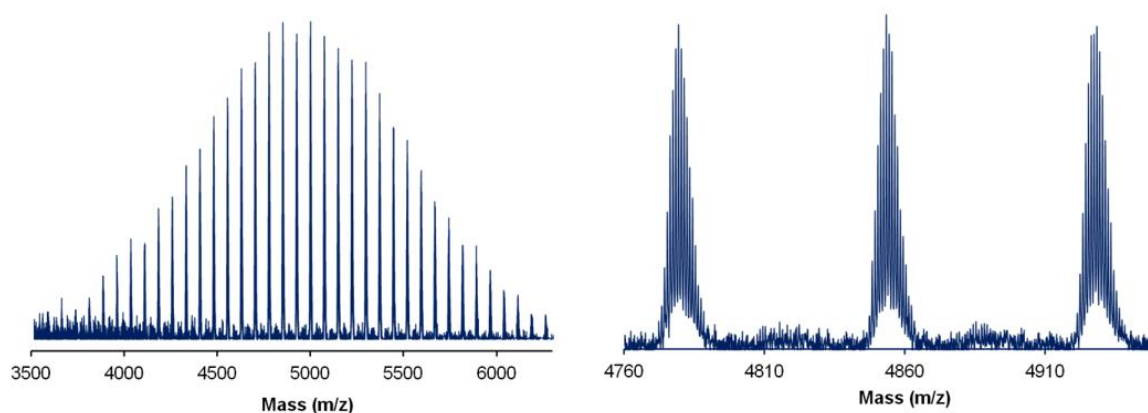
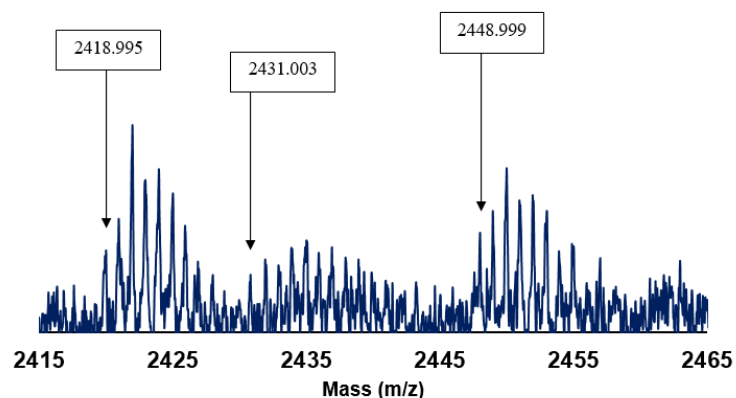


Figure 1.1.11 : Spectre MALDI-TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.30. (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,th} = 100$ )



Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultats
	Na <sup>+</sup>	$107,058 + 102,014 + X_n * 74,019 + 41,047 + 23,000$	2419,670 ( $X_n = 29$ )
	Na <sup>+</sup>	$17,003 + X_n * 74,019 + 41,047 + 23,000$	2449,658 ( $X_n = 32$ )
	Na <sup>+</sup>	$73,012 + X_n * 74,019 + 41,047 + 23,000$	2431,667 ( $X_n = 31$ )

Figure 1.1.12 : Spectres MALDI TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.27 et des structures postulées. (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,th} = 50$ )

### I. B. 3. Stabilité de l'ester

Cette méthode d'amorçage en deux étapes permet de fonctionnaliser des groupes alcools par des chaînes de poly(sulfure de propylène) de masses molaires contrôlées. De plus, elle induit la présence d'une fonction ester entre l'amorceur et la chaîne polymère. Une dégradation (méthanolyse) a été réalisée sur un poly(sulfure de propylène)  $\alpha,\omega$ -hétérotéléchélique pour évaluer la clivabilité de ce groupe ester. Le polymère du tableau 2 expérience 1.1.27 a été analysé par RMN  $^1\text{H}$  avant et après un simple traitement avec de l'hydroxyde de sodium à 0,1 mol/L dans un mélange THF-méthanol (50% du volume chacun). Un déplacement des protons méthylène en position alpha du cycle aromatique de 5,19 ppm à 4,73 ppm est observé, prouvant la dégradation de la fonction ester et le relargage du benzyloxy au cours du traitement (Figure A7). De plus, après dialyse contre le THF du produit méthanolysé (seuil de 1kDa), les signaux correspondant à l'alcool benzylique ne sont plus présents alors que les signaux de la chaîne polymère sont toujours visibles (Figure 13). Le polymère méthanolysé est également analysé par SEC, démontrant l'intégrité des chaînes polymères (Figure 14).

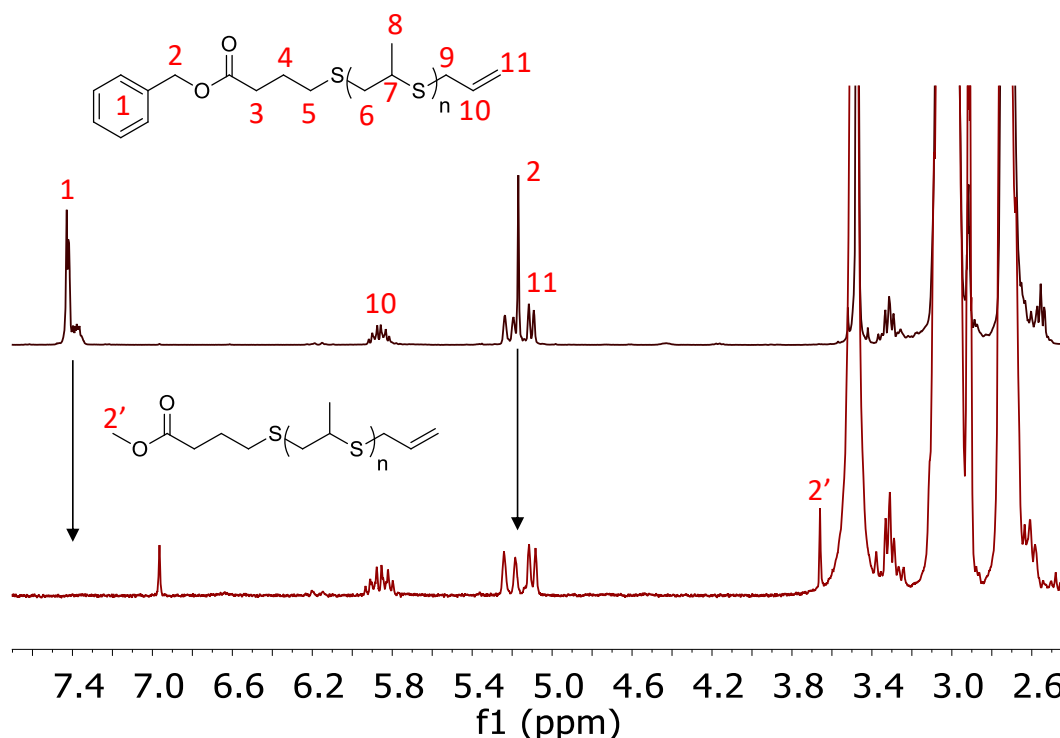


Figure 1.1.13 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans DMF- $d_7$  à 25 °C) de l'expérience 1.1.27 (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,th} = 50$ ) avant (en rouge) et après (en vert) la méthanolyse basique suivie d'une dialyse contre le THF (membrane avec un seuil de 1 kDa).



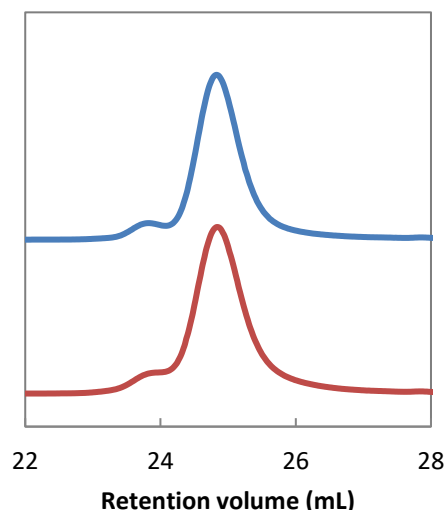


Figure 1.1.14 : Analyses SEC du produit de l'expérience 1.1.27 (poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la TBL,  $X_{n,th} = 50$ ) (en bleu) et après hydrolyse (en rouge) dans le THF à 40°C.

## I. C. Fonctionnalisation d'amine

### I. C. 1. Etude du couplage amine - thiolactone

Afin d'élargir davantage la gamme de composés nucléophiles pouvant être utilisés comme amorceurs pour l'AROP des épisulfures, des travaux similaires ont été effectués en utilisant la benzylamine. Comme précédemment, des études préliminaires ont été réalisées pour étudier l'équilibre thiolactone-amine (Figure A8). Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau 4 et sur la Figure A9.

**Tableau 4** : Résumé des conditions et des résultats de la réaction entre la benzylamine et les thiolactones.

Exp	Eq de thiolactone	Base	Solvant	T (°C)	Temps de couplage (h)	Taux de couplage maximal - $\tau^a$ (%)
1.1.32	4 (TBL)	BEMP	Toluène	25	2	6.5
1.1.33	4 (TBL)	BEMP	THF	25	2	7
1.1.34	2 (NHTL)	BEMP	THF	25	11	100
1.1.35	4 (NHTL)	BEMP	THF	25	3.3	100
1.1.36	4 (NHTL)	BEMP	THF	50	2.5	100
1.1.37	4 (NHTL)	BEMP	Toluène	25	3	100
1.1.38	4 (NHTL)	DMAP	THF	25	20	100
1.1.39	4 (NHTL)	<i>t</i> BuP <sub>4</sub>	THF	25	2.75	100
1.1.40	4 (NHTL)	DBU	THF	25	0.75	100
1.1.41	4 (NHTL)	-	THF	25	9	100

<sup>a</sup> : taux de fonctionnalisation déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel après que l'équilibre soit atteint (Figure A10)

Les conditions de couplage optimisées déterminées dans le cas des groupes alcools ont été appliquées à la fonctionnalisation du groupe amine avec la TBL dans le toluène ou dans le THF en fournissant des

taux de couplage très limités (Tableau 3, expériences 32 et 33). Du Prez et ses collègues ont montré que le couplage entre la NHTL et une amine en présence de DMAP est quantitatif,<sup>6</sup> nous avons donc choisi de remplacer la TBL par la NHTL (Tableau 3, expériences 1.1.34-40). Contrairement à la réaction entre la TBL et l'alcool benzylique où le taux de fonctionnalisation ne dépasse pas 85%, le couplage de la benzylamine avec la NHTL est rapide et quantitatif dans toutes les conditions testées. De plus, une expérience de fonctionnalisation sans base a également permis de fonctionnaliser quantitativement l'amine par la NHTL en 9 h.

### I. C. 2. Amorçage de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage amine-thiolactone

L'AROP du sulfure de propylène est ensuite étudiée en utilisant la benzylamine - NHTL - BEMP comme système d'amorçage selon un processus de réaction monotope en deux étapes. Les différentes conditions de réaction sont résumées dans le tableau 5.

**Tableau 5 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des échantillons de poly(sulfure de propylène) synthétisés en utilisant la benzylamine, une thiolactone et différentes bases comme systèmes d'amorçages.

Exp	NH <sub>2</sub> :BEMP: TBL:M	Thiolactone	Solvant	T (°C)	Temps de couplage (h)	τ (%)	Temps de polymérisation (h)	Cv <sup>a</sup> (%)	M <sub>n,th</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>n,NMR</sub> <sup>c</sup> (g/mol)	M <sub>n,SEC</sub> (g/mol)	Đ
1.1.42	1:1:0:50	-	THF	-20	-	-	2	75	3000	61270	10170	1.53
1.1.43	1:1:4:50	TBL	Toluène	-20	27	7	0.7	36	19300	2490	6880	1.28
1.1.44	1:1:4:50	NHTL	Toluène	-20	25	100	0.7	21	1080	1890	2840	1.37
1.1.45	1:1:4:50	NHTL	THF	-20	24	100	1.25	100	4000	4380	4150	1.25
1.1.46	1:1:4:100* <sup>o</sup>	NHTL	THF	-20	3.5	100	19.5	100	7700	7410	6360	1.15

<sup>o</sup> : concentration de monomère diluée : 2,5 mol/L au lieu de 5 mol/L

\* : addition goutte à goutte du monomère à 0,5 mL/h

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en comparant l'intégration du signal du monomère libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante.

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe en prenant compte de la conversion et du taux de fonctionnalisation

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère

Une première expérience témoin a été réalisée dans le THF avec un équivalent de BEMP sans thiolactone (tableau 5, expérience 1.1.42). Les masses molaires moyennes expérimentales déterminées par SEC et RMN <sup>1</sup>H sont beaucoup plus élevées que la masse molaire théorique, ce qui suggère une faible efficacité des groupes amines comme amorceurs directs pour la polymérisation des episulfures. De plus, l'analyse SEC montre que le polymère obtenu présente une large distribution des masses molaires (Đ = 1,56) avec une trainée vers les faibles masses molaires (Figure 15). Une seconde polymérisation de contrôle a été réalisée dans les conditions expérimentales qui ont été optimisées pour l'amorceur alcool benzylique, c'est-à-dire dans le toluène en présence de 1 eq. de BEMP et de 4 eq. de γ-thiolactone (Tableau 5, expérience 1.1.43). En raison du faible taux de couplage (7%), la M<sub>n</sub> n'est pas

contrôlée et la vitesse de polymérisation est lente par rapport à celles des polymérisations utilisant l'alcool-thiolactone comme système d'amorçage.

Comme attendu, l'utilisation de la NHTL comme co-amorceur améliore considérablement les résultats, en particulier lorsque la réaction est effectuée dans le THF (Tableau 5, expérience 1.1.45). Dans ce cas, le couplage de la benzylamine avec la NHTL est quantitatif et un très bon accord est observé entre les  $M_n$  expérimentales et la  $M_{n,th}$ . Une valeur de dispersité égale à 1,25 a été mesurée par SEC avec une formation limitée de ponts disulfures (Figure 15). Finalement, un polymère bien défini avec un  $M_n$  plus élevé (de 6360 g/mol) et une faible dispersité ( $D = 1,15$ ) a été synthétisé en utilisant une addition goutte à goutte du monomère (Tableau 5, expérience 1.1.46).

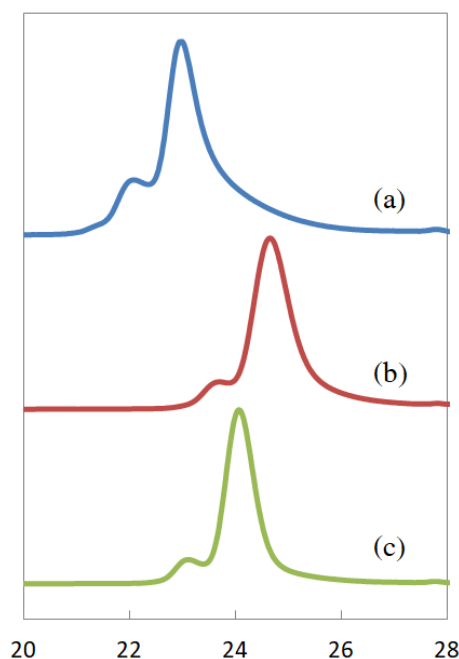


Figure 1.1.15 : Analyses SEC des expériences 1.1.42 (sans TBL, a, en bleu), 1.1.45 (4 eq de NHTL, b, en rouge) et 1.1.46 (100 eq de monomère, c, en vert) dans le THF à 40°C

Les polymères des expériences 1.1.45 et 1.1.46, ont été soigneusement caractérisés par SEC, RMN et spectrométrie MALDI-TOF (Figures 16-19 et A10-11). Tous les signaux RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont pu être attribués à la structure attendue (Figures 16-18).

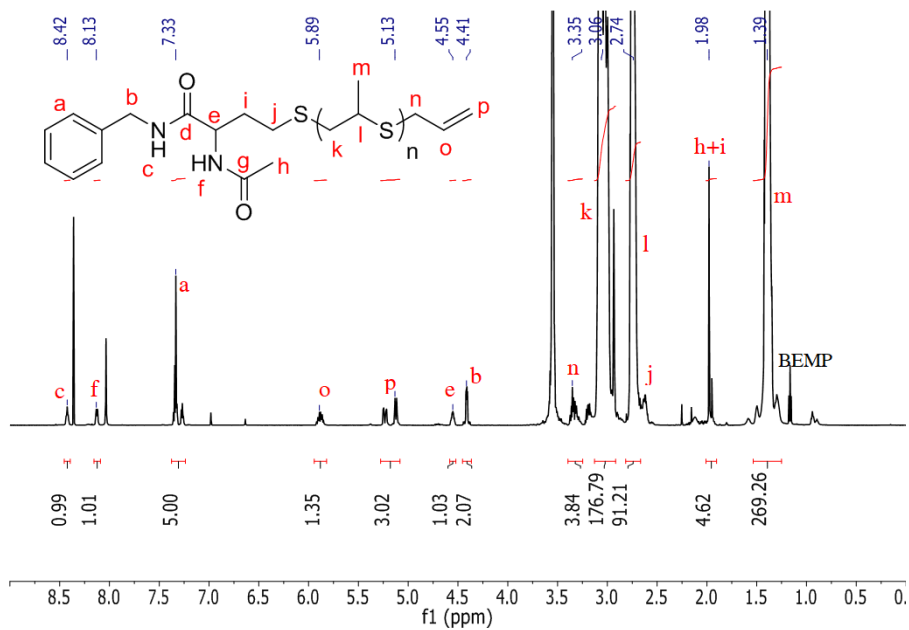


Figure 1.1.16 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié de l'expérience 1.1.46 (poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la NHTL,  $X_{n,th} = 100$ ) dans le DMF- $d_7$  à 25°C.

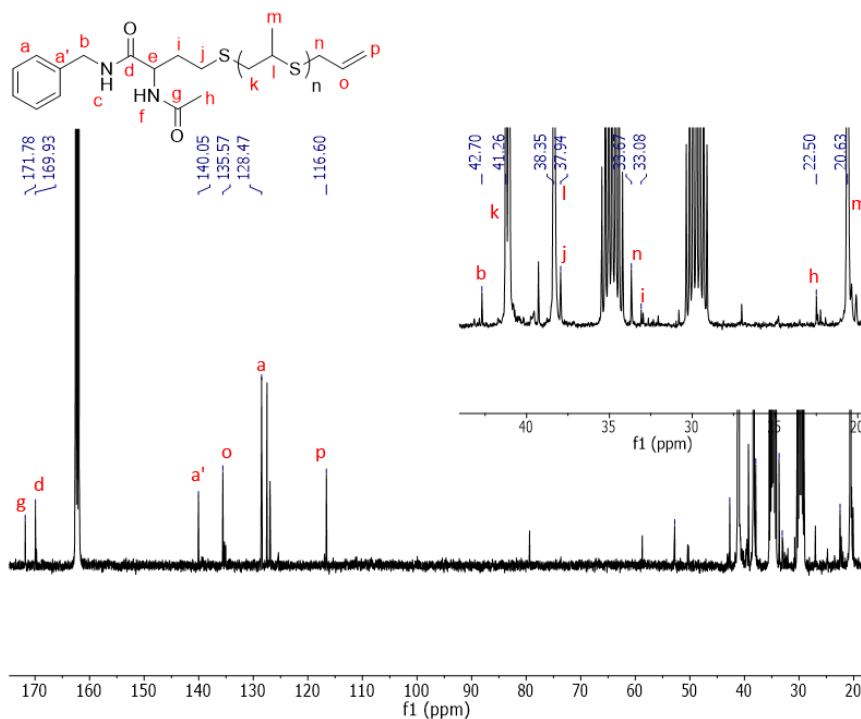


Figure 1.1.18 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du produit purifié de la synthèse 1.1.46 (poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la NHTL,  $X_{n,th} = 100$ ) dans le DMF- $d_7$  à 25°C.

Ces résultats sont confirmés par la spectrométrie MALDI-TOF où, dans le cas de l'expérience 1.1.46, seule la population correspondant à la chaîne de poly(sulfure de propylène) terminée par un groupe

allyle et amorcée par la benzylamine liée à une unité de NHTL a pu être détectée (Figure 18). On peut noter que deux populations mineures sont visibles sur le spectre MALDI-TOF de l'expérience 1.1.45 et correspondent à des chaînes amorcées par de l'eau et par des transferts au monomère (Figure 19).

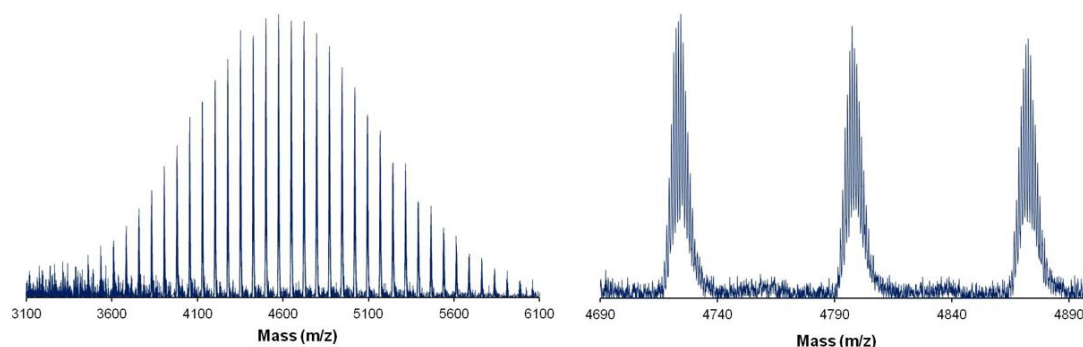
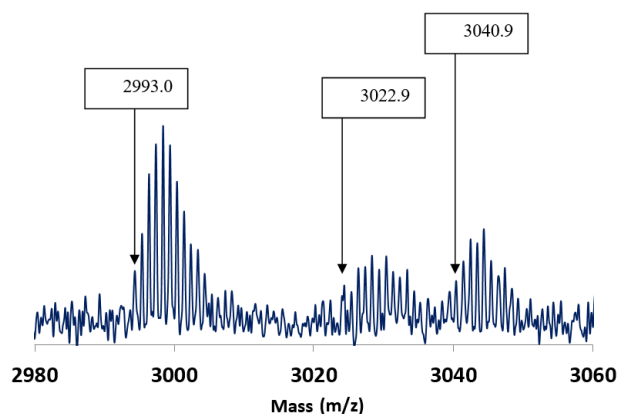


Figure 1.1.18 : Spectre MALDI-TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.46. (poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la NHTL,  $X_{n,th} = 100$ )



Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultats
	$\text{Na}^+$	$106,066 + 159,035 + Xn*74,019 + 41,047 + 23,000$	2993,832 ( $Xn = 36$ )
	$\text{Na}^+$	$17,003 + Xn*74,019 + 41,047 + 23,000$	3041,810 ( $Xn = 40$ )
	$\text{Na}^+$	$73,012 + Xn*74,019 + 41,047 + 23,000$	3023,800 ( $Xn = 39$ )

Figure 1.1.19 : Spectre MALDI-TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.45 et les structures postulées. (poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la NHTL,  $X_{n,th} = 50$ )

Une étude cinétique a été réalisée à -40, -20, 0 et 25 °C dans les conditions de l'expérience 1.1.45. À 0 et 25 °C, la polymérisation a été très rapide et des conversions totales en monomères ont été atteintes en moins de 5 minutes. Pour les polymérisations à -40 et -20°C, les données cinétiques ont pu être ajustées selon une équation du premier ordre montrant que la concentration en espèces propageantes est constante et qu'aucune réaction de terminaison ne se produit au cours du temps (Figure A12). Des valeurs de 0,019 et 0,641 L.mol<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> pour les constantes de vitesse de propagation ( $k_p$ ) ont été déterminées à -40°C et -20°C respectivement.

### I. C. 3. Stabilité de l'amide

La stabilité de la fonction amide entre l'amorceur et la chaîne poly(thioéther) a été testée sur le polymère préparé lors de la synthèse 1.1.45 dans des conditions basiques ( $[\text{NaOH}]_0 = 0,1 \text{ mol/L}$  dans une solution organique de THF:méthanol 50:50 en volume). Les analyses RMN <sup>1</sup>H avant et après 16 h de méthanolyse démontrent la stabilité de l'amide qui n'est pas dégradée dans ces conditions, contrairement aux groupes esters de la partie précédente de ce travail (Figure 20).

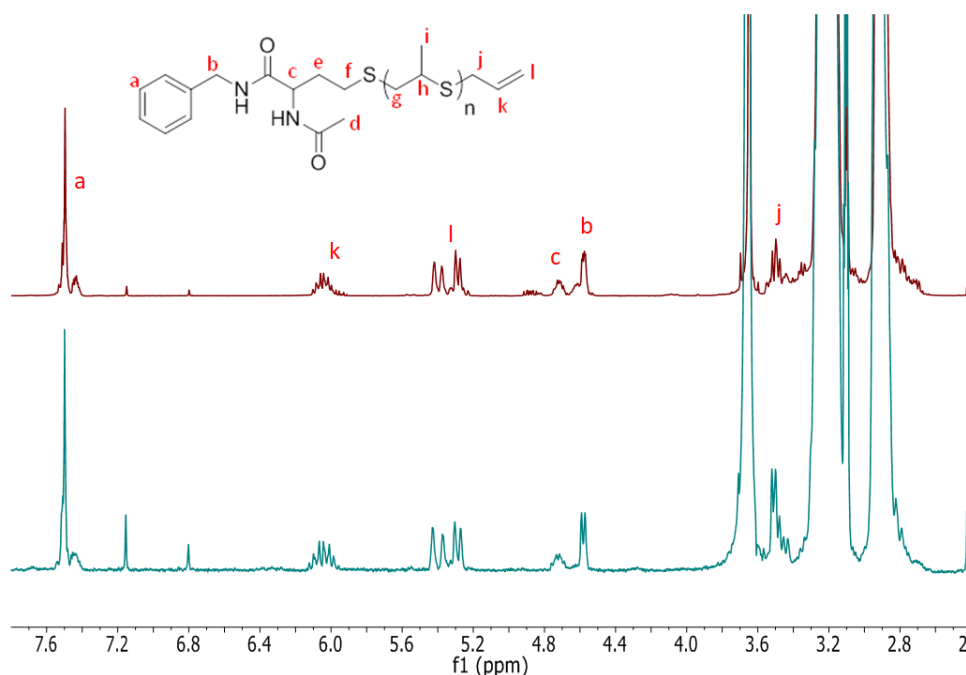


Figure 1.1.20 : Spectre RMN <sup>1</sup>H (dans le DMF-d7 à 25 °C) de l'expérience 1.1.45 (poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la NHTL,  $X_{n,th} = 50$ ) avant (en rouge) et après (en vert) l'hydrolyse basique suivie d'une dialyse contre le THF.

### I. D. Fonctionnalisation sélective

Au vu des résultats des deux études de couplage précédentes, il apparaît que la fonctionnalisation des alcools et des amines avec des thiolactones est possible dans des conditions différentes. Les conditions de fonctionnalisation de ces deux fonctions présentent une certaine orthogonalité qui permet d'envisager

une sélectivité de la fonctionnalisation en fonction des conditions expérimentales utilisés. En effet, la fonctionnalisation de l'alcool est favorisée dans le toluène en utilisant la TBL et la fonctionnalisation de l'amine est favorisée dans le THF avec la NHTL comme présenté en Figure 21. Une expérience de couplage entre la benzylamine et la NHTL sans base a également permis de mettre en évidence que l'addition nucléophile de l'amine sur la NHTL est quantitative même en l'absence de base. Cette réaction de couplage sans base est également rapide puisqu'en 9 h le taux de fonctionnalisation atteint 98%.

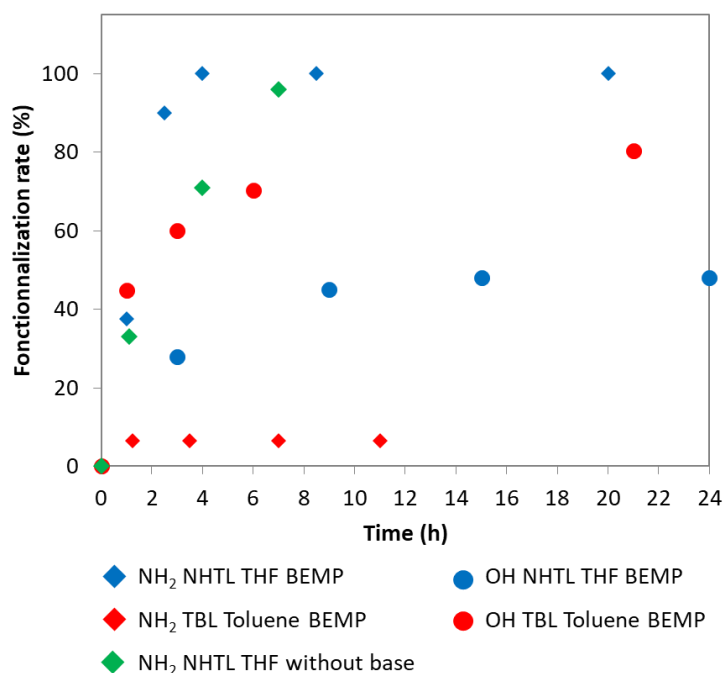


Figure 1.1.21 : Taux de fonctionnalisation d'alcool et d'amine par les thiolactones en fonction des conditions expérimentales et du temps.

Des expériences de polymérisation ont été réalisées en utilisant simultanément un amorceur alcool (le mono-méthoxy-tri(éthylène glycol)) et un amorceur amine (la benzylamine) pour évaluer la sélectivité de la fonctionnalisation. De cette façon, il sera possible d'estimer si les chaînes sont amorcées par l'un ou l'autre amorceur car après purification par dialyse contre le THF (3 changements de solvant, seuil de 1 kDa), les amorceurs non fonctionnalisés seront éliminés. La sélectivité de la réaction peut être estimée en évaluant la cohérence des masses molaires expérimentales déterminés par RMN avec la masse molaire théorique. En effet, après purification par dialyse, si la masse molaire par RMN est proche de celle attendue cela signifie que la chaîne de polymère est principalement greffée sur l'espèce amorçante considérée dans le calcul (Figure A13). Au vu des bons résultats obtenus précédemment avec la BEMP pour activer l'AROP des épisulfures, celle-ci est également utilisée pour leur polymérisation dans cette étude. Une première expérience est réalisée dans les conditions opératoires favorisant la fonctionnalisation d'un alcool c'est-à-dire dans le toluène et en utilisant la  $\gamma$ -thiobutyrolactone avec une

étape de couplage de 20 h. Deux autres expériences sont effectuées dans les conditions opératoires favorisant la fonctionnalisation d'amine, c'est-à-dire en utilisant la NHTL dans le THF. L'étape de couplage de la première expérience est réalisée pendant 3 h en présence de BEMP et la seconde est réalisée sans base pendant 20 h. Les conditions expérimentales et les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau 6 :

**Tableau 6 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des échantillons de poly(sulfure de propylène)s synthétisés en utilisant simultanément 1 eq de benzylamine et 1 eq de mono-méthoxy-tri(éthylène glycol) en tant qu'amorceurs protiques ainsi que 4 eq de thiolactones en tant que co-amorceur en présence d'un équivalent de BEMP. La polymérisation est réalisée avec  $[M]_0 / [A]_0 = 50$  et à une température de polymérisation de  $-20^\circ\text{C}$ .

Exp	TL	Solvant	Temps de couplage (h)	Temps de polymérisation (h)	Cv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}^b$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^c$ alcool (g/mol)	%alcool <sup>d</sup>	$M_{n,NMR}^c$ amine (g/mol)	%amine <sup>d</sup>	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$\bar{D}$
1.1.47	TBL	Toluène	20	0.5	85	3150	29800	40	19000	60	4740	1,35
1.1.48	NHTL	THF	5	0.8	94	3700	45500	10	4800	90	2830	1,24
1.1.49*	NHTL	THF	20	0.5	91	3400	73 000	11	4160	89	3330	1,26

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en comparant l'intégration du signal du sulfure de propylène libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante.

b : la masse molaire moyenne théorique est égale au  $X_n$  théorique multiplié par la masse molaire du monomère.

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur *hydroxyle* ( $\text{H}_3\text{C-PEG-}$ ) ou *amine* ( $\text{Ar-CH}_2\text{-}$ ) avec l'intégration du signal du  $-\text{CH}_2-$  du sulfure de propylène dans la chaîne polymère. (Figure A13)

d : indique la proportion relative de l'amorceur considéré dans le polymère (Figure A13)

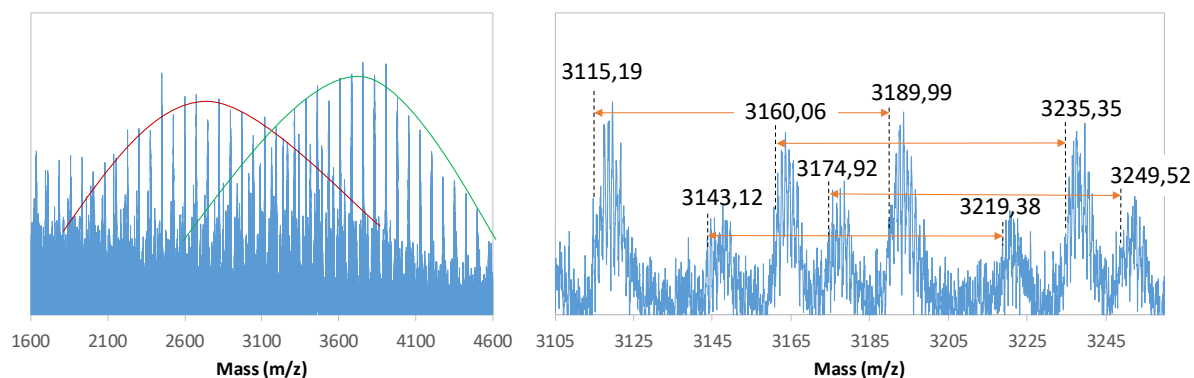
\*: l'étape de couplage a été réalisé sans BEMP et celle-ci a été ajoutée lors de l'ajout du monomère pour l'étape de polymérisation

Parmi les trois expériences, il apparaît qu'aucune de celles-ci n'a permis de fonctionnaliser sélectivement l'alcool car les masses molaires RMN sont 10 à 20 fois supérieures aux  $M_{n,th}$  attendues. Ceci est certainement dû à la nucléophilie moindre de la fonction hydroxyle par rapport à l'amine et qui participe donc moins à l'étape de couplage avec la thiolactone, quelques soient les conditions expérimentales.

L'expérience 1.1.47 qui vise la fonctionnalisation de l'alcool en utilisant la TBL dans le toluène, présente des  $M_{n,RMN}$  très éloignées de la  $M_{n,th} = 3150 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  que ce soit par rapport à l'amorceur amine  $M_{n,RMN,amine} = 29800 \text{ g/mol}$  ou l'amorceur alcool  $M_{n,RMN,alcool} = 19000 \text{ g/mol}$ . Il est possible de quantifier la proportion relative d'amorceur alcool ou amine dans le produit purifié par dialyse (formule figure A13) : 40% d'amorceur alcool et 60% d'amorceur amine sont présents. Il n'y a donc aucune sélectivité. De plus, quatre populations différentes ont été détectées par analyse MALDI-TOF du produit dialysé, dont deux majoritaires (Figure 22). Toutes les populations présentent une unité de répétition correspondant au sulfure de propylène ( $m/z = 74,02$ ). Une des populations majoritaires est attribuée à un poly(sulfure de propylène) directement amorcé par le tri(éthylène glycol), sans thiolactone en tant que connecteur. La fonctionnalisation de l'alcool par la TBL n'a donc pas bien été réalisée et le taux de couplage est insuffisant. La deuxième population majoritaire à l'inverse correspond à un poly(sulfure de propylène) amorcé par la benzylamine fonctionnalisée par la TBL. Ceci montre donc la meilleure réactivité de l'amine par rapport à l'alcool pour l'ouverture de la thiolactone, même dans des conditions



expérimentales favorisant la fonctionnalisation de l'alcool. La structure visée par l'expérience, à savoir un poly(sulfure de propylène)  $\alpha$ -allyl- $\omega$ -tri(éthylèneglycol)-thiobutyrolactone, est observée mais est attribuée à une population minoritaire. De manière surprenante, les populations secondaires habituelles liées à de l'amorçage par des traces d'eau ou à des réactions de transfert au monomère ne sont pas observées et la dernière population reste non attribuée.



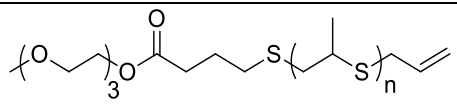
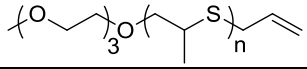
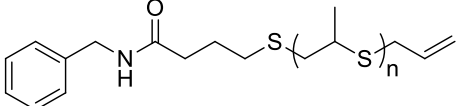
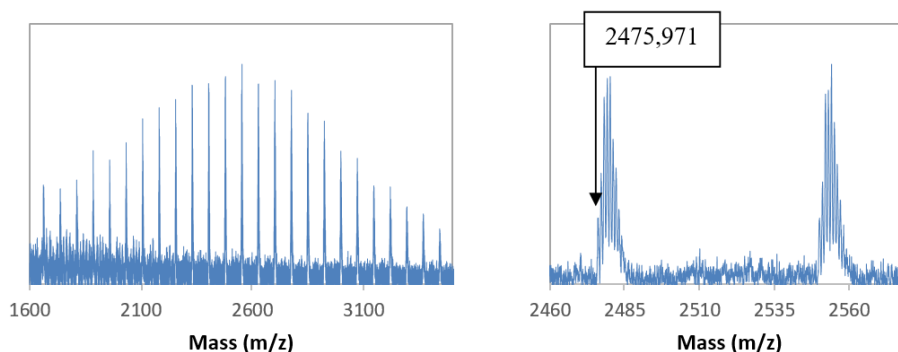
Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultats
	Na	$164,11 + 102,01 + 41,04 + 74,02 * X_n + 23$	3142,91 ( $X_n = 38$ )
	Na	$164,105 + 41,04 + 74,02 * X_n + 23$	3114,93 ( $X_n = 39$ )
	Na	$106,07 + 102,01 + 41,04 + 74,02 * X_n + 23$	3159,90 ( $X_n = 39$ )

Figure 1.1.22 : Spectres MALDI-TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.47 (visant la fonctionnalisation sélective de l'alcool) et les structures postulées.

Néanmoins pour les expériences 1.1.48 et 49 qui ciblent la fonctionnalisation sélective de l'amine (en utilisant la NHTL dans le THF), des masses molaires cohérentes entre celles calculées par RMN et celles attendues sont observées. Cela est d'autant plus vrai pour l'expérience 1.1.49 où la BEMP n'a été ajoutée qu'à l'étape de polymérisation. L'amine est suffisamment nucléophile pour ouvrir la thiolactone en absence de base et la BEMP est seulement utilisée pour la polymérisation du sulfure de propylène lors de la seconde étape. La masse molaire déterminée par SEC est également cohérente avec celle attendue et la dispersité est limitée ( $\mathcal{D} = 1,26$ ). Cette sélectivité vis-à-vis de l'amine est confirmée en analysant le polymère par spectrométrie MALDI-TOF où seule la population correspondante à une chaîne de poly(sulfure de propylène) amorcée par une amine-NHTL est détectée (Figure 23). Néanmoins, les signaux du mono-méthoxy-tri(éthylène glycol) sont toujours observables sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié de l'expérience 1.1.48 (Figure A13). La sélectivité est donc partielle et/ou la purification par dialyse (contre le THF, 3 changements de solvant, seuil de 1kDa) n'a pas permis d'éliminer quantitativement l'amorceur hydroxyle libre. (Figure A14)



Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultats
	Na <sup>+</sup>	$106,066 + 159,035 + Xn * 74,019 + 41,047 + 23,000$	2475,680 (Xn = 29)

Figure 1.1.23 : Spectres MALDI-TOF (mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.1.49 (visant la fonctionnalisation sélective de l'amine) et des structures postulées.

### I. E. Conclusion

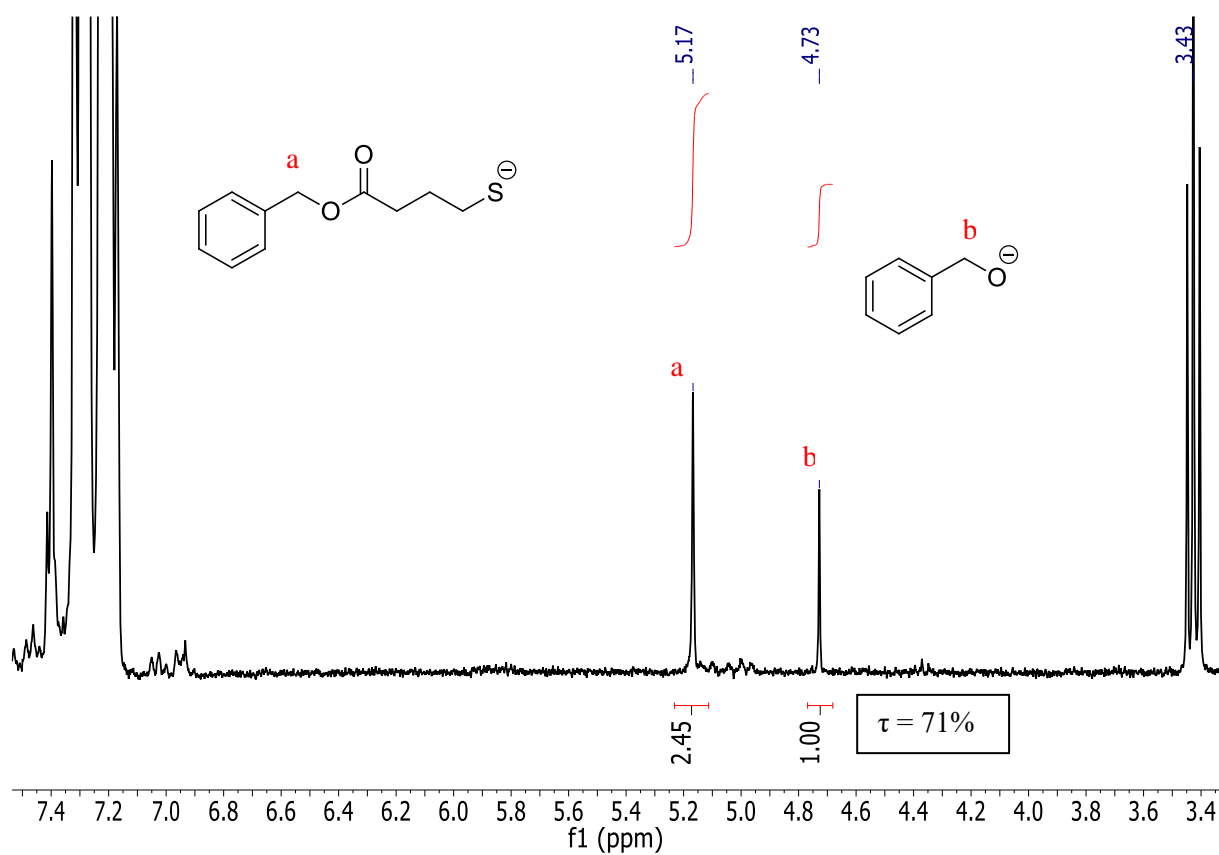
Une méthode de synthèse monotope et en deux étapes a été développée afin d'amorcer efficacement l'AROP contrôlée du sulfure de propylène avec des groupes protiques alcools ou amines sans aucune réaction de modification fonctionnelle préalable. Ceci a pu être réalisé grâce aux thiolactones qui ont été utilisées comme des thiols latents. L'étude de leur ouverture de cycle par des alcools et des amines primaires générant des thiolates en présence de différentes bases organiques et dans différentes conditions de réaction, a permis d'optimiser l'étape de fonctionnalisation de ces groupes protiques. Des poly(sulfure de propylène)s  $\alpha$ - $\omega$ -hétérotéléchéliques bien définis ont été synthétisés avec des masses molaires allant jusqu'à 10 kg/mol. Dans le cas des groupements alcools, les meilleurs résultats ont été obtenus pour des réactions dans le toluène en utilisant la TBL, tandis que dans le cas des groupements aminés, la réaction doit être effectuée de préférence dans le THF en utilisant la NHTL. Cette différence de conditions de couplage a permis de fonctionnaliser sélectivement l'amine par une chaîne contrôlée de poly(sulfure de propylène) en présence de fonction hydroxyle potentiellement amorçante. Selon la fonction d'amorçage, l'unité de liaison thiolactone insère une liaison ester ou amide entre l'amorceur et la chaîne de polythioéther. La stabilité de ces liaisons a été étudiée dans des conditions basiques. Les liaisons esters ont été dégradées dans les conditions testées et l'alcool benzylique a été libéré, ouvrant la voie à une stratégie de synthèse de prodrogue. Il convient de noter que l'étape de terminaison est cruciale pour contrôler les extrémités de la chaîne et limiter la formation de ponts disulfures. Une terminaison à conversion limitée a été utilisée pour limiter considérablement ces couplages intermoléculaires à la fin de la polymérisation. De plus, il a été possible de fonctionnaliser sélectivement une fonction amine en

profitant de sa plus grande nucléophilie. En effet, l'étape de couplage entre l'amine et la NHTL est quantitatif en quelques heures et en absence de solvant, alors que la fonctionnalisation de l'alcool par la thiolactone est très défavorisée sans base. Ainsi, la sélectivité de la méthode d'amorçage de l'AROP des episulfures en utilisant la NHTL dans le THF a été évaluée à 90% pour l'amine.

## I. F. Références

1. Le Luyer, S., Guégan, P. & Illy, N. Episulfide Anionic Ring-Opening Polymerization Initiated by Alcohols and Primary Amines in the Presence of  $\gamma$ -Thiolactones. *Macromolecules* **55**, 5430–5440 (2022).
2. Nicol, E., Bonnans-Plaisance, C. & Levesque, G. A New Initiator System for the Living Thiiranes Ring-Opening Polymerization: A Way toward Star-Shaped Polythiiranes. *Macromolecules* **32**, 4485–4487 (1999).
3. Wang, L., Kilcher, G. & Tirelli, N. Avoiding Disulfides: Improvement of Initiation and End-Capping Reactions in the Synthesis of Polysulfide Block Copolymers. *Macromol. Chem. Phys.* **210**, 447–456 (2009).
4. Hatakeyama-Sato, K. *et al.* TEMPO-Substituted Poly(ethylene sulfide) for Solid-State Electro-Chemical Charge Storage. *Macromol. Rapid Commun.* **42**, 2000607 (2021).
5. Kilcher, G., Wang, L. & Tirelli, N. Role of thiol-disulfide exchange in episulfide polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **46**, 2233–2249 (2008).
6. Espeel, P., Goethals, F. & Du Prez, F. E. One-Pot Multistep Reactions Based on Thiolactones: Extending the Realm of Thiol–Ene Chemistry in Polymer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 1678–1681 (2011).

## I. G. Annexes

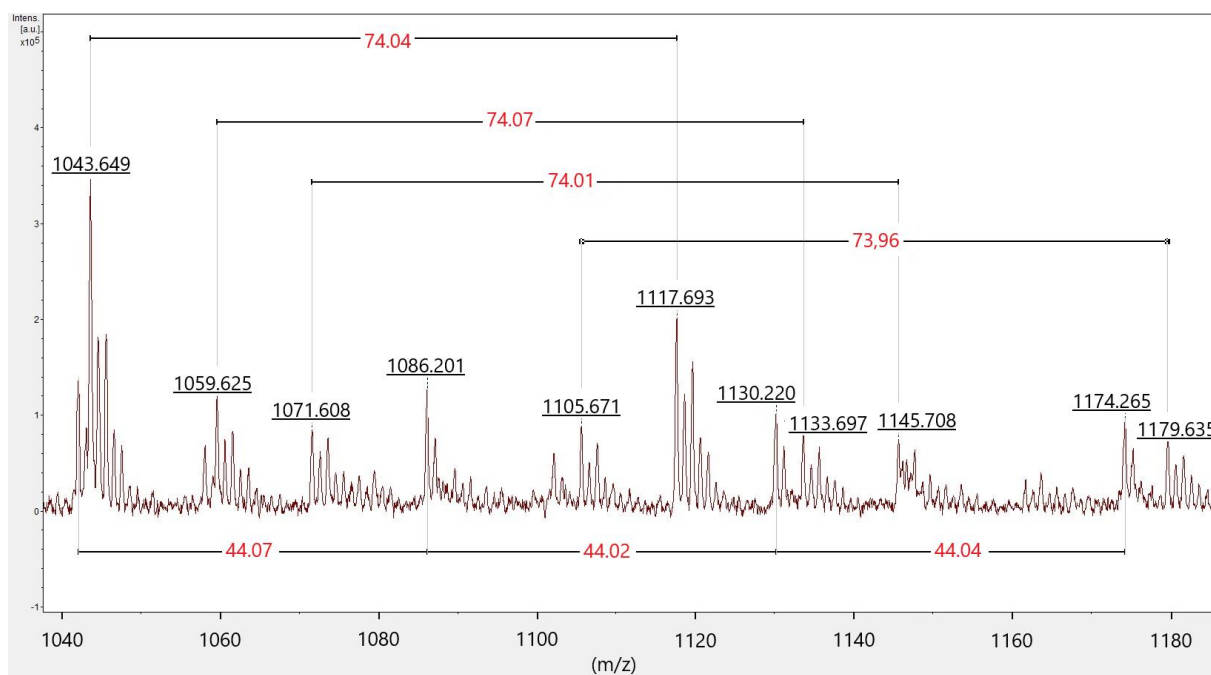


$$\tau = \frac{\int a}{\int a + \int b}$$

Figure A1 : Calcul du taux de fonctionnalisation. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.4 après 6h d'équilibre.

**Equation E1 :** Calcul de la masse molaire théorique d'un poly(sulfure de propylène) ( $M_{\text{mono}} = 74$  g/mol) amorcé par l'alcool benzylique ( $M_{\text{AB}} = 108$  g/mol) et la thiobutyrolactone ( $M_{\text{TBL}} = 102$  g/mol) et terminé par le bromure d'allyl ( $M_{\text{AllylBr}} = 121$  g/mol) :

$$M_{n,th} = (M_{\text{AB}} - M_{\text{H}}) + M_{\text{TBL}} + (M_{\text{AllylBr}} - M_{\text{Br}}) + M_{\text{mono}} * cv * \frac{X_{n,th}}{\tau}$$



Structures observées	Cation	Calculs de la masse molaire exacte	Résultats
	Na <sup>+</sup>	$107.05 + X_n \cdot 74.02 + 87.05 + 22.99$	1105.33 ( $X_n = 12$ )
	Na <sup>+</sup>	$73.01 + X_n \cdot 74.02 + 87.05 + 22.99$	1071.29 ( $X_n = 12$ )
	Na <sup>+</sup>	$73.01 + X_n \cdot 74.02 + 149.06 + 22.99$	1059.28 ( $X_n = 11$ )

Figure A2 : Spectre MALDI-TOF (mode réflectron) de l'expérience 1.1.18 et des structures postulées.

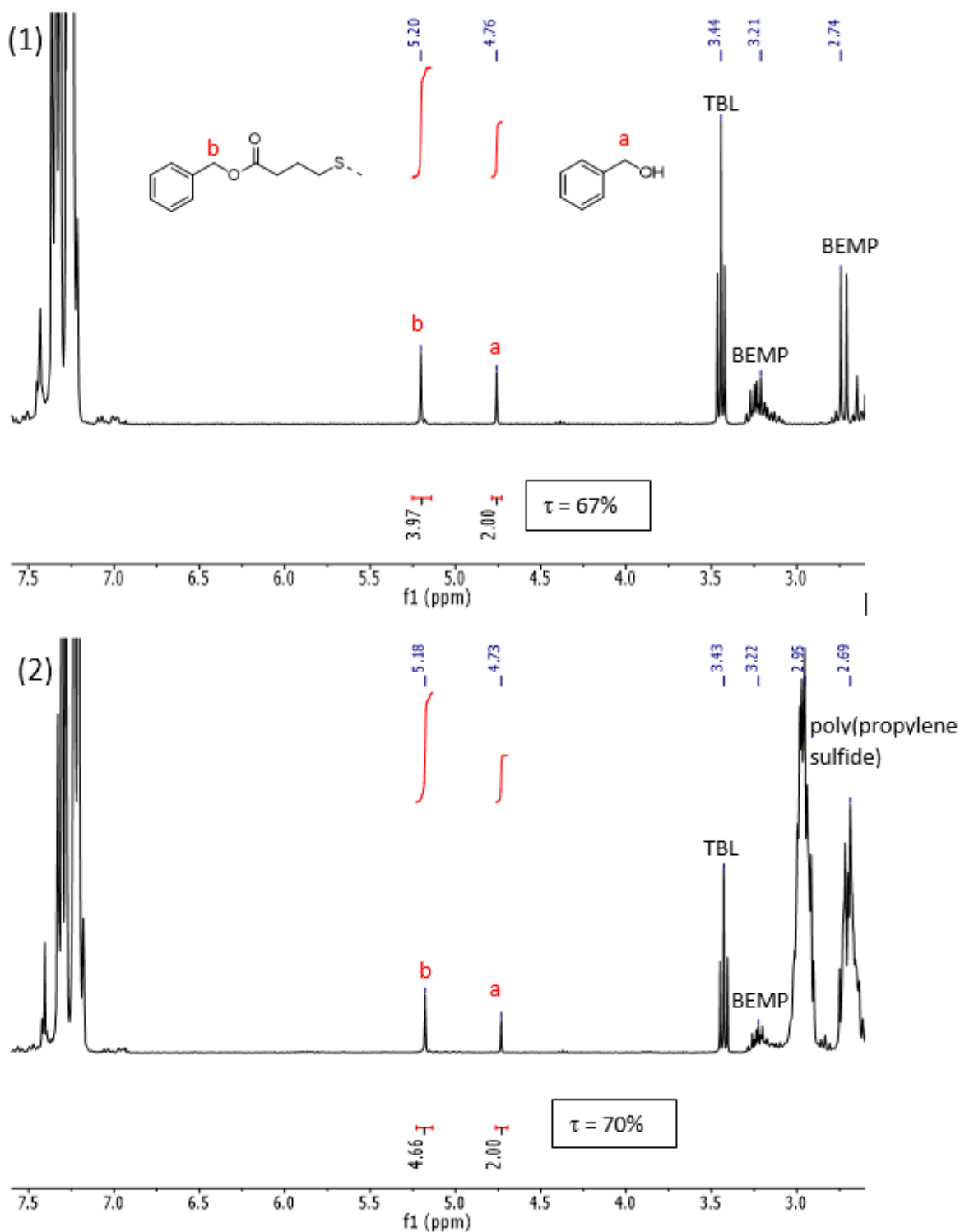


Figure A3 : Effet de Le Chatelier sur l'équilibre alcool benzylique - TBL après l'ajout du sulfure de propylène. (1) Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ) du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.20 après 24h d'équilibre et (2) spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ) du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.20, 1h après l'ajout du sulfure de propylène.

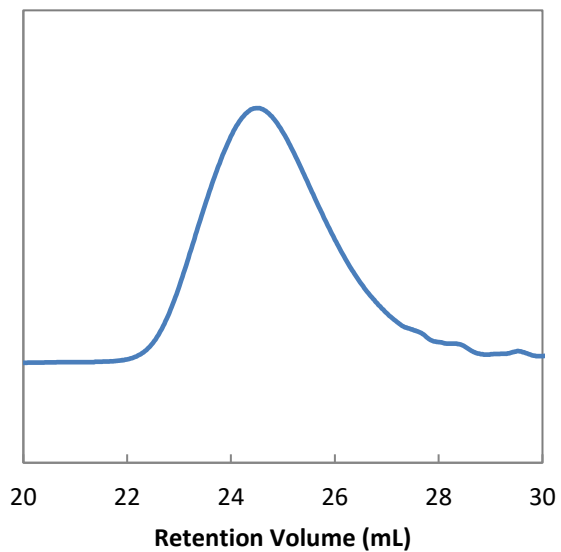


Figure A4 : Analyse SEC de l'expérience 1.1.20 dans le THF à 40°C

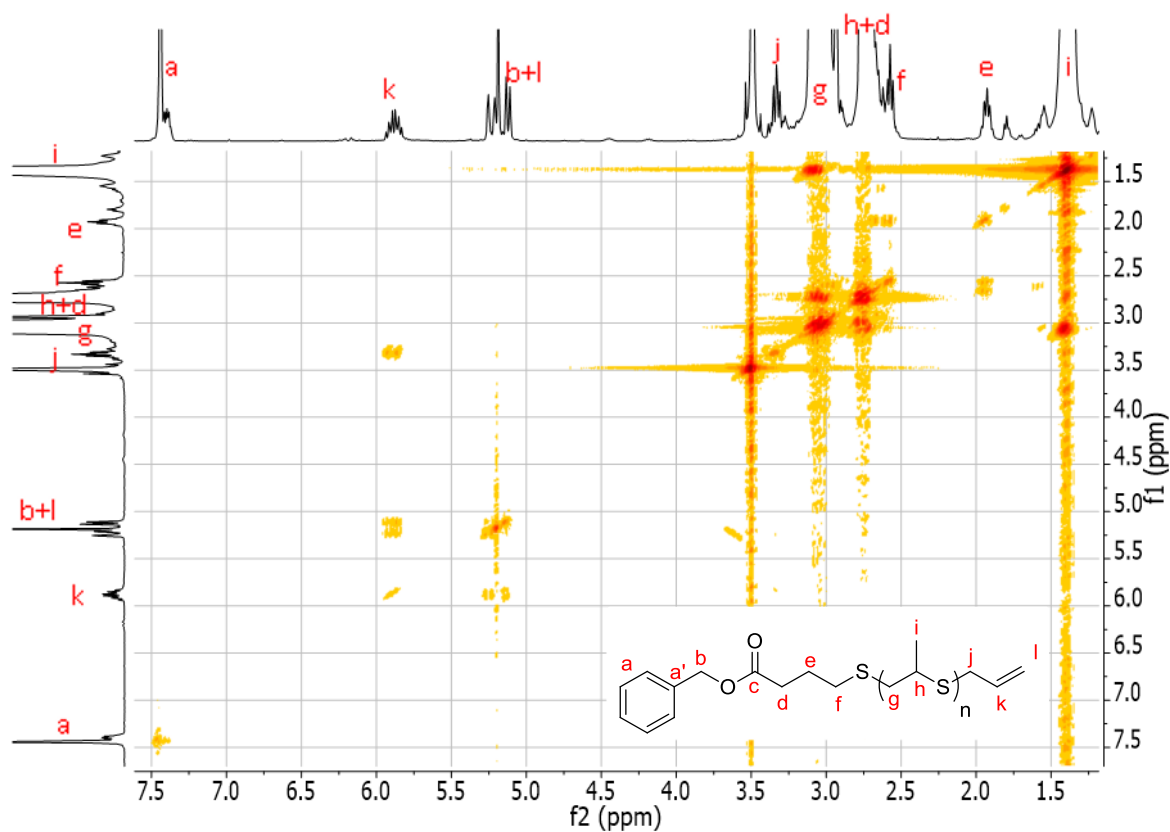


Figure A5 : Spectre RMN COSY du produit purifié de l'expérience 1.1.30 dans le DMF-d<sub>7</sub> à 25°C.



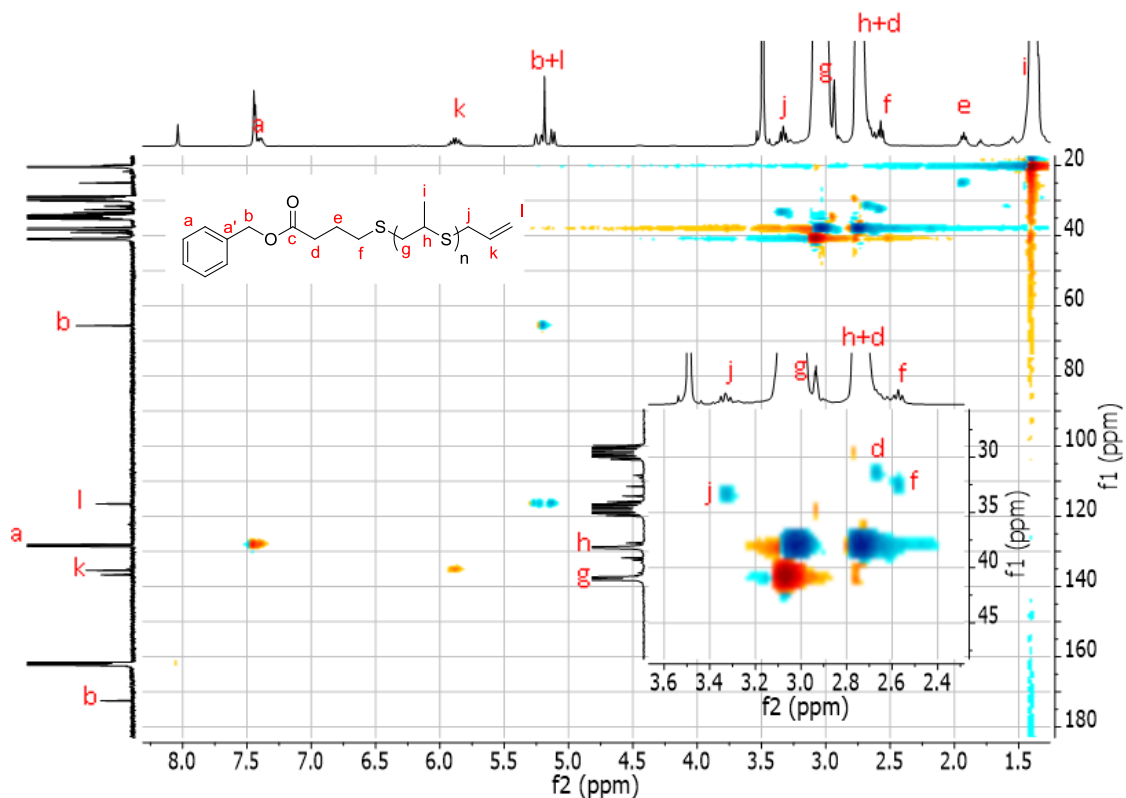


Figure A6 : Spectre RMN HSQC du produit purifié de l'expérience 1.1.30 dans le DMF-d7 à 25°C.

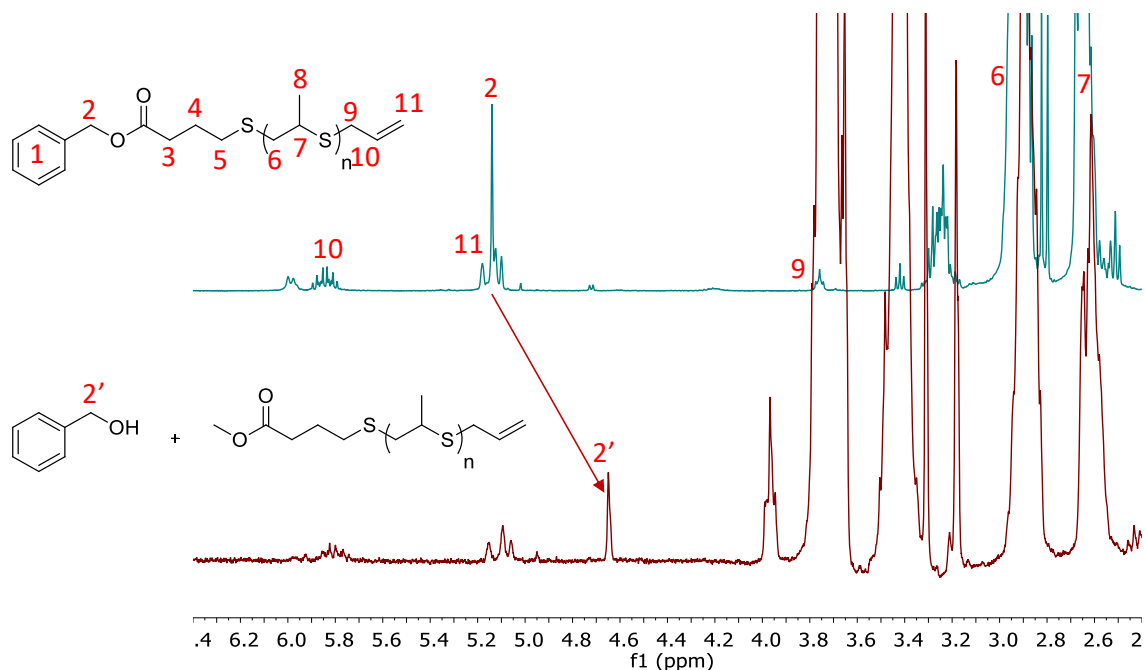


Figure A7 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C) du produit de l'expérience 1.1.27 (en vert). Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C) du milieu réactionnel de la méthanolyse (en rouge).

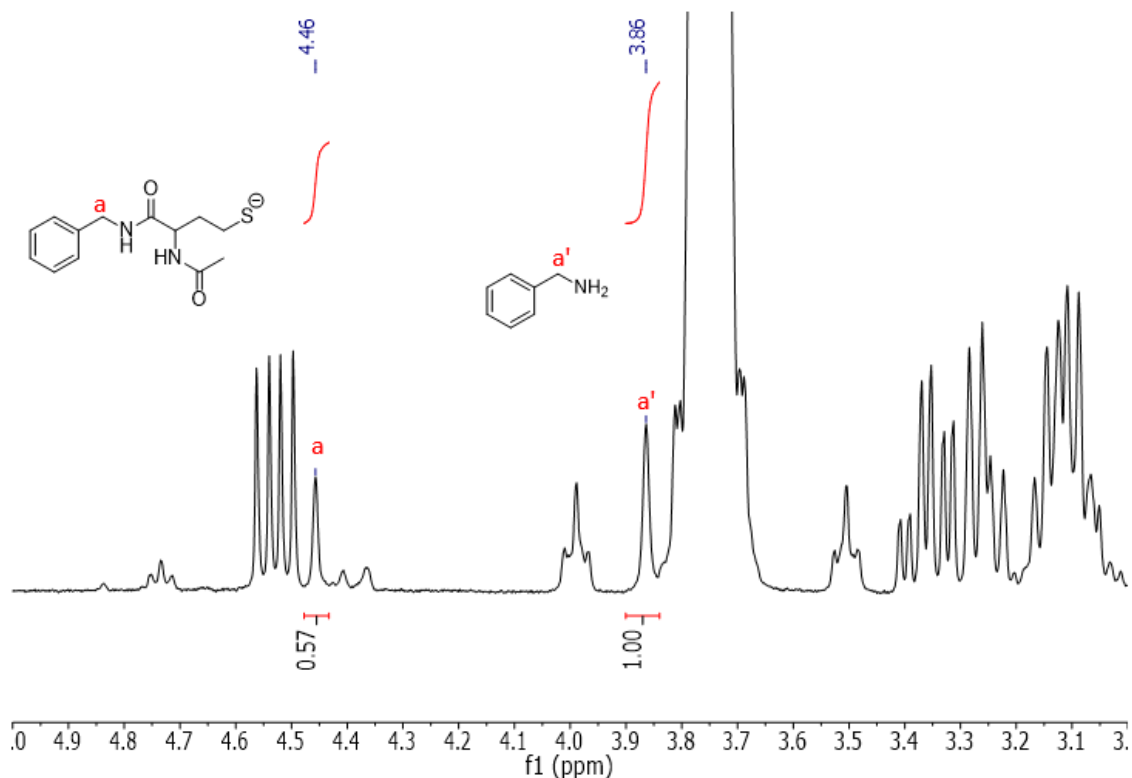


Figure A8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ ) de l'expérience 1.1.36 après 1h d'équilibre.

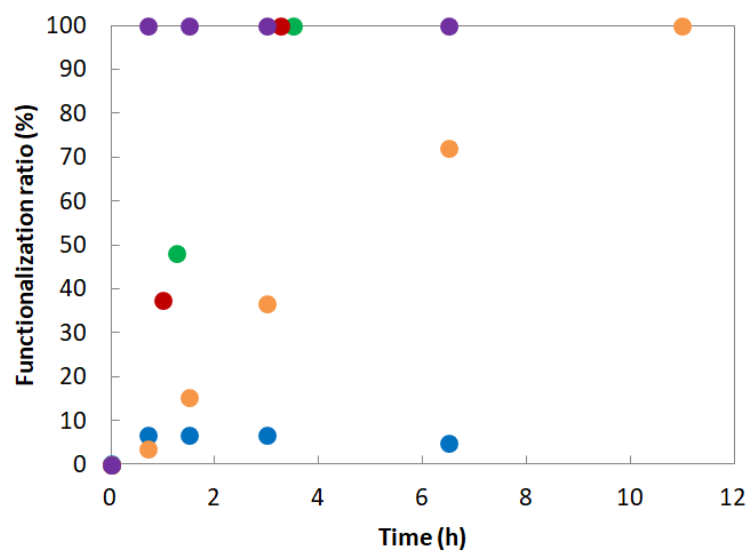


Figure A9 : Evolution du taux de fonctionnalisation de la benzylamine par une thiobutyrolactone pour les expériences 1.1.33 (en bleu), 1.1.34 (en orange), 1.1.35 (en rouge), 1.1.37 (en vert) et 1.1.40 (en violet) en fonction du temps.

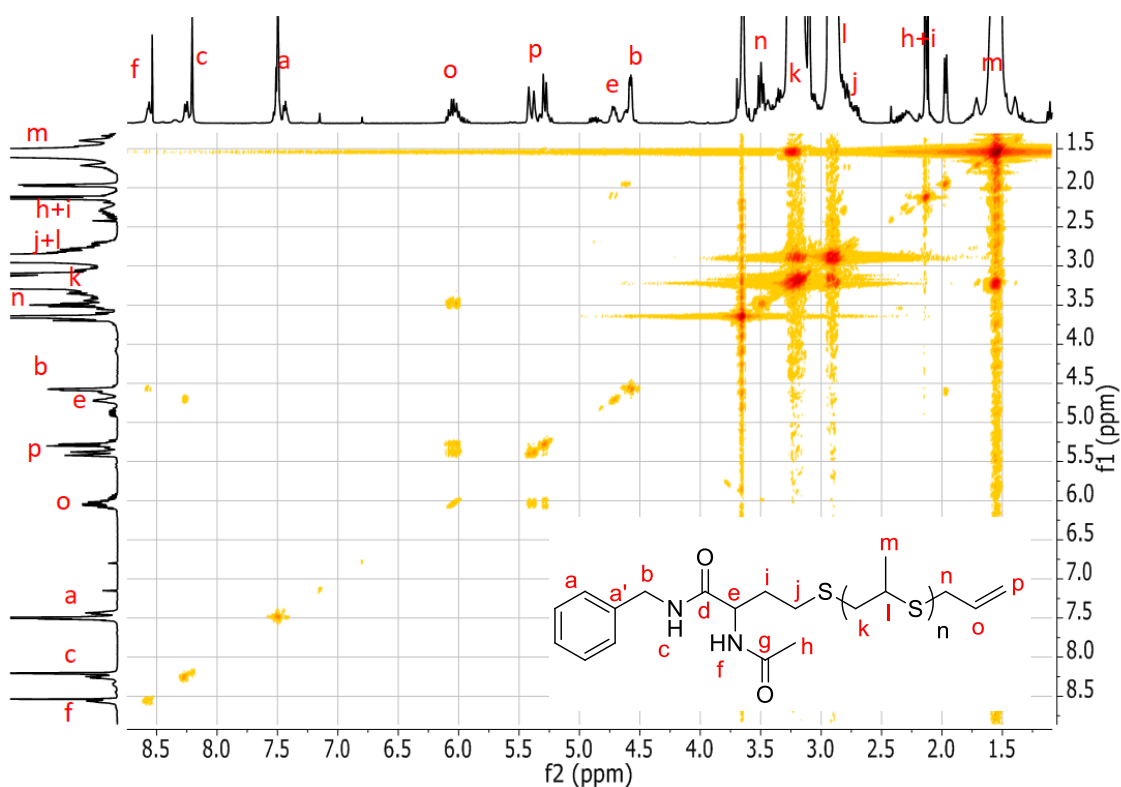


Figure A10 : Spectre RMN COSY du produit purifié de l'expérience 1.1.45 dans le DMF-d7 à 25°C.

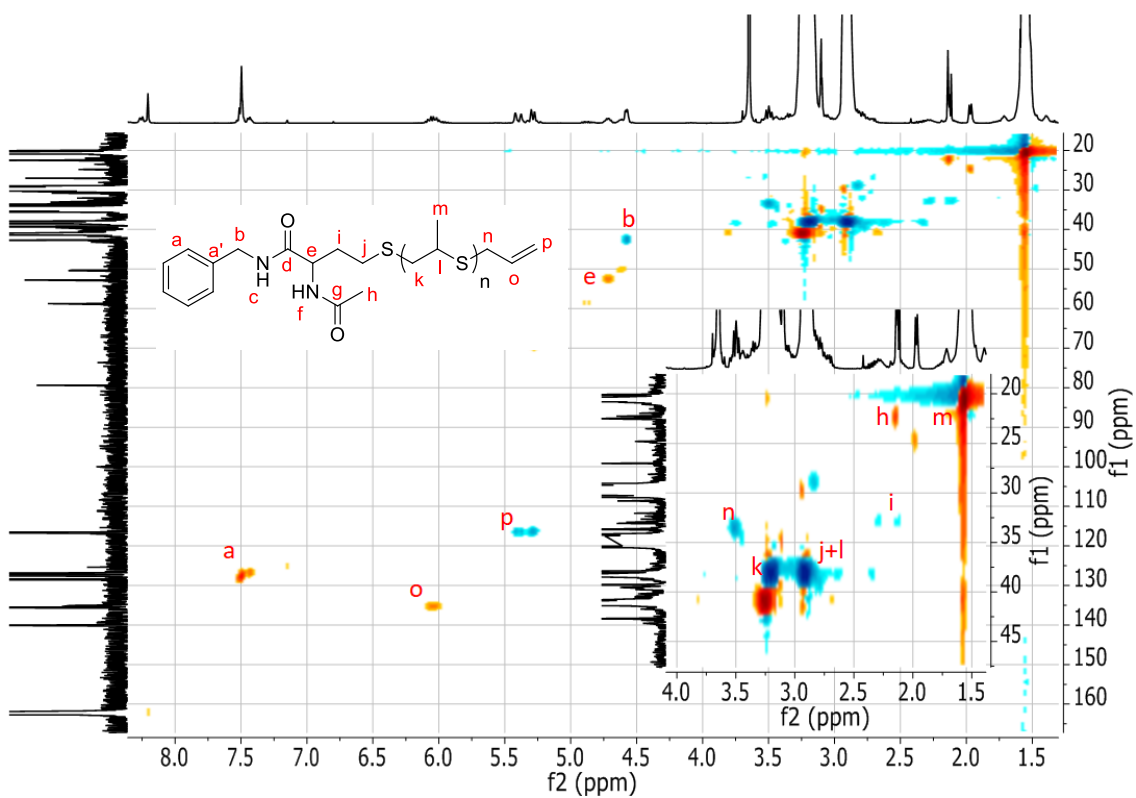


Figure A11 : Spectre RMN HSQC du produit purifié de l'expérience 1.1.45 dans le DMF-d7 à 25°C.

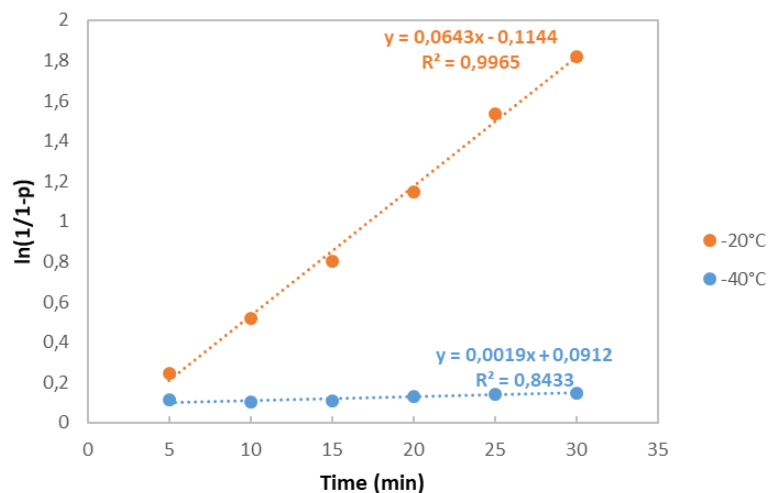
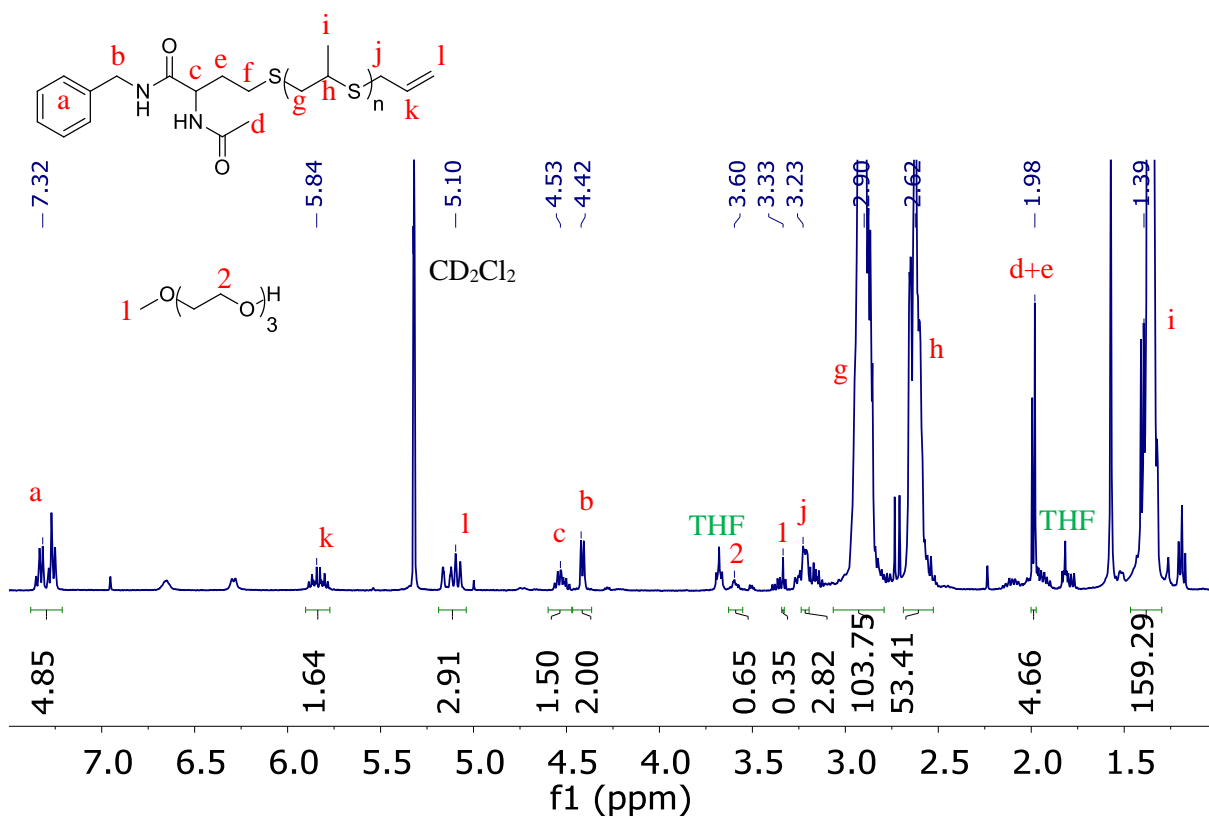


Figure A12 : Étude cinétique de la polymérisation du sulfure de propylène dans le THF en utilisant la benzylamine-NHTL-BEMP comme système d'amorçage à -40°C (bleu) et à -20°C (orange).



$$\%amine = \frac{\frac{\int b}{2}}{\frac{\int b}{2} + \frac{\int 1}{3}}$$

Figure A13 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du produit purifié de l'expérience 1.1.49 dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 25°C et calcul du pourcentage relatif d'amorceur amine fonctionnalisé par une chaîne polymère.

## Chapitre II. Fonctionnalisation de phénols, d'aniline et d'acide carboxylique et systèmes pro-drogues

### II. A. Introduction

Les nanotechnologies ont permis de grandement améliorer l'efficacité des traitements pharmaceutiques.<sup>1</sup> Les médicaments sont alors liés à des nanomatériaux biocompatibles afin d'améliorer à la fois le ciblage du traitement médicamenteux mais aussi d'améliorer l'absorption et le transport du principe actif à travers l'organisme notamment pour lui permettre un passage facilité à travers les barrières biologiques.<sup>2</sup> L'administration des médicaments par des nano-transporteurs comme les liposomes, les vésicules ou les micelles, permet de pallier les nombreux inconvénients des méthodes d'administration classiques. Les objectifs de ces nanoparticules pour le transport des médicaments sont alors : de protéger le principe actif d'éventuelles dégradations *in vivo*, de cibler spécifiquement les tissus visés par le traitement, de permettre la perméabilité des membranes cellulaires si des éléments intracellulaires sont visés, de contrôler le relargage du principe actif par des stimuli exogènes (externe à l'organisme) ou endogènes (interne à l'organisme) et enfin de combiner éventuellement un effet thérapeutique et d'imagerie pour une approche nano-théranostique.<sup>3,4</sup>

Par exemple, lors d'un traitement contre un cancer par chimiothérapie, un excès de médicament est usuellement injectée par intraveineuse au patient afin de traiter les cellules malades. Cependant, cette administration non-spécifique (systémique, sans ciblage) induit d'importants effets secondaires toxiques et non souhaités pour le patient, en raison du surdosage du médicament.<sup>5</sup> Par encapsulation du principe actif il est alors possible d'utiliser une fraction de la dose usuelle de médicament et d'améliorer son efficacité en permettant son relargage au niveau des cellules cancéreuses à traiter.

La recherche et le développement de nano-transporteurs se sont donc grandement développés et des formulations liposomales pour la vectorisation de principes actifs existent déjà sur le marché comme Myocet ® ou Caelyx/Doxil ®.<sup>6,7</sup> Les nano-transporteurs polymères permettent de totalement moduler les propriétés de ces nanoparticules en synthétisant les macromolécules à façon et ils représentent une opportunité très prometteuse pour le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies.<sup>3,8</sup> Ces nano-transporteurs sont généralement obtenus en encapsulant le principe actif durant l'auto-assemblage en nanoparticules de copolymères amphiphiles en solution aqueuse.<sup>3,4</sup> Cependant, ces systèmes de vectorisation de principes actifs souffrent également de limitations comme « le relargage éclair » (« *burst release* » en anglais) qui est une libération rapide d'une grande proportion du médicament et provoque ainsi de la toxicité *in vivo*. De plus, de la cristallisation apparaît parfois, induite par l'encapsulation de principe actif peu soluble dans la matrice de polymère, ce qui implique l'utilisation de co-solvants non souhaitables lors de la préparation.<sup>4</sup> De plus, et à l'instar des nano-transporteurs

liposomaux, ces systèmes de vectorisation polymériques sont également limités dans leur efficacité d'encapsulation.

Une solution est alors d'utiliser des systèmes dits pro-drogues. Ce concept a été introduit par Adrien Albert en 1951<sup>9,10</sup> et il définit une pro-drogue comme une molécule qui n'a pas d'activité biologique intrinsèque mais qui est capable, durant les différentes phases de son métabolisme, de générer un médicament biologiquement actif. Les principaux objectifs de ces systèmes pro-drogues sont d'améliorer l'hydro-solubilité du principe actif, d'augmenter son absorption par l'organisme et sa perméabilité aux membranes, de permettre le ciblage lors du relargage et de réduire la toxicité et les effets secondaires du traitement.<sup>10</sup>

En 1975, H. Ringsdorf propose un modèle conceptuel pour les polymères pharmacologiquement actifs et donne une structure type pour les pro-drogues (Schéma 1).<sup>11,12</sup> Ce modèle propose de greffer, par un espaceur biodégradable, une chaîne de polymère fonctionnelle à une molécule biologiquement active. La chaîne de polymère joue le rôle de transporteur et porte des groupes latéraux permettant d'améliorer la solubilité et l'assimilation du principe actif par l'organisme, ainsi que des groupes permettant le ciblage du traitement.

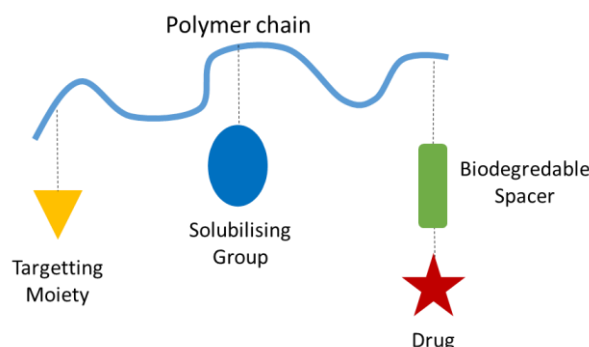


Schéma 1.2.1 : Modèle de Ringsdorf d'un système pro-drogue polymère et ses éléments constitutifs importants.

Le développement de systèmes pro-drogues polymères en suivant ce modèle doivent donc répondre à des critères qui sont : le lien entre le principe actif et le transporteur polymérique est composé de liaisons covalentes réversibles et/ou clivables *in vivo*, la pro-drogue est inactive ou moins active que la molécule pharmaceutique considérée et la pro-drogue ainsi que le transporteur seul doivent être non toxiques.<sup>13</sup> De plus, les pro-drogues doivent également relever le défi paradoxal d'être suffisamment lipophiles afin de passer les barrières membranaires ou métaboliques et suffisamment hydrophiles afin d'améliorer la solubilité et le transport du médicament dans le sang.<sup>10,14</sup> Afin de répondre à ces critères, la plupart des systèmes pro-drogues polymères étudiés actuellement sont constitués d'une chaîne de polymère amphiphile biocompatible.<sup>4</sup>

Les principales méthodes permettant de synthétiser des prodrogues sont (i) de greffer le principe actif à une chaîne macromoléculaire amphiphile ou (ii) d'amorcer directement la polymérisation d'un polymère amphiphile à partir de ce principe actif.<sup>4</sup> Par exemple, par la première méthode, Yoo *et al.* ont greffé un copolymère amphiphile de poly(oxyde d'éthylène)-*block*-poly(lactide) (PLA-PEG) sur la doxorubicine par une fonction hydrazone en tant qu'espaceur dégradable (Schéma 2).<sup>15</sup> Leur méthode de greffage par activation du groupe hydroxyle terminal du copolymère a permis d'obtenir des taux de couplage d'environ 35% entre le copolymère amphiphile et la doxorubicine.

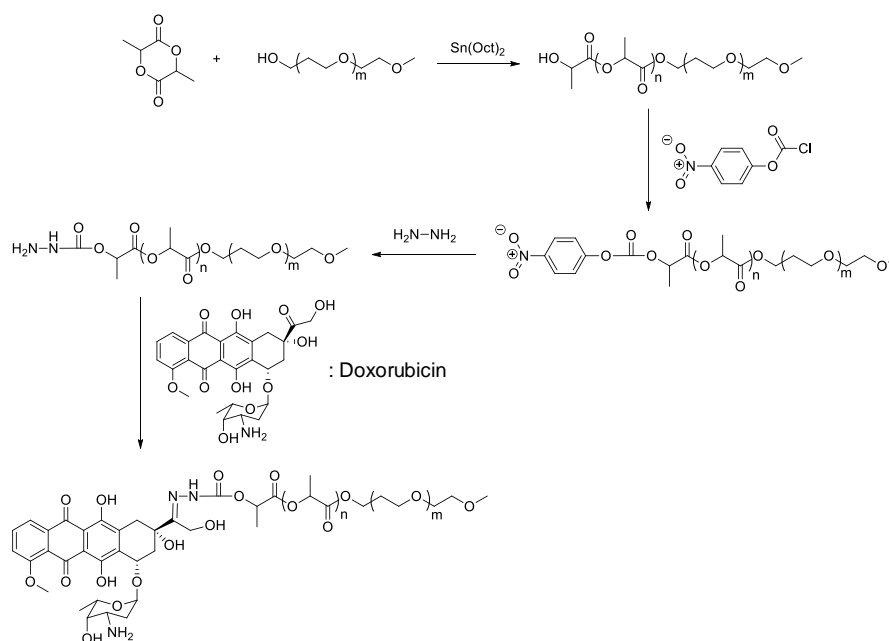


Schéma 1.2.2 : Synthèse de la pro-drogue doxorubicine-poly(lactide)-*block*-poly(oxyde d'éthylène)

La méthode de couplage entre un copolymère amphiphile et un principe actif est donc une méthode efficace qui permet de développer des pro-drogues polymères à façon. Cependant, elle est limitée par des taux de couplage qui sont généralement non quantitatifs<sup>16</sup> (35% dans l'exemple précédent) et nécessite plusieurs étapes de synthèses et de purifications successives. Dans la seconde approche qui consiste à amorcer directement la polymérisation par une fonction du principe actif, ces inconvénients sont contournés. Par cette méthode, 100% des médicaments sont théoriquement fonctionnalisés par des chaînes de polymères et la synthèse de la pro-drogue se résume à une ou deux étapes de synthèses et de purifications où seuls les monomères non polymérisés et le catalyseur doivent être éliminés.<sup>16</sup> De plus, cette méthode permet l'utilisation de polymérisation par ouverture de cycle (ROP) permettant la formation de chaîne macromoléculaire de taille et de structure contrôlée, à condition que le médicament ne possède pas de fonction perturbant la polymérisation.

Par exemple, Rong Tong et Jianjun Cheng ont rapporté la synthèse d'une pro-drogue paclitaxel-poly(lactide) en amorçant directement la polymérisation par ouverture de cycle du lactide par un groupe

hydroxyle du médicament (Schéma 3).<sup>17</sup> Leur méthode repose sur la formation d'un alkoxyde métallique en utilisant un catalyseur organométallique et qui permet de sélectivement amorcer la polymérisation sur un seul groupe alcool du principe actif. Le catalyseur utilisé est un complexe de zinc  $\beta$ -diiminate (BDI-Zn) et est utilisé pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide.<sup>18</sup>

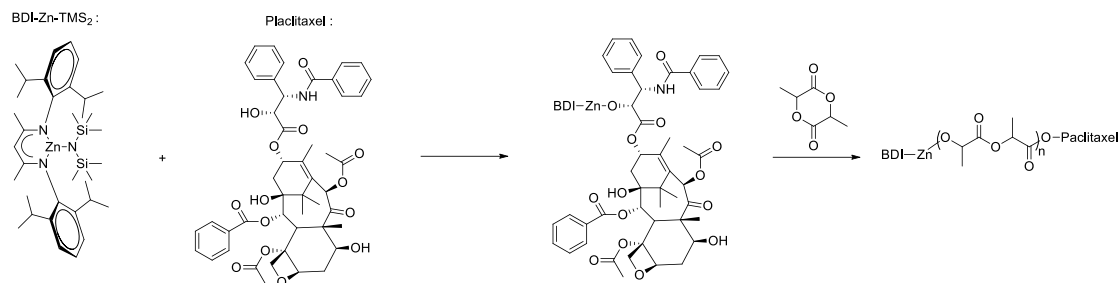


Schéma 1.2.3 : Synthèse de la pro-drogue paclitaxel-poly(lactide)

Fort des résultats que nous avons obtenus pour la fonctionnalisation d'amine et d'alcool par des chaînes contrôlées de poly(thioéther)s, nous avons souhaité appliquer notre système d'amorçage à d'autres fonctions protiques. Le co-amorçage de la TBL dans le toluène et de la NHTL dans le THF en présence de BEMP a donc été testé sur un acide carboxylique, des alcools aromatiques comme le phénol et une amine aromatique à savoir l'aniline. Ces fonctions protiques sont présentes sur de nombreuses molécules biologiquement actives comme l'ibuprofène, la vitamine E, la curcumine ou l'ambroxol par exemple (Schéma 4). Ceci permettrait de diversifier davantage la gamme de fonctions amorçantes pour l'AROP des épisulfures et d'ouvrir la voie à la synthèse d'hybrides médicament-polymères pour des applications biomédicales comme les systèmes pro-drogues.

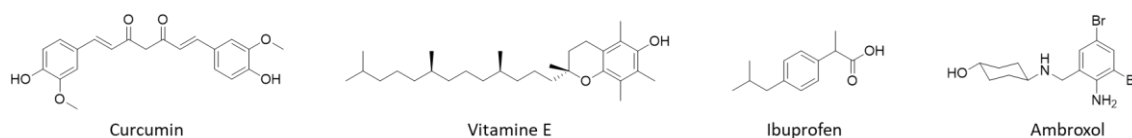


Schéma 1.2.4 : Structure de la curcumine, de la vitamine E, de l'ibuprofène et de l'ambroxol (de gauche à droite)

## II. B. Etude du couplage de phénols et de l'aniline avec la thiolactone

Les fonctions phénols et les amines aromatiques sont très répandus dans les structures de principes actifs. Être capable de fonctionnaliser ces groupements chimiques par des chaînes de poly(thioéther)s est donc d'un fort intérêt. Néanmoins ces fonctions aromatiques sont moins nucléophiles que leurs équivalents aliphatiques et le couplage entre un phénol ou une amine aromatique et une  $\gamma$ -thiolactone sera a priori plus difficile à réaliser que la fonctionnalisation d'un alcool ou une amine aliphatique.



Deux types de phénols modèles ont été utilisés pour l'étude du couplage avec la thiolactone, le phénol non substitué et le para-méthoxy-phénol, appelé également méquinol. Ce dernier présente un groupe méthoxy en position para du groupe aromatique, ce qui active donc légèrement la réactivité du groupement phénol.<sup>19</sup> L'aniline est également choisie en tant que molécule modèle. Les conditions expérimentales testées sont celles optimisées au chapitre précédent pour la fonction des alcools et des amines. Néanmoins, afin d'optimiser les résultats, l'influence de la base, du solvant et de la thiolactone considérée a été étudiée pour l'étape de couplage à 50°C. La DBU et la base phosphazène BEMP ont ici été utilisées, la NHTL et la TBL ont été testées en utilisant 4 équivalents de thiolactone par rapport à l'amorceur et les solvants étudiés sont, classiquement, le THF et le toluène. Les conditions des expériences de couplage et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1. Ici, le taux de couplage maximal a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H par intégration du signal des protons aromatiques en positions ortho de l'hydroxyle (Figures 1, 3). En effet, la fonctionnalisation du phénol ou de l'aniline par un ester ou un amide induit un déblindage de ce doublet (de 6,7 ppm à 7,3 ppm pour le phénol et de 6,5 ppm à 7,2 ppm pour l'aniline) et dont l'intégration permet de quantifier la proportion d'amorceur fonctionnalisé par une thiolactone (Figures 1, 3). Le couplage maximal a été reporté après que l'équilibre ait été atteint.

**Tableau 1 :** Résumé des conditions et des résultats de la réaction entre les phénols et 4 équivalents de thiolactones à 50°C.

Exp	Amorceur	Thiolactone	Base	Solvant	Temps d'équilibre (h)	Taux de couplage maximal <sup>a</sup> - $\tau$ (%)
1.2.1	Phénol	TBL	BEMP	Toluène	47	25
1.2.2	Phénol	TBL	BEMP	THF	24	0
1.2.3	Phénol	TBL	DBU	Toluène	23	3
1.2.4	Phénol	TBL	DBU	THF	23	0
1.2.5	Phénol	NHTL	BEMP	THF	48	29
1.2.6	Phénol	NHTL	DBU	THF	23	2
1.2.7	Méquinol	TBL	BEMP	Toluène	47	17
1.2.8	Méquinol	TBL	BEMP	THF	24	0
1.2.9	Méquinol	TBL	DBU	Toluène	23	12
1.2.10	Méquinol	TBL	DBU	THF	23	0
1.2.11	Méquinol	NHTL	BEMP	THF	44	14
1.2.13	Méquinol	NHTL	DBU	THF	23	6
1.2.14	Aniline	TBL	BEMP	Toluène	28	0
1.2.15	Aniline	NHTL	BEMP	THF	28	6

<sup>a</sup> taux de fonctionnalisation déterminé par analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel après que l'équilibre soit atteint (Figure 5 et Figure 7)

Alors que les taux de couplage de l'alcool par la TBL atteignent 70-80% dans le toluène en présence de BEMP (Partie 1, Chapitre 1), les taux de fonctionnalisation maximaux des phénols et de l'aniline sont tous inférieurs à 30%. L'utilisation de la DBU a généralement donné des taux de couplage inférieurs à ceux atteints en utilisant la BEMP. Les meilleurs résultats pour cette étape de couplage ont été obtenus en utilisant les conditions optimisées vues lors du chapitre 1, c'est-à-dire en utilisant 4 eq de TBL dans

le toluène en présence de BEMP (expérience 1.2.1) ou 4 eq de NHTL dans le THF en présence de BEMP (Figure 5, expérience 1.2.5).

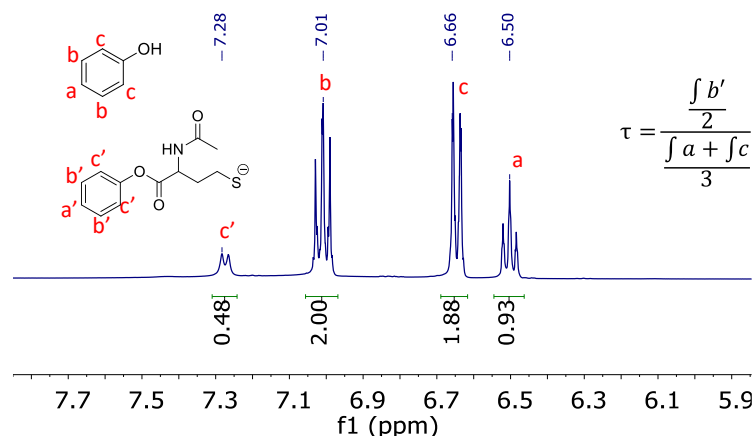


Figure 1.2.1: Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  du milieu réactionnel de l'expérience 1.2.5 (Fonctionnalisation de phénol avec la NHTL dans le THF) après 47h de réaction

Étonnamment, c'est le phénol non substitué (et donc non activé) qui présente les meilleurs résultats avec un taux de couplage maximal de 29% en utilisant la NHTL en présence de BEMP dans le THF (expérience 1.2.5). La réaction est assez lente à 50°C et plus de 40h de réaction ont été nécessaires pour que l'équilibre soit atteint (Figure 2).

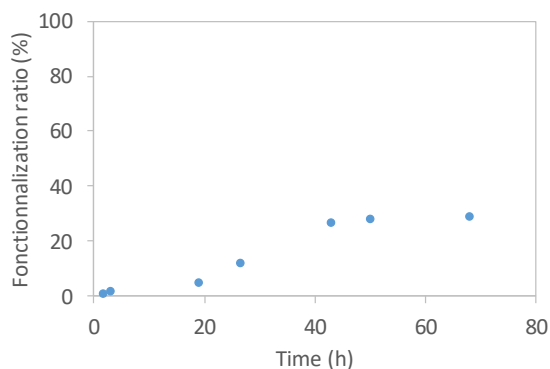


Figure 1.2.2 : Evolution du taux de fonctionnalisation du phénol par 4 eq de NHTL dans le THF en présence de BEMP (expérience 1.2.5)

Pour l'aniline, les conditions testées sont celles qui ont été optimisées dans le cadre des alcools, des amines et des phénols, c'est-à-dire utiliser la TBL dans le toluène et la NHTL dans le THF en présence de BEMP. Ces deux expériences de fonctionnalisation montrent qu'après plus de 28h de réaction, la fonctionnalisation est très limitée et ne dépasse pas 6% (expérience 1.2.15, Figure 3). L'utilisation des amines aromatiques pour l'amorçage de l'AROP des épisulfures a donc été abandonnée à ce stade.

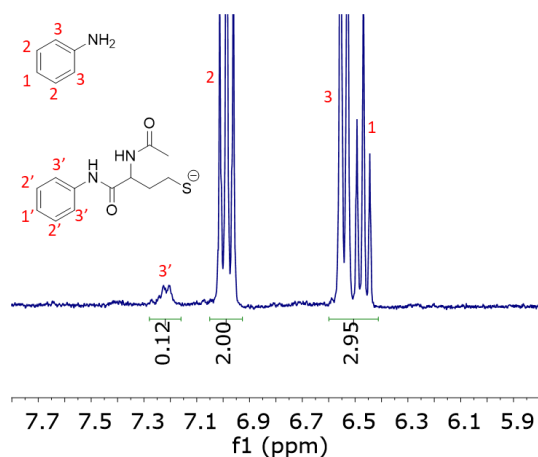


Figure 1.2.3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 1.2.15 (Fonctionnalisation de l'aniline par la NHTL dans le THF) après 28h30 de réaction.

## II. C. Fonctionnalisation d'alcool aromatique et d'acide carboxylique par des poly(sulfure de propylène)s

### II. C. 1. Fonctionnalisation de la vitamine E

Malgré les taux de couplage de phénols par les thiolactones assez limités, des expériences de polymérisation du sulfure de propylène ont été réalisées en utilisant la vitamine E en tant qu'amorceur. (Schéma 5)

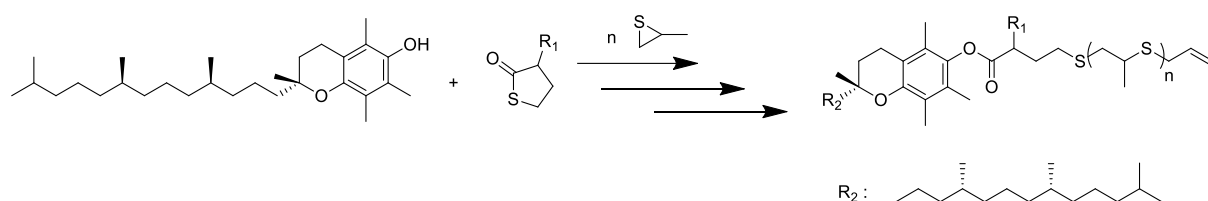


Schéma 1.2.5 : Schéma théorique de la réaction de fonctionnalisation de la vitamine E par une chaîne de poly(sulfure de propylène) co-amorcé par une thiolactone

L'étape de couplage a été réalisée en présence de BEMP et de 4 eq de thiolactone. Il est à noter que la structure de la vitamine E ne permet pas de déterminer le taux de couplage de l'amorceur *in situ* par RMN  $^1\text{H}$  car elle ne comporte pas de protons aromatiques (Figure A1). La fonctionnalisation du groupe phénol de la vitamine E par un groupe ester n'influe donc sur aucun proton à proximité. D'autre part, l'analyse du milieu réactionnel peu concentré en vitamine E par RMN  $^{13}\text{C}$  n'est pas adaptée car l'analyse RMN du carbone est peu sensible et nécessite des concentrations élevées. Le monomère est ensuite ajouté et la polymérisation est effectuée à -20°C pendant 30 min. Le produit est ensuite purifié par dialyse contre le THF avec trois changements de solvant pendant 24 h, à l'aide de membranes de dialyse

présentant un seuil de 1 kDa. Les conditions expérimentales des deux synthèses considérées et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymérisations du sulfure de propylène (5 mol/L) en utilisant la vitamine E et la BEMP comme système d'amorçage.

Exp	PhOH :BEMP : TL :M	Thiolactone	Solvant	Temps de couplage (h)	Temps de polymérisation (h)	T (°C)	Cv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}^b$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^c$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$\mathcal{D}$
1.2.16	1 :1 :4 :50	TBL	Toluène	46	0,5	-20	44	2230	1870	3850	1,25
1.2.17	1 :1 :4 :50	NHTL	THF	42	0,5	-20	91	4500	3810	4100	1,30

a : conversion du sulfure de propylène calculée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en comparant l'intégration du signal du monomère libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante (Partie 3, Figure 4)

b : masse molaire théorique calculée en considérant un taux de couplage de 100%

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur ((-CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>,  $\delta=0,95$ ppm,  $J=12$ ) avec l'intégration du signal de la chaîne polymère (-CH-,  $\delta=2,03$  ppm,  $J=1$ ) (Figure 10 et A3)

Les deux synthèses de poly(thioéther)s avec un amorçage par la vitamine E reprennent les conditions optimisées pour la fonctionnalisation des phénols par la TBL dans le toluène (expérience 1.2.16) ou la NHTL dans le THF (expérience 1.2.17). Pour l'expérience 1.2.16, dans le toluène, après 30 min de polymérisation, la conversion atteint 44%. Les masses molaires expérimentales sont de fait assez faibles. La masse molaire moyenne en nombre déterminée par RMN est plus faible que la masse théorique et que celle obtenue par SEC. Cela montre qu'il y a sans doute de la vitamine E non fonctionnalisée dans le produit purifié. Ceci est confirmé par l'analyse par SEC car même après dialyse (contre le THF, avec 3 changements de solvant en 24h, seuil de 1 kDa), un pic monodisperse est présent sur le spectre aux faibles masses (à un volume d'élution de 27,5 mL) qui correspond à la vitamine E non éliminée lors de la purification, pourtant soluble dans le THF (Figure 4, Figure A4). Le taux de fonctionnalisation du groupe phénol de la vitamine E (même s'il n'est pas quantifiable) est donc non quantitatif, la fonctionnalisation de la vitamine E n'est pas totale. Néanmoins l'analyse SEC du polymère final présente un signal fin, une dispersité convenable de 1,25 et une formation limitée de ponts disulfures (Figure 4).

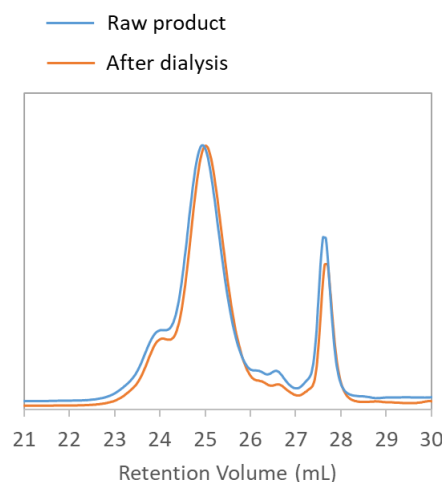


Figure 1.2.4 : Analyse SEC dans le THF à 40°C du produit de l'expérience 1.2.16 (Vitamine E fonctionnalisé par une chaîne de poly(sulfure de propylène) par l'intermédiaire de la TBL) avant (en bleu) et après dialyse (en orange) contre le THF

Lors de l'expérience 1.2.17, en utilisant la NHTL comme co-amorceur, la conversion en monomère atteint 91% en 30 min et les masses molaires obtenues sont plus élevées. De plus, les masses molaires expérimentales sont plus cohérentes avec la masse molaire attendue. L'analyse SEC du produit purifié par dialyse (contre le THF, avec 3 changements de solvant en 24h, seuil de 1 kDa) présente également des signaux fins aux faibles masses (à des volumes de rétention de 27,5 mL et 29,5 mL) qui traduit la présence de vitamine E et de NHTL résiduelle (Figures A2 et A4).

L'analyse RMN  $^1\text{H}$  des polymères permet d'identifier le poly(sulfure de propylène) et la vitamine E. Les signaux de la thiolactone sont difficilement identifiables dans le cas de l'expérience 1.2.16 (Figure 5) mais pour l'expérience 1.2.17, le proton du groupe CH en  $\alpha$  du groupe amide est clairement visible à 4,6 ppm (Figure A3). De plus, un signal correspondant à un groupement allylique est présent à 5,2 ppm et indique des réactions probables de transfert au monomère. Cependant, plusieurs signaux n'ont pas pu être attribués et d'autres correspondent à des impuretés comme la BEMP (Figure A4).

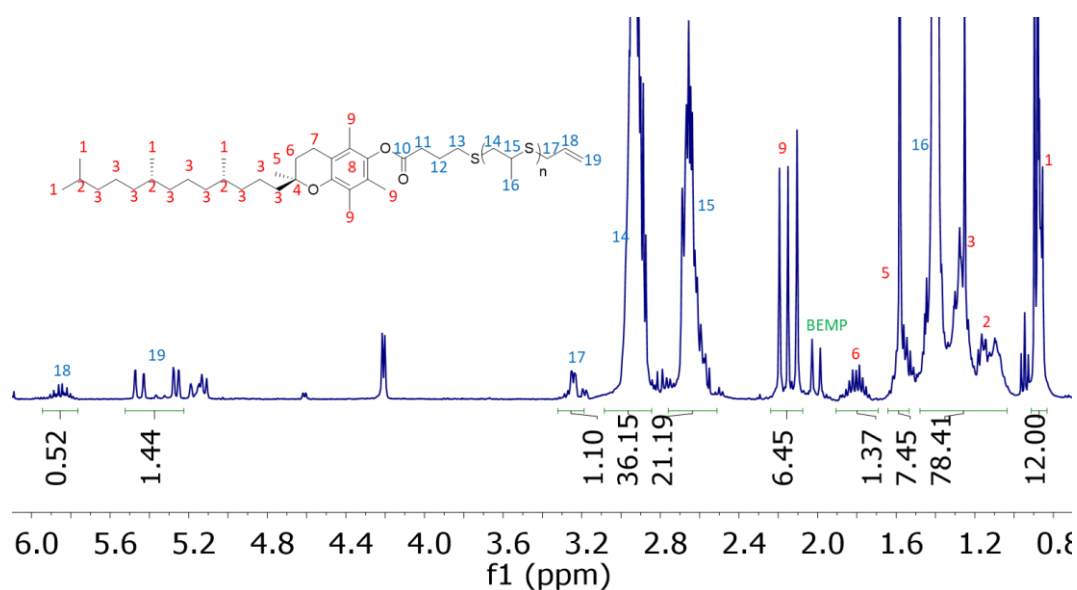
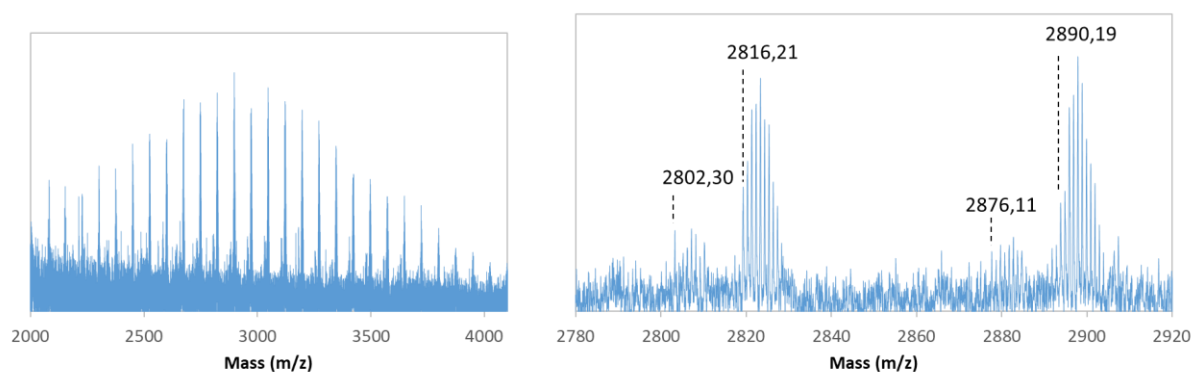


Figure 1.2.5 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié de l'expérience 1.2.16 (Vitamine E fonctionnalisé par une chaîne de poly(sulfure de propylène) par l'intermédiaire de la TBL) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

L'analyse MALDI-TOF du produit 1.2.16 en mode réflectron montre deux populations. L'écart entre chaque pic d'une même population correspond à une unité sulfure de propylène ( $m/z = 74,02$ ). De plus, après détermination des fins de chaînes, la population majoritaire correspond au poly(sulfure de propylène) terminé par une fonction allyl et amorcé par la vitamine E et la TBL. La population minoritaire correspond à des chaînes de polymères amorcées par des réactions de transfert au monomère

(Figure 6). Concernant l'analyse de l'expérience 1.2.17 par spectrométrie de masse, celle-ci a été impossible et aucune population n'a été détectée.



Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultats
	Na <sup>+</sup>	$429,38 + 102,01 + Xn * 74,019 + 41,047 + 23,000$	2816,007 (Xn = 30)
	Na <sup>+</sup>	$41,047 + 74,019 * Xn + 23,000$	2802,787 (Xn = 37)

Figure 1.2.6 : Analyse MALDI-TOF (en mode réflectron) du produit purifié de l'expérience 1.2.16 (Vitamine E fonctionnalisé par une chaîne de poly(sulfure de propylène) par l'intermédiaire de la TBL) et des structures postulées

La fonctionnalisation des phénols par des chaînes de poly(thioéther)s aux masses molaires contrôlées en utilisant les thiolactones en tant que co-amorceur semble difficile. Néanmoins, il a été possible de fonctionnaliser la vitamine E avec des chaînes de poly(sulfure de propylène) comme le montre l'analyse MALDI-TOF. Cependant, la fonctionnalisation n'est pas quantitative et une grande proportion de vitamine E reste libre et est toujours présente dans le produit purifié. La purification par dialyse contre le THF avec des membranes de porosité de 1 kDa n'est pas une technique très efficace ici. La vitamine E a une masse molaire de 430 g/mol, masse bien inférieure à celle de la porosité de la membrane de dialyse utilisée, mais une optimisation des techniques de purification est nécessaire pour améliorer l'isolation du polymère et sa caractérisation. Cependant, et de manière intrinsèque au système d'amorçage, les taux de fonctionnalisation des phénols et des amines aromatiques par la thiolactone sont très faibles (inférieurs à 30%). Les quelques tentatives infructueuses présentées dans ce chapitre n'ont pas été prolongées par une étude approfondie et une optimisation de ce système. Il a été préféré d'explorer d'autres amorceurs comme les acides carboxyliques.

## II. C. 2. Fonctionnalisation de l'acide phénylacétique

La nucléophilie de l'acide carboxylique est faible et le couplage entre un acide carboxylique et une thiolactone forme un anhydride instable. Toutefois, des tentatives d'amorçage par l'acide phénylacétique ont été menées pour confirmer ou infirmer la possible utilisation de telles fonctions avec les thiolactones pour amorcer la polymérisation des épisulfures (Schéma 6).



Schéma 1.2.6 : Réaction de fonctionnalisation de l'acide phénylacétique par une chaîne de poly(sulfure de propylène) co-amorcée par une thiolactone

La structure de l'acide phénylacétique ne permet pas de suivre le taux de fonctionnalisation de l'amorceur par RMN. En effet, les expériences réalisées ne montrent aucune modification du déplacement chimique des signaux des protons aromatiques et du  $-CH_2-$  en position  $\alpha$  du groupe carboxylique (Figure A5-6). Les simulations réalisées sur Chemdraw® confirment que ces signaux ne sont pas affectés par la fonctionnalisation par la TBL. Des expériences de polymérisation ont donc été directement réalisées par la même méthode que celle présentée dans le chapitre 1 de cette partie. Les conditions expérimentales et les résultats des essais réalisés sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymérisations du sulfure de propylène (5 mol/L) en utilisant l'acide phénylacétique et la BEMP comme système d'amorçage.

Exp	COOH :BEMP :TL :M	Thiolactone	Solvant	Temps de couplage (h)	$\tau$ (%)	Temps de polymérisation (h)	T (°C)	Cv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}^b$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^c$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$\mathcal{D}$
1.2.18	1 :1 :4 :50	TBL	Toluène	29h	-	0,75	-20	100	3980	-	8900	1,60
1.2.19	1 :1 :4 :50	NHTL	THF	29h	-	2,75	-20	50	2200	-	10140	1,34

a : conversion du sulfure de propylène calculée par spectroscopie RMN  $^1H$  en comparant l'intégration du signal du monomère libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante

b : masse molaire théorique calculée en considérant un taux de couplage de 100%

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN  $^1H$  du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur ( $-CH_2-$ ,  $\delta=3,7ppm$ ,  $J=2$ , Figure A5) avec l'intégration du signal de la chaîne polymère ( $-CH-$ ,  $\delta=2,03 ppm$ ,  $J=1$ )

Les analyses SEC de ces deux expériences montrent que le contrôle de la polymérisation et de la structure des poly(thioéther)s n'est pas assuré (Figure 7). En effet, dans les deux cas, le signal du polymère est bimodal et de nombreux ponts disulfures se sont formés en fin de polymérisation. Les signaux sont assez larges et les dispersités obtenues sont assez élevées ( $\mathcal{D} = 1,60$  pour l'expérience 1.2.18 dans le toluène et  $\mathcal{D} = 1,34$  pour l'expérience 1.2.19 dans le THF).

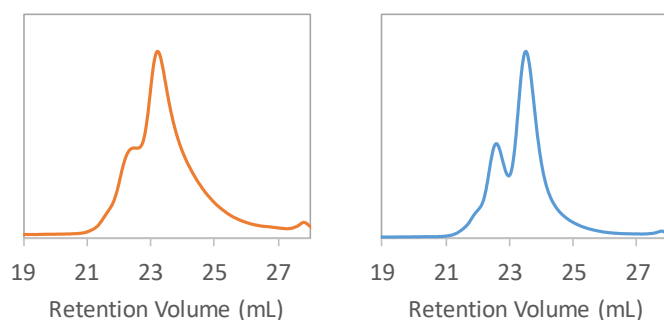


Figure 1.2.7 : Analyses SEC dans le THF à 40°C du produit de l'expérience 1.2.18 (Amorçage de l'AROP du sulfure de propylène par l'acide phénylacétique et la TLB) (à gauche) et de l'expérience 1.2.19 (Amorçage de l'AROP du sulfure de propylène par l'acide phénylacétique et la NHTL) (à droite)

Les analyses RMN des polymères purifiés permettent d'identifier la chaîne de poly(sulfure de propylène) et l'agent de terminaison allylique, mais les signaux des protons aromatiques de l'amorceur ou les protons de la thiolactone sont absents (Figure 8). Soit la fonctionnalisation de la fonction acide carboxylique de la thiolactone est très défavorisée, soit l'anhydride formé n'est pas assez stable pour permettre leur caractérisation après purification par dialyse (contre le THF, seuil de 1kDa). Cependant, dans ce deuxième cas, les protons de la TBL seraient visibles sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ . Les expériences de synthèses et les caractérisations avec cet amorceur ont donc été stoppées à ce stade.

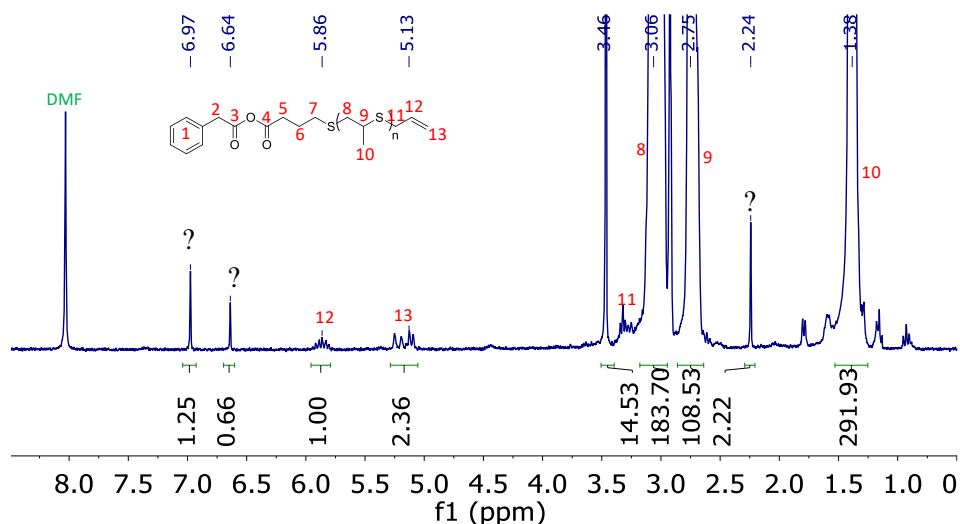


Figure 1.2.8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié de l'expérience 1.2.18 (Amorçage de l'AROP du sulfure de propylène par l'acide phénylacétique et la TLB) dans le DMF à 25°C.



## II. D. Conclusion

Des études préliminaires pour la fonctionnalisation des phénols, de l'aniline et d'acide carboxylique par des thiolactones et pour la polymérisation du sulfure de propylène ont été réalisées. Les premiers résultats obtenus concernant l'utilisation de l'aniline et de l'acide phénylacétique pour amorcer la polymérisation des épisulfures n'ont pas été concluants. La faible réactivité de ces fonctions pour la réaction de couplage avec la thiolactone est un frein à leur utilisation. Dans le cas des phénols, la possibilité de la fonctionnalisation a été démontrée. Notamment, des poly(sulfure de propylène)s amorcés par le groupe phénol de la vitamine E ont été synthétisés. Cependant, des travaux supplémentaires sont nécessaires pour tenter d'améliorer les taux de fonctionnalisation entre les phénols et les  $\gamma$ -thiolactones.

## II. E. Références

1. Liz-Marzán, L. M. *et al.* What Do We Mean When We Say Nanomedicine? *ACS Nano* **16**, 13257–13259 (2022).
2. Choi, Y. H. & Han, H.-K. Nanomedicines: current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics. *J. Pharm. Investig.* **48**, 43–60 (2018).
3. Nicolas, J., Mura, S., Brambilla, D., Mackiewicz, N. & Couvreur, P. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem Soc Rev* **42**, 1147–1235 (2013).
4. Delplace, V., Couvreur, P. & Nicolas, J. Recent trends in the design of anticancer polymer prodrug nanocarriers. *Polym Chem* **5**, 1529–1544 (2014).
5. Corrie, P. G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. (2007).
6. Allen, T. M. & Cullis, P. R. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **65**, 36–48 (2013).
7. Wang, R., Billone, P. S. & Mullett, W. M. Nanomedicine in Action: An Overview of Cancer Nanomedicine on the Market and in Clinical Trials. *J. Nanomater.* **2013**, 1–12 (2013).
8. Kamaly, N., Xiao, Z., Valencia, P. M., Radovic-Moreno, A. F. & Farokhzad, O. C. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 2971 (2012).
9. Albert, A. Selective toxicity with special reference to chemotherapy. *Sel. Toxic. Spec. Ref. Chemother.* (1951).
10. Abet, V., Filace, F., Recio, J., Alvarez-Builla, J. & Burgos, C. Prodrug approach: An overview of recent cases. *Eur. J. Med. Chem.* **127**, 810–827 (2017).
11. Ringsdorf, H. Structure and properties of pharmacologically active polymers: Pharmacologically active polymers. *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **51**, 135–153 (1975).
12. Haag, R. & Kratz, F. Polymer Therapeutics: Concepts and Applications. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 1198–1215 (2006).
13. Wermuth, C. G. Designing Prodrugs and Bioprecursors.

14. Anastasi, C., Quelever, G., Burlet, S., Garino, C., Souard, F. & Kraus, J.-L. New Antiviral Nucleoside Prodrugs Await Application. *Curr. Med. Chem.* **10**, 1825–1843 (2003).
15. Yoo, H. S. & Park, T. G. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA–PEG block copolymer. *J. Controlled Release* **70**, 63–70 (2001).
16. Nicolas, J. Drug-Initiated Synthesis of Polymer Prodrugs: Combining Simplicity and Efficacy in Drug Delivery. *Chem. Mater.* **28**, 1591–1606 (2016).
17. Tong, R. & Cheng, J. Paclitaxel-Initiated, Controlled Polymerization of Lactide for the Formulation of Polymeric Nanoparticulate Delivery Vehicles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 4830–4834 (2008).
18. Chamberlain, B. M., Cheng, M., Moore, D. R., Ovitt, T. M., Lobkovsky, E. B. & Coates, G. W. Polymerization of Lactide with Zinc and Magnesium  $\beta$ -Diiminate Complexes: Stereocontrol and Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 3229–3238 (2001).
19. Chen, Y., Dong, L., Li, S., Gao, J., Liu, X., Hong, M. & Yang, S. Modulating hierarchical ZSM-5 crystals from etching-assisted growth with substituted phenols. *Appl. Surf. Sci.* **625**, 157172 (2023).

II. F. Annexes

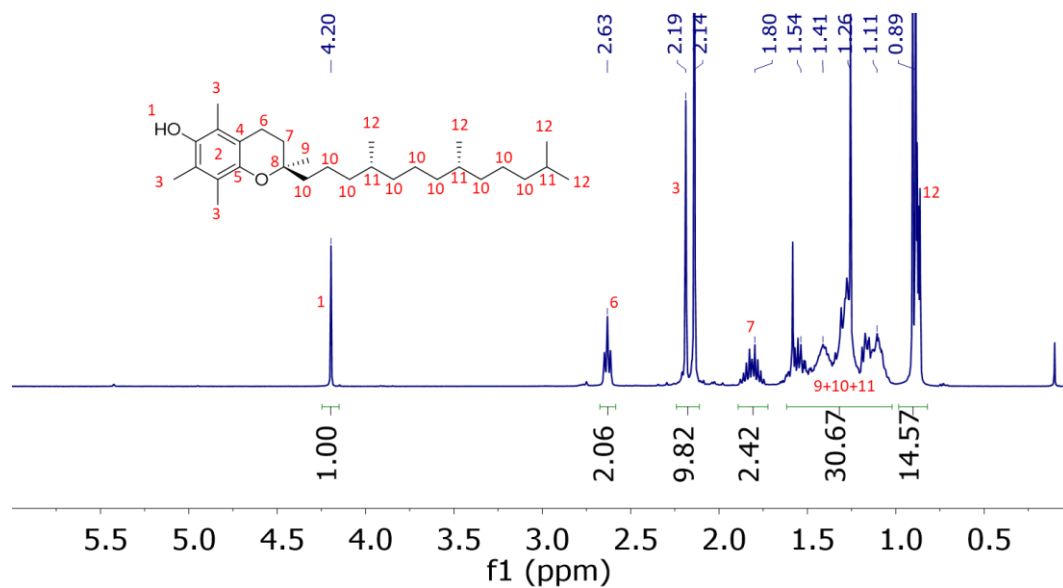


Figure A1 : Spectre RMN <sup>1</sup>H de la vitamine E dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C.

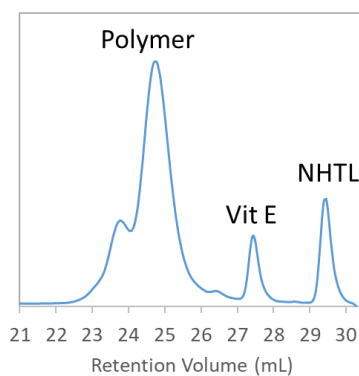


Figure A2 : Analyse SEC dans le THF à 40°C du produit purifié par dialyse de l'expérience

1.2.16

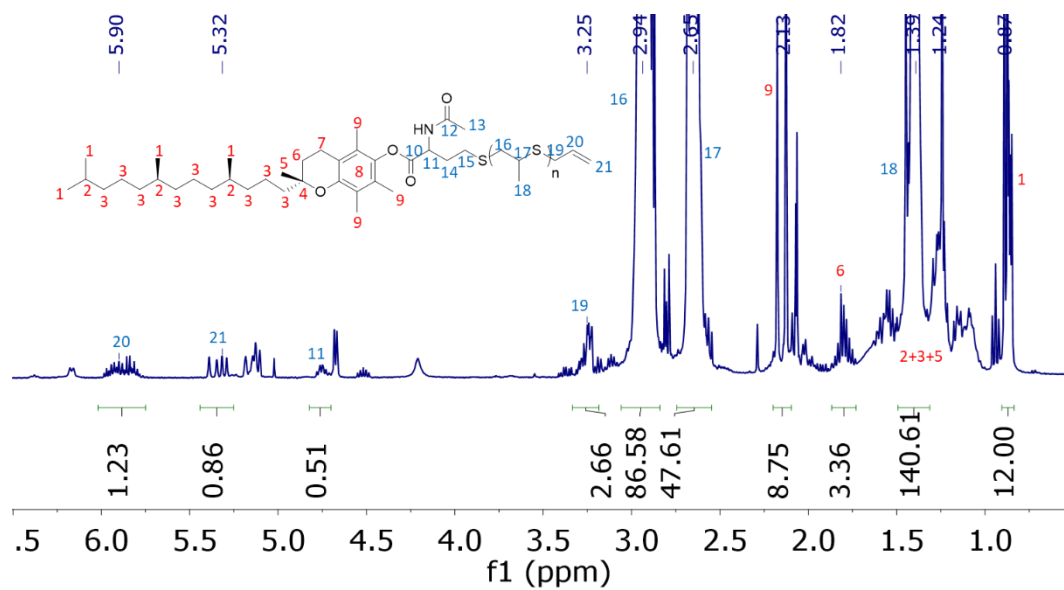


Figure A3 : Analyse RMN <sup>1</sup>H du produit purifié par dialyse de l'expérience 1.2.16 dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C

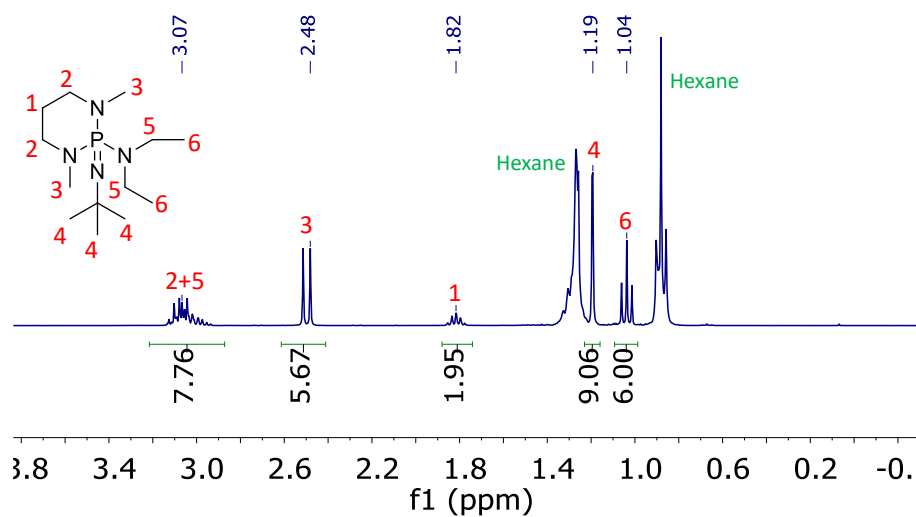


Figure A4 : Analyse RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C de la solution de BEMP (1 mol/L) dans l'hexane

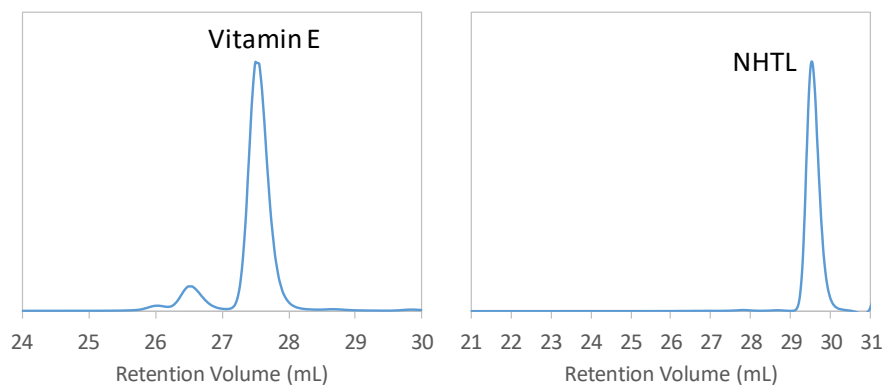


Figure A5 : Analyses SEC dans le THF à 40°C de la vitamine E (à gauche) et de la NHTL (à droite)

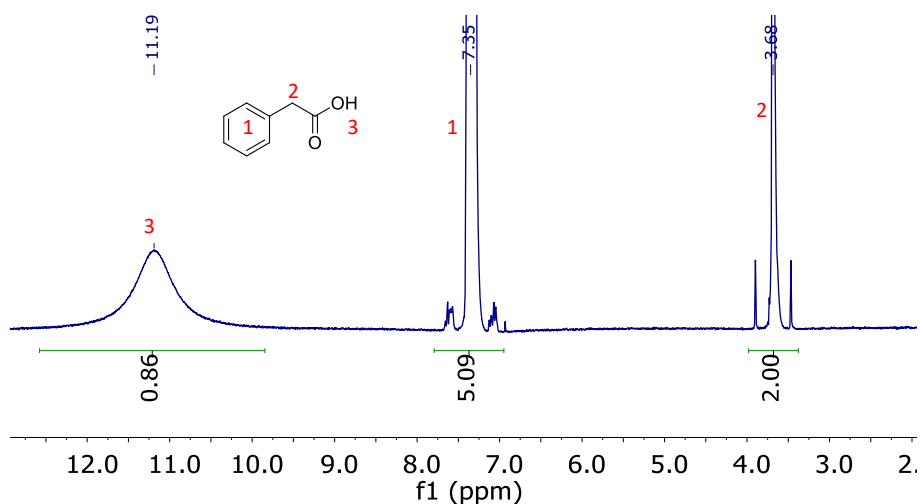


Figure A6 : Analyse RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C de l'acide phénylacétique.

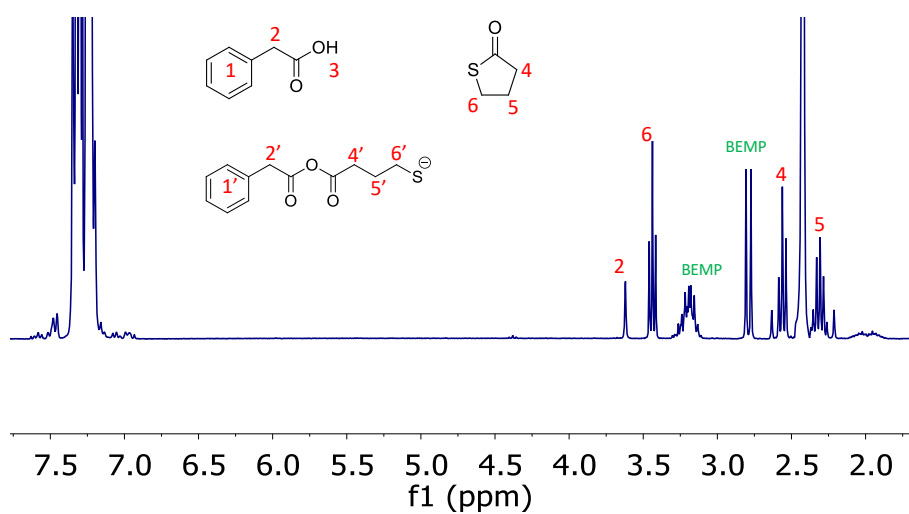


Figure A7 : Analyse RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C du milieu réactionnel après 27h de couplage de l'expérience 1.2.18

## Chapitre III. Oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s et polymérisation de monomère thioglycidyl éther

### III. A. Introduction

Nous avons vu dans les chapitres précédents que l'utilisation de la  $\gamma$ -thiolactone permet d'amorcer la polymérisation contrôlée des épisulfures en fonctionnalisant des amines ou des alcools. Cette méthode d'amorçage peut donc être appliquée à des principes actifs afin de développer des systèmes pro-drogues médicament-poly(thioéther)s. De plus, le poly(sulfure de propylène) est biocompatible,<sup>1</sup> oxydo-sensible<sup>2</sup> et l'utiliser dans les applications médicales permet de profiter des propriétés du soufre comme sa capacité à capter les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et ainsi jouer le rôle d'antioxydant.<sup>1,3-5</sup> Il est à noter que les pathologies inflammatoires et les cancers présentent une concentration anormalement élevée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans leur environnement par rapport au reste de l'organisme.<sup>1,3,6,7</sup> En effet, le peroxyde d'hydrogène est un ROS et sa concentration dans les tissus cancéreux peut atteindre 50-100  $\mu\text{mol/L}$  alors que dans les tissus sains la concentration en peroxyde d'hydrogène est de l'ordre de 20  $\text{nmol/L}$ .<sup>3</sup> Les méthodes de vectorisation de principes actifs basées sur l'oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s permettent alors de cibler directement les tissus malades en profitant du changement de solubilité induit par l'oxydation des thioéthers en sulfoxydes. Dans le cas de nano-transporteurs formés par des copolymères amphiphiles PEG-poly(thioéther)s par exemple, les conditions oxydantes de l'environnement des cellules cancéreuses riche en ROS, déstabilisent les nanoparticules et le principe actif encapsulé en leur sein est ainsi libéré à proximité des tissus malades.<sup>1,2</sup>

Afin d'envisager une application potentielle pour le développement de pro-drogues soufrées, il est nécessaire d'étudier dans un premier temps le caractère oxydo-sensible des poly(épisulfure)s. Pour ce faire, la réaction du peroxyde d'hydrogène avec des poly(sulfure de propylène)s est étudiée. De plus, la modification de la solubilité de la chaîne de poly(sulfure de propylène) par oxydation des thioéthers en sulfoxydes est évaluée. La conservation du lien ester entre l'amorceur et la chaîne de polymère est également examinée. Dans un second temps, des expériences préliminaires visant à diversifier les monomères polymérisables seront menées. La synthèse puis la polymérisation du monomère éthoxyéthyl thioglycidyl éther sera réalisée. Ce monomère thioglycidyl éther présente la particularité de posséder une fonction hydroxyle latérale protégée par un acétal et permettrait, après déprotection, de synthétiser un polymère soufré hydrophile. Cette stratégie de synthèse s'inscrit alors (i) dans une démarche de diversification des monomères polymérisables et (ii) dans l'objectif de développer des polymères soufrés amphiphiles.

### III. B. Oxydation de poly(thioéther)

Afin d'étudier l'oxydo-sensibilité des poly(sulfure de propylène)s et les caractéristiques structurales du polymère résultant, des expériences d'oxydation sont réalisées en présence de peroxyde d'hydrogène. Préalablement, des synthèses de poly(thioéther)s ont été réalisées. La polymérisation du sulfure de propylène a été amorcée par l'alcool benzylique et la TBL dans le toluène en présence de BEMP. Le bromure d'allyl a été utilisé pour l'étape de terminaison et celle-ci a été réalisée avant conversion totale pour éviter la formation de ponts disulfures en fin de réaction. Les caractéristiques de ces polymères sont résumées dans le tableau suivant et sont comparées aux résultats de l'expérience 1.1.27 du chapitre 1 :

**Tableau 1 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymérisations du sulfure de propylène (5 mol/L) dans le toluène à -20°C en utilisant l'alcool benzylique, la  $\gamma$ -thiobutyrolactone et la BEMP comme système d'amorçage avec un rapport [Alcool]:[BEMP]:[TBL]:[sulfure de propylène] = 1:1:4:50 et le bromure d'allyle en tant qu'agent de terminaison.

Exp	Temps de couplage (h)	$\tau$ (%)	Temps de polymérisation (h)	Cv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}^b$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^c$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$\bar{D}$
<b>1.3.1</b> (1.1.27)	22,5	69	0,5	70	4000	4990	3290	1,16
<b>1.3.2</b>	20	65	0,4	55	3380	3210	2850	1,11
<b>1.3.3</b>	20	66	0,5	66	3950	3950	3500	1,12

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en comparant l'intégration du signal du sulfure de propylène libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe et qui tient compte de la conversion et du taux de couplage

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère

Les analyses RMN <sup>1</sup>H et SEC des nouveaux polymères synthétisés (expériences 1.3.2 et 1.3.3) montrent que les masses molaires expérimentales et théoriques sont cohérentes et les dispersités sont inférieures à 1,12. Les caractéristiques moléculaires de ces nouveaux polymères sont comparables aux résultats obtenus lors de l'étude du chapitre 1 (expérience 1.3.1) et permettent de confirmer la répétabilité de cette méthode de synthèse.

Une fois ces polymères synthétisés, les expériences d'oxydation sont réalisées (Schéma 1). Le protocole est inspiré des expériences de Carampin *et al.*<sup>8</sup> 100 mg de polymère sont solubilisés dans 3 mL de THF et l'oxydation est effectuée en ajoutant un nombre d'équivalents de peroxyde d'hydrogène par unités thioéthers de 0,5, 1, 2 et 4 eq. L'influence du rapport [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]/[thioether] est donc évaluée. Le peroxyde d'hydrogène est un oxydant simple et est présent *in vivo* dans l'environnement des inflammations et des tumeurs en tant que ROS.<sup>6,7</sup> La réaction est effectuée pendant une nuit (16 h) et le polymère est ensuite dialysé contre un mélange d'éthanol et d'acétonitrile (1 :1 en volume) permettant de solubiliser à la fois le poly(thioether) et le poly(sulfoxyde). Le taux d'oxydation de la chaîne peut être suivi par RMN <sup>1</sup>H en mesurant l'intégration du signal du CH<sub>3</sub> du sulfure de propylène avant et après



oxydation du thioéther en sulfoxyde. En effet, le déplacement chimique du méthyle du sulfure de propylène non oxydé est à 1,25 ppm alors qu'après oxydation, le sulfoxyde déblinde le signal à 1,42 ppm (Figure 1). Il est à noter que les signaux se chevauchent légèrement et que l'intégration des signaux est donc imprécise. Un test de solubilité dans l'eau est réalisé par contrôle visuel afin d'évaluer la modification de la solubilité du polymère. Une concentration de 50 mg/mL de polymère dans l'eau est choisie car elle correspond à la concentration nécessaire pour des analyses RMN  $^{13}\text{C}$ . Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau 2. Le polymère résultant est également analysé par RMN  $^1\text{H}$ , SEC et IR et les résultats sont discutés ci-après.

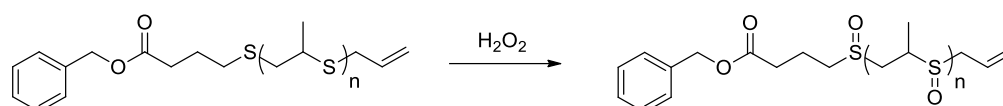


Schéma 1.3.1 : Réaction d'oxydation d'un poly(sulfure de propylène) par le peroxyde d'hydrogène

**Tableau 2** : Conditions expérimentales et résultats des expériences d'oxydations des poly(thioéther)s amorcés par l'alcool benzylique et la thiolactone. Les expériences ont été réalisées pendant une nuit (16h) à température ambiante à une concentration en polymère de 67 mg/mL dans le THF.

Exp	Polymère initial	Eq $\text{H}_2\text{O}_2$ /thioether	$[\text{H}_2\text{O}_2]$ (mol/L)	Taux d'oxydation <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	Solubilité « visuelle » dans l'eau <sup>b</sup> (50 mg/mL)
1.3.4	1.3.3	0,5	0,4	6	-	Non
1.3.5	1.3.3	1	0,8	12	-	Non
1.3.6	1.3.2	2	1,5	48	2350	Turbide
1.3.7	1.3.2	4	2,5	91	1350	Oui

a : taux d'oxydation calculé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  en comparant l'intégration du signal du  $\text{CH}_3$  de la chaîne de polymère non oxydée ( $\delta=1,25$  ppm) avec l'intégration du signal du  $\text{CH}_3$  de la chaîne de polymère après oxydation ( $\delta=1,42$  ppm) (Figure 2)

b : analyse visuelle qualitative.

Les expériences utilisant un rapport  $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{thioéther}]$  inférieur à 1 à savoir les expériences 1.3.4 et 1.3.5 présentent des taux d'oxydation finaux de 6 et 12% respectivement. Lorsque ce rapport est égal à 2, le taux d'oxydation après 16 h de réaction augmente à 48% (Figure 1) pour atteindre 91% en utilisant 4 eq de peroxyde d'hydrogène. Afin de transformer le poly(thioéther) en poly(sulfoxyde) il faut donc utiliser 4 eq de peroxyde d'hydrogène. Il est à noter que la concentration en peroxyde d'hydrogène pour cette expérience est d'environ 2 mol/L et est donc bien supérieure à la concentration en  $\text{H}_2\text{O}_2$  dans les tissus cancéreux de l'ordre de 50-100  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>3,9</sup>

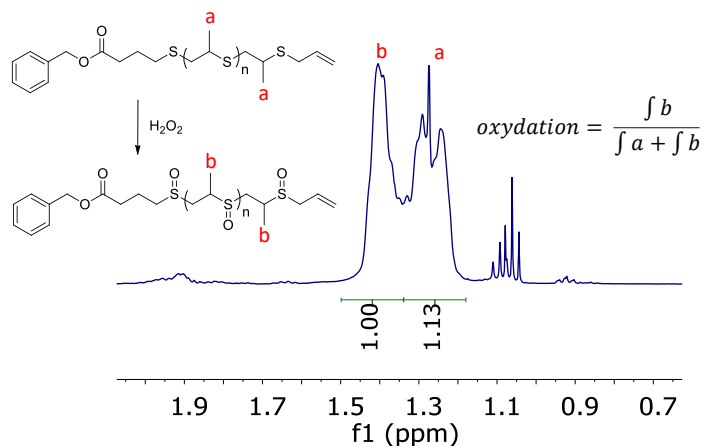


Figure 1.3.1 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  du polymère de l'expérience 1.3.6 (oxydation d'un poly(sulfure de propylène) avec 2 eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et méthode de calcul du degré d'oxydation

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du polymère le plus oxydé (expérience 1.3.7) est représenté ci-après Figure 2. Les protons alkyles CH ( $\delta = 2,6$  ppm),  $\text{CH}_2$  ( $\delta = 2,9$  ppm) et  $\text{CH}_3$  ( $\delta = 1,3$  ppm) du sulfure de propylène sont déblindés après oxydation (CH ( $\delta = 2,9$  ppm),  $\text{CH}_2$  ( $\delta = 3,25$  ppm) et  $\text{CH}_3$  ( $\delta = 1,4$  ppm)). Les signaux des protons de l'agent de terminaison sont aussi impactés par l'oxydation : le méthine de l'allyle terminal se déplace légèrement de 5,8 ppm à 5,9 ppm et le méthylène de l'allyl se déplace de 5,1 ppm à 5,4 ppm. Le déplacement des signaux des protons à proximité du soufre, en raison de la transformation du thioéther en sulfoxyde, est donc observé.

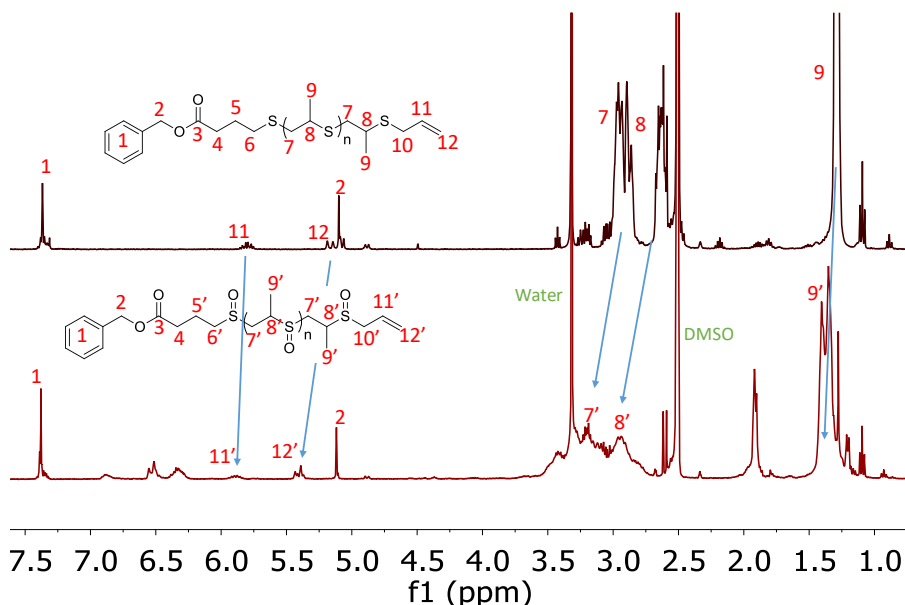


Figure 1.3.2: Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C d'un poly(thioéther) avant (expérience 1.3.3, en haut) et après oxydation avec 4 eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$  (expérience 1.3.7, en bas)

Pour déterminer si la liaison ester entre l'alcool benzylique et la chaîne de polymère est stable pendant l'oxydation, il est possible de réaliser l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du polymère oxydé après purification par dialyse contre un mélange éthanol-acétonitrile (1 : 1) avec une membrane présentant un seuil de 1 kDa. En effet, la dialyse élimine les molécules d'amorceur qui ne sont pas greffées à une chaîne de polymère. Or l'analyse RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience 1.3.7 montre la présence des protons aromatiques de l'alcool benzylique (Figure 3). Il est donc possible de comparer le degré de polymérisation calculé par RMN par rapport à l'amorceur afin de déterminer la dégradation éventuelle du lien ester. Le  $X_{n,\text{RMN}}$ , avant oxydation, est de 44 (Figure A1) et après oxydation, le  $X_{n,\text{RMN}}$  est de 40 (Figure 3). Malgré la basicité du peroxyde d'hydrogène ( $\text{pK}_a = 12$ ) qui pourrait catalyser des réactions de transestérification, la liaison ester est assez stable pendant l'oxydation et l'amorceur est toujours lié à la chaîne de polymère.

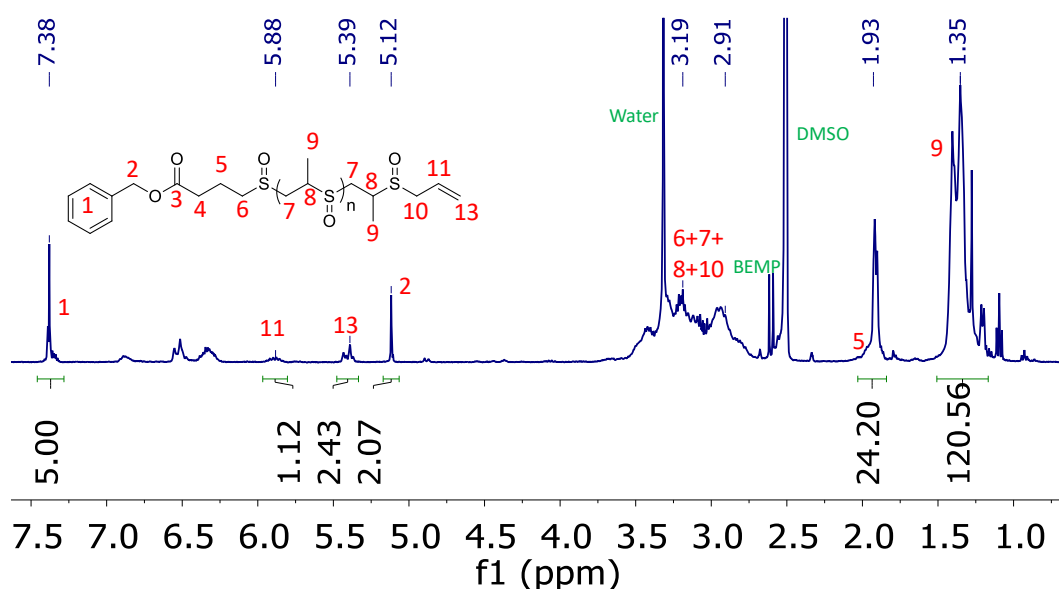


Figure 1.3.3 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C de l'expérience 1.3.7 après oxydation avec 4 eq de  $\text{H}_2\text{O}_2$

Les polymères sont analysés par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier par réflectance totale atténuée (FT-IR ATR) (Figure 4). L'apparition d'un signal intense à  $1040\text{ cm}^{-1}$  est observé après oxydation pour les expériences 1.3.6 et 1.3.7 par rapport au spectre IR du polythioéther non oxydé (expérience 1.3.3). Ce signal peut être attribué à une double liaison soufre – oxygène ce qui confirme l'oxydation du thioéther.<sup>8</sup> L'absence de nouveaux signaux à  $1225\text{ cm}^{-1}$  et  $1375\text{ cm}^{-1}$ , qui sont caractéristiques des liaisons oxygène - soufre des sulfones,<sup>8</sup> confirme la formation de sulfoxyde et non de sulfone. L'apparition d'une bande à  $3450\text{ cm}^{-1}$  est également observée et correspond à des liaisons O-H. Ce signal résulte probablement à la présence de traces d'eau présentes dans l'échantillon en raison de l'hydrophilie accrue du poly(sulfoxyde). En effet, même après séchage à l'étuve à  $60^\circ\text{C}$ , sous vide, pendant deux fois 16h, ce signal est toujours présent.

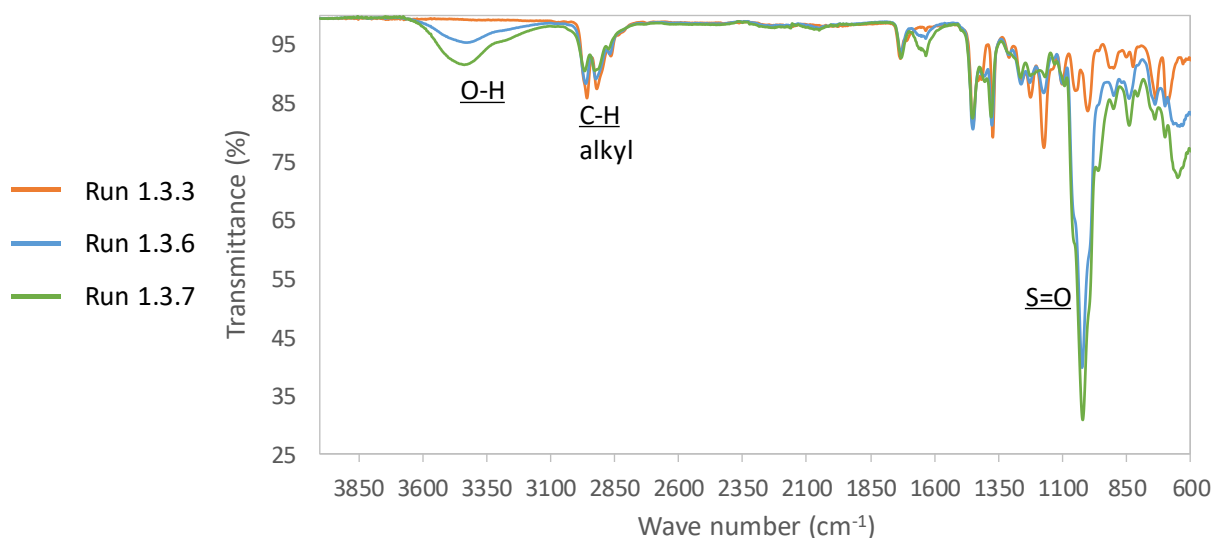


Figure 1.3.4: Spectres infrarouges de poly(thioéther)s avant (expérience 1.3.2 en orange) et après traitement au peroxyde d'hydrogène à 2 eq (expérience 1.3.6 en bleu) et 4eq (expérience 1.3.7 en vert) par groupe thioéther.

Il apparaît que les masses molaires moyennes déterminées par SEC dans le DMF des polymères oxydés diminuent par rapport à la masse molaire du polymère initial. Cette diminution est corrélée avec le nombre d'équivalents de peroxyde d'hydrogène car en utilisant 2 eq de  $H_2O_2$ , la  $M_{n,SEC}$  passe de 2850 g/mol à 2350 g/mol et en utilisant 4 eq de  $H_2O_2$ , le polymère final présente une  $M_{n,SEC}$  de 1350 g/mol. Le spectre SEC de ce dernier présente également une forte trainée vers les faibles masses molaires (Figure 5). Les expériences d'oxydation de poly(sulfure de propylène) par  $H_2O_2$  de Carampin *et al.*<sup>4,8</sup> n'ont pas montré de dégradation ou de dépolymérisation mais ils observent également des temps de rétention plus long des polymères après oxydation. Les auteurs proposent que la transformation des thioéthers en sulfoxyde réduit la solubilité de la chaîne dans le THF et implique une contraction de la pelote de polymère, réduisant son volume hydrodynamique. Le même phénomène pourrait expliquer l'augmentation du temps de rétention des polymères concernant les analyses SEC dans le DMF. De plus, et à l'instar de nos résultats, aucun groupe acide sulfonique ou acide sulfinique ( $1350\text{ cm}^{-1}$ ) n'est détecté par FT-IR et la dégradation des chaînes de poly(thioéther)s est donc peu probable.

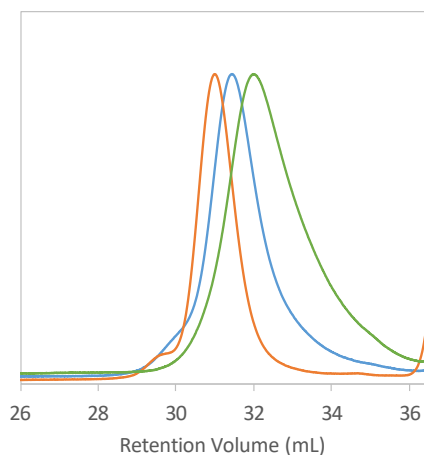


Figure 1.3.5 : Analyses SEC dans le DMF à 60°C de poly(thioéther)s avant (expérience 1.3.2 en orange) et après traitement au peroxyde d'hydrogène à 2 eq (expérience 1.3.6 en bleu) et 4 eq (expérience 1.3.7 en vert) par groupe thioéther.

Des essais rapides de solubilisation dans l'eau des polymères oxydés ont été réalisés en mélangeant 50 mg de polymère dans 1 mL d'eau et en déterminant visuellement la dissolution du polymère. Pour les expériences 3.3.4 à 6, les polymères sont restés insolubles dans l'eau. Le polymère 1.3.6 qui présente un taux d'oxydation d'environ 50%, a formé un liquide trouble et après 24h, le précipité s'est décanté au fond du pilulier. Seul le polymère de l'expérience 3.3.7, qui présente un taux d'oxydation de plus de 90%, a pu être dissous dans l'eau et une solution limpide a été obtenue. L'augmentation du taux d'oxydation induit donc une augmentation de la solubilité du polymère dans l'eau. Une analyse RMN  $^1\text{H}$  de l'expérience 3.3.7 a été réalisée dans l'oxyde de deutérium à une concentration de 50 mg/mL (Figure 6). L'analyse permet de bien identifier le poly(sulfoxyde) et l'intégration des signaux correspond aux intégrations observées dans l'analyse dans le DMSO- $d_6$  (Figure 3) ce qui confirme bien la solubilité du polymère poly(sulfoxyde) de  $M_{n,RMN,oxydé}$  environ égale à 4000 g/mol dans l'eau à 50 mg/mL.

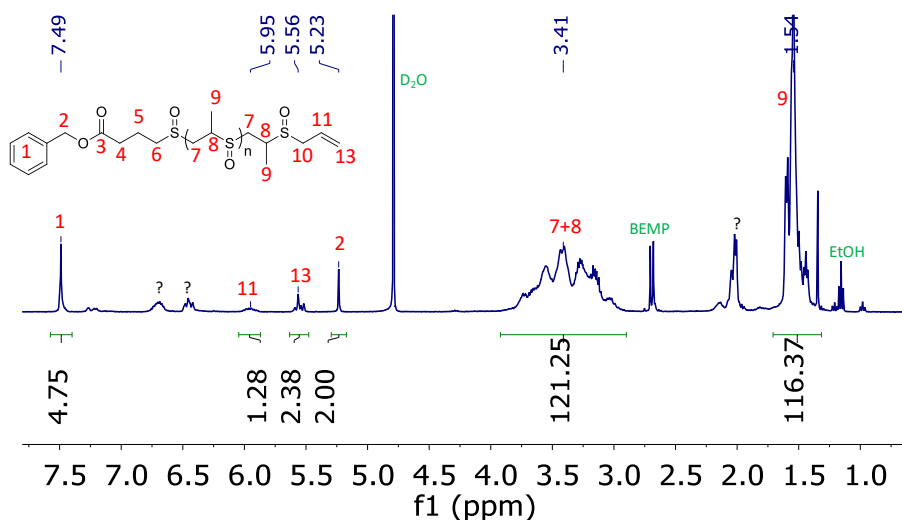


Figure 1.3.6: Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  à 25°C du polysulfoxyde de l'expérience 1.3.7 après oxydation avec 4 eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$

### III. C. Polymérisation de l'éthoxyéthyl thioglycidyl éther et synthèse de polymères hydrophiles

#### III. C. 1. Polymérisation de thioEEGE

Les polymérisations d'épisulfures, jusqu'ici présentées, ont toujours été réalisées avec le sulfure de propylène. Cependant, il est possible d'obtenir une large gamme de monomère episulfure à partir de la gamme des monomères époxydes. En effet, la réaction du thiocyanate de potassium avec un oxirane permet de remplacer l'oxygène de l'époxyde en soufre et ainsi former l'épisulfure correspondant.<sup>10</sup> Cette stratégie est adaptée à différents époxydes qu'ils soient aliphatiques ou substitués mais aussi à des monomères glycidyl éthers.

Ici, un monomère éthoxyéthyl thioglycidyl éther (thioEEGE) a été synthétisé en deux étapes puis polymérisé. Ce monomère présente la particularité de porter un groupe hydroxyle latéral protégé par un acétal. Ces expériences préliminaires utilisant ce monomère permettent à la fois de confirmer la possible utilisation de monomère thioglycidyl éther pour notre système de polymérisation mais aussi de tenter la synthèse de polymères hydrophiles par déprotection de l'hydroxyle après polymérisation. Le monomère est synthétisé en deux étapes et la première est la synthèse du monomère éthoxyéthyl glycidyl éther (EEGE) à partir de glycidol et de vinyl éthyl éther en suivant le protocole de Zhang *et al.*<sup>11</sup> Le thioEEGE a ensuite été obtenu par l'action du thiocyanate de potassium sur le monomère EEGE afin de remplacer l'oxygène de l'oxirane en un soufre afin de former l'épisulfure correspondant (Voir partie 3 pour plus de détail).<sup>10</sup>

Ce monomère a ensuite été utilisé dans des expériences de polymérisation. Celles-ci ont été amorcées par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la thiolactone dans le toluène en présence de BEMP (Schéma 2). Les résultats de ces expériences de polymérisation du thioEEGE sont résumés dans le tableau suivant :

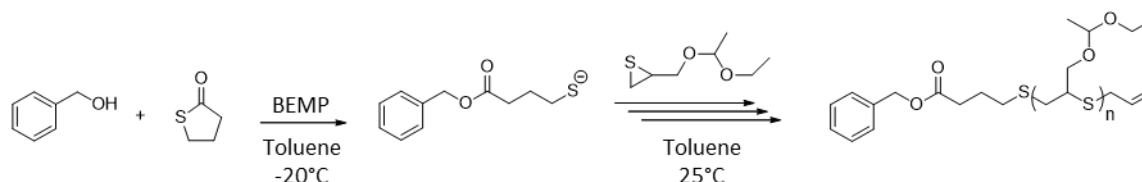


Schéma 1.3.2: Polymérisation du thioEEGE amorcée par l'alcool benzylique fonctionnalisé par la  $\gamma$ -thiobutyrolactone

**Tableau 3** : Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymérisations du thioEEGE (5 mol/L) dans le toluène à -20°C en utilisant l'alcool benzylique, la  $\gamma$ -thiobutyrolactone et la BEMP comme système d'amorçage et le bromure d'allyle en tant qu'agent de terminaison.

Exp	AB:BEMP:TBL :thioEEGE	Temps de couplage (h)	Taux de couplage (%)	Temps de polymérisation (h)	C <sub>v</sub> <sup>a</sup> (%)	M <sub>n,th</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>n,NMR</sub> <sup>c</sup> (g/mol)	M <sub>n,SEC</sub> (g/mol)	D
1.3.8	1 :1 :4 :50	27	68	1,5	85	10380	11688	11800	1,17
1.3.9	1 :1 :4 :50	23	75	2	77	8570	9250	8000	1,39

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H en comparant l'intégration du signal du thioEEGE libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante (Figure A2)

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe en prenant compte de la conversion et du taux de fonctionnalisation

c : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère

Les masses molaires expérimentales obtenues sont assez cohérentes avec les masses molaires attendues. Par exemple pour l'expérience 1.3.8, les M<sub>n</sub> déterminées par RMN et SEC sont de l'ordre de 11700 g/mol et la M<sub>n,th</sub> est de l'ordre de 10400 g/mol. L'analyse SEC du polymère dans le THF montre un signal fin, avec peu de formation de pont disulfure et la dispersité obtenue est de 1,17 (Figure 7). L'amorçage est donc rapide et il y a peu de réactions secondaires perturbant la propagation. Concernant l'expérience 1.3.9, celle-ci a été réalisée dans les mêmes conditions afin d'obtenir davantage de polymère pour la suite de l'étude. Des résultats très similaires sont obtenus mais une trainée vers les faibles masses molaires est observée sur les analyses SEC. Une fermeture non hermétique du tube de réaction et/ou un ajout trop rapide du monomère dans le milieu réactionnel refroidit à -20°C, sont probablement des raisons de cette trainée, qui traduit l'occurrence de réactions de transfert au monomère.

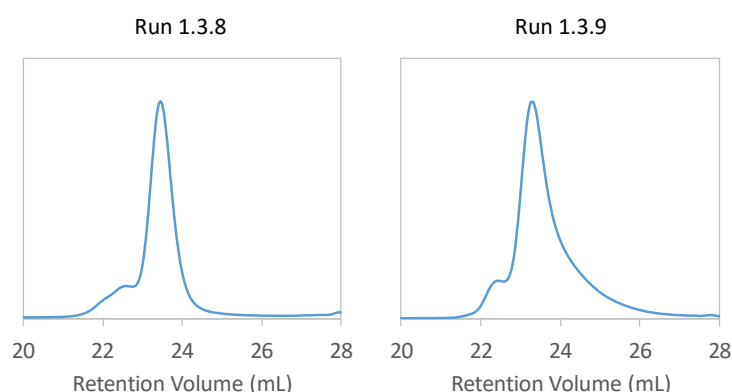


Figure 1.3.7 : Analyses SEC dans le THF à 40°C des expériences 1.3.8 (à gauche) et 1.3.9 (à droite). (Polymérisations du thioEEGE par un amorçage alcool benzylique - TBL)

L'expérience 1.3.8 a été analysée par RMN <sup>1</sup>H (Figure 8) et COSY (Figure A2) et la structure d'un poly(thioEEGE) amorcé par l'alcool benzylique couplé à une  $\gamma$ -thiolactone est confirmée et tous les signaux ont pu être attribués à la structure du polymère. Il est à noter qu'ici les signaux du monomère

thioglycidyl éther ne se superposent pas aux signaux de la thiolactone ouverte. Ils sont donc tous visibles à 2,61, 2,50 et 1,97 ppm et leur intégration confirme qu'une seule unité thiolactone est incorporée par chaîne.

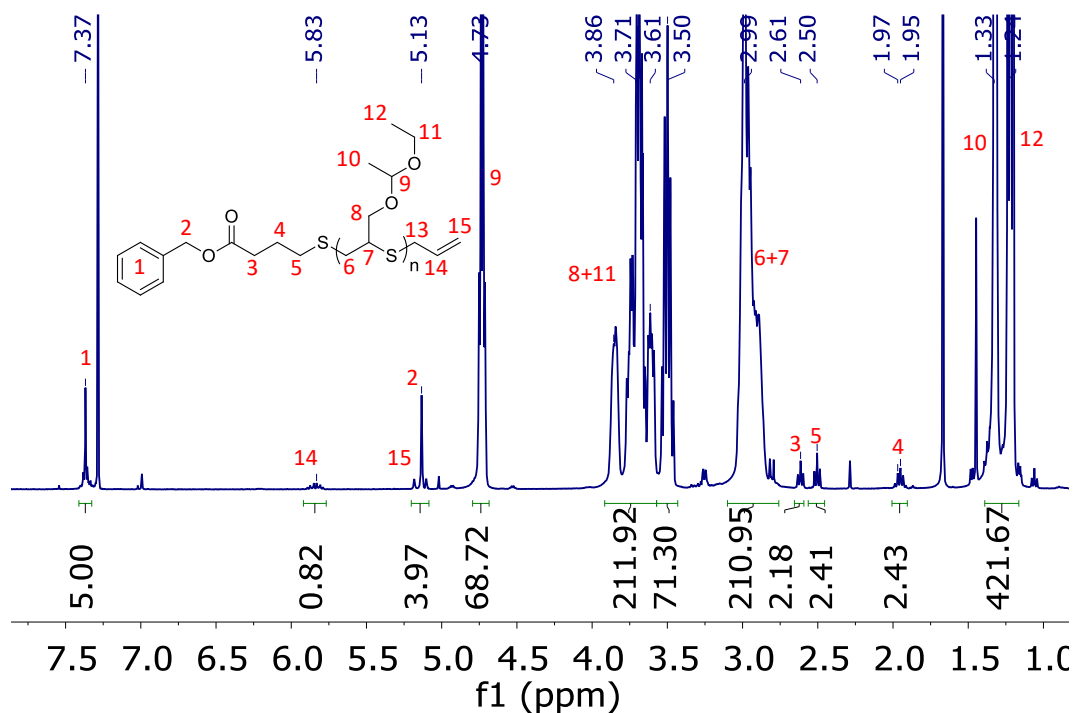


Figure 1.3.8 : Analyse RMN dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C du poly(thioEEGE) de l'expérience 1.3.8

### III. C. 2. Déprotection du groupe thioEEGE

Après avoir synthétisé et caractérisé les poly(thioEEGE)s, l'étape suivante est la déprotection des hydroxyles du thioEEGE (Schéma 3).

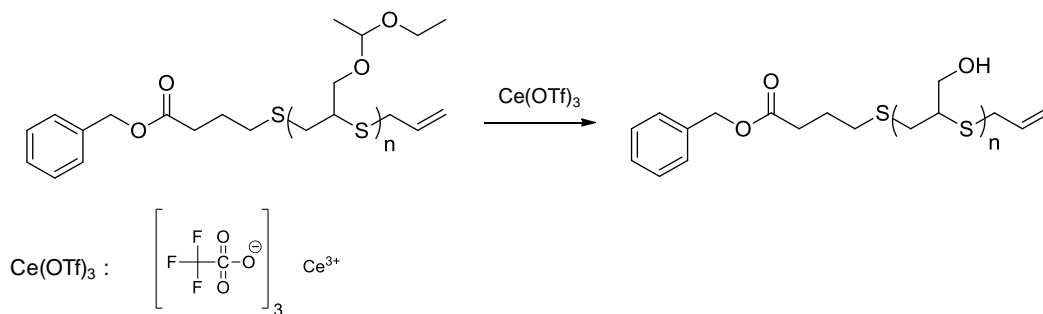


Schéma 1.3.3 : Réaction de déprotection d'un poly(thioEEGE) en poly(thioglycidol) par l'action du triflate de cérium ( $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ )

Plutôt que d'utiliser un acide de Bronsted comme l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique qui seraient susceptibles de dégrader l'ester entre l'amorceur alcool et la chaîne de polymère, il a été choisi



d'utiliser un acide de Lewis à savoir le triflate de cérium ( $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ ) (Schéma 3). Les triflates de lanthanides sont utilisés pour dégrader des acétals et libérer des hydroxyles sélectivement, sans altérer les ester.<sup>12-15</sup> Le protocole expérimental est inspiré des travaux de Takeshi Oriyama *et al.*<sup>13</sup> et l'étape de déprotection est réalisée dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol (rapport volumique 1:1) à une concentration en polymère de 50 mg/mL en utilisant 10% molaire de triflate par rapport aux groupes acétals. Une expérience utilisant 5% molaire de triflate est réalisée ainsi qu'une expérience dans un mélange acétonitrile – tétrahydrofurane afin d'éviter l'éventuelle méthanolyse du groupe ester de l'espaceur en diminuant la concentration en triflate ou en changeant de solvant. Le taux de déprotection de l'hydroxyle est déterminé par le rapport de l'intégration du CH du groupe latéral du thioEEGE à 4,66 ppm par rapport à l'intégration du CH et du  $\text{CH}_2$  du monomère dans le squelette à environ 3 ppm (Figure A3).

**Tableau 4 :** Conditions expérimentales et résultats des expériences de déprotection du poly(thioEEGE) (expérience 1.3.9) de  $M_{n,SEC} = 8000$  g/mol en présence de triflate de cérium. Les réactions ont été réalisées pendant 4h dans un mélange de solvant ACN/MeOH (1:1) ou MeOH/THF (1:1) à une concentration de 50mg/mL de polymère.

Exp	Eq (Triflate)	Solvant	Déprotection (%)	Solubilité visuelle dans l'eau (50 mg/mL)
1.3.10	0,1	ACN/MeOH	100	Non
1.3.11	0,5	ACN/MeOH	100	Non
1.3.12	0,5	ACN/THF	100	Non

Les analyses RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{DMSO-d}_6$  ont été réalisées sur les bruts réactionnels afin de déterminer l'efficacité du triflate de cérium pour la déprotection de l'acétal (Figure 9). Pour toutes les expériences réalisées, la disparition complète du signal du proton du méthine de l'acétal est observée. La déprotection par le triflate de cerium est totale en utilisant 10% molaire ou 5% molaire de triflate par rapport aux acétals. En changeant le solvant pour un mélange d'acétonitrile – tétrahydrofurane, la déprotection est également totale.

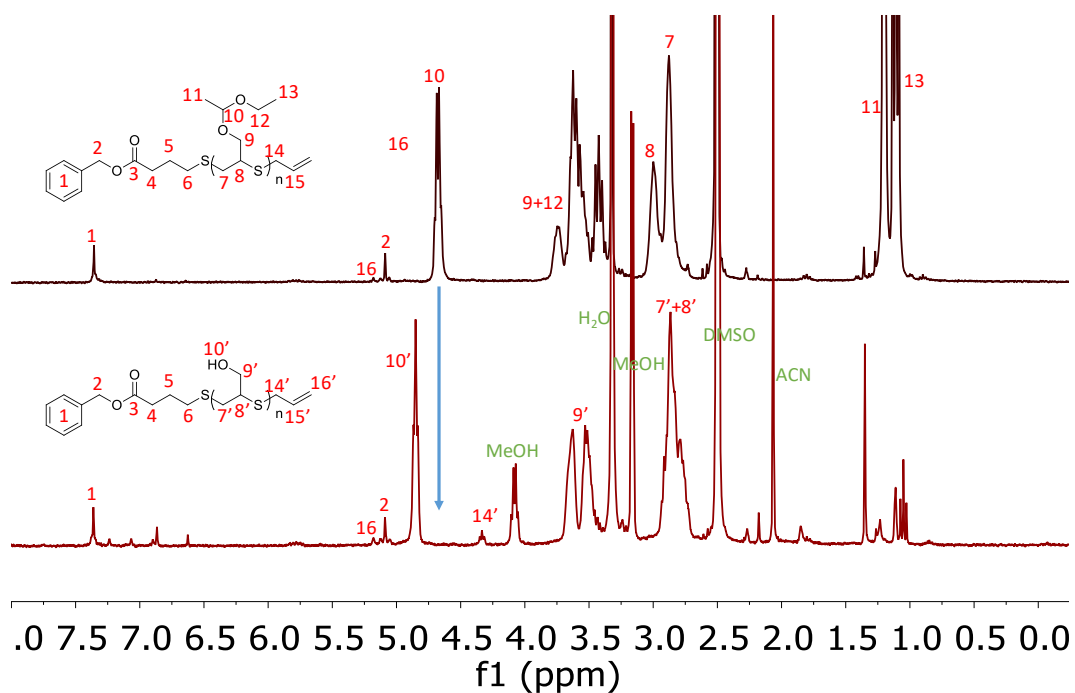


Figure 1.3.9 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  d'un poly(thioEEGE) avant (exp 1.3.9, en haut) et après déprotection (exp 1.3.10, en bas)

Au vu de ces résultats, de rapides tests de solubilité dans l'eau, en mélangeant 50 mg de polymère dans 1 mL d'eau, ont été réalisés pour évaluer l'influence de la déprotection des alcools latéraux sur la solubilité du polymère. Cependant, aucun des échantillons n'a montré une solubilité dans l'eau et les polymères sont restés à l'état de pâte visqueuse en présence d'eau. Des analyses RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  et le  $\text{CDCl}_3$  du polymère obtenu après l'expérience 1.3.10 ont été réalisées et aucun signal du polymère n'est visible. En effet, seuls les signaux de la BEMP résiduelle sont visibles (Figures 10 et A5 respectivement).

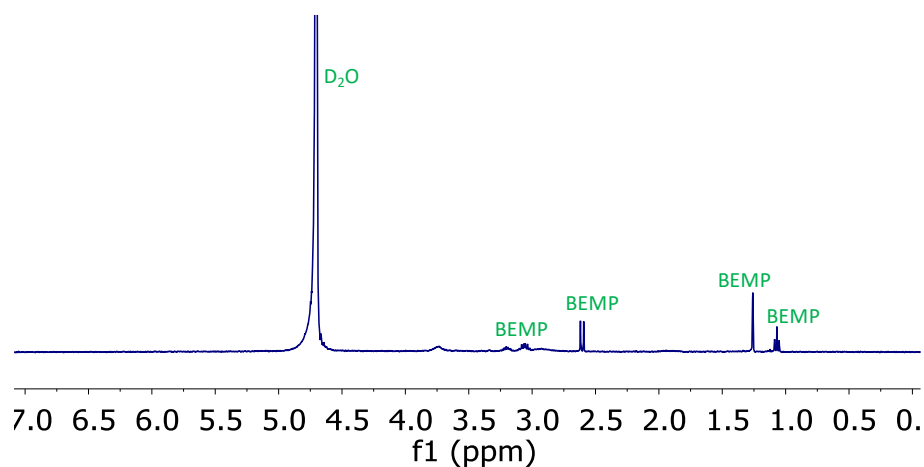


Figure 1.3.10 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  à 25°C d'un poly(thioglycidol) (expérience 1.3.10)

L'étude de la bibliographie a permis de confirmer ces problèmes de solubilité des poly(thioglycidol)s.<sup>16,17</sup> En effet, les expériences de synthèse de poly(thioglycidol) menées par Daniel Taton *et al.* et Matthias Kulhmann *et al.* ont montrées que ces polymères sont très peu solubles les solvants usuels hormis le DMSO. Ces précédents travaux montrent alors que la stratégie choisie n'est pas judicieuse pour obtenir des polymères soufrés hydrosolubles et des études plus poussées n'ont donc pas été réalisées.

### III. D. Conclusion

L'oxydo-sensibilité des poly(épisulfure)s a été confirmée en oxydant les poly(sulfure de propylène)s en présence de peroxyde d'hydrogène. Cette méthode a permis d'oxyder plus de 95% des fonctions thioéthers du polymère, résultant en un poly(sulfoxyde) soluble dans l'eau. De plus, la stabilité du lien ester entre l'amorceur et la chaîne de polymère pendant l'oxydation a été montrée et les bouts de chaînes sont conservés. Ces expériences ont été inspirées des travaux de Nicolas Tirelli et son équipe a d'ailleurs montré l'intérêt de l'utilisation des poly(thioéther)s et des poly(sulfoxyde)s dans des applications biomédicales. En effet, l'utilisation de bloc poly(thioéther)s dans des nanoparticules polymères formées à partir de copolymères amphiphiles, permet d'utiliser l'oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s afin de développer des nano-transporteurs permettant un ciblage grâce à l'environnement particulièrement oxydant des cellules cancéreuses.<sup>1,3</sup> De plus, il a été rapporté que les poly(sulfoxyde)s se comportent comme des polymères furtifs dans l'organisme et ils présentent également un caractère oxydo-sensible permettant une action anti-oxydante en réagissant avec les ROS.<sup>4</sup>

Dans un second temps, la synthèse du monomère thioEEGE a été réalisée à partir du monomère époxyde correspondant afin d'élargir la gamme de monomère épisulfures polymérisables. En effet, les expériences d'AROP, par la méthode d'amorçage avec la thiolactone avec ce monomère thioglycidyl éther, ont montré un bon contrôle de la structure des poly(thioEEGE)s. Ensuite, l'utilisation de triflate de cérium a permis de déprotéger quantitativement les groupes hydroxyles latéraux. Cependant, les poly(thioglycidol)s résultants ont montrés une insolubilité dans l'eau. En effet, les travaux précédents concernant la synthèse de poly(thioglycidol) par cette méthodologie<sup>16,17</sup> supportent ces résultats et cette stratégie se révèle inadaptée pour synthétiser des polymères soufrés hydrosolubles dans la gamme de masses molaires investiguées.

### III. E. Références

1. Vo, C. D., Kilcher, G. & Tirelli, N. Polymers and Sulfur: what are Organic Polysulfides Good For? Preparative Strategies and Biological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **30**, 299–315 (2009).
2. Napoli, A., Valentini, M., Tirelli, N., Müller, M. & Hubbell, J. A. Oxidation-responsive polymeric vesicles. *Nat. Mater.* **3**, 183–189 (2004).
3. Gao, F. & Xiong, Z. Reactive oxygen species responsive polymers for drug delivery systems. *Front. Chem.* **9**, 649048 (2021).
4. El Mohtadi, F., d'Arcy, R., Yang, X., Turhan, Z. Y., Alshamsan, A. & Tirelli, N. Main Chain Polysulfoxides as Active ‘Stealth’ Polymers with Additional Antioxidant and Anti-Inflammatory Behaviour. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 4583 (2019).
5. Mutlu, H., Ceper, E. B., Li, X., Yang, J., Dong, W., Ozmen, M. M. & Theato, P. Sulfur Chemistry in Polymer and Materials Science. *Macromol. Rapid Commun.* **40**, 1800650 (2019).
6. Pelicano, H., Carney, D. & Huang, P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist. Updat.* **7**, 97–110 (2004).
7. Trachootham, D., Alexandre, J. & Huang, P. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 579–591 (2009).
8. Carampin, P., Lallana, E., Laliturai, J., Carroccio, S. C., Puglisi, C. & Tirelli, N. Oxidant-Dependent REDOX Responsiveness of Polysulfides. *Macromol. Chem. Phys.* **213**, 2052–2061 (2012).
9. D’Autréaux, B. & Toledano, M. B. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 813–824 (2007).
10. Bouda, H., Borredon, M. E., Delmas, M. & Gaset, A. Reaction in Low Hydrated Solid-Liquid Heterogeneous Medium: Thiiranes Synthesis from Epoxides. *Synth. Commun.* **17**, 943–951 (1987).
11. Zhang, Y., Wang, G. & Huang, J. A new strategy for synthesis of “umbrella-like” poly(ethylene glycol) with monofunctional end group for bioconjugation. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **48**, 5974–5981 (2010).

12. Dalpozzo, R., De Nino, A., Maiuolo, L., Procopio, A., Tagarelli, A., Sindona, G. & Bartoli, G. Simple and Efficient Chemoselective Mild Deprotection of Acetals and Ketals Using Cerium(III) Triflate. *J. Org. Chem.* **67**, 9093–9095 (2002).
13. Oriyama, T., Watahiki, T., Kobayashi, Y., Hirano, H. & Suzuki, T. A mild and feasible deprotection of alcohol tetrahydropyranyl of methoxymethyl ethers catalyzed by Sc(OTf)<sub>3</sub>. *Synth. Commun.* **31**, 2305–2311 (2001).
14. Gregg, B. T., Golden, K. C. & Quinn, J. F. Indium(III) Trifluoromethanesulfonate as an Efficient Catalyst for the Deprotection of Acetals and Ketals. *J. Org. Chem.* **72**, 5890–5893 (2007).
15. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S. & Reddy, K. S. Yb(OTf)<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O: A Novel Reagent for the Chemoselective Hydrolysis of Isopropylidene Acetals. *Chem. Lett.* **30**, 430–431 (2001).
16. Taton, D., Le Borgne, A., Sepulchre, M. & Spassky, N. Synthesis of chiral and racemic functional polymers from glycidol and thioglycidol. *Macromol. Chem. Phys.* **195**, 139–148 (1994).
17. Kuhlmann, M., Singh, S. & Groll, J. Controlled Ring-Opening Polymerization of Substituted Episulfides for Side-Chain Functional Polysulfide-Based Amphiphiles. *Macromol. Rapid Commun.* **33**, 1482–1486 (2012).

III. F. Annexes

**Equation E1 :** Calcul de la masse molaire théorique d'un poly(épisulfure) ( $M_{\text{sulfure de propylène}} = 74$  g/mol /  $M_{\text{thioEEGE}} = 162$  g/mol) amorcé par l'alcool benzylique ( $M_{\text{AB}} = 108$  g/mol) et la thiobutyrolactone ( $M_{\text{TBL}} = 102$  g/mol) et terminé par le bromure d'allyl ( $M_{\text{AllylBr}} = 121$ ) :

$$M_{n,th} = (M_{AB} - M_H) + M_{TBL} + (M_{AllylBr} - M_{Br}) + M_{mono} * CV * \frac{X_{n,th}}{\tau}$$

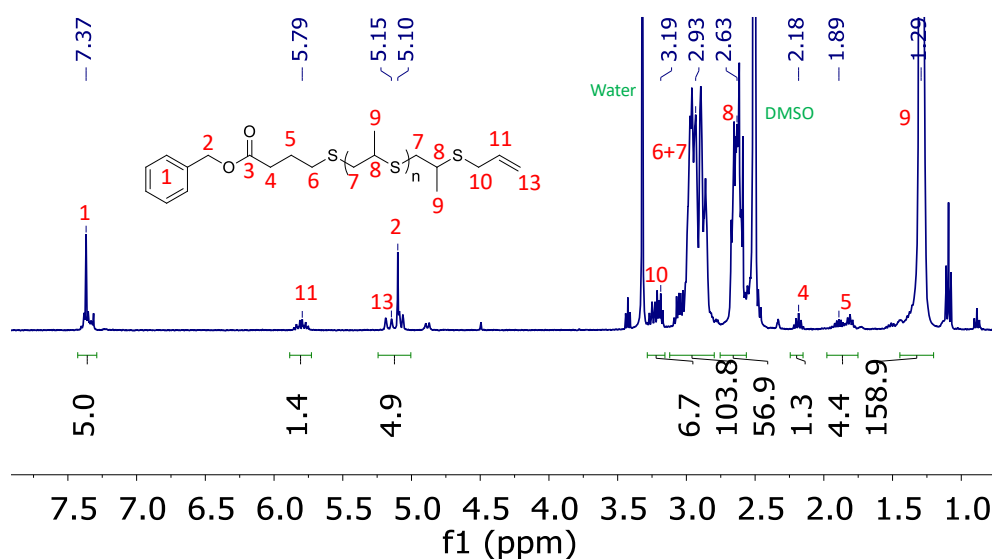


Figure A1: Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C de l'expérience 1.3.3

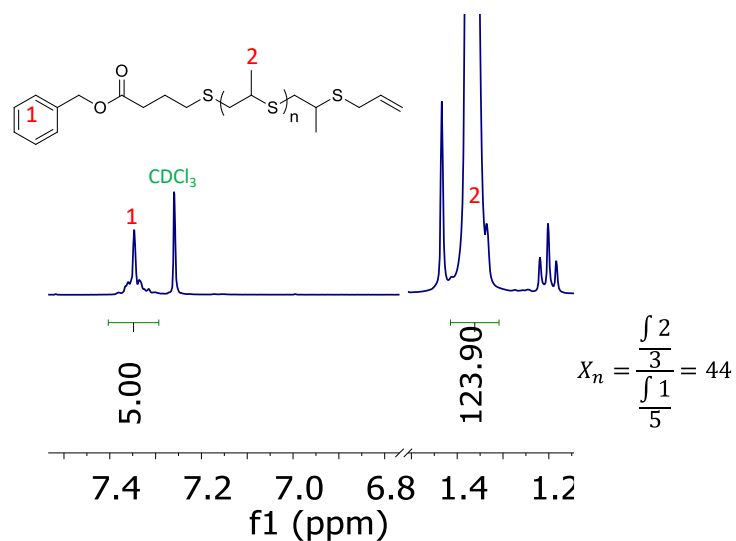


Figure A2: Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C de l'expérience 1.3.2 et détermination du

$X_{n,RMN}$

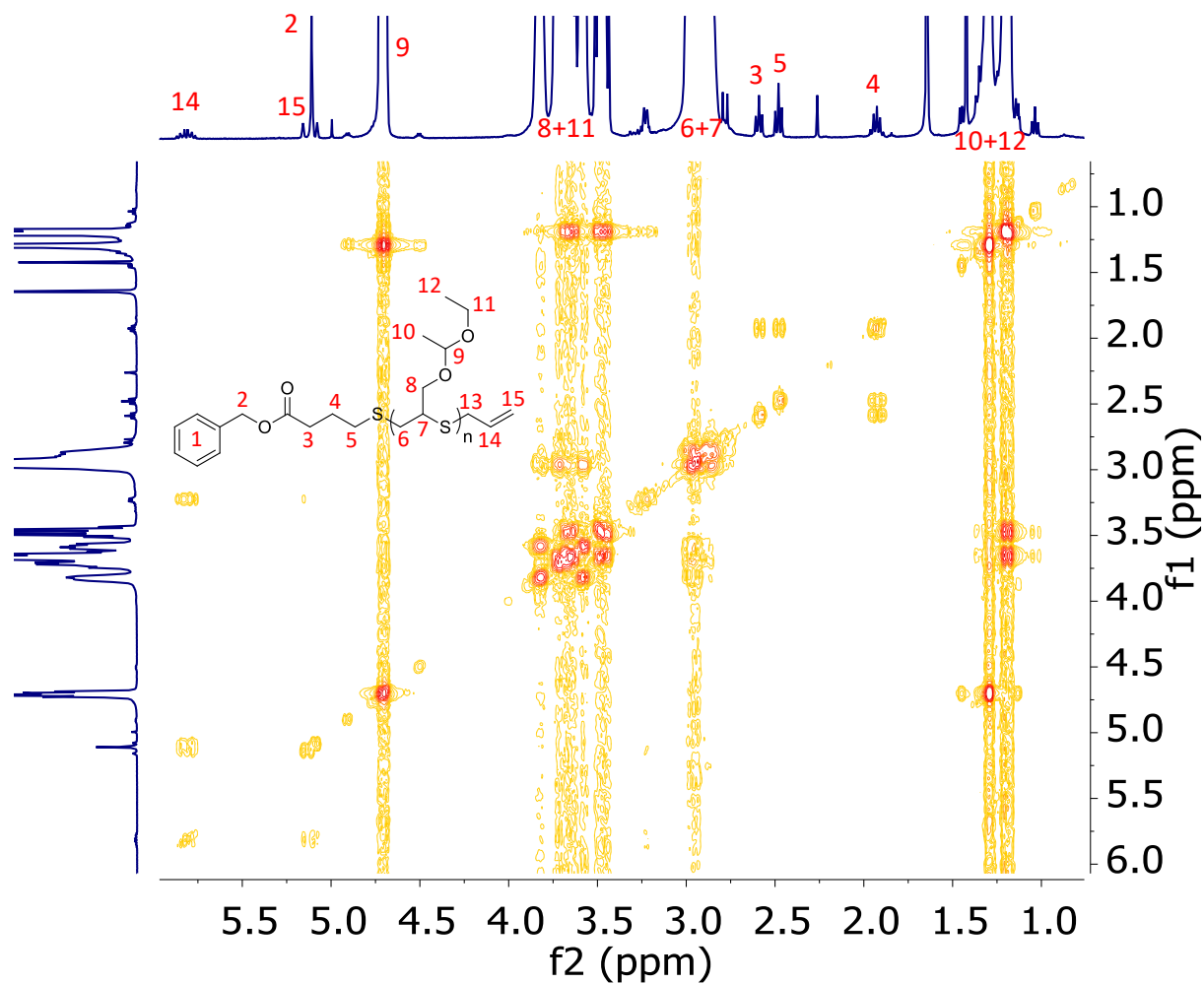


Figure A3: Spectres RMN COSY dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C de l'expérience 1.3.8

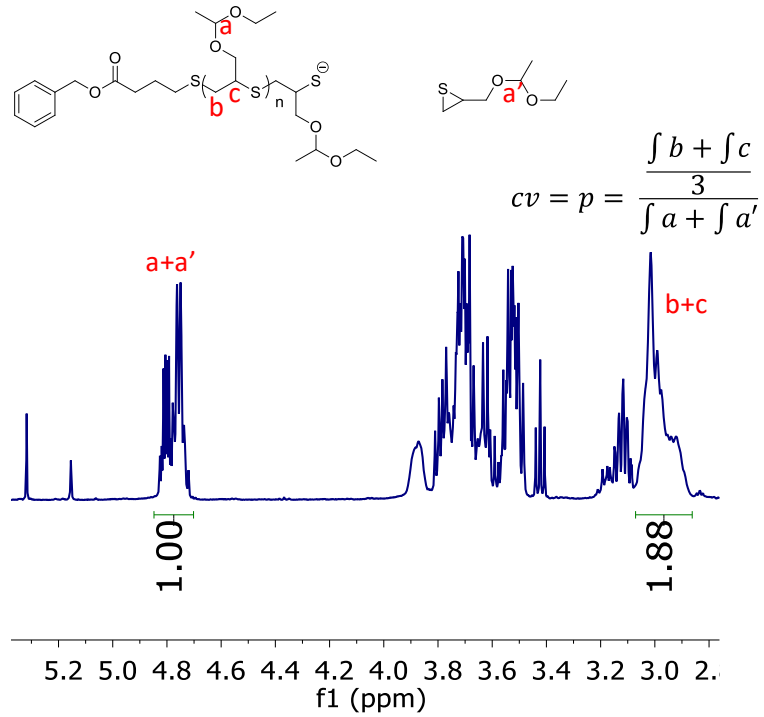


Figure A4: Calcul de la conversion en thioEEGE. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  du milieu réactionnel de l'expérience 1.3.8 après 30 min de polymérisation.

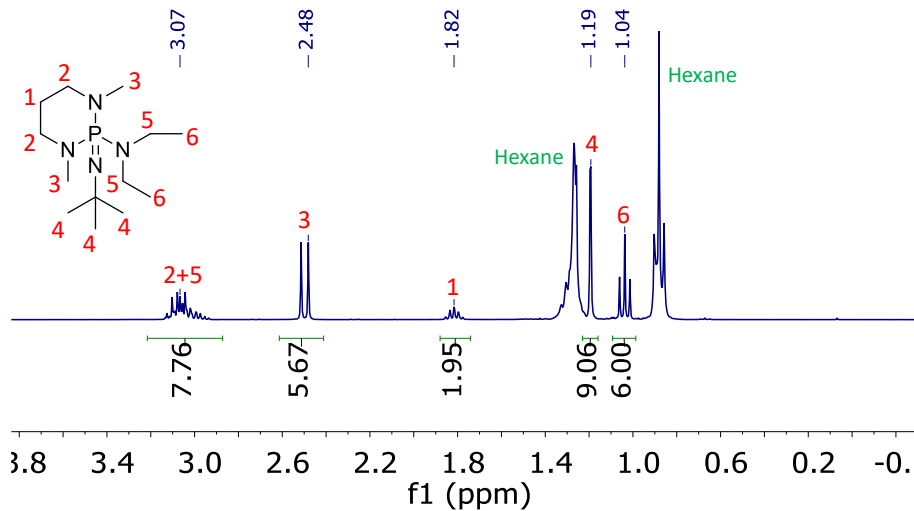


Figure A5 : Analyse RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  de la solution de BEMP (1 mol/L) dans l'hexane



PARTIE 2 –  $\gamma$ -THIOLACTONE –  
EN TANT QUE CO-MONOMÈRE



## Table des matières – Partie 2

<b>Introduction</b>	143
<b>Chapitre I.</b> Synthèses de poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	145
<b>I. A.</b> Introduction	145
<b>I. A. 1.</b> Copolymérisations alternées	145
<b>I. A. 2.</b> Polymérisations des $\gamma$ -thiolactones par ouverture de cycle	148
<b>I. A. 3.</b> Copolymérisations de $\gamma$ -thiolactones avec des époxydes par AROP	148
<b>I. B.</b> Copolymérisations de la N-acétyl homocystéine $\gamma$ -thiolactone avec des époxydes	151
<b>I. B. 1.</b> Synthèses de poly(NHTL- <i>alt</i> - <i>t</i> BuGE)s amorcés par l'alcool benzylique en présence de BEMP	151
<b>I. B. 2.</b> Elargissement de la gamme d'époxydes polymérisables	155
<b>I. C.</b> Conclusion	160
<b>I. D.</b> Références	161
<b>I. E.</b> Annexes	164
<b>Chapitre II.</b> Dégradation et repolymérisation des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	171
<b>II. A.</b> Introduction	171
<b>II. A. 1.</b> Recyclage des poly(ester)s et méthodes de dégradation	171
<b>II. A. 2.</b> Système de dépolymérisation et de repolymérisation des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	173
<b>II. B.</b> Synthèses en grande quantité de poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	175
<b>II. C.</b> Dégradations des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	175
<b>II. C. 1.</b> Etude de la méthanolyse des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	175
<b>II. C. 2.</b> Caractérisations des produits de dégradation	178
<b>II. D.</b> Repolymérisation des poly(ester- <i>alt</i> -thioether)s	180
<b>II. D. 1.</b> Polycondensation des monomères AB fonctionnels	180
<b>II. D. 2.</b> Analyses thermiques	189
<b>II. E.</b> Conclusion	190
<b>II. F.</b> Références	191

<b>II. G.</b>	Annexes	194
<b>Chapitre III.</b>	Propriétés des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s fonctionnels	199
<b>III. A.</b>	Introduction	199
<b>III. A. 1.</b>	Groupes fonctionnels des poly(ester- <i>alt</i> -thioéther)s	199
<b>III. A. 2.</b>	Structures et caractéristiques de poly(ester- <i>alt</i> -thioether)s	200
<b>III. B.</b>	Propriétés thermiques	201
<b>III. C.</b>	Oxydo-sensibilité de la fonction thioéther	204
<b>III. D.</b>	Réactions de post-polymérisations sur les groupes latéraux des époxydes	209
<b>III. D. 1.</b>	Déprotection de l'hydroxyle de l'EEGE	209
<b>III. D. 2.</b>	Post-fonctionnalisation d'une fonction allylique par couplage thiol-ène	215
<b>III. E.</b>	Conclusion	216
<b>III. F.</b>	Références	218
<b>III. G.</b>	Annexes	219

## Introduction

Alors que la première partie de cette thèse s'est intéressée à l'utilisation de la  $\gamma$ -thiolactone comme thiol latent pour l'amorçage de la polymérisation contrôlée des épisulfures, cette deuxième partie se concentre sur l'utilisation de la thiolactone en tant que monomère. L'homopolymérisation des thiolactones par ouverture de cycle produit des poly(thioester)s. Ceux-ci sont semblables aux poly(ester)s classiques mais la fonction thioester est plus réactive et permet une meilleure dégradabilité de la chaîne, voire une meilleure recyclabilité.<sup>1,2</sup> Les thiolactones présentent quant à elles une tension de cycle plus faible que leur équivalent oxo-ester. D'ailleurs, la  $\gamma$ -thiolactone (thioester cyclique à 5 membres) n'est pas un monomère facilement polymérisable par des processus en chaîne par ouverture de cycle.<sup>3</sup> Nous verrons dans cette partie que la  $\gamma$ -thiolactone est cependant copolymérisable de façon alternée avec des époxydes dans des polymérisations anioniques par ouverture de cycle (AROP).

Le premier chapitre sera l'occasion de rappeler la notion de copolymérisation alternée ainsi que de présenter certains systèmes de copolymérisation alternée. Entre autres, des travaux de recherches précédents cette thèse ont permis de montrer qu'il est possible de réaliser la copolymérisation alternée des thiolactones avec des époxydes en utilisant des sels d'ammonium quaternaires ou en présence de base phosphazène.<sup>4,5</sup> Dans le premier chapitre, nous étudierons en détail ce système de copolymérisation en présence de bases phosphazènes et en diversifiant les monomères utilisables. Dans un deuxième chapitre, nous verrons comment les poly(ester-*alt*-thioester) résultant de cette méthode de synthèse présentent la propriété d'être recyclables en exploitant la fonction ester de l'unité de répétition. En effet, la copolymérisation alternée permet d'obtenir un polymère dégradable et le produit de dégradation, c'est-à-dire l'unité de répétition composée d'une unité thiolactone et d'une unité époxyde, peut être repolymérisé par polycondensation. Dans le dernier chapitre, nous étudierons l'aspect multifonctionnel de ces copolymères en évaluant l'influence des différents groupes chimiques sur les propriétés de la macromolécule. Nous étudierons notamment l'influence des groupes latéraux sur les propriétés thermiques du polymère et nous étudierons également l'oxydo-sensibilité du lien thioéther du polymère. De plus, deux réactions de post-polymérisations seront étudiées sur des groupes latéraux portés par l'époxyde, la première étant la déprotection d'un groupe hydroxyle et la seconde la fonctionnalisation par couplage thiol-ène d'un groupe latérale allyle.



## Chapitre I. Synthèses de poly(ester-*alt*-thioéther)s

### I. A. Introduction

#### I. A. 1. Copolymérisations alternées

En copolymérisant deux monomères, ceux-ci peuvent former plusieurs types de structures macromoléculaires (Schéma 1). La composition et la distribution des monomères au sein de la chaîne dépend alors de leur réactivité respective ( $r_1$  et  $r_2$ ). Lorsqu'aucune morphologie particulière n'est formée, les copolymères sont appelés copolymère « aléatoire ». Sinon, ils peuvent former un copolymère à gradient ou à tendance bloc lorsque les deux monomères réagissent préférentiellement avec eux-mêmes. A l'inverse, lorsque les co-monomères préfèrent réagir entre eux plutôt que d'homopolymériser, ils réagissent de manière croisée et forment alors un copolymère alterné.

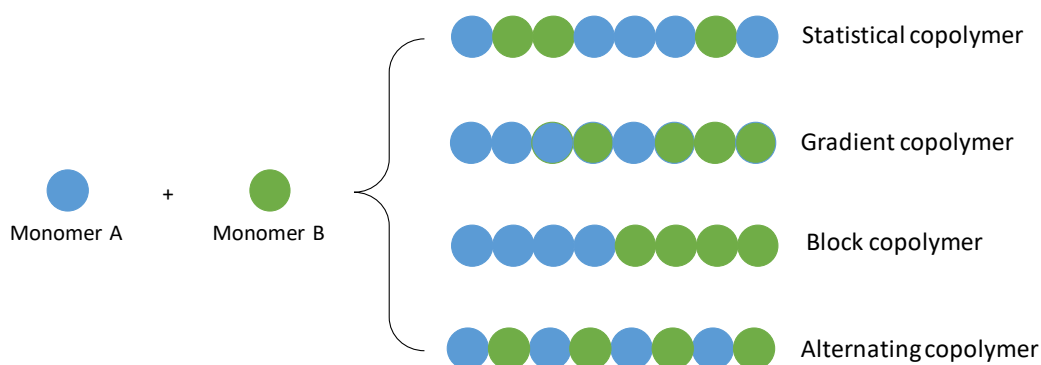


Schéma 2.1.1 : Représentation de la formation des différentes conformations de copolymère

Les systèmes de copolymérisation alternée sont spécifiques à un couple de monomères. La première copolymérisation alternée rapportée est la copolymérisation radicalaire du stilbène et de l'anhydride maléique, publiée en 1930 par Wagner-Jauregg (Schéma 2).<sup>1,2</sup>

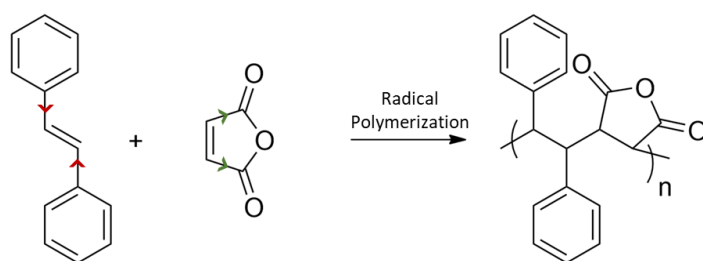


Schéma 2.1.2 : Copolymérisation alternée du stilbène avec l'anhydride maléique

La méthode repose ici sur les groupes fonctionnels des deux monomères qui sont non homopolymérisables. Les deux phényles du stilbène sont électro-donneurs alors que l'anhydride est

électro-attracteur, provoquant ainsi une grande différence de densité électronique des fonctions vinyliques et menant ainsi à l'alternance lors de la propagation radicalaire (Stratégie A, Schéma 3). Cette méthode a pu être utilisée et appliquée à de nombreux monomères vinyliques. D'autres méthodes ont également vu le jour. Notamment par la répulsion stérique, où un monomère vinylique est très réactif mais également très encombré et le second est moins réactif et peu encombré. L'encombrement du premier l'empêche d'homopolymériser car la chaîne d'homopolymère serait instable et le second a une réactivité trop faible pour homopolymériser (Stratégie B, Schéma 3). Une troisième méthode consiste à utiliser des monomères qui sont déjà liés entre eux par des liaisons dynamiques ou dégradables, de réaliser la polymérisation radicalaire puis de briser ces liaisons inter-monomères. Le polymère formé présente alors un caractère alterné (Stratégie C, Schéma 3). Enfin, deux monomères vinyliques pré-séquencés, c'est-à-dire qui sont déjà couplés, peuvent servir de monomère pour une homopolymérisation radicalaire et présenter *in fine* une structure alternée.<sup>2</sup> (Stratégie D, Schéma 3)

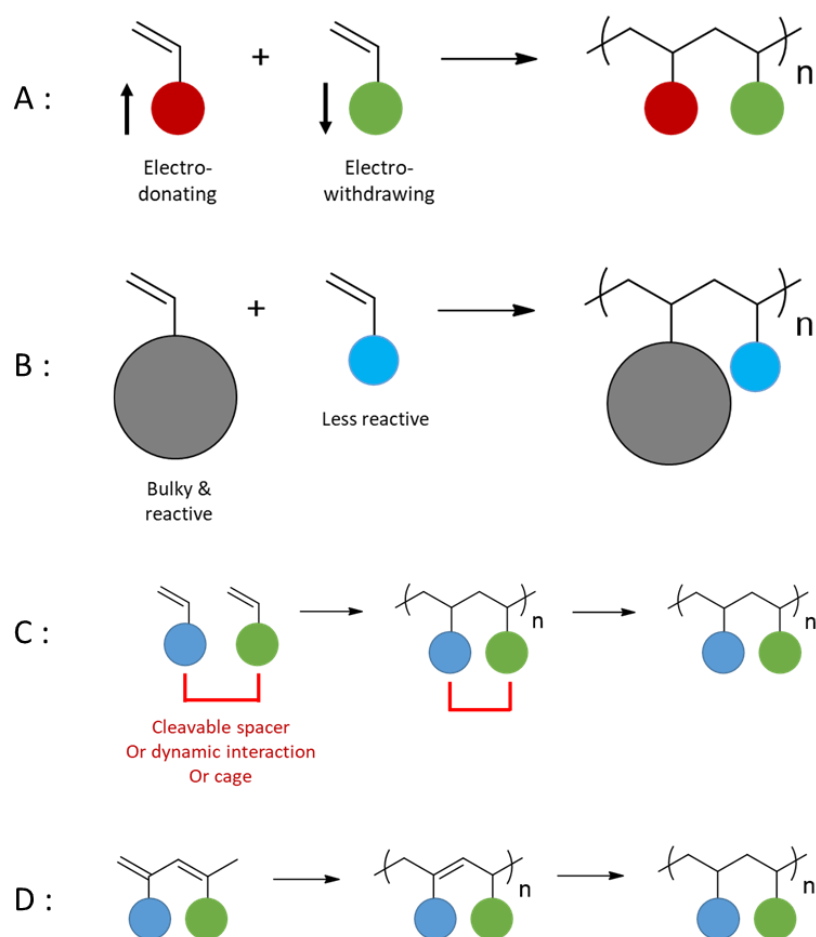


Schéma 2.1.3 : Quatre méthodes de synthèse pour la formation de copolymères alternés par polymérisation radicalaire de monomères vinyliques

La copolymérisation alternée n'est pas un phénomène cantonné aux polymérisations radicalaires. Par exemple, depuis plusieurs années, la copolymérisation anionique des époxydes et du dioxyde de carbone



(CO<sub>2</sub>) a attiré énormément d'attention.<sup>3</sup> Cette technique utilise des catalyseurs métalliques et/ou organiques pour l'amorçage et la propagation de cette copolymérisation où l'espèce active est un alcoolate.<sup>4</sup> Les polymères formés sont des polycarbonates biocompatibles avec d'excellentes propriétés optiques et mécaniques et utilisables pour des applications biomédicales.<sup>5</sup> Pour copolymériser les époxydes avec le CO<sub>2</sub> sous pression, de nombreuses études se sont intéressées au développement de nouveaux systèmes catalytiques performants. Charlotte Williams et son équipe se sont par exemple intéressés à la catalyse de cette polymérisation par des complexes hétérodinucleaires, c'est-à-dire un catalyseur organométallique composé à la fois de zinc et de magnésium, où les deux métaux participent à la catalyse de la polymérisation.<sup>6</sup> (Schéma 4) Ils montrent que la synthèse d'un tel catalyseur métallique « bifonctionnel » montre une activité synergique entre les métaux. Ce dernier a permis de synthétiser des poly(carbonate)s de masses molaires allant jusqu'à 32 kg/mol avec des dispersités inférieures à 1,12 et des taux d'incorporation de CO<sub>2</sub> de plus de 99% (une unité CO<sub>2</sub> par unité de répétition).

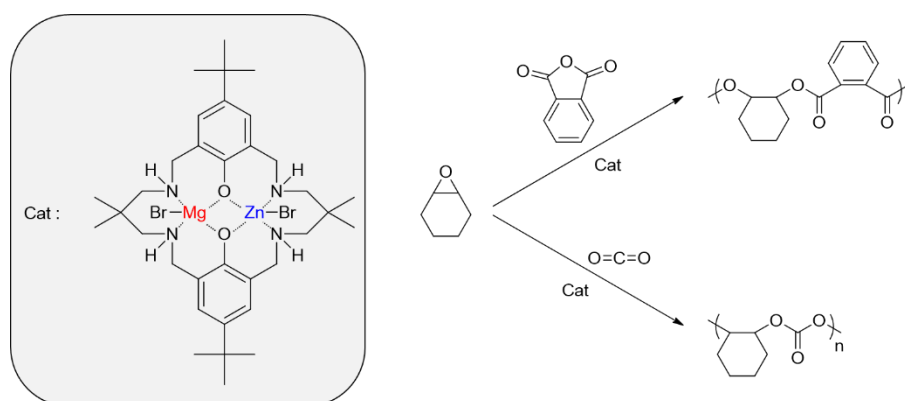


Schéma 2.1.4 : Système catalytique hétérodinucleaire pour la copolymérisation alternée des époxydes et du dioxyde de carbone ou de l'anhydride phtalique<sup>6</sup>

Zheng Chen *et al* ont publié une étude de la copolymérisation des époxydes avec le dioxyde de carbone en utilisant des catalyseurs non-métalliques. Leur système d'organocatalyse est composé d'un acide de Lewis, le triéthyl borane (TEB), combiné à différentes bases de Lewis en excès, telles que le chlorure de bis(triphenylphosphine) imminium (PPNCl). L'excès de TEB coordonne et augmente la réactivité de l'alkoxyde propageant, limitant les réactions de transestérification intermoléculaire en masquant notamment l'anion du carbonate résultant de l'ajout du CO<sub>2</sub>. Enfin, il permet également d'activer le monomère époxyde. L'acide de Lewis, à savoir le PPNCl, est utilisé en tant que co-catalyseur en permettant également d'activer la réactivité de l'époxyde mais aussi d'amorcer la polymérisation par l'attaque nucléophile du chlore sur l'époxyde.<sup>7</sup>

Une autre copolymérisation alternée classique est celle des époxydes avec les anhydrides pour former des poly(ester)s. De nombreux systèmes catalytiques utiles pour la copolymérisation des époxydes et du CO<sub>2</sub> sont d'ailleurs utilisables pour la copolymérisation des époxydes avec les anhydrides.<sup>3,6,8</sup> (Schéma

4) Les époxydes peuvent également copolymériser de façon alternée avec des bis-lactones,<sup>9</sup> des dihydrocoumarin,<sup>10</sup> des thionanhydrides,<sup>11</sup> mais également des hétéro-allènes comme le disulfure de carbone (CS<sub>2</sub>),<sup>12</sup> le sulfure de carbone (COS)<sup>13</sup> ou le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>)<sup>14</sup>. Aujourd'hui, la diversité des monomères copolymérisables de façon alternée par polymérisation radicalaire ou ionique s'est considérablement agrandie et les travaux de recherche tendent à trouver de plus en plus de couples de monomères copolymérisables. Néanmoins la copolymérisation alternée des lactones simples et des thiolactones en particulier est très peu rapportée.

### I. A. 2. Polymérisations des $\gamma$ -thiolactones par ouverture de cycle

Comme nous l'avons vu dans l'étude bibliographique, les  $\gamma$ -thiolactones n'ont jamais été homopolymérisés car l'énergie de tension de leur cycle est trop faible (15,9 kJ/mol)<sup>15</sup>. Seuls des composés présentant des tensions de cycles plus élevées ont pu être homopolymérisés par ouverture de cycle comme les  $\beta$ -thiopropiolactones (cycle à 4 membres)<sup>16</sup> ou les  $\epsilon$ -thiocaprolactones (cycle à 7 membres)<sup>17</sup>.

En 2018, Destarac *et al.* ont rapporté la copolymérisation des  $\gamma$ -thiolactones avec les triméthylène carbonates (Schéma 5).<sup>18</sup> Ils utilisent un système catalytique à base d'octoate d'étain (SnOct<sub>2</sub>) et obtiennent des copolymères statistiques de masses molaires allant jusqu'à 6200 g/mol avec des dispersités autour de 2. Cependant, le taux d'incorporation de la thiolactone dans la chaîne est faible. En effet, le taux maximal d'unités thiolactones copolymérisées est de 9% dans leur étude.

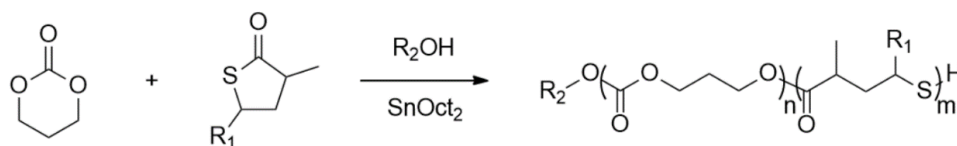


Schéma 2.1.5 : Système de copolymérisation statistique de triméthylène carbonate avec des  $\gamma$ -thiolactones en présence de catalyseur octoate d'étain<sup>18</sup>

L'homopolymérisation anionique par ouverture de cycle des  $\gamma$ -thiolactones n'a en réalité été possible qu'en utilisant un monomère thiolactone ponté, augmentant considérablement l'énergie de tension de cycle du monomère et augmentant également la stabilité du polymère formé. Deux exemples de travaux ont montré la possible formation de poly(thioester)s grâce à l'AROP de ce type de monomère à savoir les recherches de l'équipe de Yuan en 2019<sup>19</sup> et celles de l'équipe de Eugene Chen en 2020.<sup>2</sup>

### I. A. 3. Copolymérisation de $\gamma$ -thiolactones avec des époxydes par AROP

En 1998, l'équipe de Susumu Kawakami a développé une nouvelle voie de synthèse de poly(ester)s en copolymérisant de façon alternée des époxydes avec la  $\gamma$ -thiobutyrolactone en présence de sels d'ammoniums quaternaires.<sup>20</sup> Dans les conditions testées, les monomères n'homopolymérisent pas mais lorsque les deux monomères sont présents, ils obtiennent des poly(thiolactone-*alt*-époxyde)s. Les

copolymères alternés (poly(ester-*alt*-thioéther)s) obtenus présentent des masses molaires allant jusqu'à 17 kg/mol mais des dispersités larges et augmentant avec la conversion. En effet, les auteurs ont mis en évidence l'existence de deux mécanismes de propagation. Le premier suit un mécanisme de copolymérisation anionique alternée en chaîne des époxydes et des thiolactones et le second est un mécanisme de polymérisation par étape entre les chaînes. (Schéma 6) Les fins de chaînes et les masses molaires sont alors peu contrôlées.

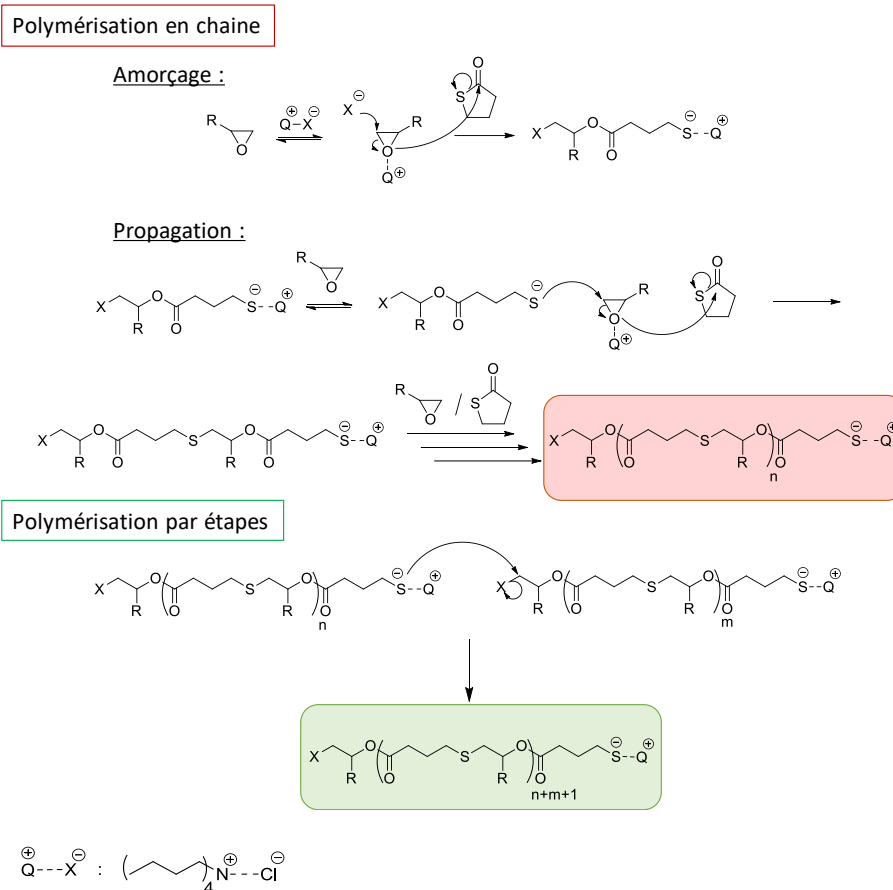


Schéma 2.1.6 : Mécanismes de copolymérisation des époxydes avec la  $\gamma$ -thiobutyrolactone en présence de sel d'ammonium quaternaire tel que le chlorure de tetrabutylammonium<sup>20</sup>

Inspirés par ces résultats, Valentin Puchelle *et al.* ont publié en 2020 une voie de copolymérisation anionique alternée par ouverture de cycle des époxydes et des thiolactones en présence de base phosphazène.<sup>21</sup> Ici, le système repose sur un amorçage de la copolymérisation par l'attaque nucléophile de l'alcool benzylique déprotonné par la base phosphazène. Les analyses MALDI-TOF des polymères synthétisés montrent que l'unité de répétition de toutes les chaînes observées est constituée d'une unité époxyde et d'une unité thiolactone, prouvant le caractère alterné de la propagation. (Schéma 7) Par détermination de la structure des fins de chaînes, les auteurs ont aussi montré que l'amorçage de la polymérisation est très majoritairement effectué par l'attaque de l'alcoolate de l'amorceur sur une unité thiolactone. Le thiolate résultant réagit alors spontanément avec un époxyde.<sup>20</sup> De plus, toutes les

populations détectées par MALDI-TOF présentent un groupe hydroxyle en fin de chaîne, montrant ainsi que l'étape limitante de la polymérisation est l'attaque de l'alkoxyde de l'époxyde sur le thioester de la thiolactone. De ce fait, même si l'homopolymérisation des époxydes est possible en présence de base phosphazène, les anions alcoolates réagissent préférentiellement avec le thioester et une structure alternée de poly(ester-*alt*-thioéther)s est obtenue.

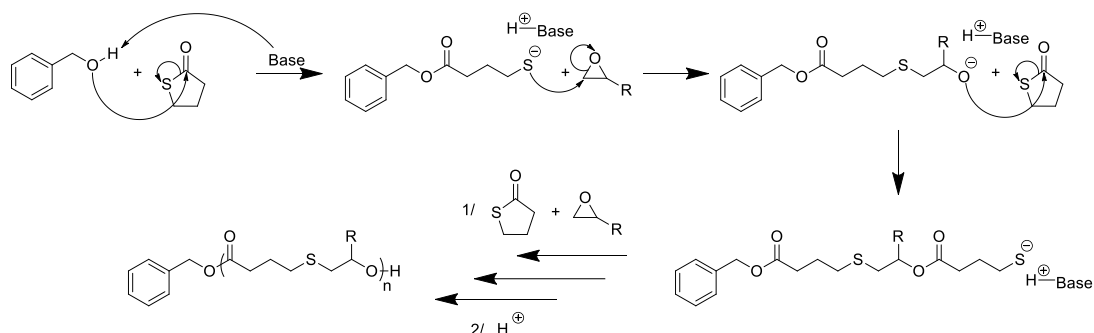


Schéma 2.1.7 : Réaction de copolymérisation anionique alternée des époxydes et des thiolactones en présence de base phosphazène<sup>21</sup>

L'influence de la base, de la température et des monomères utilisés a été étudiée. Malgré l'encombrement stérique conséquent et la grande délocalisation de la charge après protonation de la base *t*BuP<sub>4</sub>, les bases dimériques *t*BuP<sub>2</sub> et EtP<sub>2</sub> montrent une activité supérieure. L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que la basicité plus forte de la *t*BuP<sub>4</sub> favorise l'attaque des fonctions ester de la chaîne de polymère par le thiolate et limite ainsi la conversion en monomère en reformant des unités thiolactones par transestérification intra- et intermoléculaire. D'autre part, les polymérisations en conditions plus douces, à des températures de 50°C et 35°C, ont montré un meilleur contrôle de la polymérisation en évitant les réactions de transfert par transestérification lorsque la réaction est effectuée à 90°C. En procédant à cette haute température, des populations de macrocycles alternés ont été détectées par spectrométrie MALDI-TOF. De plus, il a été observé qu'une augmentation du temps de réaction augmente les réactions de transfert.

Les auteurs ont donc utilisé leur système optimisé en utilisant la *t*BuP<sub>2</sub> à des températures modérées pour copolymériser des monomères plus variés comme une thiolactone substituée par une chaîne alcane (pentane C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) et des époxydes différents à savoir l'époxybutane et des glycidyls éthers aux fonctionnalités diverses. Par cette méthode, les auteurs obtiennent des poly(ester-*alt*-thioéther)s présentant des masses molaires allant jusqu'à 9000 g/mol et des dispersités inférieures à 1,3.

Au cours de cette thèse, nous avons souhaité améliorer et appliquer ce système de polymérisation en l'élargissant à d'autres monomères et en étudiant les propriétés des poly(ester)s obtenus. Dans ce premier chapitre, nous étudierons la synthèse de ces poly(ester-*alt*-thioester)s en copolymérisant non pas la  $\gamma$ -thiobutyrolactone (qui est pétro-sourcée), mais la *N*-acétyl homocystéine thiolactone (NHTL),

commerciallement disponible, et qui présente le double avantage d'être bio-sourcée et relativement bon marché. L'utilisation de cette thiolactone substituée permet également d'introduire un groupe amide fonctionnel en groupe latéral et permettra d'exploiter ses propriétés, que nous étudierons dans un autre chapitre.

## I. B. Copolymérisations de la *N*-acétyl homocystéine $\gamma$ -thiolactone avec des époxydes

### I. B. 1. Synthèses de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE)s amorcées par l'alcool benzylique en présence de BEMP

*Cette partie a été réalisée conjointement avec le doctorant Valentin Puchelle pour la publication « Alternating copolymerization of bio-based N-acétylhomocysteine thiolactone and epoxides » publiée dans European Polymer Journal en 2021.<sup>22</sup>*

La copolymérisation de la NHTL avec le *tert*-butyl glycidyl éther (*t*BuGE) a été réalisée en utilisant le système d'amorçage alcool-BEMP. La BEMP est une base phosphazène courante qui a un pKa similaire à celui de la *t*BuP<sub>2</sub> (27,6 et 33,5 respectivement dans l'acétonitrile).<sup>23</sup> La réaction de copolymérisation a principalement été étudiée en fonction de la température et du solvant et les conditions des réactions et les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau suivant (Tableau 1) :

**Tableau 1** : Tableau récapitulatif des expériences de copolymérisation alternée de la *N*-acétyl homocystéine thiolactone (NHTL) et du *tert*-butyl glycidyl éther (*t*BuGE) en utilisant un système d'amorçage alcool-BEMP et une concentration en monomère de [M] = 2 mol/L.

Exp	Epoxyde	OH :BEMP : NHTL :E	Solvant	T (°C)	Temps de polymérisation (h)	C <sub>v</sub> <sup>a</sup> (%)	M <sub>n,th</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>n,NMR</sub> <sup>c</sup> (g/mol)	M <sub>n,SEC</sub> (g/mol)	D
2.1.1	<i>t</i> BuGE	1 :1 :0 :25	Toluène	90	24	0	-	-	-	-
2.1.2	/	1 :1 :25 :0	Toluène	90	24	0	-	-	-	-
2.1.3	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	Toluène	90	4,5	90	6570	6500	5300	1,29
2.1.4	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	Toluène	90	24	100	7300	6200	4100	1,51
2.1.5	<i>t</i> BuGE	1 :2 :25 :25	Toluène	90	24	100	7300	3000	1700	1,62
2.1.6	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	Toluène	60	4,5	85	6200	6700	5600	1,23
2.1.7	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	Toluène	30	55	90	6570	5400	5000	1,27
2.1.8	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	THF	55	6	100	7340	6750	5500	1,23
2.1.8bis*	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	THF	55	6	100	7340	6200	4500	1,38
2.1.9	<i>t</i> BuGE	1 :1 :50 :50	THF	55	7	95	13850	17470	11750	1,27
2.1.10	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	-	55	3,5	100	7340	6470	3330	2,54
2.1.11	<i>t</i> BuGE	1 :1 :25 :25	-	90	3,25	91	6600	5800	5400	1,98

a : conversion en monomère déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel (Figure A1)

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe qui tient compte de la conversion

c : masse molaire moyenne en nombre calculée par spectroscopie <sup>1</sup>H RMN du polymère purifié par dialyse par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère (Figure A2)

\* : dans cette expérience la NHTL a été utilisée après séchage par sublimation.

Deux expériences témoins ont été réalisées en tentant d'homopolymériser l'époxyde pour la synthèse 2.1.1 et la thiolactone pour la synthèse 2.1.2. Dans les deux cas, la conversion est restée nulle même après 24 h de réaction à 90°C. Les  $\gamma$ -thiolactones sont connues pour ne pas homopolymériser et la base phosphazène utilisée à savoir la BEMP a une activité trop faible pour permettre l'homopolymérisation des monomères glycidyls éthers.

En copolymérisant la NHTL en présence de *t*BuGE la conversion atteint 90% en moins de 5h à 90°C dans le toluène (Tableau 1, expérience 2.1.3). Cette réaction a permis d'obtenir un polymère qui présente des masses molaires théoriques et expérimentales cohérentes et une dispersité inférieure à 1,3. En augmentant le temps de polymérisation jusqu'à 24 h, 100% de conversion en monomère sont atteints mais la dispersité augmente et le contrôle des masses molaires est plus faible (Tableau 1, expérience 2.1.4). L'ajout de base phosphazène en excès par rapport à l'amorceur ne permet pas d'accélérer la réaction et induit également une perte de contrôle sur la longueur des chaînes (Tableau 1, expérience 2.1.5). Ces deux expériences confirment l'existence de réactions de transfert de type transestérification intra et intermoléculaire pendant la polymérisation. Celles-ci ont lieu à forte température et plus le temps de réaction est long, plus ces réactions de transfert augmentent la dispersité et induisent une perte de contrôle sur les masses molaires.

En abaissant la température de polymérisation à 60°C et 30°C (Tableau 1, expériences 2.1.6 et 7 respectivement), ces réactions de transfert sont limitées et les dispersités restent inférieures à 1,3. Néanmoins, dans le cas de l'expérience 2.1.7 à 30°C la réaction est beaucoup plus lente et 55 h de réaction sont nécessaires pour obtenir 90% de conversion en monomère. 60°C semble alors être une température intermédiaire convenable pour copolymériser la NHTL avec le glycidyl éther en un temps raisonnable et en conservant le contrôle sur les masses molaires et la dispersité.

Remplacer le toluène par le tétrahydrofurane (THF) en tant que solvant de polymérisation a peu d'effet notable sur la polymérisation. L'expérience 2.1.8 a permis de copolymériser les monomères avec une conversion de 100% en 6h à 55°C et le contrôle des masses est aussi satisfaisant que pour les réactions dans le toluène. Néanmoins et de manière pratique, le THF est plus adapté car il solubilise davantage la NHTL. Une expérience visant un degré de polymérisation de 50 (Tableau 1, expérience 2.1.9) a permis d'obtenir des polymères de masses supérieures à 10 kg/mol en présentant toujours une dispersité inférieure à 1,3.

La copolymérisation alternée de la NHTL avec le *t*BuGE a été testée sans solvant (Tableau 1, expériences 2.1.10 et 11). La polymérisation est beaucoup plus rapide mais les masses molaires ne sont plus contrôlées et les dispersités sont d'environ 2. Comme visible par chromatographie d'exclusion stérique (Figure 1), le signal lié à la polymérisation sans solvant est beaucoup plus large avec une traînée vers les faibles masses. Les réactions de transfert sont beaucoup plus importantes en masse que lors des polymérisations en solution.

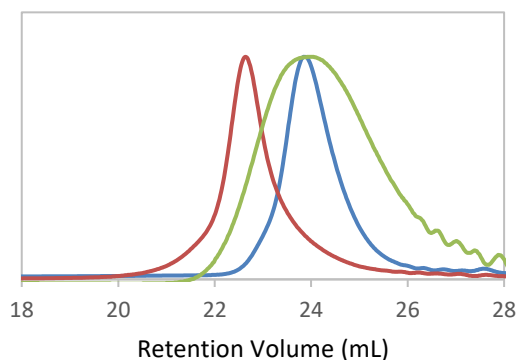


Figure 2.1.1 : Analyses SEC des expériences 2.1.8 ( $X_n = 25$ , en bleu), 9 ( $X_n = 50$ , en rouge) et 2.1.10 (polymérisation en masse,  $X_n = 25$ , en vert)

Pour toutes les expériences, la NHTL a été utilisée dès réception et n'a pas subi de purification ou de séchage avant sa polymérisation. Un titrage par Karl-Fisher indique une quantité d'eau égale à 598 ppm dans le monomère thiolactone. Les copolymérisations se sont donc effectuées en présence d'une quantité significative d'eau apportée par la NHTL (notamment par le groupe amide protique). Afin d'évaluer l'influence de l'eau sur la copolymérisation, une expérience a été réalisée en utilisant une thiolactone séchée par sublimation (expérience 1.3.8bis). Le titrage par Karl-Fisher de la NHTL sublimée indique une quantité d'eau de 69 ppm, soit environ la quantité d'eau présente dans le THF sec (73 ppm). Néanmoins, les résultats de l'expérience 1.3.8bis ne sont pas améliorés par rapport à l'expérience 1.3.8. Le contrôle des masses molaires est même inférieur et la dispersité est plus élevée. Ce système de copolymérisation alternée est donc très tolérant à la présence d'eau.

Au vue du bon contrôle sur les masses molaires et de la faible dispersité obtenue ainsi que l'utilisation de tétrahydrofurane comme solvant adapté à la solubilisation de la NHTL pour la polymérisation, le polymère obtenu après la réaction 2.1.8 a été complètement caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DOSY et HSQC (Figures 2, 3, A3, A4). Tous les signaux ont pu être attribués et la structure du poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) est confirmée. Il est à noter qu'afin d'éliminer la BEMP, la filtration sur alumine (qui permet d'éliminer la *t*BuP<sub>4</sub> par exemple), la purification par dialyse contre le THF avec un seuil de 1 kDa et la réprécipitation dans l'hexane froid ont été testés sur plusieurs échantillons de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE). Cependant, la BEMP est toujours visible sur les spectres RMN (Figure A5) après purification et apparaît alors comme étant une base phosphazène plus difficile à éliminer que les autres types de base de cette famille (*t*BuP<sub>4</sub>, *t*BuP<sub>2</sub>, *t*BuP<sub>1</sub>).<sup>21,24,25</sup>

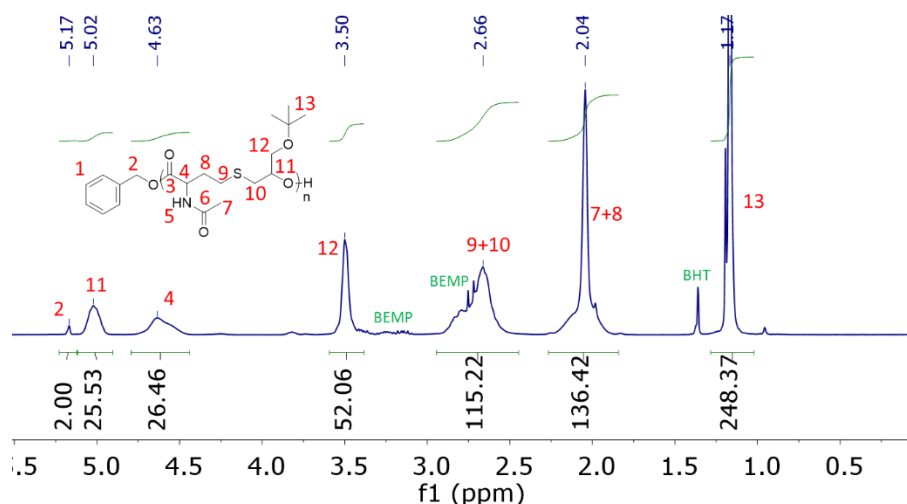


Figure 2.1.2 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) purifié par dialyse contre le THF (Tableau 1, expérience 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

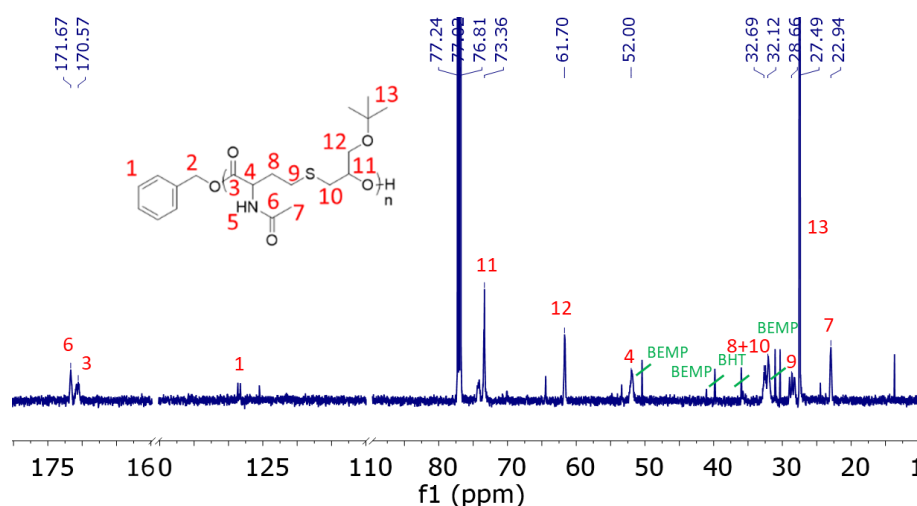
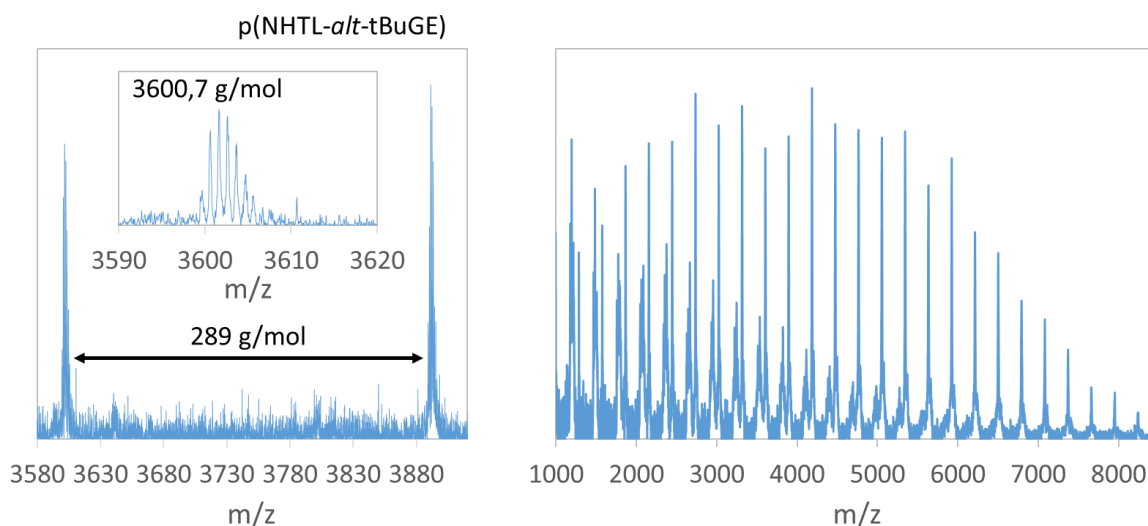


Figure 2.1.3: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (Tableau 1, expérience 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

La structure a également été analysée par spectrométrie de masse MALDI-TOF pour vérifier les fins de chaînes et les populations formées lors de la polymérisation. (Figure 4) En mode réflectron, seule la population majoritaire correspondant à la structure attendue est observée, c'est-à-dire au poly(ester-*alt*-thioéther) terminé d'un côté par l'amorceur alcool benzylique et de l'autre par un groupe hydroxyle. Cependant, en mode linéaire une deuxième population est détectée correspondant à des chaînes amorcées par des traces d'eau. Aucune population de macrocycle n'est détectée indiquant que les réactions de transfert par transestérification intra-moléculaire sont très limitées dans cette polymérisation et par extension il est possible de considérer que les transestérifications inter-moléculaires sont limitées également, compte tenue de la faible dispersité.





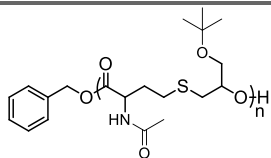
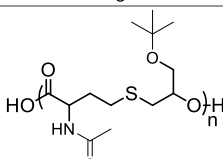
Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultat	m/z observé
	Na <sup>+</sup>	108,058 + X <sub>n</sub> *(159,035 + 130,099) + 23,000	3600,666 (X <sub>n</sub> = 12)	3600,7 (R)
	Na <sup>+</sup>	17,011 + X <sub>n</sub> *(159,035 + 130,099) + 23,000	3798,753 (X <sub>n</sub> = 13)	3797,8 (L)

Figure 2.1.4: Analyses MALDI-TOF de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (Tableau 1, exp 2.1.8), en mode réflectron (R) à gauche et en mode linéaire (L) à droite et structures postulées.

Toutes les populations observées par MALDI-TOF sont des poly(NHTL-*alt*-tBuGE) qui présentent une fin de chaîne alcool. La dernière unité polymérisée est donc toujours un époxyde. De plus, les analyses RMN montrent que seul un groupe ester est détecté entre l'amorceur alcool benzylique et la chaîne de polymères. Aucun groupe éther résultant de l'amorçage par l'attaque de l'alcoolate de l'alcool benzylique sur un époxyde n'est visible. Ces deux observations montrent bien que les alcoolates dans le milieu réagissent toujours préférentiellement avec les thiolactones et que les thiolates réagissent spontanément avec les monomères époxydes. Ce mécanisme de copolymérisation alternée confirme bien les observations déjà réalisées pour la copolymérisation des  $\gamma$ -thiobutyrolactones et des époxydes.<sup>20,21</sup>

### I. B. 2. Elargissement de la gamme d'époxydes polymérisables

La technique de copolymérisation alternée est donc adaptée à l'utilisation de la TBL et de la NHTL. Différents époxydes ont déjà été copolymérisés avec la TBL lors des travaux publiés en 2020.<sup>21</sup> Des

essais ont donc été renouvelés avec la NHTL pour synthétiser des poly(ester-*alt*-thioéther)s aux groupes latéraux époxydes variés. Les structures des époxydes testés sont représentées ci-après (Schéma 8) et permettent d'élargir la gamme de monomères utilisables à des époxydes aliphatiques simples comme l'oxyde de propylène (PO) ou de butylène (BO) mais également à des époxydes portant des groupes latéraux acétals sensibles aux pH comme l'éthoxyéthyle glycidyl éther (EEGE) et enfin des groupes aromatiques à savoir le phényle glycidyl éther (PhGE) ou le benzyle glycidyl éther (BnGE). Deux monomères biosourcés dérivés de l'eugénol, le dihydroeugénol glycidyl éther (DEGE) et l'eugénol glycidyl éther (EGE) ont également été synthétisés et polymérisés.<sup>26</sup>

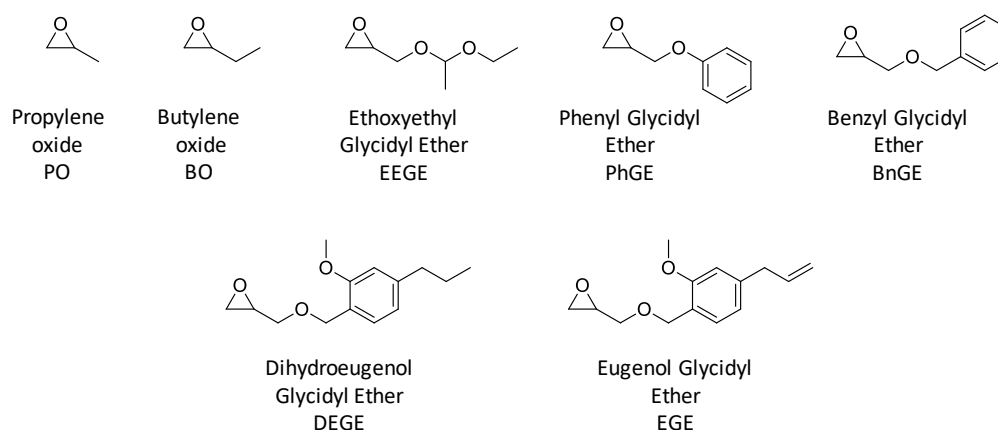


Schéma 2.1.8: Structure des époxydes utilisés

Les expériences de copolymérisation ont été réalisées dans les mêmes conditions que la synthèse 2.1.8 précédemment étudiée et les résultats sont résumés dans le Tableau suivant (Tableau 2) :

**Tableau 2** : Tableau récapitulatif des expériences de copolymérisation alternée de la N-acétyl homocystéine thiolactone (NHTL) et de différents époxydes dans le THF en utilisant un système d'amorçage alcool-BEMP et une concentration en monomère de  $[M] = 2 \text{ mol/L}$ .

Exp	Epoxyde	OH :BEMP : NTBL :M	Solvant	T (°C)	Temps de polymérisation (h)	Cv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}^b$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^c$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	D
2.1.12	BO	1 :1 :25 :25	THF	55	6	100	5900	5650	4350	1,35
2.1.13	BO	1 :1 :50 :50	THF	55	7	83	9700	8200	8340	1,20
2.1.14	EEGE	1 :1 :25 :25	THF	55	6	95	7350	6190	5200	1,27
2.1.15	EEGE	1 :1 :50 :50	THF	55	7	100	15380	18430	11680	1,57
2.1.16	DEGE	1 :1 :25 :25	THF	55	23	87	8400	9260	3800	1,92
2.1.17*	EGE	1 :1 :25 :25	THF	55	17	97	8500	7600	4450	1,60
2.1.18	PO	1 :1 :25 :25	THF	55	6	100	5540	5100	3720	1,73
2.1.19	PhGE	1 :1 :25 :25	THF	55	21	99	6800	6250	2500	1,71
2.1.20	BnGE	1 :1 :25 :25	THF	55	6	80	6600	-	5600	1,50

a : conversion en monomère déterminée par analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel (Figure A1)

b : masse molaire théorique calculée selon la formule (E1) en annexe en adaptant la masse molaire du monomère époxyde et qui tient compte de la conversion

c : masse molaire moyenne en nombre calculée par spectroscopie <sup>1</sup>H RMN du polymère purifié par dialyse par comparaison de l'intégration du signal de l'amorceur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère (Figure A2)

Les synthèses réalisées en utilisant l'oxyde de butylène (Tableau 2, expériences 2.1.12-13) ont permis de synthétiser des poly(ester-*alt*-thioéther)s présentant des masses molaires relativement contrôlées. L'augmentation du degré moyen de polymérisation ( $X_n$ ) visé a même permis de diminuer la dispersité et d'obtenir des masses molaires théoriques et expérimentales plus cohérentes (Tableau 2, expérience 2.1.13). En effet, l'analyse SEC montre que le signal obtenu pour l'expérience 2.1.13 est plus fin et symétrique que pour l'expérience 2.1.12 (Figure 5) et la dispersité passe de 1,35 pour l'expérience 2.1.12 à 1,2 pour l'expérience 2.1.13. Le contrôle de la polymérisation augmente avec la masse molaire visée lors de la polymérisation.

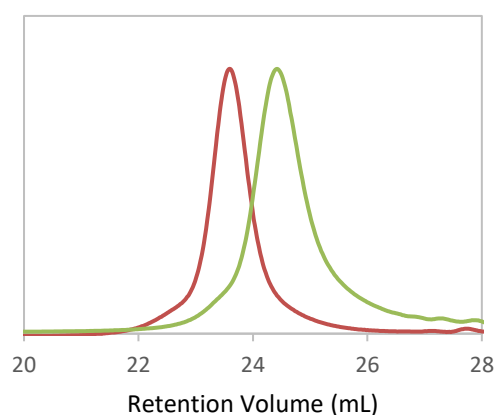


Figure 2.1.5 : Analyses SEC de poly(NHTL-*alt*-BO) des expériences 2.1.12 ( $X_n = 25$ , en vert) et 2.1.13 ( $X_n = 50$ , en rouge)

Le polymère obtenu par la synthèse 2.1.12 a été complètement caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (Figures 6 et 7), DOSY, HSQC (Figures A5 et A6) et spectrométrie MALDI-TOF (Figure 8). En spectroscopie RMN, tous les signaux ont été attribués à la structure attendue et les intégrations des signaux permettent de calculer un degré de polymérisation correspondant à celui visé. Néanmoins, après purification par dialyse contre le THF (3 changements de solvant en 24h, seuil de 1kDa), la présence d'impureté reste observable notamment des traces de base phosphazène BEMP et de BHT provenant du THF.

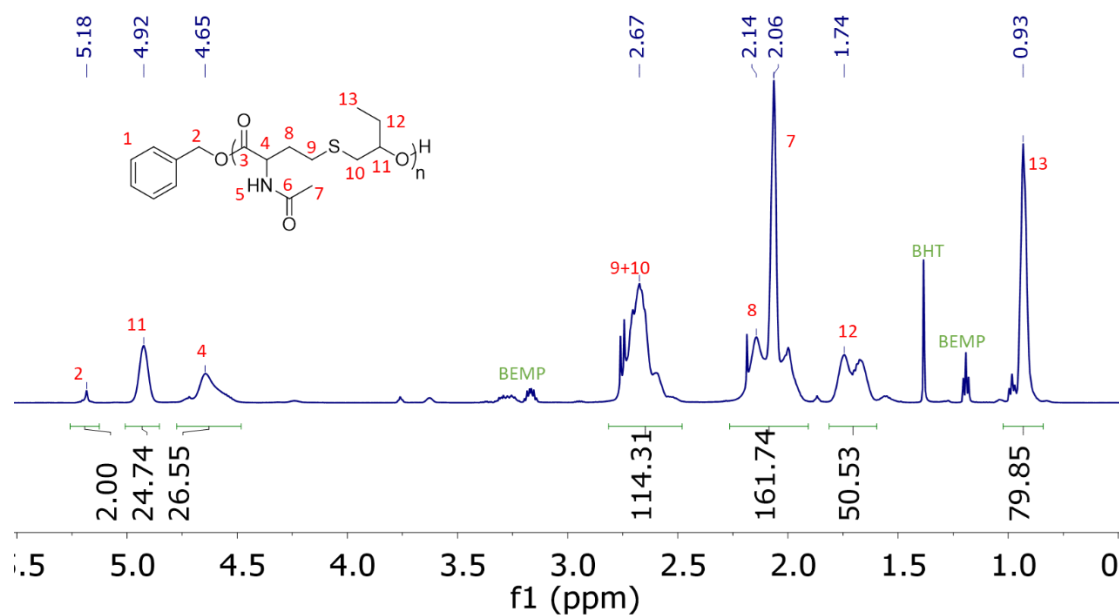


Figure 2.1.6: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-BO) (Tableau 2, expérience 2.1.12) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

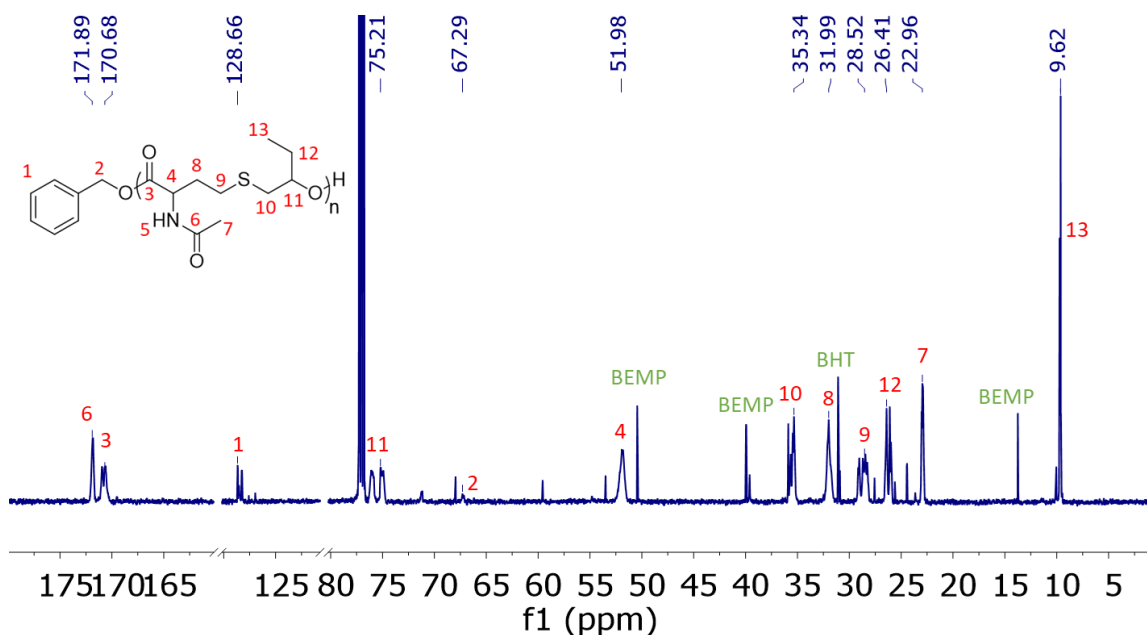
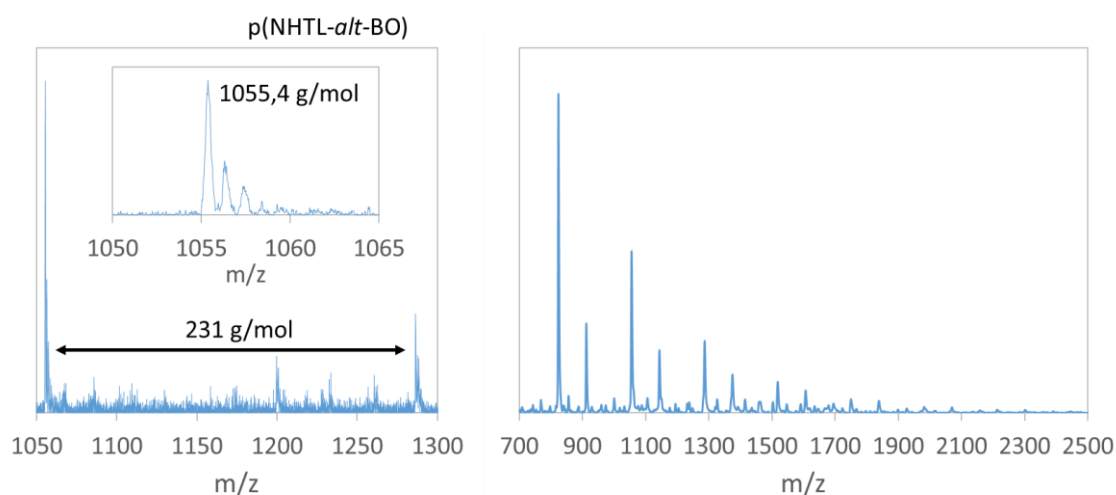


Figure 2.1.7: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de poly(NHTL-*alt*-BO) (Tableau 2, expérience 2.1.12) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

L'analyse par spectrométrie de masse du composé 2.1.12 permet de confirmer la synthèse d'un poly(ester-*alt*-thioéther) car les deux populations détectées présentent toutes une unité de répétition correspondant à une molécule thiolactone plus une molécule époxyde. La masse calculée de la population majoritaire correspond parfaitement à la masse théorique attendu du poly(ester) hétérotéléchélique amorcé par l'alcool benzylique et terminé par un hydroxyle. La population

minoritaire est le résultat de l'amorçage par des traces d'eau. Il est à noter que pour cette structure poly(NHTL-*alt*-BO), la spectrométrie de masse n'a pas permis de détecter des macromolécules de masses molaires supérieures à 2000 g/mol. L'époxyde utilisé est davantage aliphatique et le polymère résultant est moins ionisable que le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) étudié précédemment.



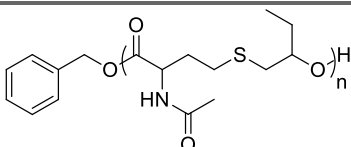
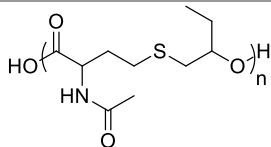
Structures observées	Cation	Calcul de la masse molaire exacte	Résultat	m/z observé
	Na <sup>+</sup>	108,058 + Xn*(159,035 + 72,056) + 23,000	1055,422 (Xn = 4)	1055,4 (R)
	Na <sup>+</sup>	17,011 + Xn*(159,035 + 72,056) + 23,000	1195,466 (Xn = 5)	1199,7 (L)

Figure 2.1.8: Analyses MALDI-TOF du p(NHTL-*alt*-BO) (exp 2.1.12), en mode réflectron (à gauche) et en mode linéaire (à droite) et les structures postulées.

Pour les autres époxydes considérés à savoir le PO, l'EEGE, le BnGE, le PhGE, le DEGE et l'EGE, les résultats sont similaires. Toutes les réactions ont permis d'obtenir le poly(ester-*alt*-thioéther) souhaité mais le contrôle des masses molaires varie avec la structure de l'époxyde. Alors que les structures des monomères oxydes de propylène et oxyde de butylène sont très similaires (un seul carbone de différence) et que les conditions de réactions sont identiques, la dispersité du polymère synthétisé augmente de 1,35 pour le BO (expérience 2.1.12) à 1,73 en utilisant le PO (expérience 2.1.18). En effet, la polymérisation de l'oxyde de propylène provoque des réactions de transfert au monomère car l'alcoolate peut déprotoner le groupe CH<sub>3</sub> de l'époxyde,<sup>27,28</sup> le contrôle de la polymérisation est alors moins efficace que pour l'oxyde de butylène. En ce qui concerne l'EEGE (Tableau 2, expériences 2.1.14

et 2.1.15), ce monomère possède un groupe acétal qui après traitement acide peut libérer une fonction hydroxyle et qui sera utile pour la synthèse de polymère hydrophile par voie anionique.<sup>25</sup> Dans ce cas, la polymérisation est relativement contrôlée et des masses molaires supérieures à 10 kg/mol ont été obtenues (Tableau 2, expérience 2.1.15). La structure du composé 2.1.14 a été complètement caractérisée par RMN (Figure A7-A9). La synthèse des monomères DEGE et EGE a été réalisée en collaboration avec le laboratoire de S. Caillol à Montpellier et a permis de synthétiser des monomères issus de la biomasse, dérivé de l'eugénol.<sup>26</sup> Cependant, le contrôle de la polymérisation pour ces monomères n'est pas assuré et des dispersités d'environ 2 sont obtenues (expériences 2.1.16 et 2.1.17). De même pour les époxydes aux groupes latéraux aromatiques qui présentent des caractéristiques similaires c'est-à-dire peu de cohérence entre les masses molaires théoriques expérimentales et des dispersités élevées d'environ 1,7 (expériences 2.1.19 et 2.1.20).

### I. C. Conclusion

L'utilisation d'un système d'amorçage alcool-base phosphazène permet de copolymériser de façon alternée les thiolactones et les époxydes. Des  $\gamma$ -thiolactones substituées ou non ont ainsi pu être copolymérisées avec une grande variété de monomères époxydes. Le mécanisme suit une polymérisation anionique par ouverture de cycle où l'étape limitante est l'attaque nucléophile de l'alkoxyde sur la thiolactone alors qu'inversement, l'addition du thiolate sur l'époxyde est spontanée. L'utilisation d'une base modérément forte telle que la BEMP ainsi que des températures inférieures à 60°C permet de grandement réduire les réactions parasites de transestérification intra et intermoléculaires, limitant ainsi l'apparition de macrocycles non désirés. Les poly(ester-*alt*-thioéther)s linéaires résultants ont été complètement caractérisés par RMN, SEC et MALDI-TOF. Les masses molaires obtenues peuvent atteindre plus de 12 kg/mol avec des dispersités généralement inférieures à 1,5, en fonction des monomères utilisés. En effet, des époxydes aliphatiques simples comme l'oxyde de butylène ainsi qu'une grande variété de glycidyls éthers ont pu être copolymérisés de cette façon, dont certains monomères sont issus de la biomasse.

## I. D. Références

1. Wagner-Jauregg, T. Über addierende Hetero-polymerisation. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **63**, 3213–3224 (1930).
2. Nishimori, K. & Ouchi, M. AB-alternating copolymers via chain-growth polymerization: synthesis, characterization, self-assembly, and functions. *Chem. Commun.* **56**, 3473–3483 (2020).
3. Plajer, A. J. & Williams, C. K. Heterocycle/Heteroallene Ring-Opening Copolymerization: Selective Catalysis Delivering Alternating Copolymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **61**, (2022).
4. Kember, M. R., Buchard, A. & Williams, C. K. Catalysts for CO<sub>2</sub>/epoxide copolymerisation. *Chem Commun* **47**, 141–163 (2011).
5. Liang, X., Tan, F. & Zhu, Y. Recent Developments in Ring-Opening Copolymerization of Epoxides With CO<sub>2</sub> and Cyclic Anhydrides for Biomedical Applications. *Front. Chem.* **9**, 647245 (2021).
6. Garden, J. A., Saini, P. K. & Williams, C. K. Greater than the sum of its parts: a heterodinuclear polymerization catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 15078–15081 (2015).
7. Chen, Z., Yang, J.-L., Lu, X.-Y., Hu, L.-F., Cao, X.-H., Wu, G.-P. & Zhang, W.-H. Triethyl borane-regulated selective production of polycarbonates and cyclic carbonates for the coupling reaction of CO<sub>2</sub> with epoxides. *Polym. Chem.* **10**, 3621–3628 (2019).
8. Diment, W. T., Lindeboom, W., Fiorentini, F., Deacy, A. C. & Williams, C. K. Synergic heterodinuclear catalysts for the ring-opening copolymerization (ROCOP) of epoxides, carbon dioxide, and anhydrides. *Acc. Chem. Res.* **55**, 1997–2010 (2022).
9. Ohsawa, S., Morino, K., Sudo, A. & Endo, T. Synthesis of a reactive polyester bearing  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated ketone groups by anionic alternating copolymerization of epoxide and bicyclic bis ( $\gamma$ -butyrolactone) bearing isopropenyl group. *Macromolecules* **44**, 1814–1820 (2011).
10. Zhang, H., Hu, S., Zhao, J. & Zhang, G. Phosphazene-catalyzed alternating copolymerization of dihydrocoumarin and ethylene oxide: Weaker is better. *Macromolecules* **50**, 4198–4205 (2017).
11. Yue, T., Zhang, M.-C., Gu, G.-G., Wang, L.-Y., Ren, W.-M. & Lu, X.-B. Precise Synthesis of Poly(thioester)s with Diverse Structures by Copolymerization of Cyclic Thioanhydrides and Episulfides Mediated by Organic Ammonium Salts. *Angew. Chem.* (2018)

12. Diebler, J., Komber, H., Häußler, L., Lederer, A. & Werner, T. Alkoxide-Initiated Regioselective Coupling of Carbon Disulfide and Terminal Epoxides for the Synthesis of Strongly Alternating Copolymers. *Macromolecules* **49**, 4723–4731 (2016).
13. Luo, M., Zhang, X.-H., Du, B.-Y., Wang, Q. & Fan, Z.-Q. Regioselective and Alternating Copolymerization of Carbonyl Sulfide with Racemic Propylene Oxide. *Macromolecules* **46**, 5899–5904 (2013).
14. Zhi, Y., Deng, X., Ni, Y., Zhao, W. Jia, Q. & Shan, S. Cellulosic Cr(salen) complex as an efficient and recyclable catalyst for copolymerization of SO<sub>2</sub> with epoxide. *Carbohydr. Polym.* **194**, 170–176 (2018).
15. Narmon, A. S., Van Slagmaat, C. A. M. R., De Wildeman, S. M. A. & Dusselier, M. Sustainable Polythioesters via Thio(no)lactones: Monomer Synthesis, Ring-Opening Polymerization, End-of-Life Considerations, and Industrial Perspectives. *ChemSusChem* **16**, e202202276 (2023).
16. Li, H., Ollivier, J., Guillaume, S. M. & Carpentier, J. Tacticity Control of Cyclic Poly(3-Thiobutyrate) Prepared by Ring-Opening Polymerization of Racemic  $\beta$ -Thiobutyrolactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **61**, (2022).
17. Bannin, T. J. & Kiesewetter, M. K. Poly(thioester) by Organocatalytic Ring-Opening Polymerization. *Macromolecules* **48**, 5481–5486 (2015).
18. Langlais, M., Coutelier, O., Moins, S., De Winter, J., Coulembier, O. & Destarc, M. Scope and limitations of ring-opening copolymerization of trimethylene carbonate with substituted  $\gamma$ -thiolactones. *Polym. Chem.* **9**, 2769–2774 (2018).
19. Yuan, J., Xiong, W., Zhou, X., Zhang, Y., Shi, D., Li, Z. & Lu, H. 4-Hydroxyproline-Derived Sustainable Polythioesters: Controlled Ring-Opening Polymerization, Complete Recyclability, and Facile Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4928–4935 (2019).
20. Nishikubo, T., Kameyama, A. & Kawakami, S. A Novel Synthesis of Poly(ester-*alt*-sulfide)s by the Ring-Opening Alternating Copolymerization of Oxiranes with  $\gamma$ -Thiobutyrolactone Using Quaternary Onium Salts or Crown Ether Complexes as Catalysts. *Macromolecules* **31**, 4746–4752 (1998).

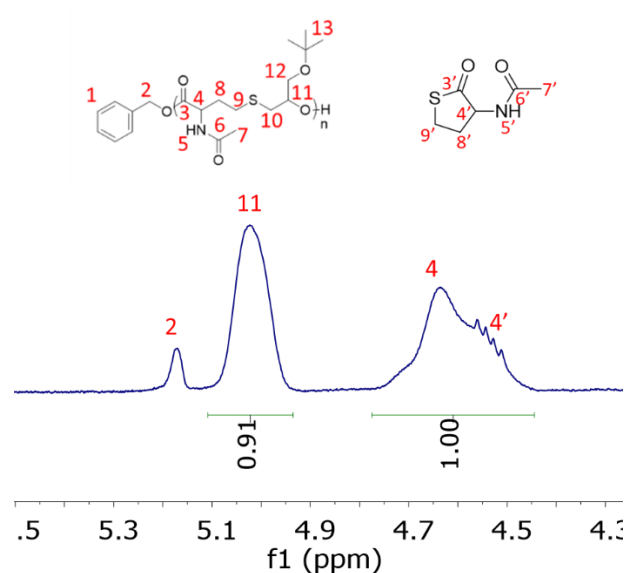


21. Puchelle, V., Latreyte, Y., Girardot, M., Garnotel, L., Levesque, L., Coutelier, O., Destarac, M., Guégan, P. & Illy, N. Functional Poly(ester- *alt* -sulfide)s Synthesized by Organo-Catalyzed Anionic Ring-Opening Alternating Copolymerization of Oxiranes and  $\gamma$ -Thiobutyrolactones. *Macromolecules* **53**, 5188–5198 (2020).
22. Illy, N., Puchelle, V., Le Luyer, S. & Guégan, P. Alternating copolymerization of bio-based N-acetylhomocysteine thiolactone and epoxides. *Eur. Polym. J.* **153**, 110490 (2021).
23. Boileau, S. & Illy, N. Activation in anionic polymerization: Why phosphazene bases are very exciting promoters. *Prog. Polym. Sci.* **36**, 1132–1151 (2011).
24. Tezgel, Ö., Noinville, S., Bennevault, V., Illy, N. & Guégan, P. An alternative approach to create *N*-substituted cyclic dipeptides. *Polym. Chem.* **10**, 776–785 (2019).
25. Du, H., De Oliveira, D. A., Albuquerque, L., Tresset, G., Pavlova, E., Huin, C., Guégan, P., & Giacomelli, F. C. Polyglycidol-Stabilized Nanoparticles as a Promising Alternative to Nanoparticle PEGylation: Polymer Synthesis and Protein Fouling Considerations. *Langmuir* **36**, 1266–1278 (2020).
26. Le Luyer, S., Quienne, B., Bouzaid, M., Guégan, P., Caillol, S. & Illy, N. Bio-based poly(ester-alt-thioether)s synthesized by organo-catalyzed ring-opening copolymerizations of eugenol-based epoxides and N-acetyl homocysteine thiolactone. *Green Chem.* **23**, 7743–7750 (2021).
27. Boileau, S. Anionic Ring-opening Polymerization: Epoxides and Episulfides. in *Comprehensive Polymer Science and Supplements* 467–487 (Elsevier, 1989).
28. Boileau, S. & Sigwalt, P. Copolymères séquencés de l'époxyéthane avec les épithioalcanes. *Makromol. Chem.* **171**, 11–18 (1973).

## I. E. Annexes

**Equation E1** : Calcul de la masse molaire théorique d'un poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) ( $M_{NHTL} = 159$  g/mol et  $M_{tBuGE} = 130$  g/mol) amorcé par l'alcool benzylique ( $M_{AB} = 108$  g/mol) :

$$M_{n,th} = M_{AB} + (M_{NHTL} + M_{tBuGe}) * cv * X_{n,th}$$



$$cv = \frac{\int 11}{\int 4 + \int 4'} = 91\%$$

Figure A1: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  de l'expérience 2.1.8 après 4h30 de réaction et détermination de la conversion en monomère.

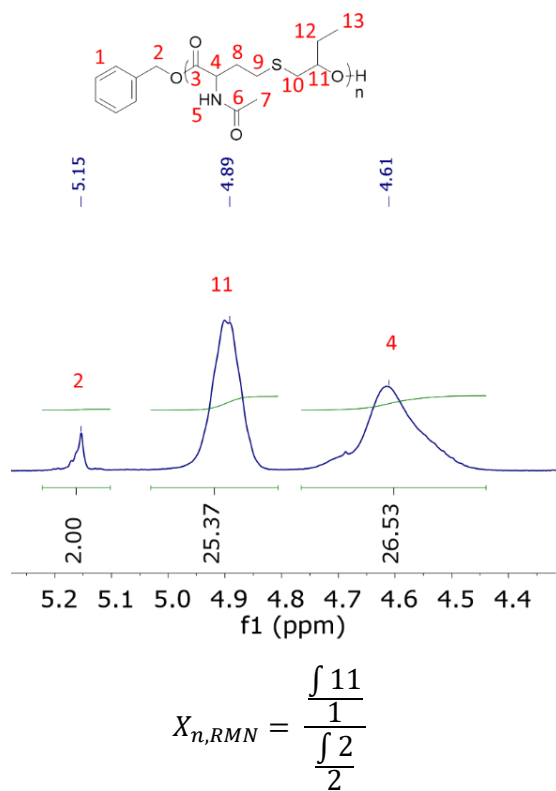


Figure A2: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (Tableau 1, expérience 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C et détermination du degré de polymérisation moyen.

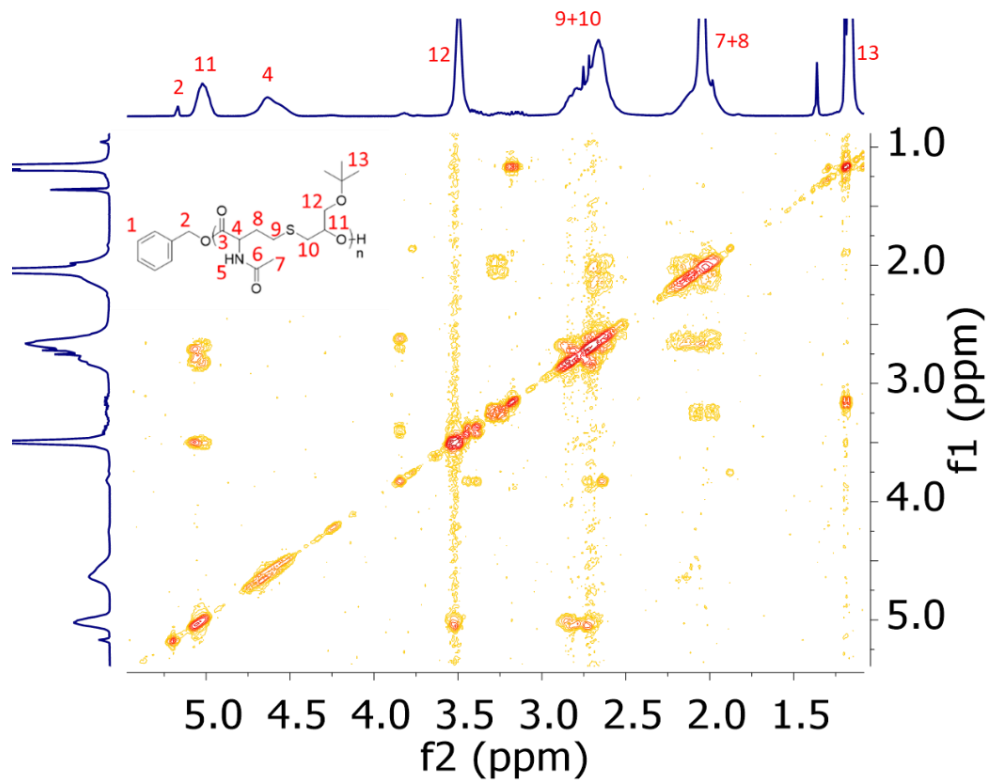


Figure A3: Spectre RMN COSY de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (Tableau 1, expérience 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

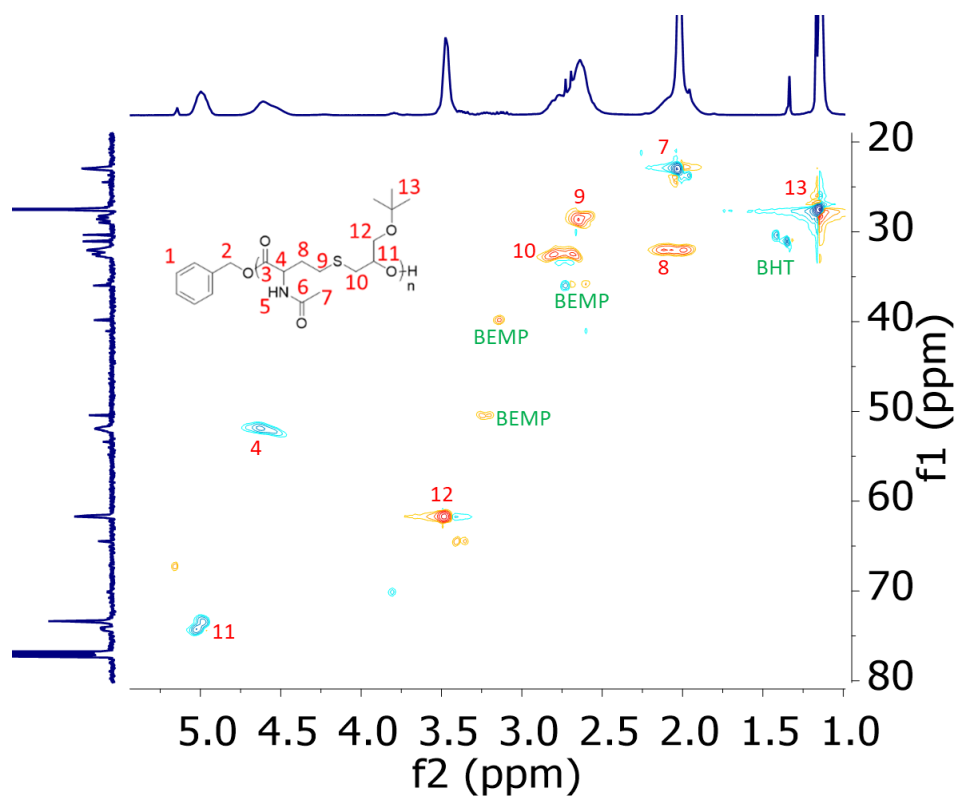


Figure A4: Spectre RMN HSQC de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (Tableau 1, expérience 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

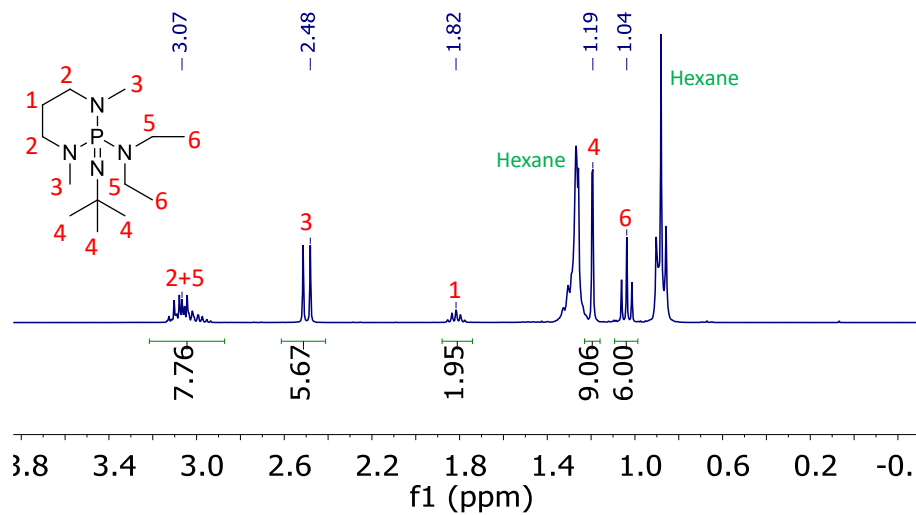


Figure A5 : Analyse RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C de la solution de BEMP (1 mol/L) dans l'hexane

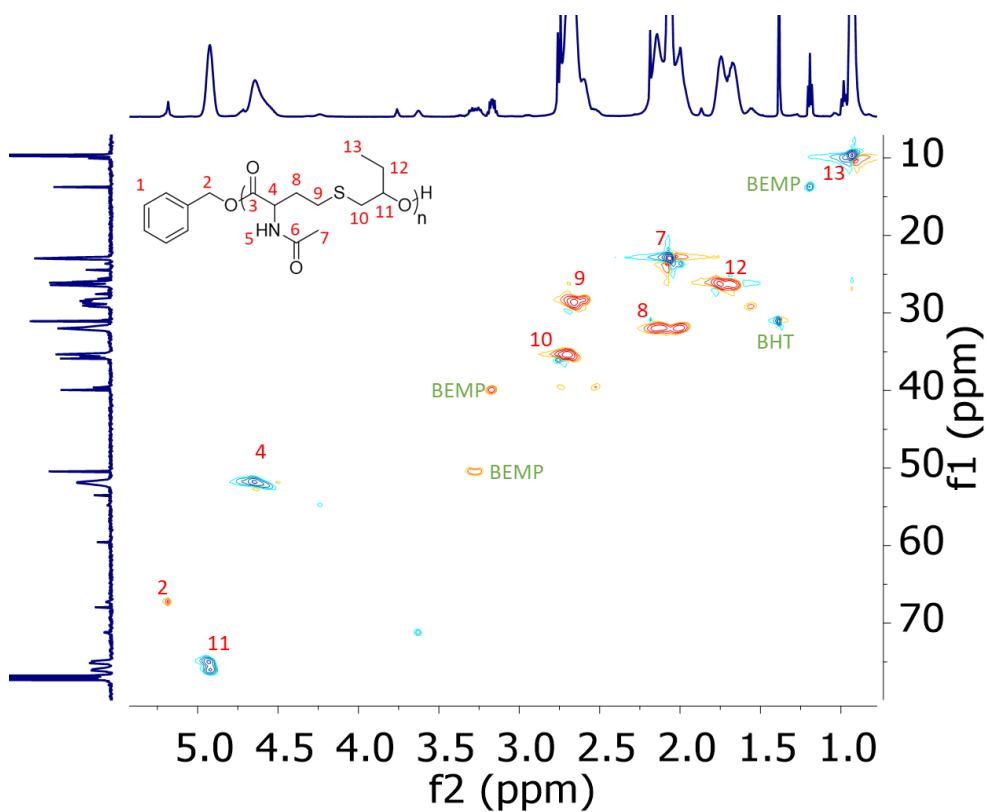


Figure A6 : Spectre RMN HSQC de poly(NHTL-*alt*-BO) (expérience 2.1.12) dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C.

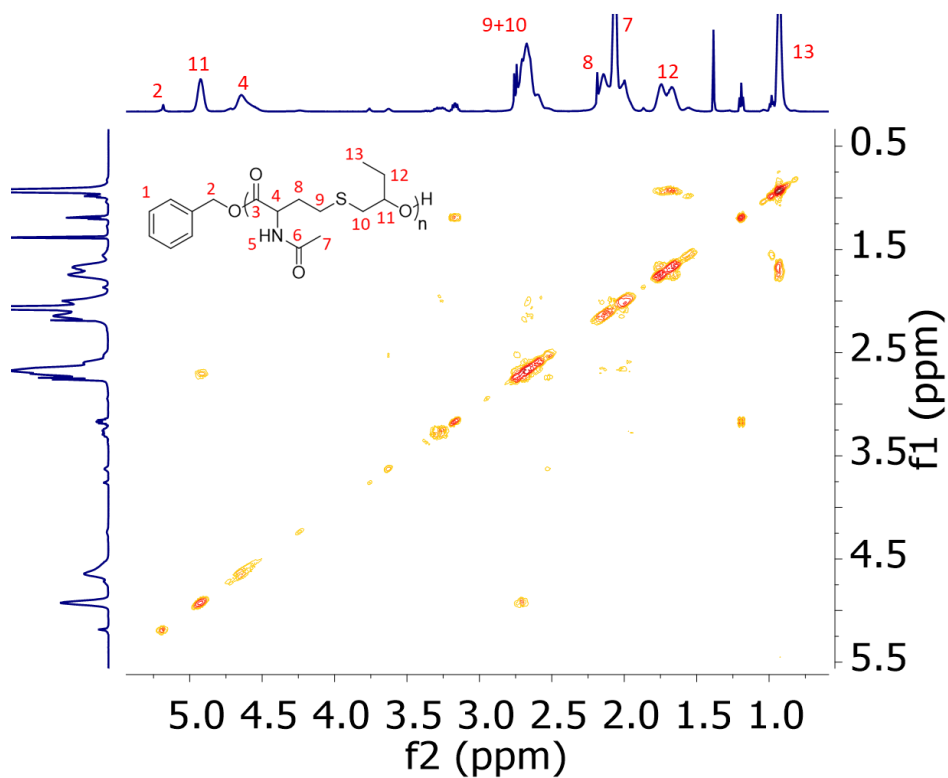


Figure A7: Spectre RMN COSY de poly(NHTL-*alt*-BO) (expérience 2.1.12) dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C.

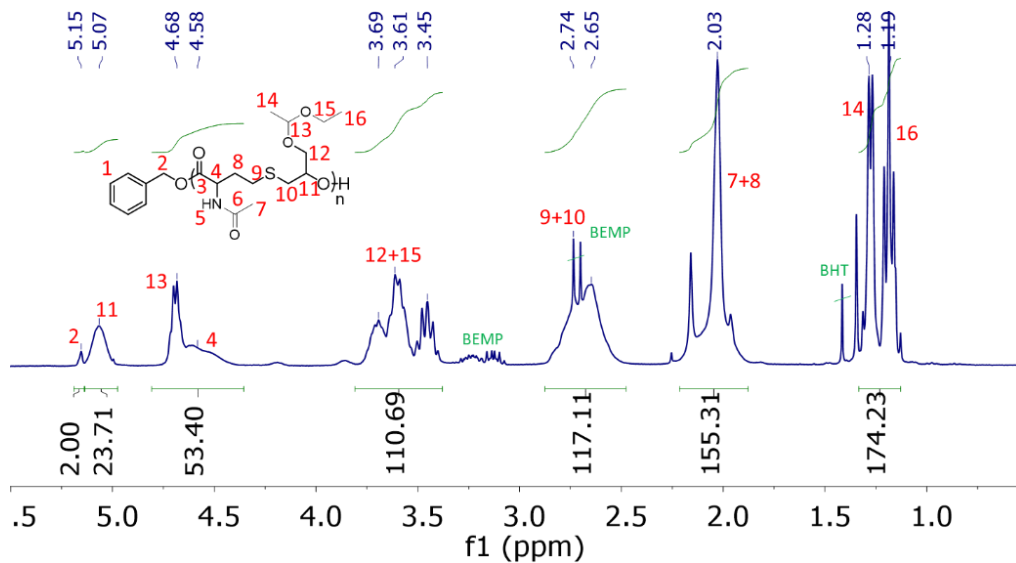


Figure A8: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-EEGE) (expérience 2.1.14) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

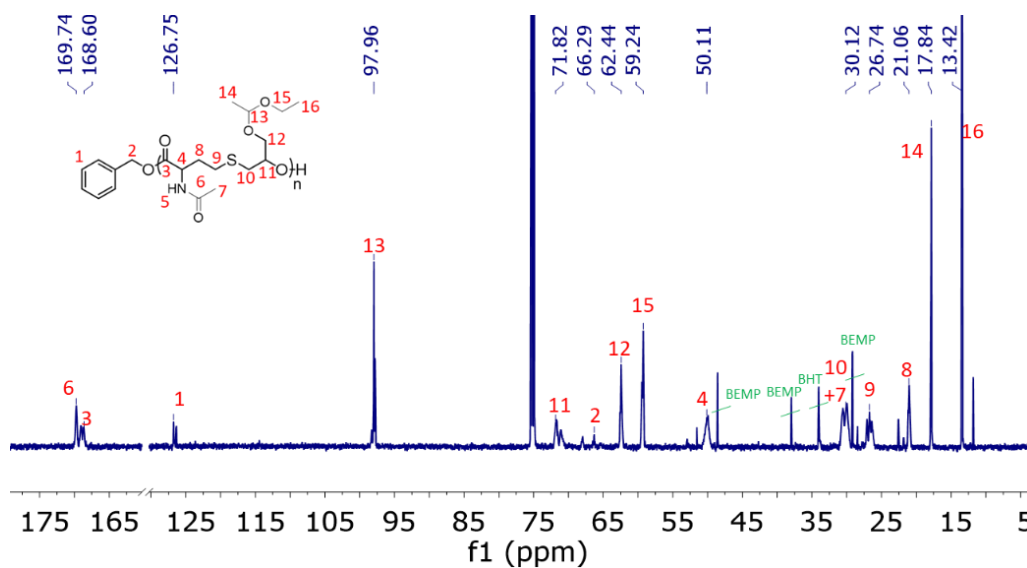


Figure A9: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de poly(NHTL-*alt*-EEGE) (expérience 2.1.14) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

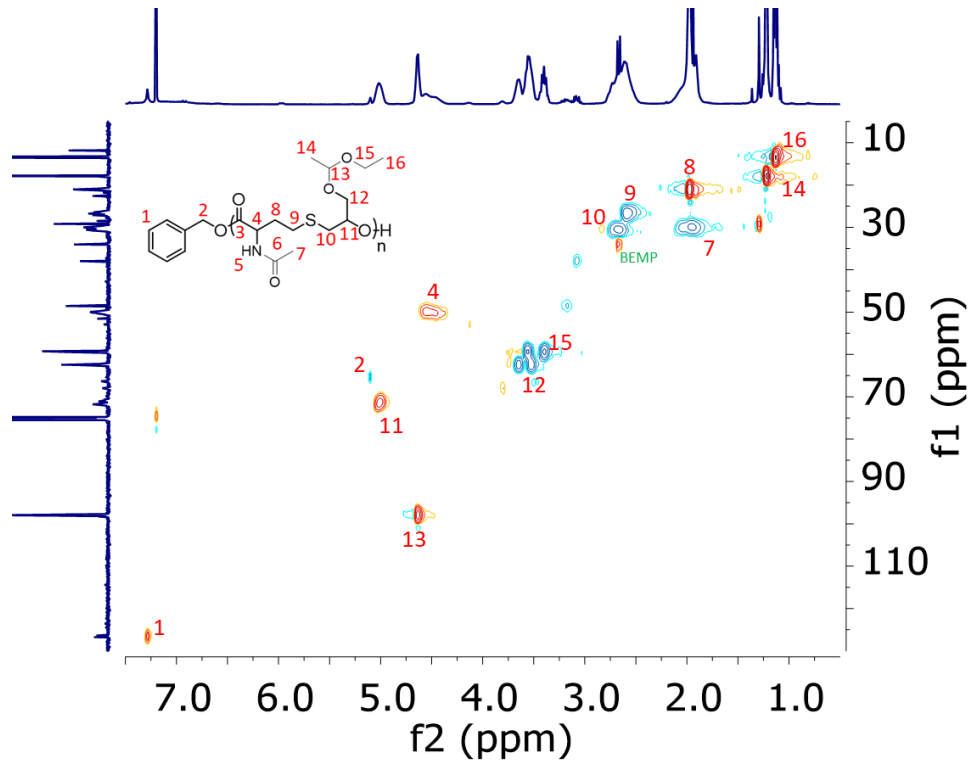


Figure A10 : Spectre RMN HSQC de poly(NHTL-*alt*-EEGE) (expérience 2.1.14) dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C.





## Chapitre II. Dégradation et repolymérisation des poly(ester-*alt*-thioéther)s

### II. A. Introduction

#### II. A. 1. Recyclage des poly(ester)s et méthodes de dégradation

En 2019, plus de 450 millions de tonnes de plastique ont été produites et il est estimé que ce volume continuera à augmenter pour atteindre une production annuelle de 500 millions de tonnes de plastique d'ici 2030, selon le modèle utilisé (Figure 1).<sup>1-3</sup> L'un des principaux défis auxquels est confrontée la science des polymères est la question de l'approvisionnement et du remplacement des ressources pétrolières par des ressources issues de la biomasse en tant que matières premières pour la fabrication de matériaux synthétiques. De plus, il est désormais bien reconnu que les déchets plastiques ont des conséquences dramatiques sur l'environnement et la question de la fin de vie des plastiques devient donc de plus en plus cruciale.<sup>4</sup>

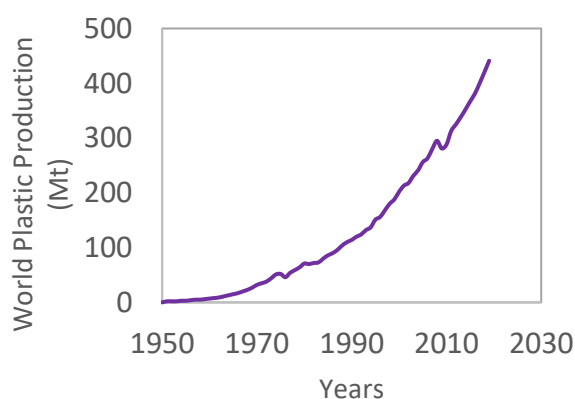
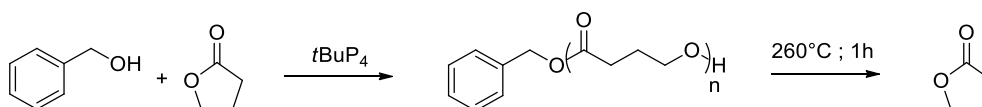


Figure 2.2.1 : Production mondiale de plastique depuis les années 1950<sup>2</sup>

Ces dernières années, de nombreux travaux de recherche ont été réalisés pour la synthèse de polymères biodégradables.<sup>5,6</sup> Cependant, leur dégradation dans les décharges ou directement dans les écosystèmes entraîne une perte de matériaux potentiellement récupérables et n'est donc pas la stratégie la plus intéressante d'un point de vue économique. De plus, l'accumulation des produits de dégradation dans l'environnement provoque à terme des conséquences néfastes. Trois méthodes sont parallèlement utilisées pour traiter les déchets plastiques : la mise en décharge, l'incinération/la récupération d'énergie et le recyclage. Pour des raisons évidentes et pour éviter la pollution des écosystèmes, les réglementations publiques souhaitent réduire voire interdire la mise en décharge des plastiques dans de nombreux pays de l'OCDE. La valorisation énergétique est actuellement le principal débouché des déchets plastiques et la méthode la plus utilisée. Par exemple, dans l'union européenne (UE), 42 % des déchets plastiques sont utilisés pour la récupération d'énergie, 23 % sont mis en décharge et 35 % sont

recyclés, contre seulement 9 % environ qui sont destinés à être recyclés dans le monde entier.<sup>1-6</sup> Néanmoins, l'incinération génère une pollution atmosphérique lorsque le processus est mal contrôlé et produit ce que l'on appelle des déchets ultimes, toxiques.<sup>7</sup> Par ailleurs, le recyclage physique (mécanique) des polymères est fortement encouragé et commence à être développé industriellement (notamment pour le poly(éthylène téréphtalate)). Cependant, les matériaux recyclés souffrent de plusieurs inconvénients, tels que la perte inévitable des propriétés mécaniques en raison de la dégradation partielle des chaînes de polymères et de la contamination par l'accumulation d'additifs.<sup>8-13</sup> Compte tenu des difficultés de recyclage des polymères actuellement en circulation, une voie alternative est explorée : remplacer l'utilisation des polymères "classiques" à base de pétrole avec des polymères issus de la biomasse et conçus dès l'origine pour être recyclés.<sup>14,15</sup> Un nombre croissant d'études s'intéresse au développement de plastiques chimiquement recyclables qui permettraient de s'orienter vers une économie circulaire vertueuse. Deux stratégies principales ont été développées : La « reconversion » et les procédés de dépolymérisation. La « reconversion » consiste à décomposer les chaînes de polymères par ajustement du pH ou en présence d'un réactif chimique afin de les convertir en nouvelles molécules qui seront utilisées pour synthétiser d'autres molécules d'intérêt à haute valeur ajoutée ou de nouveaux matériaux vierges.<sup>8,14,15</sup> Par exemple, la glycolyse du PET par l'éthylène glycol en excès en présence d'un catalyseur organique génère un nouveau monomère diol qui peut être utilisé par la suite dans des réactions de polycondensation.<sup>16</sup> Les processus de dépolymérisation se caractérisent par des cycles de polymérisation-dépolymérisation qui régénèrent le monomère pur d'origine et permet ainsi de re-synthétiser le polymère avec ses propriétés d'origine. Les polyesters aliphatiques, tels que le poly(lactide) (PLA), le poly(caprolactone) (PCL) ou les poly(hydroxyalcanoate)s (PHA) sont devenus très populaires dans le domaine des plastiques recyclables par voie chimique : des méthodes de synthèse efficaces ont été mises au point et des études de dégradation-recyclage ont été réalisées.<sup>15,17,18</sup> En particulier, des résultats prometteurs ont été obtenus pour le cycle de polymérisation-dépolymérisation du PLA-acide lactique.<sup>19-21</sup> Le poly( $\gamma$ -butyrolactone) (P $\gamma$ BL) est un autre polymère biosourcé très prometteur qui se dépolymérise en  $\gamma$ -butyrolactone en chauffant simplement le matériau en masse à 260-300°C pendant une heure ou à température ambiante en présence de catalyseurs métalliques (Schéma 1).<sup>22,23</sup>

Schéma 2.2.1: Polymérisation et de dépolymérisation du poly( $\gamma$ -butylolactone)<sup>22</sup>

Au-delà des polyesters aliphatiques classiques, la synthèse et la dépolymérisation de nouveaux poly(ester)s fonctionnels présente un grand intérêt dans ce domaine. Par exemple, l'introduction d'atomes de soufre dans le squelette du polymère permet d'introduire des propriétés supplémentaires dans les matériaux polymères. Par exemple, les poly(thioester)s sont des analogues soufrés des

poly(ester)s aliphatiques, qui peuvent être synthétisés par AROP des thiolactones.<sup>24,25</sup> Il est intéressant de noter que les groupes thioesters sont plus électrophiles que les groupes esters et donc plus sensibles aux attaques nucléophiles et à la dégradation.<sup>26</sup> Par exemple, l'homopolymère résultant de la polymérisation par ouverture de cycle de la  $\gamma$ -thiolactone dérivée de la 4-hydroxyproline est entièrement dépolymérisable en son monomère d'origine en présence de DBU dans des conditions douces.<sup>27</sup> De même, le poly(thioester) résultant de la polymérisation par ouverture de cycle de [221] BTL bicycliques pontés peut être dépolymérisé en masse ou en solution en présence d'un catalyseur au lanthane ou d'un catalyseur organique (IMES) à température ambiante (Schéma 2).<sup>28</sup>

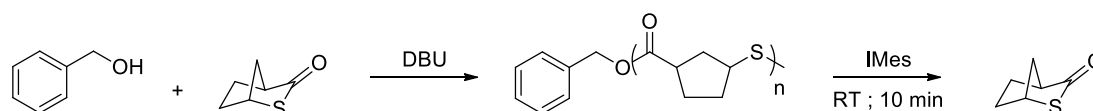


Schéma 2.2.2 : Polymérisation et de dépolymérisation du poly(bicyclique [2.2.1] butyrolactone)<sup>28</sup>

### II. A. 2. Système de dépolymérisation et de repolymérisation des poly(ester-alt-thioéther)s

Les copolymères alternés de thiolactones et d'époxydes -dont la synthèse a été étudiée dans le chapitre précédent- présentent une fonction ester dégradable dans leur unité de répétition qui permet leur dégradation et éventuellement leur recyclage. Nous avons donc souhaité réaliser l'étude d'un système de dépolymérisation – repolymérisation en réalisant la méthanolyse de ces poly(ester)s puis en réalisant la repolymérisation par polycondensation du produit de cette dégradation (Schéma 3). La dépolymérisation par méthanolyse des poly(ester-alt-thioéther)s ne permet pas de récupérer les monomères initiaux mais l'unité de répétition estérifiée, issue de la copolymérisation alternée des thiolactones et des époxydes. Ce produit de dégradation est un monomère  $\alpha$ -méthyle ester- $\omega$ -hydroxyle qui peut être utilisé en tant que monomère AB pour une polycondensation par transestérification et ainsi permettre le recyclage du polymère initial.

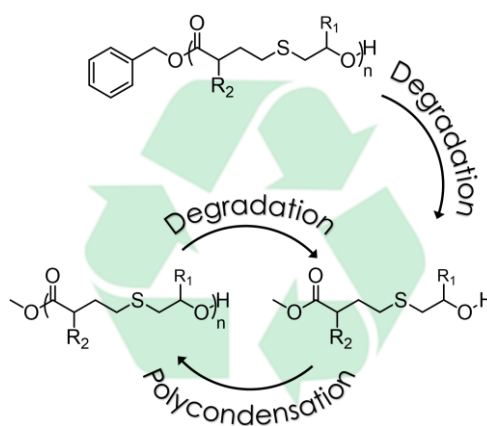


Schéma 2.2.3 : Système de dégradation et de repolymérisation des poly(ester-alt-thioéther)s

Deux structures de copolymères alternées ont été choisies : le poly(NHTL-*alt*-BO) et le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) car l'un présente un groupement latéral aliphatique simple et l'autre un groupe plus encombré *tert*-butyl éther, qui permettra de comparer l'influence des groupes latéraux des époxydes. De nombreux lots de polymères ont dû être synthétisés afin de réaliser l'étude de la dégradation puis de la repolymérisation. L'étude de la méthanolyse en elle-même a été réalisée sur les deux structures choisies pour la repolymérisation mais également sur les structures poly(NHTL-*alt*-EEGE) et poly(NHTL-*alt*-EGE) déjà synthétisé dans le chapitre précédent et dont les structures sont présentées schéma 4. La méthanolyse a été réalisée en milieu organique et l'influence de la concentration et de la structure du polymère a pu être évaluée. Ensuite, le produit de dégradation a été isolé et complètement caractérisé. Enfin, la repolymérisation des monomères AB, NHTL-BO et NHTL-*t*BuGE, a été étudiée en utilisant deux catalyseurs différents à savoir l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) et le butanolate de titane (Ti(OBu)<sub>4</sub>). Les structures repolymérisées ont été caractérisées par SEC, RMN, MALDI-TOF, TGA et DSC et les analyses ont été comparées avec celles des poly(ester-*alt*-thioéther)s obtenus par AROP.

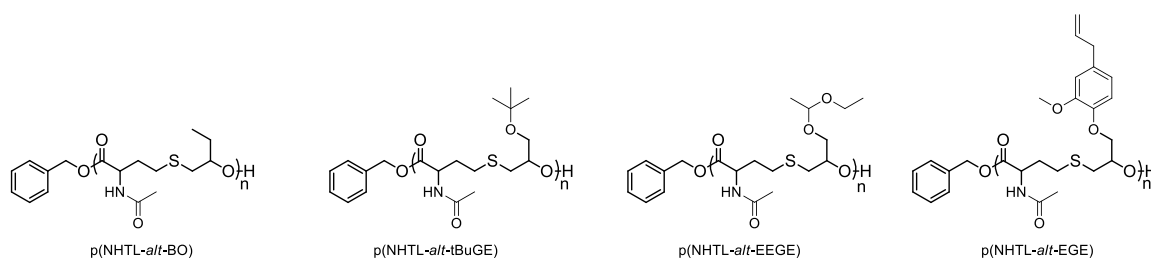


Schéma 2.2.4 : Structures des poly(ester-*alt*-thioéther) synthétisés par la copolymérisation anionique alternée par ouverture de cycle de la NHTL avec le BO, le *t*BuGE, l'EEGE et l'EGE respectivement, de gauche à droite.

## II. B. Synthèses en grande quantité de poly(ester-*alt*-thioéther)s

Afin de réaliser l'étude de la dégradation puis de la repolymérisation de poly(ester-*alt*-thioéther)s, de nombreux lots de polymères ont dû être synthétisés et à l'échelle de plusieurs grammes afin d'obtenir la quantité de matière nécessaire. En effet, les réacteurs de polycondensation nécessitent minimum 2 g de monomère pour que l'agitation soit efficacement réalisée. Des copolymérisations alternées par polymérisation anionique par ouverture de cycle de *N*-acétyl homocystéine thiolactone avec l'oxyde de butylène ou le *tert*-butyl glycidyl éther ont donc été réalisées dans les conditions identiques à celles de l'expérience 2.1.8 du chapitre précédent en visant des quantités de polymères de 4 g. Les conditions de ces synthèses et les caractéristiques moléculaires principales de tous les polymères utilisés pour cette étude ont été résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 1:** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des polymères obtenus par copolymérisation de NHTL avec divers époxydes dans le THF ( $[M] = 1,8 \text{ mol/L}$ ) à  $50^\circ\text{C}$  en utilisant l'alcool benzylique et la base BEMP comme système d'amorçage avec un rapport  $[\text{OH}] : [\text{BEMP}] : [\text{NHTL}] : [\text{Epoxyde}]$  égal à 1:1:25:25.

Exp	Epoxyde	Temps (h)	C <sub>y</sub> <sup>a</sup> (%)	$M_{n,th}$ (g/mol)	$M_{n,NMR}^b$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$M_{w,SEC}$ (g/mol)	$\bar{D}$
2.2.1	BO	6,5	100	5890	6800	4380	5650	1,30
2.2.2	BO	7	100	5890	7360	4690	6050	1,29
2.2.3	BO	7	100	5890	5890	3820	5230	1,37
2.2.4	BO	7	100	5890	6100	3357	5300	1,58
2.2.5	BO	7	100	5890	8200	2900	3900	1,34
2.2.6	tBuGE	6	100	7360	8200	5200	6920	1,34
2.2.7	tBuGE	6	100	7360	7360	4680	6470	1,38
2.2.8	tBuGE	6	100	7360	7360	4500	5990	1,33
2.1.10**	tBuGE	3	100	7360	6760	3330	8470	2,54
2.1.14**	EEGE	5	95	7350	6190	5200	6600	1,27
2.1.17**	EGE	17	97	8500	7600	4450	7120	1,6

' : Partie 2 – Chapitre 1 – Tableau 1

\*\* Partie 2 – Chapitre 1 – Tableau 2

\* : polymérisation réalisée sans solvant

a : conversion du monomère calculée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel par comparaison de l'intégration du signal du monomère libre avec l'intégration du signal de la chaîne polymère correspondante

b : masse molaire expérimentale déterminée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié par comparaison de l'intégration du signal de l'initiateur avec l'intégration du signal de la chaîne polymère.

## II. C. Dégradations des poly(ester-*alt*-thioéther)s

### II. C. 1. Etude de la méthanolyse des poly(ester-*alt*-thioéther)s

Les poly(ester-*alt*-thioéther)s présentés précédemment ont été utilisés comme structures modèles pour les études de dégradation chimique par méthanolyse. Les réactions de dégradation par transestérification ou hydrolyse sont largement étudiées pour le recyclage chimique des polyesters en unités repolymérisables. Ici, la méthanolyse des poly(ester-*alt*-thioéther)s ne régénère pas les monomères initiaux mais produit de nouvelles unités polymérisables, à savoir l'unité de répétition résultant de la polymérisation par ouverture de cycle des époxydes et des thiolactones. Les méthanolyses ont été réalisées à différentes concentrations de HCl ou de NaOH dans un mélange 50/50 en volume de THF et de méthanol, permettant une solubilisation aisée des polymères (Tableau 2). Toutes les expériences ont été réalisées pendant une nuit (16 h) à température ambiante et à une concentration de polymère de 50 mg/mL. Des analyses SEC ont été réalisées dans le THF sur les polymères initiaux et sur les produits bruts juste après dégradation (Figure 2). Les taux de dépolymérisation des chaînes de poly(ester-*alt*-thioéther) ont été calculés selon la formule donnée dans le tableau 2.

**Tableau 2 :** Conditions expérimentales de dégradation des poly(ester-*alt*-thioéther) dans des conditions acides ou basiques. Le taux de dégradation est égal à la différence entre le nombre de liaisons ester avant et après 16 h de

dégradation, par rapport au nombre de liaisons ester avant la dégradation ( $\text{Dégradation} = 1 - N_{\text{ester}}(t)/N_{\text{ester}}(0)$ ). Le détail du calcul est donné dans les annexes (Equation 1).

Polymère	Nature Acide/Base	Concentration Acide/Base (mol/L)	$M_{n,SEC}(0)$ Avant dépolymérisation (g/mol)	$M_{n,SEC}(t)$ Après dépolymérisation (g/mol)	Taux de Dégradation
Poly(NHTL- <i>alt</i> -BO)	HCl	$10^{-4}$	2900	2550	1,6%
		$10^{-3}$		2300	3,0%
		$10^{-2}$		2250	3,3%
		$10^{-1}$		1950	5,6%
	NaOH	$10^{-4}$		2250	3,3%
		$10^{-3}$		400	72,1%
		$10^{-2}$		300	100,0%
		$10^{-1}$		300	100,0%
Poly(NHTL- <i>alt</i> -tBuGE)	HCl	$10^{-4}$	5400	5400	0,0%
		$10^{-3}$		5300	0,1%
		$10^{-2}$		4800	0,9%
		$10^{-1}$		380	100,0%
	NaOH	$10^{-4}$		5180	0,3%
		$10^{-3}$		1885	14,1%
		$10^{-2}$		380	100,0%
		$10^{-1}$		380	100,0%
Poly(NHTL- <i>alt</i> -EEGE)	HCl	$10^{-4}$	5200	5200	0,0%
		$10^{-3}$		5200	0,0%
		$10^{-2}$		205	100,0%
		$10^{-1}$		205	100,0%
	NaOH	$10^{-4}$		5200	0,0%
		$10^{-3}$		3640	3,5%
		$10^{-2}$		390	100,0%
		$10^{-1}$		390	100,0%
Poly(NHTL- <i>alt</i> -EGE)	HCl	$10^{-4}$	4450	4400	0,1%
		$10^{-3}$		4450	0,0%
		$10^{-2}$		4400	0,1%
		$10^{-1}$		460	100,0%
	NaOH	$10^{-4}$		3290	4,1%
		$10^{-3}$		3070	5,2%
		$10^{-2}$		460	100,0%
		$10^{-1}$		460	100,0%

Comme attendu, le taux de dégradation final dépend des concentrations de base ou d'acide : plus la concentration est élevée, plus la dégradation est efficace. D'une manière générale, la méthanolyse est

plus efficace en milieu basique et se produit dans des conditions plus douces. Ce résultat est en accord avec des résultats similaires déjà rapportés dans la littérature pour les poly(carbonate)s et les poly(ester)s.<sup>29</sup> Quel que soit le copolymère, une dégradation complète des chaînes de polymère est observée après une nuit pour  $[\text{NaOH}] \geq 10^{-2}$  mol/L. De plus, la dégradation est rapide par rapport aux centaines d'heures en solutions aqueuses acides ou basiques très concentrées ( $C = 10^{-1}$  mol/L),<sup>30</sup> et de même ordre de grandeur que les dégradations en solvants organiques en présence de base organique nécessaires à la dégradation complète du poly( $\epsilon$ -caprolactone).<sup>31</sup> Il est intéressant de noter que même pour des concentrations de NaOH aussi faibles que  $10^{-3}$  ou  $10^{-4}$  mol/L, une diminution significative du  $M_n$  peut être observée en une nuit (16 heures). La structure de l'unité monomère époxyde a peu d'influence sur l'efficacité de la dégradation dans des conditions basiques. L'influence du substitut latéral de l'époxyde est plus visible lors de la dégradation dans des conditions acides. Les copolymères aux groupes latéraux hydrophobes présentent une résistance supérieure à la méthanolyse acide. Le poly(NHTL-*alt*-EEGE) est plus sensible à la dégradation en condition acides: une dépolymérisation complète est observée après seulement 16 heures à une concentration de  $[\text{HCl}] = 10^{-2}$  mol/L alors que dans des conditions similaires, les autres structures ne sont que légèrement dégradées. Ce résultat s'explique par l'hydrolyse de l'acétal du groupe latérale et la génération de l'unité glycidol hydrophile qui augmente la solubilité et donc l'efficacité de la dégradation de la chaîne. La déprotection des groupes acétals est confirmée par les résultats de la SEC : le produit obtenu après dégradation en condition acide a une masse molaire plus faible que celui résultant de la dépolymérisation en condition basique (Figure 6). Les copolymères les plus hydrophobes sont très résistants à la dégradation en condition acide : le poly(NHTL-*alt*-EGE) a nécessité  $[\text{HCl}] = 10^{-1}$  mol/L pour une dégradation complète en 16 heures alors qu'une dégradation de seulement 5,6% a été observée à la même concentration de HCl pour le poly(NHTL-*alt*-BO) pour le même temps.

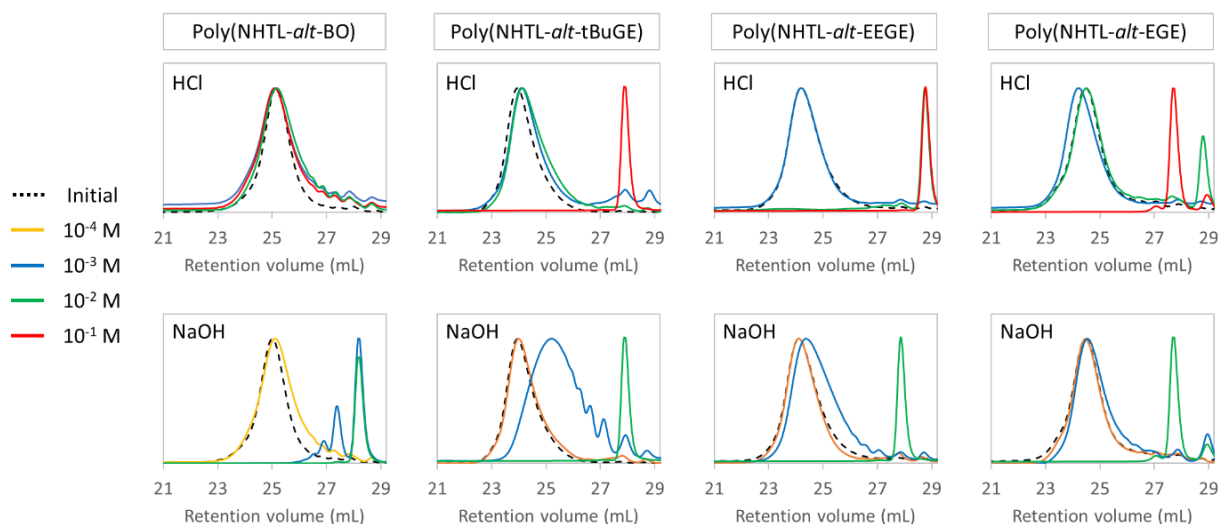


Figure 2.2.2 : Analyses SEC de la dégradation des copolymères alternés par méthanolyse acide et basique en présence de différentes concentrations de NaOH et de HCl pendant 16 heures.

### II. C. 2. Caractérisations des produits de dégradation

Le poly(NHTL-*alt*-BO), dérivé d'un époxyde alkyle, et le poly(NHTL-*alt*-tBuGE), dérivé d'un glycidyl éther, ont été sélectionnés pour le reste de l'étude comme structures modèles. Un des poly(ester)s porte une chaîne latérale aliphatique simple et l'autre un groupe *tert*-butyle éther plus encombré. La dégradation complète des polymères a été réalisée pendant une nuit dans des conditions basiques à  $[\text{NaOH}] = 10^{-1} \text{ mol/L}$  pour les expériences 3 et 8 du tableau 1 (Figure 3).

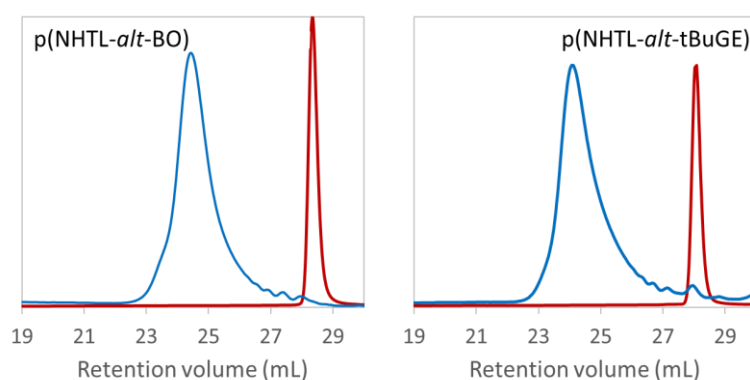


Figure 2.2.3 : Analyses SEC du produit brut du poly(NHTL-*alt*-BO) (exp 2.1.3, tableau 1 à gauche) et du poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (exp 2.1.8, tableau 1 à droite) avant et après dégradation par méthanolyse basique en présence de  $10^{-1} \text{ mol/L}$  de NaOH.

Les produits obtenus après dégradation ont été purifiés par chromatographie flash sur colonne de silice. Un rendement de 75 % est par exemple obtenu pour la dégradation du polymère 2.1.8. Les produits de dégradations ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et spectrométrie de masse haute résolution



HRMS-ESI. Pour les deux produits de dégradation du copolymère, les masses molaires obtenues par HRMS-ESI sont compatibles avec les unités de répétitions  $\alpha$ -ester méthylique- $\omega$ -hydroxyle (Figure 4).

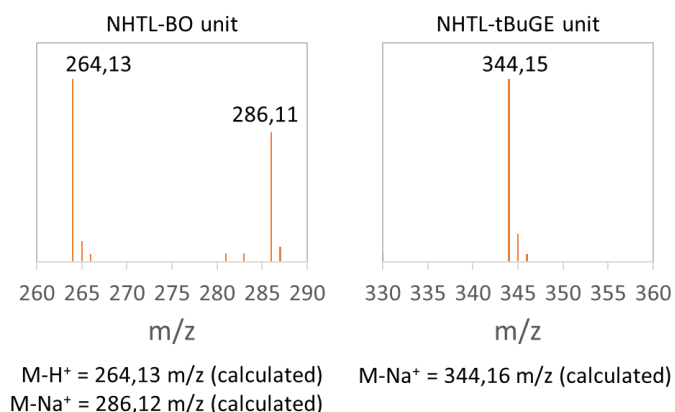


Figure 2.2.4 : Analyses HRMS-ESI de l'unité NHTL-BO (expérience 2.2.3, tableau 1 dégradé à gauche) et de l'unité NHTL-tBuGE (exp 2.2.8, tableau 1 dégradé à droite).

De plus, tous les signaux RMN  $^1H$  et  $^{13}C$  ont été attribués aux structures attendues (Figures 5 et A1-4). La présence à 3,76 ppm (Figure 5) et 3,73 ppm (Figure A3) de signaux correspondant à des esters méthyliques confirme le mécanisme de dépolymérisation par transestérification. Aucun signal n'a pu être attribué aux acides carboxyliques, alors que le proton de celui-ci devrait être visible autour de 10 ppm sur un spectre RMN  $^1H$  (Figure A1). Il convient de souligner que les groupes amide et thioéther sont stables dans les conditions de dépolymérisation. En particulier, aucune oxydation du thioéther n'a pu être détectée. Seuls les groupes esters des macromolécules ont été affectés par la méthanolyse catalysée par le pH.

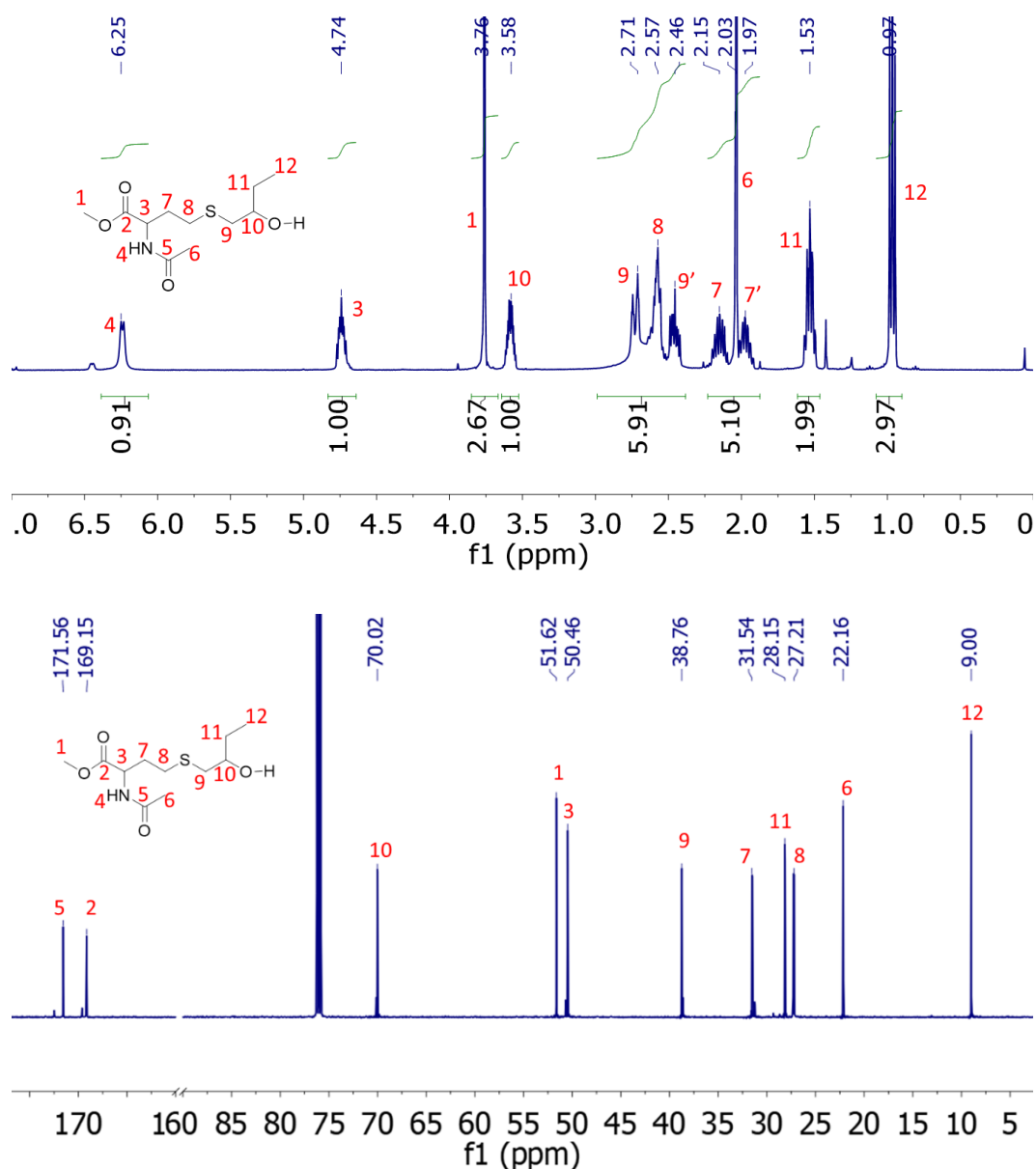


Figure 2.2.5 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  (en haut) et  $^{13}\text{C}$  (en bas) du poly(NHTL-*alt*-BO) dégradé (exp 3, tableau 1) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

## II. D. Repolymérisation des poly(ester-*alt*-thioéther)s

### II. D. 1. Polycondensation des monomères AB fonctionnels

Après purification et séchage, les motifs de répétition  $\alpha$ -ester méthylique- $\omega$ -hydroxyle ont été utilisés comme monomère AB dans des polymérisations par étapes selon les conditions résumées dans le tableau 3. Ces repolymérisations ont été effectuées dans un réacteur en verre à l'échelle du gramme, équipé d'une agitation mécanique et connecté à une pompe à palette permettant d'appliquer un vide dynamique (Figure A5). L'acide *p*-toluène sulfonique (APTS) et le butanolate de titane IV ( $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ ) ont été utilisés comme catalyseurs. Ils sont tous deux fréquemment employés dans des systèmes de polymérisations par étapes.<sup>16,32–35</sup> Des analyses thermogravimétriques (TGA) préliminaires ont été effectuées sur les deux

monomères AB afin de déterminer la température maximale de polymérisation (Figure A6). Aucune dégradation n'est observée pour des températures inférieures à 200°C. Par conséquent, une température maximale de 160°C a été fixée pour la polycondensation afin d'éviter toute dégradation des monomères au cours du temps.

**Tableau 3 :** Conditions expérimentales et caractéristiques moléculaires des expériences de polycondensation. Entre 2 g et 3 g de monomères AB ont été utilisés en fonction du rendement des étapes précédentes et le catalyseur a été ajouté à hauteur de 1 % en masse.

Exp	Type de structure (Précurseur)	Catalyseur	Pression	T (°C)	Temps (jours)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$M_{w,SEC}$ (g/mol)	$\bar{D}$
2.2.9	NHTL-BO (2.2.1)	APTS	Atm	120-160	5	560	740	1,34
2.2.10	NHTL-BO (2.2.2)	APTS	Vide dynamique	150	7	640	1100	1,73
2.2.11	NHTL-BO (2.2.3)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	5	2440	12500	5,1
2.2.12	NHTL-BO (2.2.4)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	5	3560	9340	2,62
2.2.13*	NHTL-BO (2.2.5)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	3	1850	5130	2,8
2.2.14 <sup>c</sup>	NHTL-BO (2.2.13)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	5	2350	6830	2,9
2.2.15	NHTL- <i>t</i> BuGE (2.2.6)	APTS	Atm	160	5	-	-	-
2.2.16	NHTL- <i>t</i> BuGE (2.2.7)	APTS	Vide dynamique	150	5	640	1060	1,7
2.2.17	NHTL- <i>t</i> BuGE (2.1.10)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	6	2780	6900	2,5
2.2.18	NHTL- <i>t</i> BuGE (2.2.8)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	5	4370	18300	4,2
2.2.19 <sup>c</sup>	NHTL- <i>t</i> BuGE (2.2.18)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	Vide dynamique	150	5	1500	5950	3,3

\* Polymérisation sans purification du monomère

<sup>c</sup>: Second cycle de dépolymérisation-repolymérisation

Dans un premier temps, la polymérisation du monomère NHTL-BO a été étudiée. Une première réaction de polymérisation a été réalisée en utilisant l'APTS comme catalyseur sous pression atmosphérique (Expérience 2.2.9, tableau 3). La température a été progressivement augmentée de 120°C à 160°C pendant cinq jours. Une polymérisation très limitée a été observée au cours du temps et des masses molaires très faibles correspondant à des dimères ont été obtenues (Figure 6). L'expérience 2.2.10 a été réalisée sous vide dynamique et une étape de prépolymérisation de 24 h à 150°C sans présence de catalyseur a été réalisée, afin d'éliminer les traces d'eau ou de solvant restantes et de permettre les premières réactions de transestérification avec une élimination efficace du coproduit MeOH. Les masses molaires n'ont été que faiblement améliorées par cette méthode mais l'étape de prépolymérisation est alors effectuée pour toutes les autres expériences. La trace SEC montre une conversion très limitée et une masse molaire très faible (Figure 6). Une  $M_n$  plus élevée a été obtenue lorsque l'APTS a été remplacé par le butanolate de titane IV (Ti(OBu)<sub>4</sub>) comme catalyseur (Tableau 3, expériences 2.2.11 et 12) (Figure 6). La dispersité des polymères obtenus par polycondensation est plus élevée que celle des copolymères obtenus par AROP. Malgré la présence de macromolécules de faibles

masses molaires (monomères, dimères, trimères...), la masse molaire moyenne en masse  $M_w$  de l'expérience 2.2.11 est significativement plus élevée que celles obtenues précédemment par AROP (Expérience 2.2.3, Tableau 1).

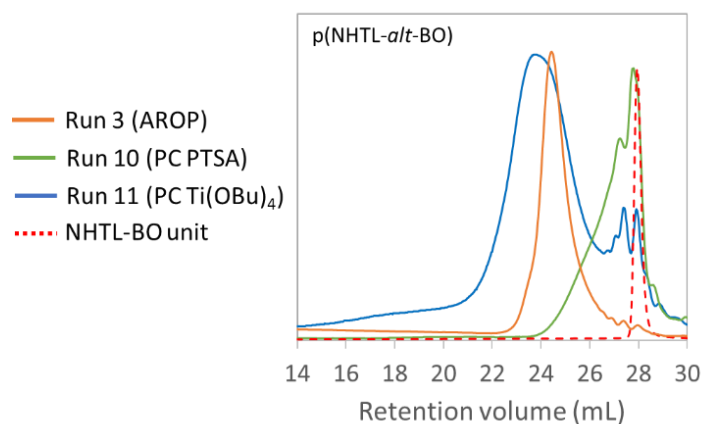
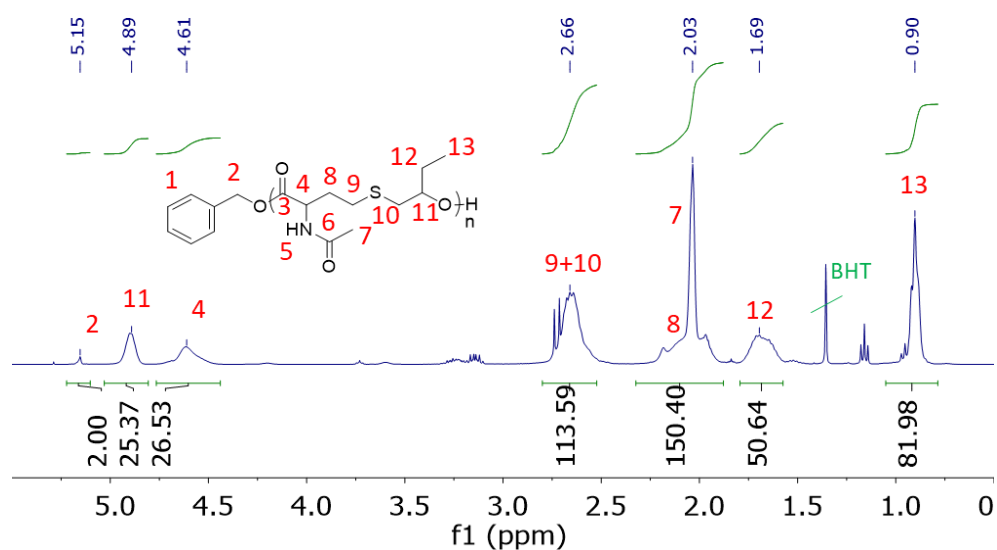


Figure 2.2.6 : Analyses SEC dans le THF à 40°C de poly(NHTL-*alt*-BO) synthétisés par AROP (exp 2.2.3, tableau 1 en orange), par polycondensation avec l'APTS (exp 2.2.10, tableau 3 en vert) et par polycondensation avec le Ti(OBu)<sub>4</sub> (exp 2.2.11, tableau 3 en bleu).

A l'exception des signaux correspondant aux fins de chaîne, les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C du polymère de l'expérience 2.2.11 sont identiques aux signaux du spectre RMN du poly(NHTL-*alt*-BO) synthétisé par AROP, confirmant des structures identiques. Tous les signaux peuvent être attribués à la structure attendue du copolymère alternée thiolactone-époxyde (Figure 7). Les groupes amides et thioéthers sont restés stables pendant la polycondensation. Le spectre RMN <sup>13</sup>C a également confirmé la structure attendue (Figure A7).



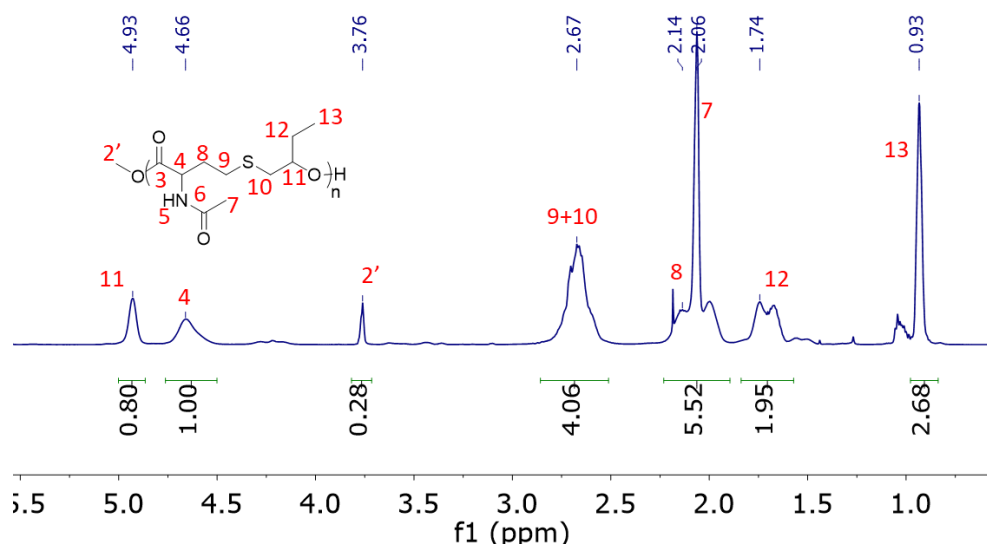


Figure 2.2.7 : Analyses RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  du poly(NHTL-*alt*-BO) synthétisé par AROP (exp 3, tableau 1, en haut) et par polycondensation (exp 11, tableau 3, en bas).

Comme observé précédemment pour les analyses MALDI-TOF, la désorption du poly(NHTL-*alt*-BO) est difficile (Figure 8). Cinq populations ont été détectées et elles correspondent toutes à des macromolécules constituées de l'unité de répétition NHTL-BO ( $m/z = 231,092$  g/mol). En conclusion, l'ensemble des méthodes de caractérisation confirme la reformation de la structure poly(NHTL-*alt*-BO).

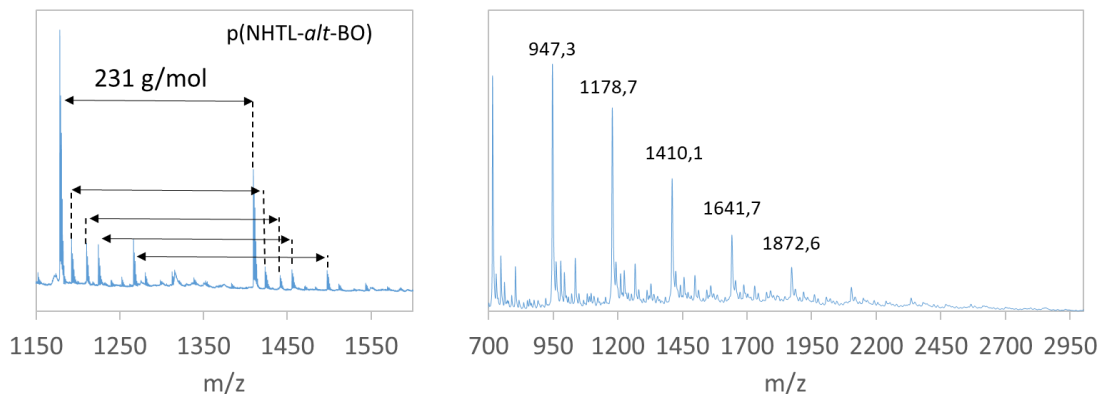


Figure 2.2.8 : Analyses MALDI-TOF du poly(NHTL-*alt*-BO) (exp 2.2.11, tableau 3), mode réflectron à gauche et mode linéaire à droite.

La purification du monomère AB par chromatographie flash nécessite des volumes importants de solvants organiques et ne peut pas être facilement transférée à un processus industriel. Cependant, le résultat de l'expérience 2.2.13 (Tableau 3) démontre que la polymérisation a lieu même si la réaction est effectuée sur l'unité de monomère AB directement après la méthanolyse, sans aucune étape de purification autre qu'un séchage complet. A plus long terme, un procédé plus vert est donc envisageable même si actuellement la  $M_n$  obtenue reste faible ( $M_{n,SEC} = 1850$  g/mol).

La première réaction avec le monomère NHTL-*t*BuGE (expérience 2.2.15, tableau 3) réalisée en présence d’APTS à 160°C sous pression atmosphérique a conduit à la formation d'un solide cassant, insoluble dans tous les solvants organiques testés (THF, MeOH, DMF, DMSO, EtOH, DCM, CHCl<sub>3</sub>). Aucune analyse SEC n'a donc pu être réalisée. Néanmoins, le produit a pu être dissous dans de l'eau deutérée et analysé par RMN. Le spectre RMN <sup>1</sup>H montre la disparition complète du signal correspondant au groupe *tert*-butyle, qui pourrait résulter de la déprotection des groupes hydroxyles, formant un groupe hydroxyle primaire et secondaire sur chaque unité époxyde de l'unité de répétition (Figure 9). De plus, le signal du groupe méthine à 4,17 ppm dans le spectre RMN <sup>1</sup>H suggère une polycondensation préférentielle par les groupes hydroxyles primaires. La présence du deuxième groupe hydroxyle pourrait conduire à la formation de structures hyperbranchées, expliquant la faible solubilité du polymère dans les solvants usuels.

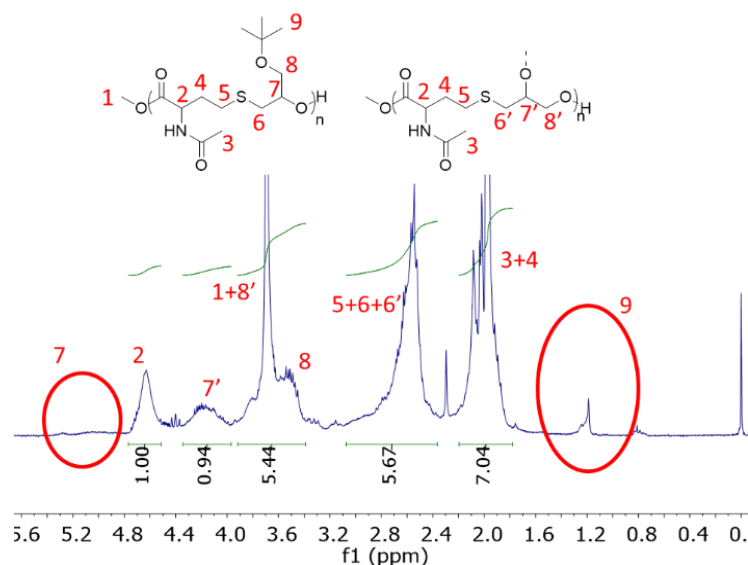


Figure 2.2.9 : Spectre RMN <sup>1</sup>H du poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) synthétisé par polycondensation en présence d’APTS (exp 2.2.15, tableau 3) dans le D<sub>2</sub>O à 25°C avec les attributions hypothétiques de la partie ramifiée.

Lorsque les réactions de polymérisation sont effectuées à 150°C en utilisant le Ti(OBu)<sub>4</sub> comme catalyseur (tableau 3, expériences 2.2.17 et 2.2.18), le groupe *tert*-butyle reste stable et aucune déprotection du groupe hydroxyle n'est observée. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour l'expérience 2.2.18, lorsque la polycondensation est effectuée à 150°C en utilisant le Ti(OBu)<sub>4</sub> comme catalyseur. Une masse molaire moyenne en nombre supérieure à 4000 g/mol a été déterminée par SEC (Figure 10).

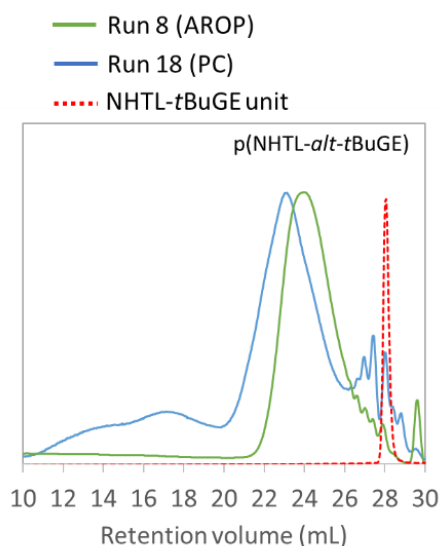


Figure 2.2.10 : Analyses SEC dans le THF à 40°C de p(NHTL-*alt*-tBuGE) synthétisés par AROP (exp 2.2.8, tableau 1 en vert) et polycondensation avec le  $\text{Ti}(\text{OBu})_4$  (run 2.2.18, tableau 3 en bleu).

Un signal correspondant à des masses molaires élevées peut être observé sur le spectre SEC (Figure 10). Ce signal est encore plus visible avec une détection UV à 254 nm (Figure 11). Après un traitement acide de 30 minutes avec une solution  $10^{-1}$  mol/L de HCl dans le THF, ce signal aux hautes masses molaires est fortement réduit alors que le signal du polymère reste intact, suggérant la présence d'agrégats de catalyseurs métalliques.

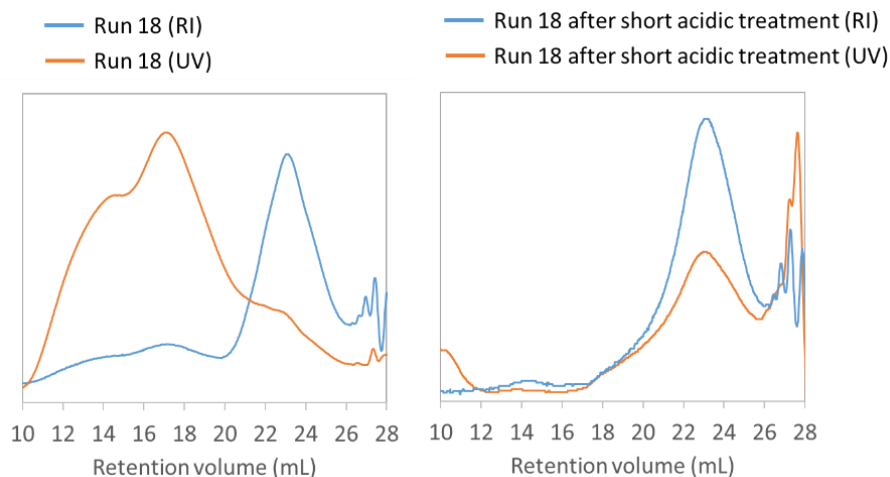


Figure 2.2.11 : Analyses SEC dans le THF à 40°C (signaux RI et UV) de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (exp 2.2.18, tableau 3) avant (à gauche) et après (à droite) un traitement acide (HCl) de 30 minutes à  $10^{-1}$  mol/L.

Tous les signaux du spectre RMN  $^1\text{H}$  peuvent être attribués à la structure poly(NHTL-*alt*-tBuGE) attendue (Figure 12). Le spectre MALDI-TOF est présent dans les annexes à la figure A8. Il est

important de noter que la différence de masse molaire entre deux pics consécutifs d'une même population est toujours égale à la masse molaire exacte de l'unité de répétition NHTL-*t*BuGE d'une structure parfaitement alternée ( $m/z = 289,134$ ). L'attribution correcte de toutes les différentes populations n'a cependant pas été possible.

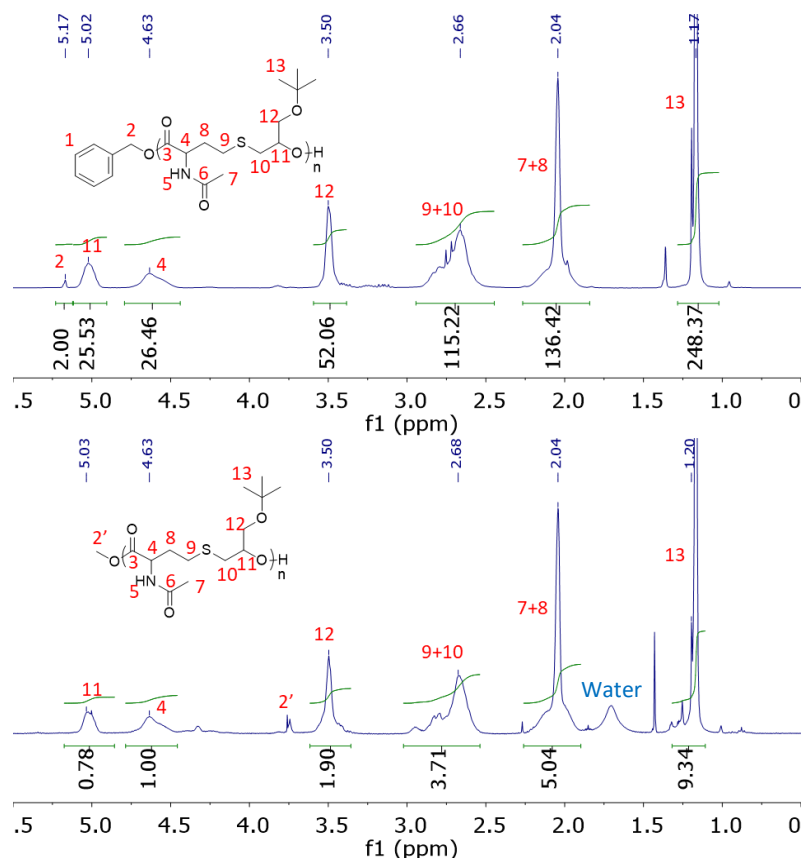


Figure 2.2.12 : Analyses RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) synthétisés par AROP (exp 2.2.8, tableau 1, en haut) et par polycondensation (exp 2.2.18, tableau 3, en bas).

Les structures poly(ester-*alt*-thioéther) obtenues par AROP peuvent être dépolymérisées et ensuite repolymérisées par polycondensation. Enfin, la possibilité de répéter ce protocole et d'effectuer plusieurs cycles a été évaluée. Comme preuve de concept, une seconde expérience de dépolymérisation-repolymérisation a été réalisée sur le poly(NHTL-*alt*-BO) et le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) synthétisés par polycondensation dans les expériences 2.2.12 et 2.2.18 du Tableau 3 respectivement. La repolymérisation du monomère AB purifié obtenu après la méthanolyse basique a été possible. La seconde repolymérisation a été réalisée dans les mêmes conditions que les expériences 2.2.12 ou 2.2.18, c'est-à-dire avec une étape de pré-polymérisation d'un jour, en utilisant 1% en masse de butanolate de titane comme catalyseur et en réalisant la polycondensation pendant quatre jours supplémentaires à  $150^\circ\text{C}$ . Comme le montre l'analyse SEC, la seconde repolymérisation du poly(NHTL-*alt*-BO) a donné des résultats très cohérents et le polymère obtenu par l'expérience 2.2.13 présente une distribution de



masse molaire très similaire à celle du polymère de l'expérience 2.2.12 (Figure 13). En ce qui concerne la structure du poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE), le deuxième cycle a également été possible et un polymère a été obtenu. Cependant, les  $M_n$  et  $M_w$  de la seconde repolymérisation (expérience 2.2.19, tableau 3) sont inférieures à celles obtenues dans les expériences précédentes (expérience 2.2.18, tableau 3) (Figure 13).

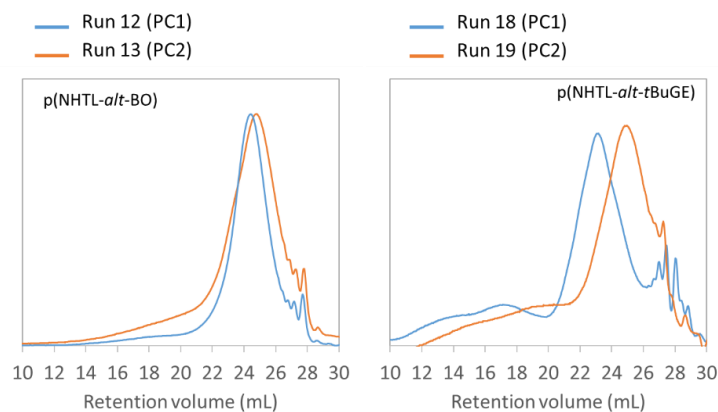


Figure 2.2.13 : Analyses SEC dans le THF à 40°C des poly(NHTL-*alt*-BO) (à gauche) et poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (à droite) obtenus par 1<sup>ère</sup> polycondensation (exp 2.2.12 et 2.2.18 en bleu) et par 2<sup>nd</sup> polycondensation (exp 2.2.13 et 2.2.19 en orange)

Le polymère obtenu par l'expérience 2.2.19 est partiellement soluble dans les solvants organiques, ce qui signifie qu'une certaine ramification peut se produire en raison de la formation de groupes hydroxyles. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre que si le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) est la structure principale du composé, des signaux indésirables indiquent également une déprotection partielle du groupe *tert*-butyle latéral et confirment l'apparition probable d'une ramification (Figure 14).

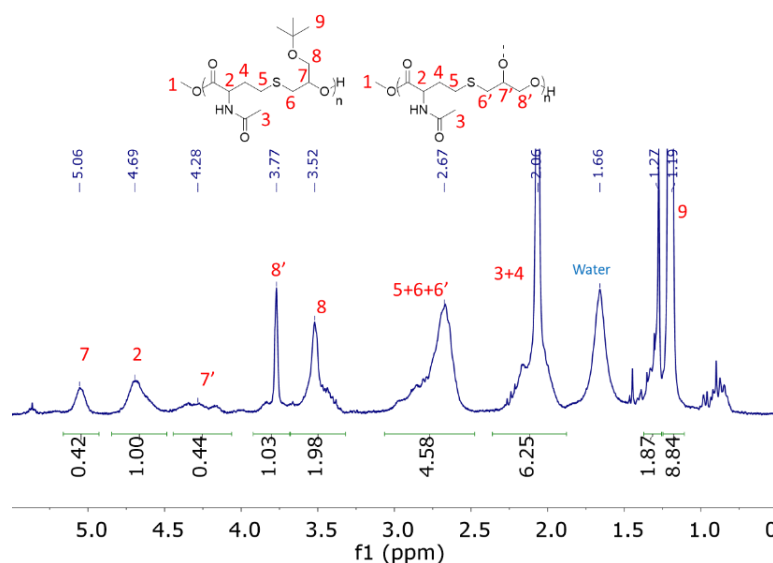


Figure 2.2.14: Spectre RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) synthétisé par une seconde polycondensation en présence de  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$  (exp 2.2.19, tableau 3) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C avec les attributions hypothétiques de la partie ramifiée.

## II. D. 2. Analyses thermiques

Les poly(NHTL-*alt*-BO) et les poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) synthétisés par AROP et par polymérisation par étapes ont été caractérisés par TGA et DSC. Les polymères préparés par les deux méthodes de polymérisation ont des températures de dégradation similaires, c'est-à-dire autour de 270°C et 275°C pour le BO et le *t*BuGE respectivement (Figure 15). Cette température est en accord avec la température de dégradation qui a été observée pour les poly(thioéther)s dans la littérature, suggérant que la liaison carbone-soufre est la liaison la plus fragile dans la structure du polymère.<sup>36</sup>

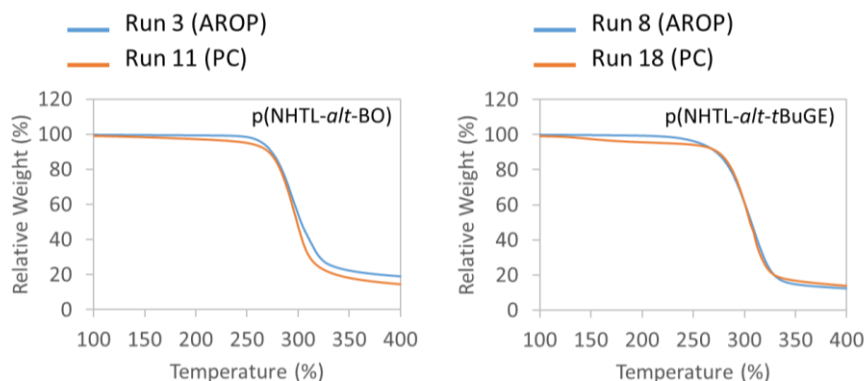


Figure 2.2.15 : Courbes TGA d'une rampe de 10°C/min de poly(ester-*alt*-thioéther).

Superposition de la dégradation thermique de poly(NHTL-*alt*-BO) à gauche et poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) à droite avec les polymères obtenus par AROP (exp 2.2.3 et 2.2.8, tableau 1, en bleu) et par polycondensation (exp 2.2.11 et 2.2.18, tableau 3, en orange).

L'analyse DSC confirme que tous les copolymères sont amorphes, présentant seulement des températures de transition vitreuse ( $T_g$ ) (Figure 16). Il est à noter que les polymères synthétisés par polycondensation ont des  $T_g$  plus élevées que celles des polymères correspondants obtenus par AROP (Figure 16) : 39,4°C contre 17,4 °C pour le poly(NHTL-*alt*-BO) et 35,1 contre 18,5 pour le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE). Ces augmentations peuvent être expliquées par les  $M_w$  bien plus élevées des composés repolymérisés.

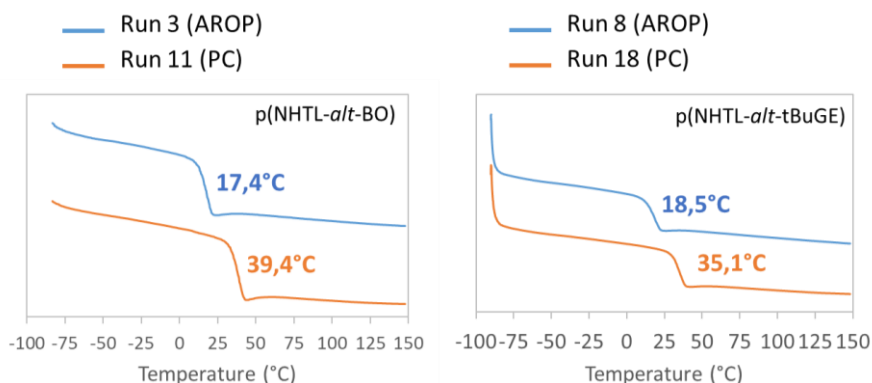


Figure 2.2.16 : Courbes DSC des deuxièmes balayages avec une rampe de 10°C/min des poly(ester-*alt*-thioéther). Superposition de la réponse thermique des poly(NHTL-*alt*-BO) (à gauche) et des poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (à droite) obtenus par AROP (exp 3 et 8, tableau 1 en bleu) et par polycondensation (exp 2.2.11 et 2.2.18, tableau 3 en orange).

## II. E. Conclusion

La méthanolyse dans le THF/MeOH des copolymères poly(NHTL-*alt*-BO), poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE), poly(NHTL-*alt*-EEGE) et poly(NHTL-*alt*-EGE) a été réalisée dans des conditions acides et basiques. Comme attendu, la dégradation est plus facile en milieu basique et les copolymères avec des groupes latéraux hydrophobes sont légèrement plus stables. La dégradation complète de toutes les structures de copolymères est réalisée après seulement une nuit à température ambiante dans des conditions basiques relativement douces, générant des unités de répétitions  $\alpha$ -hydroxyle- $\omega$ -ester méthylique. Ces molécules ont ensuite été utilisées en tant que monomères AB dans des polymérisations par étapes conduisant à la régénération des poly(ester-*alt*-thioéther) d'origine. La recyclabilité des structures poly(ester-*alt*-thioéther) est ainsi mise en évidence.

## II. F. Références

1. Plastic Europe. *Plastics, the facts*. (2022).
2. Plastics use in 2019.
3. Sardon, H. & Dove, A. P. Plastics recycling with a difference. *Science* **360**, 380–381 (2018).
4. Yong, C., Valiyaveetil, S. & Tang, B. Toxicity of Microplastics and Nanoplastics in Mammalian Systems. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 1509 (2020).
5. RameshKumar, S., Shaiju, P., O'Connor, K. E. & P, R. B. Bio-based and biodegradable polymers - State-of-the-art, challenges and emerging trends. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **21**, 75–81 (2020).
6. Rai, P., Mehrotra, S., Priya, S., Gnansounou, E. & Sharma, S. K. Recent advances in the sustainable design and applications of biodegradable polymers. *Bioresour. Technol.* **325**, 124739 (2021).
7. Kawecki, D., Scheeder, P. R. W. & Nowack, B. Probabilistic Material Flow Analysis of Seven Commodity Plastics in Europe. *Environ. Sci. Technol.* **52**, 9874–9888 (2018).
8. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Chemically recyclable polymers: a circular economy approach to sustainability. *Green Chem.* **19**, 3692–3706 (2017).
9. Yao, S., Tominaga, A., Fujikawa, Y., Sekiguchi, H. & Takatori, E. Inner Structure and Mechanical Properties of Recycled Polypropylene. *Nihon Reoroji Gakkaishi* **41**, 173–178 (2013).
10. Ignatyev, I. A., Thielemans, W. & Vander Beke, B. Recycling of Polymers: A Review. *ChemSusChem* **7**, 1579–1593 (2014).
11. Hahladakis, J. N., Velis, C. A., Weber, R., Iacovidou, E. & Purnell, P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J. Hazard. Mater.* **344**, 179–199 (2018).
12. Jansson, A., Möller, K. & Gevert, T. Degradation of post-consumer polypropylene materials exposed to simulated recycling—mechanical properties. *Polym. Degrad. Stab.* **82**, 37–46 (2003).
13. George, N. & Kurian, T. Recent Developments in the Chemical Recycling of Postconsumer Poly(ethylene terephthalate) Waste. *Ind. Eng. Chem. Res.* **53**, 14185–14198 (2014).

14. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Future Directions for Sustainable Polymers. *Trends Chem.* **1**, 148–151 (2019).
15. Tang, X. & Chen, E. Y.-X. Toward Infinitely Recyclable Plastics Derived from Renewable Cyclic Esters. *Chem* **5**, 284–312 (2019).
16. Habashita, H., Masaya, K., Shin-ichi, H., Nobouyuki, H., Masaaki, T., Shiro, S., Hideaki, T., Kenji, S., Daikichi, F., Kenji, M. & Hiroaki, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of the Combinatorial Library with a New Spirodiketopiperazine Scaffold. Discovery of Novel Potent and Selective Low-Molecular-Weight CCR5 Antagonists. *J. Med. Chem.* **49**, 4140–4152 (2006).
17. Payne, J., McKeown, P. & Jones, M. D. A circular economy approach to plastic waste. *Polym. Degrad. Stab.* **165**, 170–181 (2019).
18. Payne, J. & Jones, M. D. The Chemical Recycling of Polyesters for a Circular Plastics Economy: Challenges and Emerging Opportunities. *ChemSusChem* **14**, 4041–4070 (2021).
19. Alberti, C. & Enthaler, S. Depolymerization of End-of-Life Poly(lactide) to Lactide via Zinc-Catalysis. *ChemistrySelect* **5**, 14759–14763 (2020).
20. Majgaonkar, P., Hanich, R., Malz, F. & Brüll, R. Chemical Recycling of Post-Consumer PLA Waste for Sustainable Production of Ethyl Lactate. *Chem. Eng. J.* **423**, 129952 (2021).
21. Cederholm, L., Wohlert, J., Olsén, P., Hakkarainen, M. & Odelius, K. “Like Recycles Like”: Selective Ring-Closing Depolymerization of Poly(L-Lactic Acid) to L-Lactide. *Angew. Chem.* **134**, (2022).
22. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Completely recyclable biopolymers with linear and cyclic topologies via ring-opening polymerization of  $\gamma$ -butyrolactone. *Nat. Chem.* **8**, 42–49 (2016).
23. Hong, M. & Chen, E. Y.-X. Towards Truly Sustainable Polymers: A Metal-Free Recyclable Polyester from Biorenewable Non-Strained  $\gamma$ -Butyrolactone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 4188–4193 (2016).
24. Illy, N. & Mongkhoun, E. Thiolactone chemistry, a versatile platform for macromolecular engineering. *Polym. Chem.* **13**, 4592–4614 (2022).
25. Li, H., Guillaume, S. M. & Carpentier, J. Polythioesters Prepared by Ring-Opening Polymerization of Cyclic Thioesters and Related Monomers. *Chem. – Asian J.* **17**, (2022).

26. Bingham, N. M., Nisa, Q. U., Chua, S. H. L., Fontgne, L., Spick, M. P. & Roth, P. J. Thioester-Functional Polyacrylamides: Rapid Selective Backbone Degradation Triggers Solubility Switch Based on Aqueous Lower Critical Solution Temperature/Upper Critical Solution Temperature. *ACS Appl. Polym. Mater.* **2**, 3440–3449 (2020).
27. Yuan, J., Xiong, W., Zhou, S., Zhang, Y., Shi, D., Li, Z. & Lu, H. 4-Hydroxyproline-Derived Sustainable Polythioesters: Controlled Ring-Opening Polymerization, Complete Recyclability, and Facile Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **141**, 4928–4935 (2019).
28. Shi, C., McGraw, M. L., Li, Z.-C., Cavallo, L., Falivene, L. & Chen, E. Y.-X. High-performance pan-tactic polythioesters with intrinsic crystallinity and chemical recyclability. *Sci. Adv.* **6**, eabc0495 (2020).
29. Jung, J. H., Ree, M. & Kim, H. Acid- and base-catalyzed hydrolyses of aliphatic polycarbonates and polyesters. *Catal. Today* **115**, 283–287 (2006).
30. Sailema-Palate, G. P., Vidaurre, A., Campillo-Fernández, A. J. & Castilla-Cortázar, I. A comparative study on Poly( $\epsilon$ -caprolactone) film degradation at extreme pH values. *Polym. Degrad. Stab.* **130**, 118–125 (2016).
31. Dong, B., Xu, G., Yang, R. & Wang, Q. Upcycling of Poly( $\epsilon$ -caprolactone) to Valuable Chemicals by TBD-Catalyzed Efficient Methanolysis Strategy. *Chem. – Asian J.* **17**, (2022).
32. Roumanet, P.-J., Jarroux, N., Goujard, L., Le Petit, J., Raoul, Y., Bennevault, V. & Guégan, P. Synthesis of Linear Polyesters from Monomers Based on 1,18-(*Z*)-Octadec-9-enedioic Acid and Their Biodegradability. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **8**, 16853–16860 (2020).
33. Nguyen, T. H. N., Balligand, F., Bormann, A., Bennevault, V. & Guégan, P. Synthesis of new biobased linear poly(ester amide)s. *Eur. Polym. J.* **121**, 109314 (2019).
34. Shigemoto, I., Kawakami, T., Taiko, H. & Okumura, M. A quantum chemical study on the polycondensation reaction of polyesters: The mechanism of catalysis in the polycondensation reaction. *Polymer* **52**, 3443–3450 (2011).
35. Terzopoulou, Z., Karakatsianopoulou, E., Kasmi, N., Tsanaktis, V. & Bikiaris, D. N. Effect of catalyst type on molecular weight increase and coloration of poly(ethylene furanoate) biobased polyester during melt polycondensation. *Polym. Chem.* **8**, 6895–6908 (2017).

36. Satti, A. J., Espeel, P., Martens, S. Du Prez, F. E. & Lynen, F. Tunable temperature responsive liquid chromatography through thiolactone-based immobilization of poly(N-isopropylacrylamide). *J. Chromatogr. A* **1426**, 126–132 (2015).

## II. G. Annexes

**Equations 1 : Méthode de calcul du taux de dégradation :**

Le taux de dégradation d'une chaîne de polymère est déterminé par SEC selon la méthode suivante.

Après réaction, la masse molaire moyenne en nombre  $M_n(t)$  de l'échantillon est déterminée par (1) en fonction de la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$ , et du nombre de macromolécules formé après méthanolyse des esters, c'est-à-dire le nombre moyen de fonction(s) ester(s) rompue(s) par chaîne plus 1. Celui-ci correspond alors à la différence entre le nombre moyen de liaisons esters par chaîne macromoléculaire  $N_{ester}$  avant dégradation ( $N_{ester,0}$ ) et après dégradation ( $N_{ester}(t)$ ) et cette différence peut être inférieure à 1 en début de dégradation.

$$M_n(t) = \frac{M_n(0)}{1 + (N_{ester,0} - N_{ester}(t))} \quad (1)$$

Il est donc possible d'exprimer le nombre de liaison ester après dégradation. (2)

$$N_{ester}(t) = \frac{M_n(t) * (1 + N_{ester,0}) - M_n(0)}{M_n(t)} \quad (2)$$

Or le pourcentage de dégradation d'une chaîne de poly(ester-alt-thioéther) est donné par la formule (3) :

$$\%Deg = 1 - \frac{N_{ester}(t)}{N_{ester,0}} \quad (3)$$

De plus, le nombre de liaison ester dans la chaîne de polymère avant dégradation est égale au nombre de motif de répétition moins un, c'est-à-dire le rapport entre la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$  et la masse molaire d'une unité de répétition  $M_0$  (déterminée par SEC après dégradation totale) moins un. (4)

$$N_{ester,0} = \frac{M_n(0)}{M_0} - 1 \quad (4)$$

En exprimant le taux de dégradation (3) en fonction de (2) et de (4) on obtient (5) :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(t) * \left(1 + \frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right) - M_n(0)}{M_n(t) * \left(\frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right)} \quad (5)$$

Ce qui donne la formule du taux de dégradation (6) après calcul et simplification de l'expression :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(0) * (M_n(t) - M_0)}{M_n(t) * (M_n(0) - M_0)} \quad (6)$$



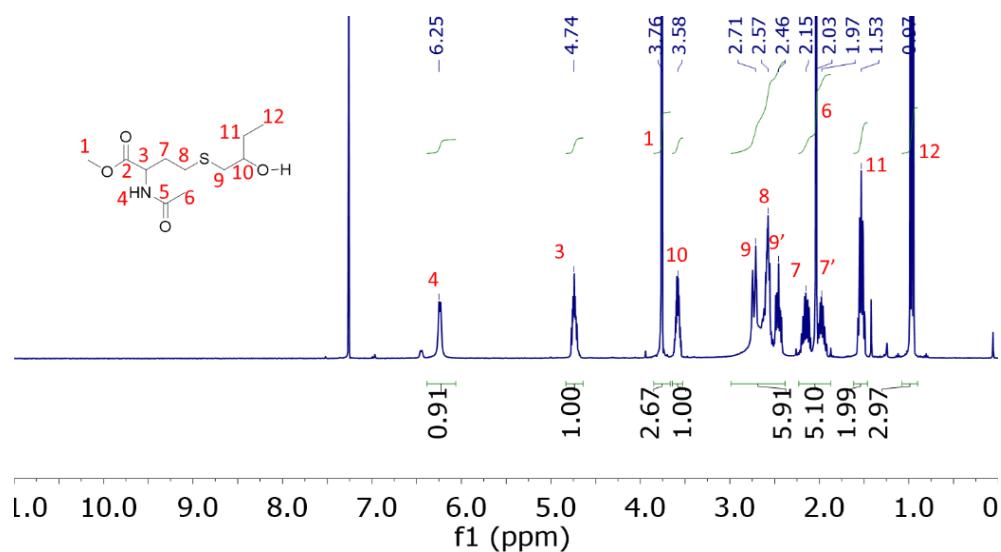


Figure A1 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  complet de p(NHTL-*alt*-BO) dégradé (exp 3, tableau 1) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

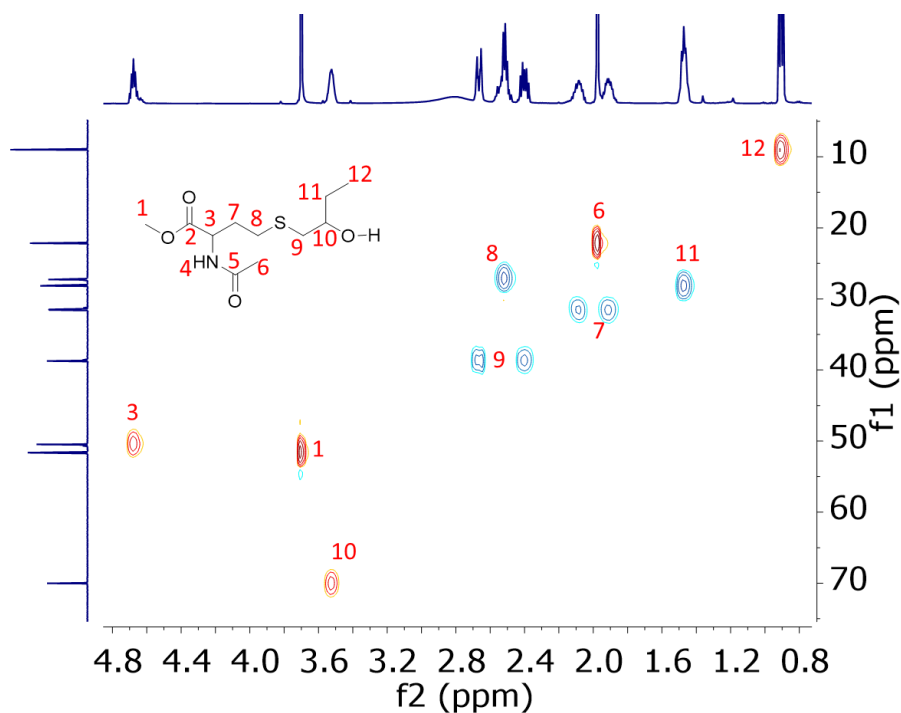


Figure A2 : Spectre RMN HSQC de p(NHTL-*alt*-BO) dégradé (run 3, tableau 1) dans  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

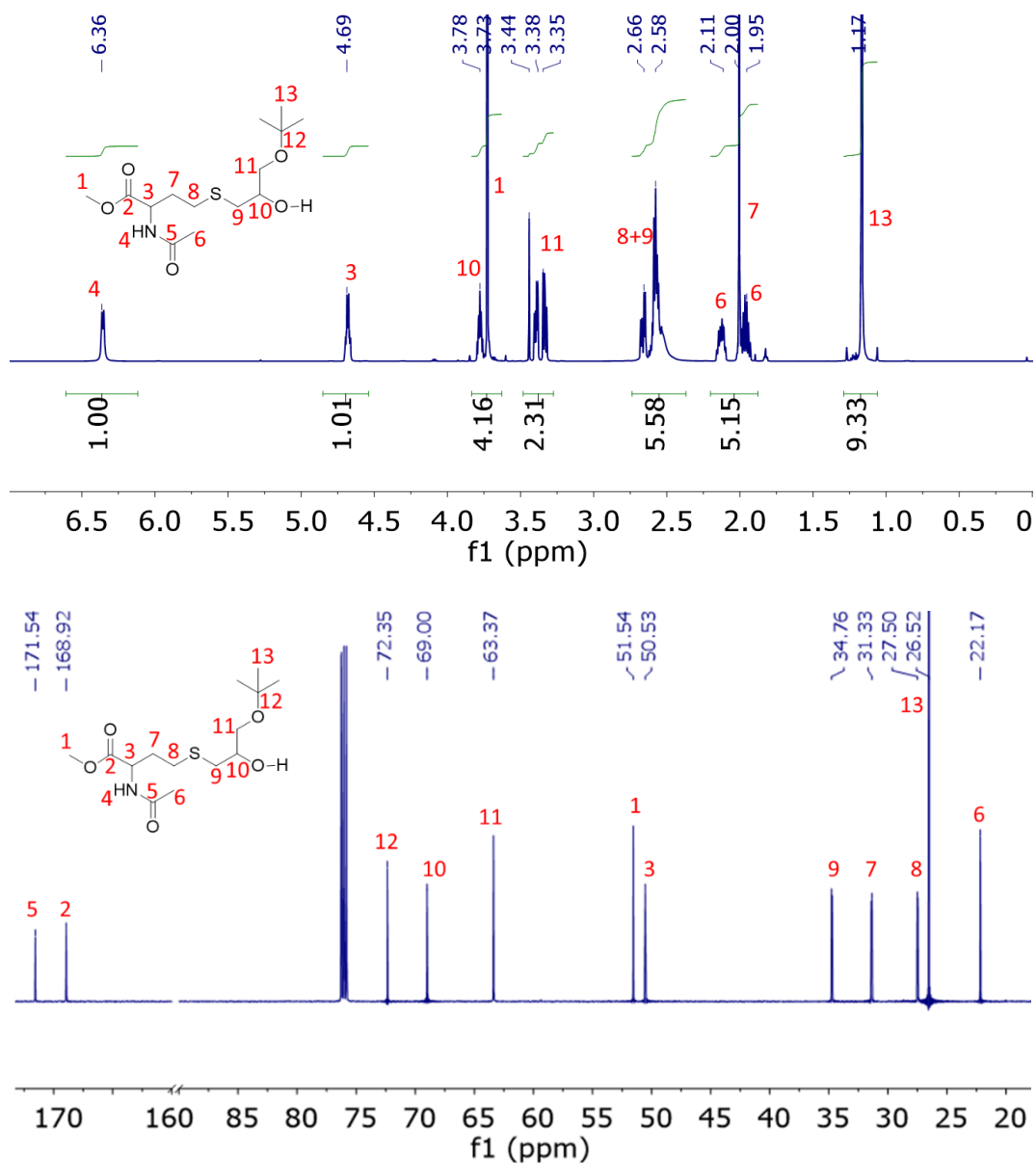


Figure A3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  (en haut) et  $^{13}\text{C}$  (en bas) de p(NHTL-*alt*-tBuGE) dégradé (run 8, tableau 1) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

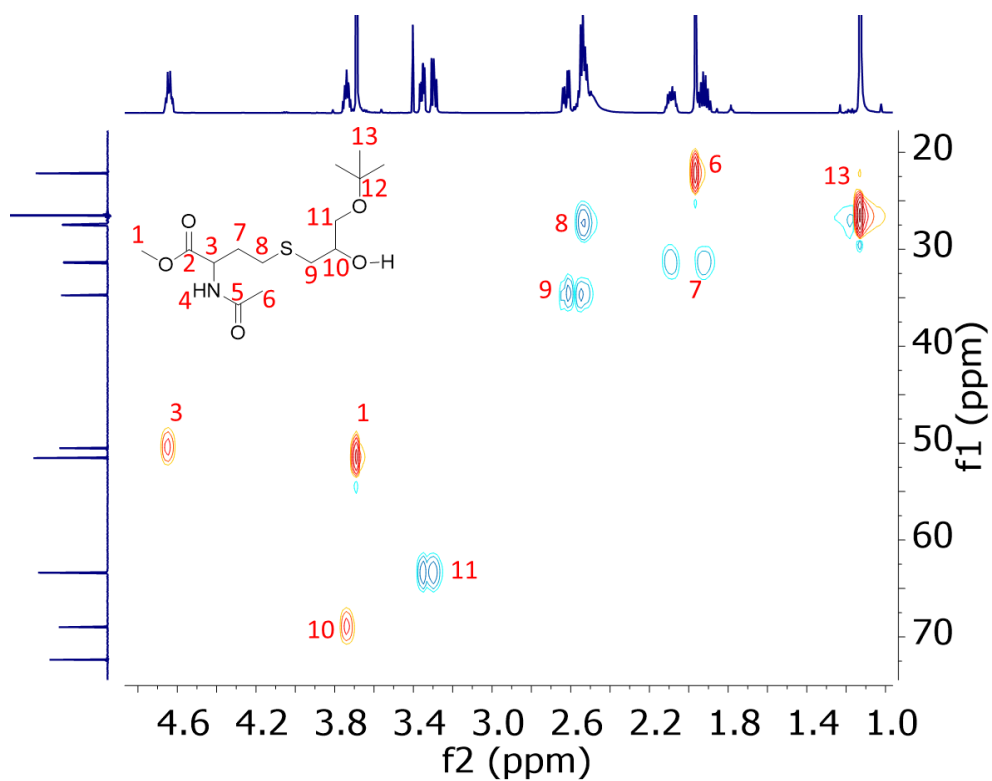


Figure A4 : Spectre RMN HSQC de p(NHTL-*alt*-tBuGE) dégradé (run 8, tableau 1) dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

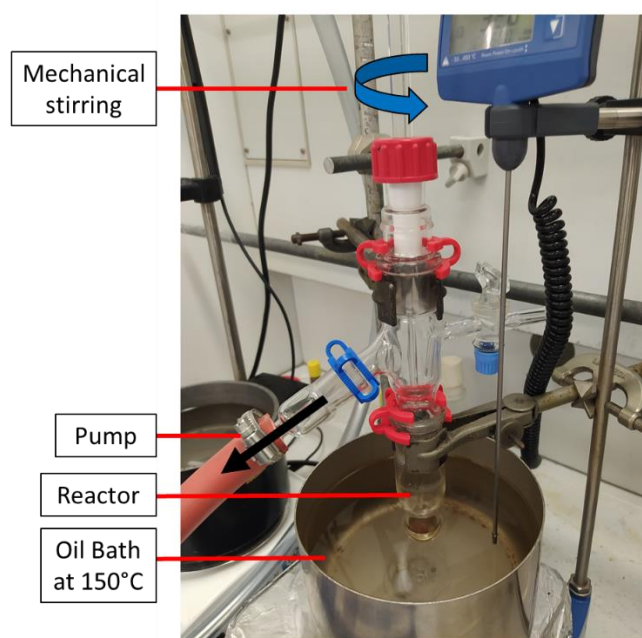


Figure A5: Photo du réacteur de polycondensation

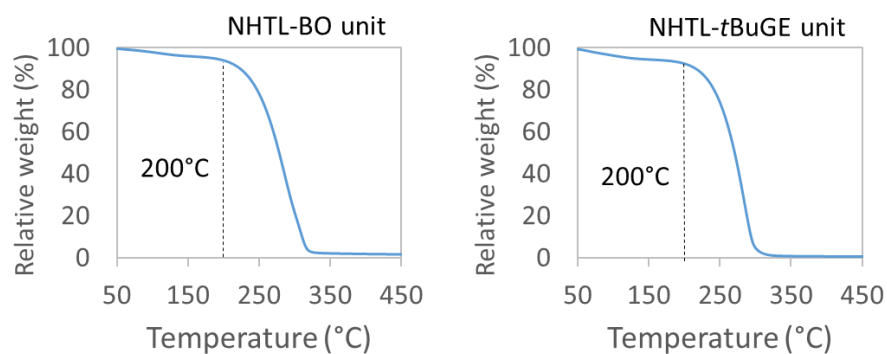


Figure A6 : Analyses TGA de l'unité NHTL-BO (à gauche) et de l'unité NHTL-tBuGE (à droite)

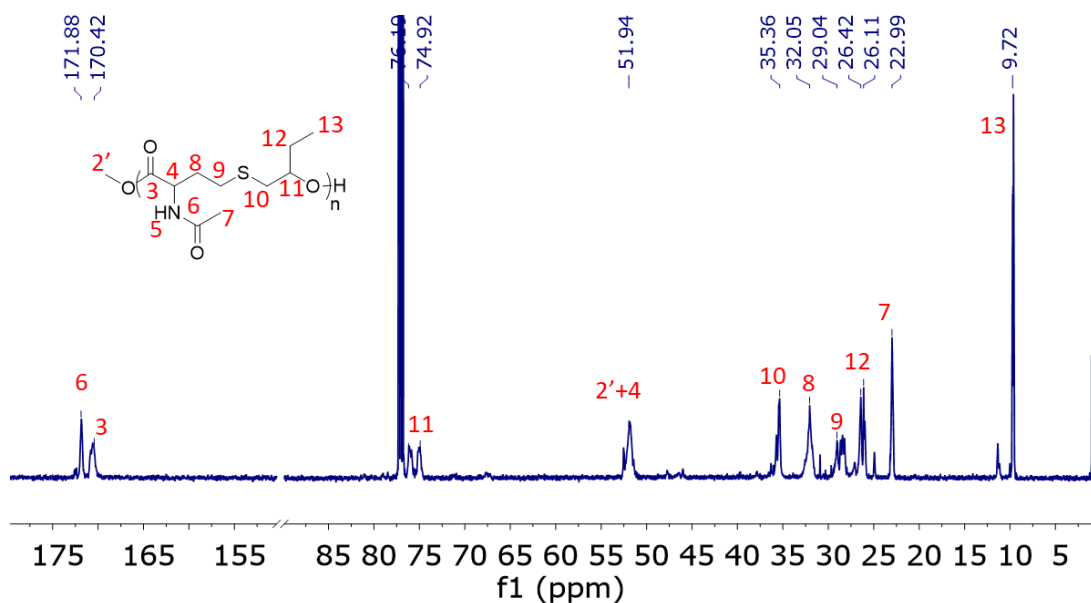


Figure A7 : Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de p(NHTL-*alt*-BO) synthétisé par polycondensation (run 11, tableau 3) en  $\text{CDCl}_3$  à 25°C.

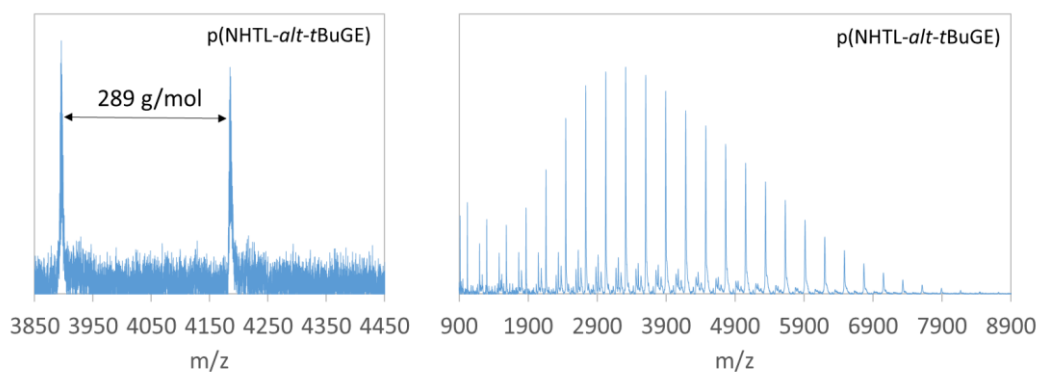


Figure A8 : Analyse MALDI-TOF de p(NHTL-*alt*-tBuGE) (exp 18, tableau 3), mode réflectron à gauche et mode linéaire à droite.

## Chapitre III. Propriétés des poly(ester-*alt*-thioéther)s fonctionnels

### III. A. Introduction

#### III. A. 1. Groupes fonctionnels des poly(ester-*alt*-thioéther)s

La copolymérisation alternée des  $\gamma$ -thiolactones et des époxydes permet d'obtenir des poly(ester-*alt*-thioéther)s fonctionnels et ceux-ci peuvent être dépolymérisés et repolymérisés, comme étudié au chapitre précédent. La méthode de recyclage des poly(ester-*alt*-thioéther)s exploite la réactivité de la fonction ester de l'unité de répétition pour des réactions de transestérification qui permettent de dégrader et de repolymériser le polymère. La copolymérisation des  $\gamma$ -thiolactones avec des monomères époxydes permet d'obtenir d'autres groupes fonctionnels dans la macromolécule, qui apportent d'autres propriétés. En effet, l'ouverture du cycle des thiolactones permet d'introduire une fonction thioéther oxydable dans le squelette du polymère. De plus, la copolymérisation d'une thiolactone substituée amide à savoir la N-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone, induit la présence d'un groupe amide latéral. En outre, la grande variété de monomères contenant une fonction oxirane utilisables permet de moduler les propriétés des chaînes par l'introduction de fonctions diverses sur les groupes latéraux des époxydes et peut permettre des stratégies de réactions de post-fonctionnalisation -en utilisant des groupes latéraux allyles par exemple- pour réticuler ou greffer d'autres fonctions d'intérêt. (Schéma 1)

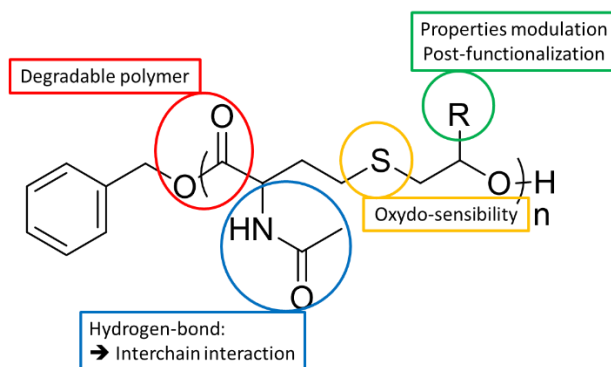


Schéma 2.3.1 : Structure d'un poly(NHTL-*alt*-époxyde) et les propriétés physico-chimiques apportées par chaque groupe fonctionnel.

Ce dernier chapitre propose d'explorer les propriétés physico-chimiques des poly(ester-*alt*-thioéther)s multifonctionnels. Dans une première partie, l'influence des groupes latéraux des monomères sur les propriétés thermiques du copolymère sera étudiée. Ensuite, l'oxydo-sensibilité de la fonction thioéther sera évaluée ainsi que l'influence de la modification du thioéther en sulfoxyde sur la solubilité d'un poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE). Dans une troisième partie, deux stratégies de modifications post-polymérisation des groupes latéraux portés par l'unité époxyde seront essayées. La première est la

déprotection d'un groupe acétal du monomère époxyde EEGE afin d'obtenir *in fine* un poly(NHTL-*alt*-glycidol) hydrophile. La seconde expérience de post-polymérisation étudiée est un couplage thiol-ène sur le groupe allyle du monomère EGE. En tant que preuve de concept, nous tenterons rapidement une réaction de fonctionnalisation de la fonction allyle de l'unité de répétition d'un poly(NHTL-*alt*-EGE) par une molécule de 2-mercaptoéthanol.

### III. A. 2. Structures et caractéristiques de poly(ester-*alt*-thioéther)s

Dans ce chapitre, différentes structures de poly(ester-*alt*-thioéther)s seront utilisées (Schéma 2). Le tableau suivant résume toutes les structures étudiées par la suite et leurs principales caractéristiques structurales (Tableau 1). Les synthèses et les caractérisations de ces polymères ont, pour la majorité, déjà été présentées dans les chapitres précédents.

**Tableau 1** : Structures et caractéristiques moléculaires des poly(ester-*alt*-thioéther)s utilisés :

Exp	Structure	$[M]_0 / [A]_0$	$M_{n,th}$ (g/mol)	$M_{n,RMN}$ (g/mol)	$M_{n,SEC}$ (g/mol)	$\bar{D}$
2.3.1 <sup>1</sup>	p(TBL-BO)	25	3100	3000	2050	1,59
2.3.2 <sup>1</sup>	p(TBL- <i>t</i> BuGE)	25	4000	3750	3700	1,21
2.3.3 (2.1.12)	p(NHTL-BO)	25	5900	5650	4350	1,35
2.3.4 (2.1.8)	p(NHTL- <i>t</i> BuGE)	25	7340	6750	5500	1,23
2.3.4bis	p(NHTL- <i>t</i> BuGE)	25	7340	7600	4630	1,50
2.3.5 (2.1.20) <sup>2</sup>	p(NHTL-BnGE)	25	6600	-	5600	1,50
2.3.6 (2.1.19)	P(NHTL-PhGE)	25	6800	6250	2500	1,71
2.3.7 (2.1.16)	p(NHTL-DEGE)	25	8400	9260	3800	1,92
2.3.8 (2.3.1) <sup>2</sup>	p(NHTL-EGE)	25	8500	7600	4450	1,60
2.3.9 (2.1.15)	p(NHTL-EEGE)	25	7350	6190	5200	1,27
2.3.10	p(NHTL-EEGE)	25	7740	7130	3780	2,3
2.3.11 (2.2.11) <sup>PC</sup>	p(NHTL-BO)	-	-	-	2440	5,1
2.3.12 (2.2.18) <sup>PC</sup>	p(NTBL- <i>t</i> BuGE)	-	-	-	4370	4,2

<sup>PC</sup> : Obtenu après dépolymérisation et repolymérisation par polycondensation

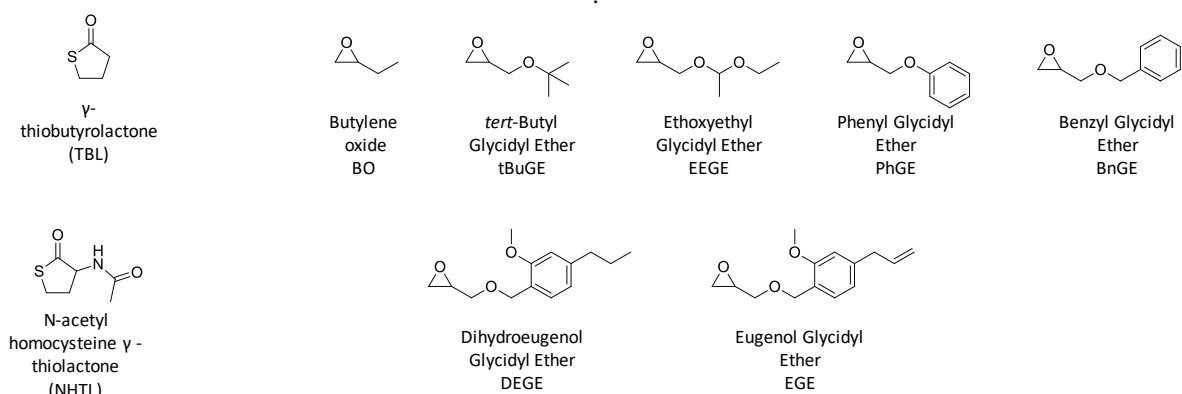


Schéma 2.3.2 : Structures des monomères utilisés pour la copolymérisation alternée des thiolactones et des époxydes.

## III. B. Propriétés thermiques

Divers poly(ester-*alt*-thioéther)s ont été analysés par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) pour évaluer l'influence de la structure macromoléculaire sur les propriétés thermiques et plus particulièrement sur la température de transition vitreuse ( $T_g$ ). Tous les polymères synthétisés par copolymérisation anionique par ouverture de cycle ont été synthétisés en visant un degré de polymérisation théorique de 25. Comme les synthèses par AROP des poly(ester-*alt*-thioéther)s ont atteint 100% de conversion en monomère, chaque polymère présente en moyenne 25 unités de répétitions. Les températures caractéristiques des polymères peuvent alors être comparées afin d'évaluer l'influence des groupes latéraux sur ces températures. La méthode de copolymérisation permet d'utiliser la  $\gamma$ -thiolactone non-substituée (TBL) mais également des thiolactones fonctionnalisées comme la NHTL. Cette dernière présente un groupe amide latéral et l'influence sur les propriétés thermiques de la présence ou de l'absence de celui-ci sera mesurée. De plus, différents monomères époxydes ont été utilisés et l'influence de leur groupe latéral sur leurs caractéristiques thermiques sera également évaluée. Les polymères obtenus après dépolymérisation et repolymérisation sont également analysés par DSC afin de comparer leur  $T_g$  avec les polymères obtenus par AROP. Les températures de transition vitreuse des polymères analysés par DSC sont résumées dans le tableau 2 en fonction des monomères utilisés pour leur synthèse.

**Tableau 2 :** Température de transition vitreuse de poly(ester-*alt*-thioéther)s en fonction des monomères copolymérisés.

Polymère	Thiolactone	Epoxyde	$X_n$ (cible)	$T_g$ (°C)
2.3.1	TBL	BO	25	-57,2
2.3.2	TBL	<i>t</i> BuGE	25	-33,4
2.3.3	NHTL	BO	25	17,4
2.3.4	NHTL	<i>t</i> BuGE	25	18,5
2.3.5	NHTL	BnGE	25	5,7
2.3.6	NHTL	PhGE	25	35
2.3.7	NHTL	DEGE	25	30,5
2.3.8	NHTL	EGE	25	28,5
2.3.11	NHTL	BO	10 <sup>a</sup>	39,4
2.3.12	NHTL	<i>t</i> BuGE	15 <sup>a</sup>	35,1

<sup>a</sup> : Degré de polymérisation moyen déterminé par SEC :  $X_n = M_n / M_0$  avec  $M_0$  la masse molaire de l'unité de répétition.

Toutes les courbes DSC des poly(ester-*alt*-thioéther)s ne présentent qu'une température de transition vitreuse et ils sont donc tous amorphes (Figure 1). Leur  $T_g$  est comprise entre -60°C et 40°C en fonction de leur structure mais également de leur méthode de synthèse. Les copolymères de thiolactone non substituée (TBL) présentent les  $T_g$  les plus faibles à savoir -57°C pour le poly(TBL-*alt*-BO) (expérience 2.3.1) et -33°C pour le poly(TBL-*alt*-*t*BuGE) plus encombré (expérience 2.3.2). Lorsque la NHTL est utilisée, la présence du groupe amide latéral augmente considérablement la  $T_g$  des copolymères. En effet,

pour les copolymères synthétisés par AROP (expériences 2.3.3-2.3.8), celles-ci sont comprises entre 5,7°C et 30,5°C en fonction des groupes substituant des époxydes.

La différence de  $T_g$  entre un poly(TBL-*alt*-BO) (expérience 2.3.1) et un poly(NHTL-*alt*-BO) (expérience 2.3.3), de même degré de polymérisation, est de 74,6°C. Comme attendu, le groupe amide porté par l'unité thiolactone a une grande influence sur la  $T_g$ . En effet, des liaisons hydrogènes peuvent se former entre les groupes amides des chaînes macromoléculaires, rigidifiant et augmentant la cohésion du matériau et donc la  $T_g$ . Le poly(NHTL-*alt*-PhGE) (expérience 2.3.6) présente une  $T_g$  de 35°C, c'est-à-dire la  $T_g$  la plus haute parmi les poly(NHTL-*alt*-époxyde) synthétisés par AROP. Ce résultat s'explique par les groupes aromatiques que porte l'époxyde. En effet, ils peuvent former des interactions  $\pi$ - $\pi$  entre groupes aromatiques et celles-ci permettent d'augmenter davantage la rigidité des chaînes macromoléculaire et donc sa  $T_g$ . De manière assez surprenante, le poly(NHTL-*alt*-BnGE) (expérience 2.3.5) a une  $T_g$  de 5,7°C, c'est-à-dire la plus basse parmi les copolymères poly(NHTL-*alt*-époxyde). Ici, le groupe aromatique de l'époxyde est séparé de la chaîne polymère par un espaceur CH<sub>2</sub> qui ajoute de la flexibilité au groupe latéral. Même si des interactions  $\pi$ - $\pi$  entre groupes aromatiques peuvent se former, le substituant méthyl supplémentaire du benzyl par rapport au phényl, augmente la flexibilité du groupe latérale et la mobilité des chaînes polymères. De plus, la différence de taille du groupe latérale peut également perturber la formation des liaisons hydrogènes entre les groupes amides par gêne stérique. La  $T_g$  du matériau s'en trouve donc diminuée. Les groupements encombrés dérivés d'eugénol EGE (expérience 2.3.8) et DEGE (expérience 2.3.7) sont ceux qui présentent les  $T_g$  parmi les plus hautes à 28,5°C et 30,5°C respectivement. Ici, la taille et l'encombrement des groupes eugénols perturbent probablement la formation des liaisons hydrogènes mais la perte en cohésion est compensée par la gêne stérique induite par les groupes latéraux volumineux, qui diminuent la liberté de mouvement des chaînes. De plus, les interactions de Van der Waals plus importantes que ces groupes volumineux peuvent réaliser participent aussi à augmenter la  $T_g$  du matériau. Les polymères qui présentent les  $T_g$  les plus hautes sont ceux synthétisés par la méthode de recyclage et par polycondensation. En effet, les deux  $T_g$  de ces structures sont supérieures à 35°C, c'est-à-dire 39,5°C pour le poly(NHTL-*alt*-BO) (expérience 2.3.11) et 35,1°C pour le poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (expérience 2.3.12). Or ces deux polymères présentent les degrés de polymérisation moyen les plus faibles mais les dispersités obtenus sont très élevées. Ils sont donc composés de chaînes macromoléculaires très longues, plus grandes que celles obtenues par AROP, ce qui augmentent la  $T_g$  du matériau.



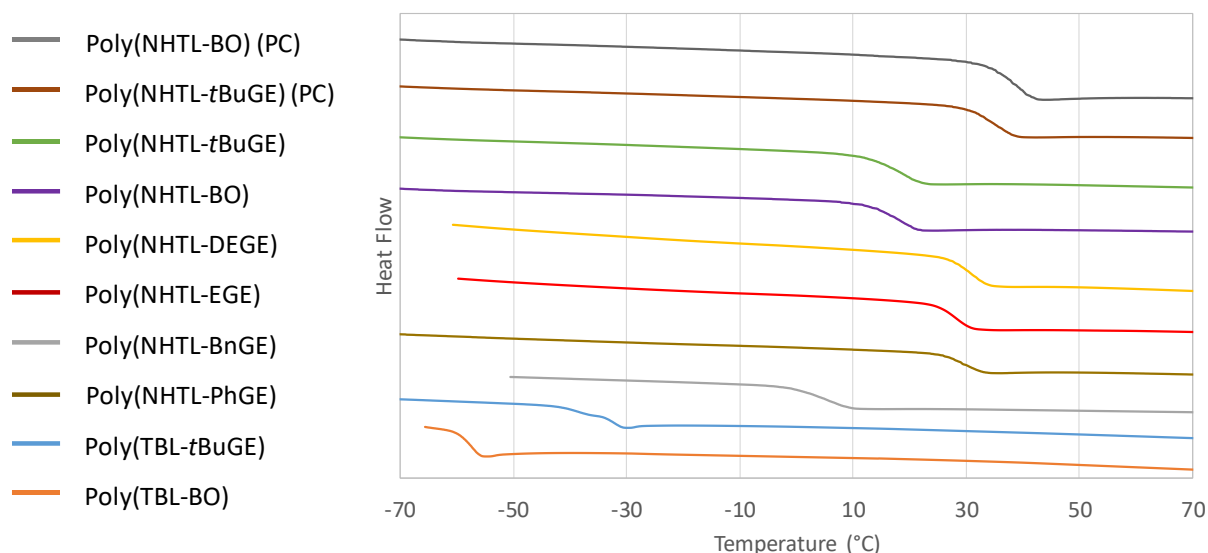


Figure 2.3.1 : Courbes des analyses DSC de 2<sup>e</sup> montée en température avec une rampe de 10°/min de différents poly(ester-*alt*-thioéther)s.

En conclusion, les températures de transition vitreuse des copolymères alternées sont fortement modulables en fonction des monomères utilisés. Le poly(ester) aliphatique poly(caprolactone) présente une  $T_g$  basse autour de  $-60^{\circ}\text{C}$ <sup>3</sup> et le poly(TBL-*alt*-BO) peu substitué permet d'atteindre une  $T_g$  équivalente de  $-57^{\circ}\text{C}$ . À l'inverse, des poly(ester-*alt*-thioéther)s à base de NHTL et d'époxydes encombrés permettent d'atteindre des  $T_g$  beaucoup plus hautes jusqu'à des valeurs d'environ  $40^{\circ}\text{C}$ . Cependant, les températures d'usages communs des matériaux sont généralement comprises entre  $-50$  et  $+50^{\circ}\text{C}$ . Des matériaux dont les  $T_g$  sont extérieures à ces bornes peuvent donc être utilisés dans des applications sans risquer de changer d'état lors de leur utilisation. Des améliorations sont donc nécessaires afin d'atteindre des  $T_g$  supérieures à  $50^{\circ}\text{C}$ . La cible serait par exemple une  $T_g$  autour de  $70^{\circ}\text{C}$  avoisinant alors celle du poly(téréphtalate d'éthylène). Ici, des polymères de degré de polymérisation de 25 ont été analysés mais il a été montré que des degrés de polymérisation de 50 peuvent être obtenus par AROP. Augmenter la masse molaire des polymères permettrait donc d'augmenter leur  $T_g$  jusqu'à la valeur limite. L'utilisation de NHTL et de PhGE a permis d'apporter des interactions rigidifiant le matériau et sont donc des monomères de choix pour atteindre des hautes  $T_g$ . La polymérisation de monomères bicycliques comme l'oxyde de cyclopentène, l'oxyde de cyclohexène ou une  $\gamma$ -thiolactone bicyclique permettrait d'obtenir des poly(ester-*alt*-thioéther)s présentant un cycle dans l'unité de répétition, augmentant la rigidité du squelette et donc la  $T_g$  du polymère.

## III. C. Oxydo-sensibilité de la fonction thioéther

De la même façon que pour les poly(thioéther)s obtenus par AROP des épisulfures partie 1 chapitre 3, l'oxydo-sensibilité de la fonction thioéther des copolymères alternés a été évaluée. Des expériences d'oxydation de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) ont été réalisées en présence de peroxyde d'hydrogène (Schéma 3). La présence de la fonction thioéther permet d'envisager de nombreuses applications en profitant de l'oxydo-sensibilité de la chaîne, notamment dans le domaine biomédicale en tant que vecteur de principe actif dans des copolymères amphiphiles oxydo-sensibles.<sup>4-7</sup>

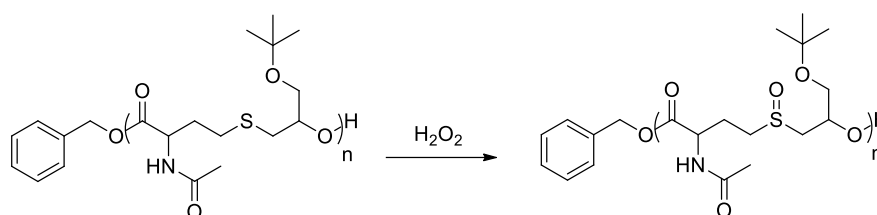


Schéma 2.3.3 : Schéma de l'oxydation d'un poly(ester-*alt*-thioéther) (poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE)) en poly(ester-*alt*-sulfoxyde).

Des expériences ont été menées pour tenter d'obtenir un poly(ester-*alt*-sulfoxyde) en oxydant un poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) (expériences 2.3.4 (Figure A1) et 2.3.4bis) par le peroxyde d'hydrogène. Le degré d'oxydation de la chaîne peut être suivi par RMN <sup>1</sup>H en intégrant le signal du méthine de l'époxyde qui se déplace de 5,05 ppm à 5,35 ppm après oxydation par rapport à l'intégration du signal du méthine de la thiolactone qui reste à 4,6 ppm (Figure 2). L'intégrité de la chaîne de polymère est contrôlée par SEC et le cas échéant, le degré de dégradation est calculé par la même méthode qu'utilisée dans le chapitre précédent, mais elle est également rappelée en annexe (Equation E1). L'influence de la concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, du solvant, du temps et du rapport molaire du peroxyde d'hydrogène par rapport aux thioéthers a été évaluée. Pour certaines expériences, un rapide test de solubilité dans l'eau (par observation visuelle) a été réalisé à une concentration de 50 mg de polymère dans 1 mL d'eau (concentration d'usage pour les analyses RMN <sup>13</sup>C) afin d'évaluer le possible changement de solubilité du polymère après oxydation. Les conditions expérimentales de ces expériences et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 3 :** Conditions expérimentales et résultats des expériences d'oxydation de poly(NHTL-*t*BuGE)s (expériences 2.3.4 et 2.3.4bis) avec le peroxyde d'hydrogène.  $M_n(2.3.4) = 5500$  g/mol,  $M_n(2.3.4bis) = 4630$  g/mol et  $M_0 = 380$  g/mol.

Exp	Solvant	[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ] (mol/L)	Eq (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Temps (h)	Oxydation <sup>a</sup> (%)	$M_n$	$M_n$	Dégradation <sup>b</sup> (%)	Solubilité « visuelle » dans l'eau <sup>c</sup> (50 mg/mL)
						Avant oxydation (g/mol)	Après oxydation (g/mol)		
2.3.13	THF	0,1	1eq	7h	0	5500	5500	0	Non
2.3.14	THF	0,1	1eq	16h	0	5500	5500	0	Non
2.3.15	THF	0,1	2eq	16h	14	5500	5170	0,5	Non
2.3.16	THF	1	2eq	17h	14	4630	3850	1,8	-
2.3.17	MeOH	0,1	2eq	7h	9	5500	5500	0	-
2.3.18	MeOH	0,1	2eq	17h	17	5500	5500	0	Non
2.3.19	MeOH	0,2	2eq	17h	40	4630	4100	1,2	Non
2.3.20	MeOH	0,5	2eq	17h	42	5500	3400	4,5	-
2.3.21	MeOH	1	2eq	17h	67	4630	3175	4,1	Non
2.3.22	MeOH	0,2	8eq	17h	20	4630	4630	0	Non
2.3.23	MeOH	0,2	8eq	48h	50	4630	2830	5,7	Non
2.3.24	Acétone	0,2	8eq	48h	18	4630	3550	2,7	-
2.3.25	Isopropanol	0,2	8eq	48h	89	4630	1530	18,1	Non

a : Le taux d'oxydation est déterminé en intégrant le signal du CH de l'époxyde qui se déplace de 5,05 ppm à 5,35 ppm après oxydation par rapport à l'intégration du signal du CH de la thiolactone qui reste à 4,6 ppm (Figure 2).

b : Le calcul du taux de dégradation de la chaîne est déterminé conformément à la méthode présente en annexe (Equation : E1).

c : analyse visuelle qualitative.

Les expériences utilisant seulement 1 eq de peroxyde d'hydrogène par liaison thioéther n'ont pas permis l'oxydation des chaînes de polymères que ce soit pour un temps de réaction de 7h (expérience 2.3.13) ou un temps de réaction de 16 h (expérience 2.3.14). En ajoutant 2 eq de peroxyde d'hydrogène ou plus, l'excès de réactif permet, dans tous les cas, d'observer une oxydation par RMN (expériences 2.3.15-25). Le taux d'oxydation est alors déterminé en intégrant le signal du méthine de l'unité époxyde en position  $\beta$  du thioéther (à 5,05 ppm avant oxydation et à 5,35 ppm après oxydation) par rapport au signal du proton de la thiolactone en  $\alpha$  de l'ester (à 4,6 ppm), qui n'est pas affecté par la transformation du thioéther en sulfoxyde (Figure 2).

Dans le THF (expériences 2.3.13-16), les taux d'oxydation restent faibles et ne dépassent pas 14%, même en augmentant drastiquement la concentration en peroxyde d'hydrogène de 0,1 mol/L à 1 mol/L. En utilisant le méthanol, l'oxydation est plus efficace et est observée à une concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de 0,1 mol/L pendant 7h (expérience 2.3.17) ou pendant une nuit (expérience 2.3.18) mais les taux d'oxydation restent limités. En effet, lors de l'expérience 2.3.17, un taux d'oxydation de 9% est obtenu après 7h de réaction et ce taux atteint 17% après 17h pour l'expérience 2.3.18. La concentration en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a donc progressivement été augmentée jusqu'à 1 mol/L où le taux d'oxydation dépasse alors 67% (expérience 2.3.21).

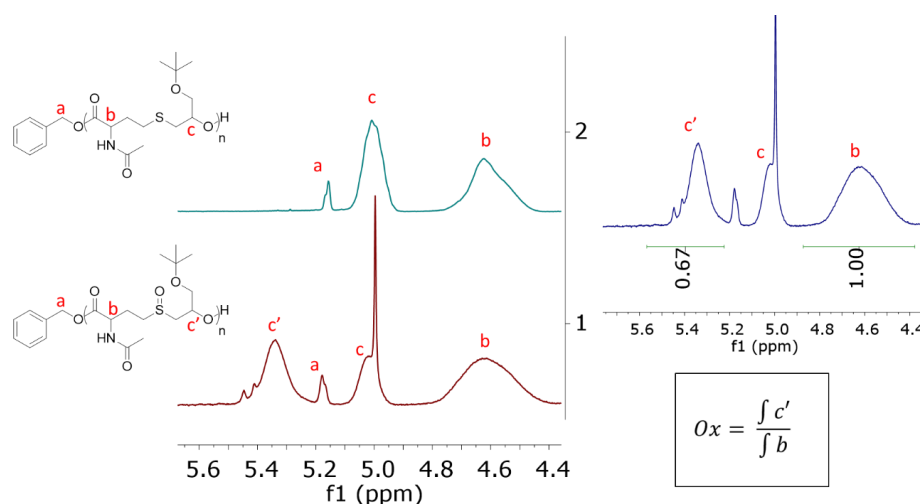


Figure 2.3.2 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) avant (exp 2.3.4, en haut) et après oxydation (exp 2.3.21 en bas, 2eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $[\text{H}_2\text{O}_2] = 1 \text{ mol/L}$ ) et calcul du taux d'oxydation.

L'action de  $\text{H}_2\text{O}_2$  induit la formation de sulfoxydes mais peut également provoquer la dégradation des esters de l'unité de répétition. Le méthanol utilisé en tant que solvant pour les expériences 2.3.17 à 2.3.23 peut réagir en tant que nucléophile et peut alors dégrader la chaîne de poly(ester-*alt*-thioéther) par méthanolyse. Le peroxyde d'hydrogène présente un pKa de 12 dans l'eau et cette basicité pourrait éventuellement catalyser ces réactions de transestérification. Des analyses SEC permettent alors de vérifier l'intégrité des chaînes de polymères et ont été réalisées sur toutes les expériences afin de déterminer le taux de dégradation après traitement au peroxyde d'hydrogène. L'oxydation s'est accompagnée d'une diminution de la  $M_n$  déterminée par SEC et celle-ci est d'autant plus importante que la concentration en  $\text{H}_2\text{O}_2$  utilisée est élevée. Pour le plus haut taux d'oxydation observé, c'est-à-dire pour l'expérience 2.3.21 avec 67% d'oxydation, le polymère passe d'une  $M_n$  de 4630 g/mol à 3150 g/mol et le taux de dégradation de la chaîne (correspondant au nombre de coupures par unité de répétition) est alors supérieur à 4% (Figure 3).

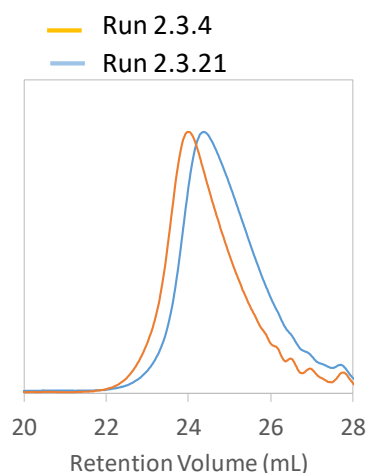


Figure 2.3.3: Analyses SEC dans le THF d'un poly(NHTL-*alt*-tBuGE) avant (exp 2.3.4bis, en orange) et après (exp 2.3.21, en bleu) oxydation à 1 mol/L de  $\text{H}_2\text{O}_2$  dans le méthanol.

Des expériences visant à limiter la dégradation tout en permettant l'oxydation ont donc été réalisées. Notamment en évitant l'utilisation de méthanol qui peut dégrader la chaîne et en limitant la concentration en  $H_2O_2$  à des valeurs faibles (0,2 mol/L) mais en augmentant l'excès de peroxyde d'hydrogène de 2 eq à 8 eq. L'utilisation d'acétone lors de l'expérience 2.3.24 a induit une oxydation de 18% et une dégradation de 20%. La dégradation est plus importante que l'oxydation et l'acétone est donc un solvant inadapté. L'utilisation de l'isopropanol (expérience 2.3.25) a été tenté car c'est un alcool tertiaire, censé être moins nucléophile qu'un alcool primaire comme le méthanol. Cette réaction a permis une forte augmentation du taux d'oxydation jusqu'à 89% (Figure A2) mais a également provoqué une dégradation importante de la chaîne de 18,1% (Figure 4).

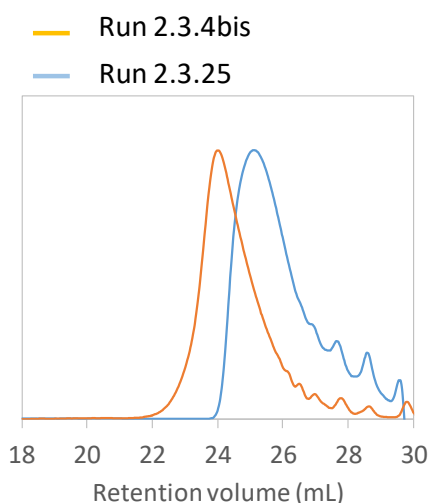


Figure 2.3.4 : Analyses SEC dans le THF d'un poly(NHTL-*alt*-tBuGE) avant (exp 2.3.4bis, en orange) et après (exp 2.3.25, en bleu) oxydation à 0,2 mol.L<sup>-1</sup> d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans l'isopropanol.

L'oxydation du thioéther en sulfoxyde peut également être détectée par analyse infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR). Les expériences 2.3.21, 23 et 25 qui présentent les plus haut taux d'oxydation par RMN ont été analysées par IR (Figure 5). Le signal caractéristique des liaisons C-H alkyl de l'unité thiolactone et du *tert*-butyle de l'époxyde à 2950 cm<sup>-1</sup> et le signal de la liaison C=O de la liaison ester de l'unité de répétition à 1740 cm<sup>-1</sup> sont bien présents sur tous les spectres. De plus, et après oxydation pour les expériences 2.3.21, 23 et 25, le signal d'une double liaison soufre oxygène apparaît nettement à 1030 cm<sup>-1</sup>. Ceci confirme la formation de sulfoxydes dans la structure du polymère. De plus, l'absence de nouveaux signaux à 1225 cm<sup>-1</sup> et 1375 cm<sup>-1</sup> après oxydation confirme la formation de sulfoxydes et non de sulfones.<sup>8</sup> Un élargissement du signal des liaisons O-H à 3230 cm<sup>-1</sup> est également observé, ce qui traduit la présence de nouvelles liaisons O-H. La formation des groupes sulfoxydes augmentent l'hydrophilie du polymère et l'augmentation du signal pourrait s'expliquer par la capacité du polymère oxydé à capter de l'eau, visible en IR. De plus, il y a probablement des réactions de

méthanolyses des poly(ester-*alt*-thioéther)s et de nouvelles fonctions hydroxyles terminales sont formées lors de ces réactions.

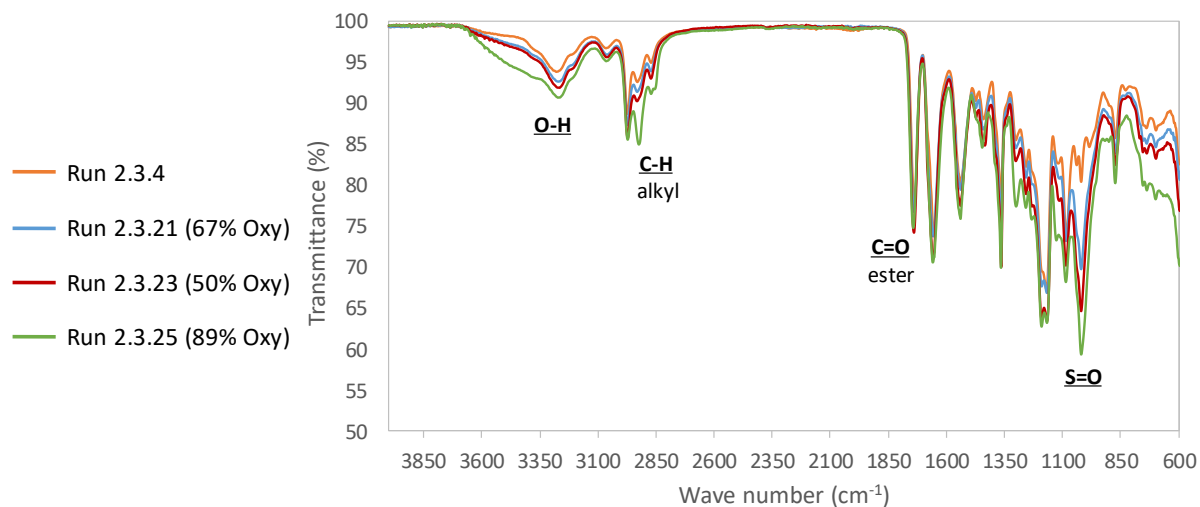


Figure 2.3.5 : Spectres FT-IR de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) avant (exp 2.3.4 en orange) et après oxydation par 2eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$  à 1mol/L dans le MeOH (exp 2.3.21 en bleu) et 8eq d' $\text{H}_2\text{O}_2$  à 0,2 mol/L dans le MeOH (exp 2.3.23, en rouge) et dans l'isopropanol (exp 2.3.25, en vert).

Par un rapide test de solubilité en mélangeant 50 mg de polymère dans 1 mL d'eau, il apparaît qu'aucune de ces expériences d'oxydation n'a permis de changer la solubilité du polymère. Même les polymères présentant un taux d'oxydation élevé n'ont pas pu être solubilisés dans l'eau, à savoir l'expérience 2.3.21 à 67% d'oxydation et l'expérience 2.3.25 à 89% d'oxydation.

Pour le moment, il apparaît que la transformation des thioéthers en sulfoxyde du poly(NHTL-*alt*-tBuGE) est difficile à réaliser et la transformation des thioéthers par des sulfoxydes n'est pas suffisante pour rendre le polymère hydrosoluble. Des améliorations sont encore à réaliser afin d'oxyder plus efficacement la chaîne de poly(ester-*alt*-thioéther)s tout en évitant la dégradation. Des tentatives pourraient être menées sur d'autres structures afin d'évaluer l'influence des groupes latéraux sur ces expériences d'oxydation. Notamment en utilisant le poly(NHTL-*alt*-BO) qui présente un groupe latéral de l'époxyde moins encombré et moins hydrophobe, ce qui pourrait faciliter l'oxydation du thioéther du squelette. De plus, la transformation du thioéther en sulfoxyde pourrait avoir un impact plus important sur la modification de la solubilité de la chaîne. Par ailleurs, l'influence du sulfoxyde dans la chaîne macromoléculaire sur les différentes propriétés du polymère, notamment thermiques, est à évaluer.

### III. D. Réactions de post-polymérisations sur les groupes latéraux des époxydes

#### III. D. 1. Déprotection de l'hydroxyle de l'EEGE

La grande variété de monomères époxydes utilisables permet de synthétiser des poly(ester-*alt*-thioéther)s aux propriétés modulables par le choix du substituant de l'époxyde. Par exemple, le monomère éthoxyéthyl glycidyl éther présente un hydroxyle protégé par une fonction acétal. La déprotection de l'hydroxyle porté par l'époxyde permettrait alors de synthétiser un poly(NHTL-*alt*-glycidol) hydrophile par voie anionique (Schéma 4).

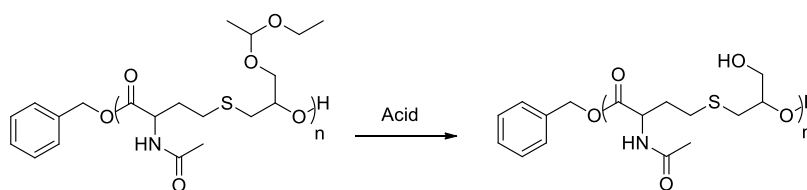


Schéma 2.3.4 : Schéma de la déprotection d'un poly(NHTL-EEGE) en poly(NHTL-glycidol) par traitement acide.

La copolymérisation de la NHTL avec l'EEGE a été réalisée (expérience 2.3.8, Figure A3) et des expériences de déprotection en milieu acide ont été menées. La synthèse de poly(glycidol) a déjà été rapportée en effectuant un traitement acide par HCl sur un poly(EEGE).<sup>9</sup> Cependant, les poly(ester-*alt*-thioéther)s sont sensibles à HCl et cet acide fort est susceptible de dégrader la chaîne comme il a été vu au chapitre précédent. L'acide acétique, plus faible, a donc été choisit. La réaction a été réalisée pendant une nuit (16h) à différentes concentrations d'acide acétique dans un mélange d'eau, de THF et de méthanol (1 : 1 : 1 en volume). L'eau est nécessaire pour catalyser la réaction de déprotection de l'acétal et le mélange de THF et de méthanol permet de solubiliser à la fois le polymère hydrophobe initial et le poly(NHTL-*alt*-glycidol) hydrophile final. Les différentes expériences et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 :** Concentrations en acide acétique (AcOH) et résultats des expériences de déprotection de poly(NHTL-*alt*-EEGE) (exp 2.3.8, Figure A3) pendant une nuit (16h) à température ambiante.

Exp	[AcOH] (mol/L)	Déprotection (%)	Dégradation (%)
2.3.26	8,7	-	100
2.3.27	1	-	100
2.3.28	1	-	100
2.3.29	0,5	-	100
2.3.30	0,1	0	0

Pour toutes les expériences utilisant une concentration supérieure ou égale à 0,5 mol/L (expériences 2.3.26-29), les polymères ont été totalement dégradés comme observé par SEC (Figure 6). Seule l'expérience à 0,1 mol/L en AcOH a permis de ne pas dégrader le polymère (expérience 2.3.30) (Figure 6)

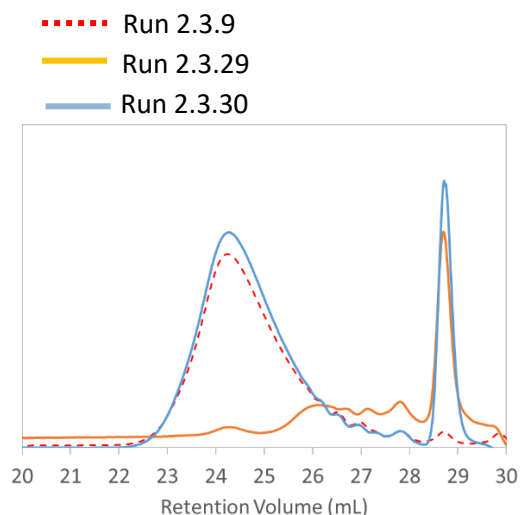


Figure 2.3.6 : Analyses SEC dans le THF à 40°C de le poly(NHTL-EEGE) avant déprotection (exp 2.3.9 en rouge) et après traitement à l'acide acétique à des concentrations de 0,5 mol/L (exp 2.3.29 en orange) et de 0,1 mol/L (exp 2.3.30 en bleu).

Cependant, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  montre que la déprotection n'a pas été réalisée et la structure reste inchangée (Figure 7). Notamment, les signaux liés aux groupement acétal à 1,25, 3,60 et 4,65 ppm sont toujours présents et l'intégration de ces signaux ne montre aucune transformation de la structure (Figure A4)

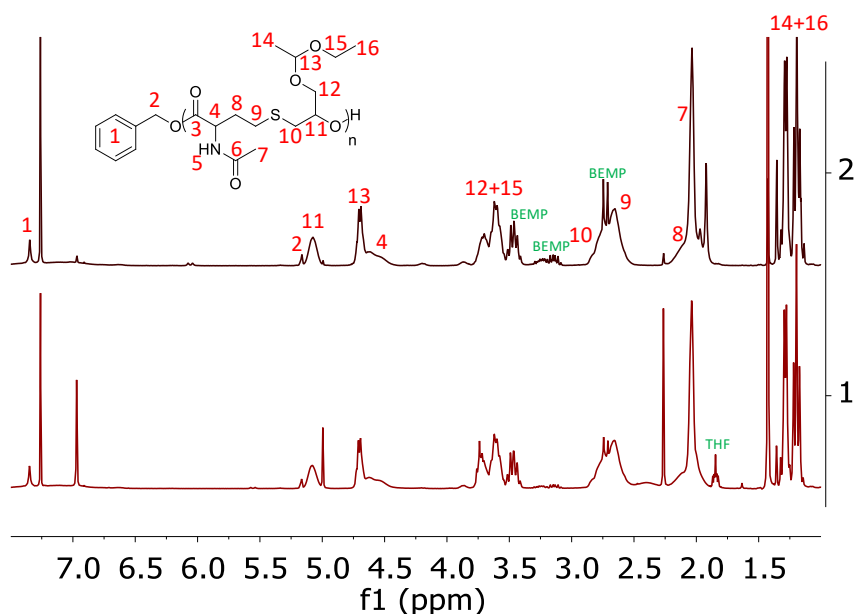


Figure 2.3.7 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  de poly(NHTL-*alt*-EEGE) avant (exp 2.3.9, en haut) et après déprotection (exp 2.3.30, en bas).



Cette méthode de déprotection par un acide de Bronsted n'est donc pas la plus adaptée. Des réactions avec des concentrations intermédiaires en acide permettraient éventuellement d'obtenir la déprotection des unités EEGEs mais induiraient très probablement de la dégradation.

Nous avons par la suite décidé de changer de stratégie de déprotection en utilisant non pas un acide de Bronsted mais des acides de Lewis comme les triflates de lanthanide. Ces composés sont connus pour permettre la déprotection sélective des acétals sans dégrader les ester.<sup>10-13</sup> Deux triflates différents ont été testés : le triflate de cérium et le triflate de lanthane et ils peuvent être utilisés en condition catalytique. Différentes proportions d'acide de Lewis ont été testées ainsi que différents mélanges de solvants. Après réaction, le polymère est purifié par dialyse contre l'acétonitrile avec 3 changements de solvant pendant 24 h et en utilisant des membranes présentant un seuil de 1 kDa. Le taux de déprotection peut alors être suivi par RMN <sup>1</sup>H en suivant l'intégration des signaux des protons du groupe acétal (à 1,10 et 1,19 ppm) par rapport au signal d'un proton non affecté par la déprotection (comme le CH de la thiolactone à 4,34 ppm) comme montré figure 8. Les conditions et les résultats de ces expériences sont résumés dans le Tableau suivant :

**Tableau 5** : Conditions expérimentales et résultats des expériences de déprotection du poly(NHTL-*alt*-EEGE) (exp 2.3.9, Figure A5) en présence de triflate de lanthanide. Les réactions ont été réalisées pendant 4 h dans un mélange de solvant ACN/MeOH (1 :1) ou MeOH/THF (1 :1) à une concentration de 50 mg/mL de polymère.

Exp	Triflate	Eq (Triflate)	Solvant	Déprotection (%)	Solubilité « visuelle » dans l'eau <sup>a</sup> (50 mg/mL)
2.3.31	Ce	0,1	ACN/MeOH	94	Trouble
2.3.32	Ce	0,05	ACN/MeOH	72	-
2.3.33	Ce	0,05	THF/MeOH	52	-
2.3.34	La	0,1	ACN/MeOH	0	-

a : analyse visuelle qualitative.

Le triflate de lanthane n'a pas permis de déprotéger l'EEGE et la structure est restée inchangée (expérience 2.3.34). À l'inverse, les analyses RMN <sup>1</sup>H des produits traités au triflate de Cérium pendant 4h montrent toutes un taux de déprotection non nul (expériences 2.3.31-33). L'expérience 2.3.31 en utilisant 10% molaire de triflate de cérium dans un mélange d'acétonitrile et de méthanol a permis de déprotéger 95% des unités époxydes EEGE (Figures 8 et A6). En utilisant une proportion de catalyseur inférieure de 5% molaire (expérience 2.3.32) la déprotection est moins efficace et est inférieure à 75%. Le solvant a également une influence car la réaction dans le mélange MeOH/THF (1 :1) résulte en un taux de déprotection de 52% (expérience 2.3.33) alors qu'il est de 72% dans le mélange MeOH/ACN (1:1) (expérience 2.3.32).

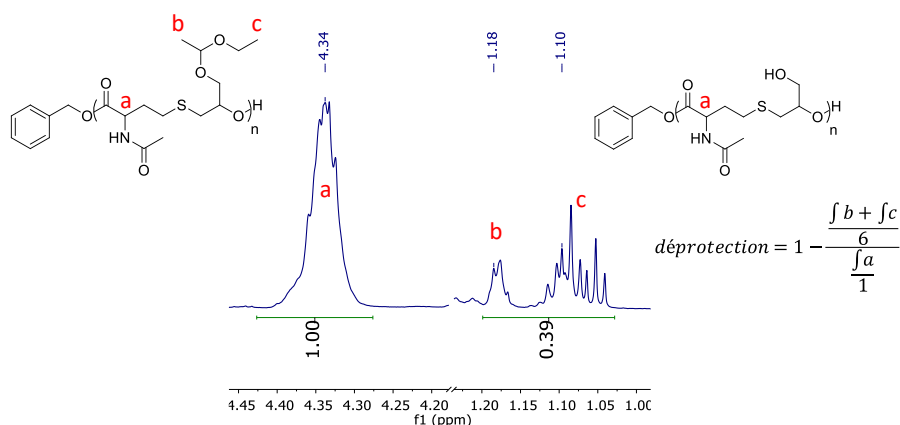


Figure 2.3.8 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  du produit purifié par dialyse contre l'acétonitrile de l'expérience 2.3.31.

Des analyses infrarouges ont été réalisées sur le poly(ester-*alt*-thioéther)s avant (expérience 2.3.10) et après (expérience 2.3.31) déprotection de l'EEGE par le triflate de Cérium (Figure 9). Il est à noter que le poly(NHTL-*alt*-EEGE) est un solide visqueux et qu'après déprotection, le poly(NHTL-*alt*-glycidol) est sous la forme de poudre. Cette différence de texture se répercute sur l'acquisition des spectres IR car un échantillon de polymère visqueux permet de recouvrir l'intégralité de la surface du cristal de l'ATR alors que ceci est impossible avec la poudre. Cette différence de texture de l'échantillon est visible sur l'analyse FT-IR ATR du polymère après déprotection de l'EEGE car le spectre présente alors des signaux moins intenses. Le spectre de ce dernier a donc été normalisé sur l'intensité du signal de la liaison C=O de l'ester qui est non affecté par l'action du triflate. En effet, même en cas de dégradation, la quantité d'ester présente dans l'échantillon reste constante puisque les réactions de dégradation éventuelles sont des transestérifications par le méthanol. Sont observés sur le spectre IR du polymère initial poly(NHTL-*alt*-EEGE), les signaux caractéristiques des liaisons OH de fin de chaîne à  $3350\text{ cm}^{-1}$ , des liaisons C-H alkyl de l'unité thiolactone et des groupes alkyl de l'EEGE à  $2960\text{ cm}^{-1}$ , des liaisons C=O des esters de l'unités de répétition à  $1730\text{ cm}^{-1}$ , et des ponts éther C-O de l'acétal de l'unité EEGE à  $1100\text{ cm}^{-1}$ . Après traitement au triflate de cérium, les signaux des liaisons C-H alkyl et des ponts éthers sont grandement diminués ce qui traduit la disparition de l'acétal de l'EEGE. Les liaisons O-H sont également impactées par l'action du triflate de lanthane et la déprotection des groupes hydroxyles de l'EEGE est observée par l'agrandissement de la bande à  $3350\text{ cm}^{-1}$ . De plus, l'apparition d'un signal fin et fort à  $1030\text{ cm}^{-1}$  est observée, correspondant aux liaisons carbone - oxygène des hydroxyles primaires du groupe latéral de l'époxyde désormais déprotégé.

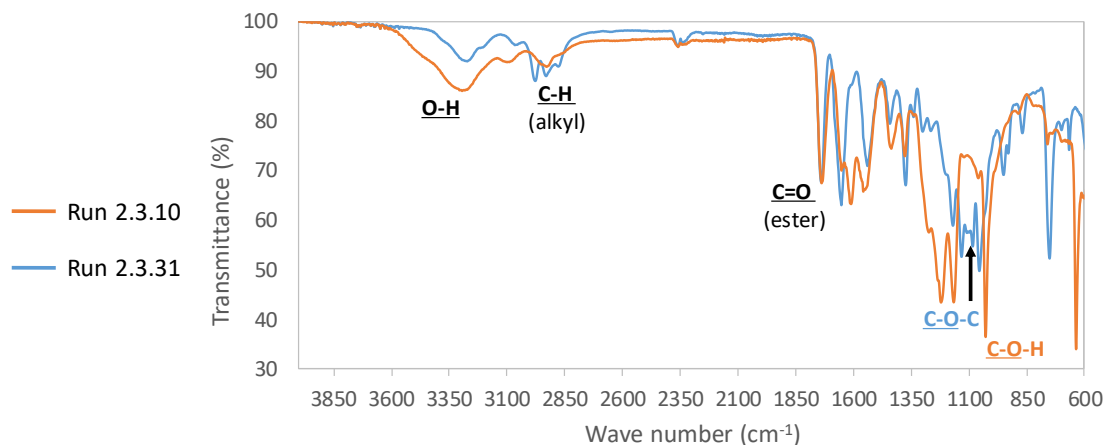


Figure 2.3.9 : Spectres IR du poly(NHTL-EEGE) avant (exp 2.3.10, en orange) et après déprotection des unités EEGE au triflate de Cérium (exp 2.3.31, en bleu).

L'analyse SEC de l'expérience 2.3.31 a été réalisée pour déterminer la possible dégradation de la chaîne de polymère par le traitement au triflate de cérium (Figure 10). L'analyse a été réalisée par une SEC dans le DMF car après traitement, le polymère n'est plus soluble dans le THF. Le signal du polymère s'est fortement déplacé vers les faibles masses molaires en comparaison au signal du polymère initial (Figure 10). Des épaulements importants aux faibles masses molaires sont aussi visibles et traduisent la présence d'oligomères qui prouve un phénomène de dégradation des chaînes. L'action du triflate de Cérium permet donc de déprotéger les acétals mais n'est pas totalement sélectif et dégrade la chaîne. Le signal SEC montre aussi la présence de triflate de Cérium dans l'échantillon qui n'a pas été éliminé par la dialyse contre l'acétonitrile (3 changement de solvant, seuil de 1kDa). Le triflate a un indice de réfraction plus faible que le DMF et son temps d'éluion est compris dans le temps d'éluion du polymère ce qui rend impossible la détermination de la masse molaire du polymère déprotégé (Figure A7).

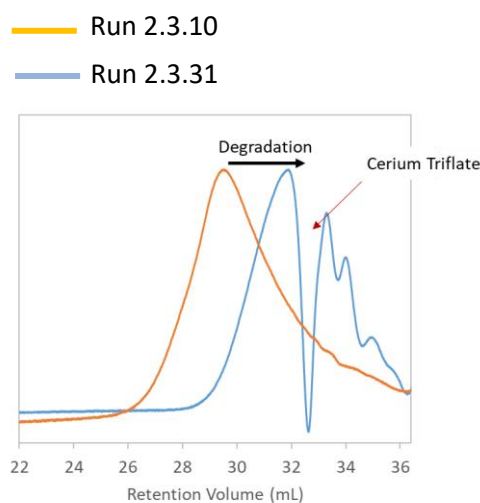


Figure 2.3.10 : Analyses SEC dans le DMF du poly(NHTL-EEGE) avant (exp 2.3.10, en orange) et après déprotection des unités EEGE au triflate de cerium (exp 2.3.31, en bleu).

Enfin, le poly(NHTL-*alt*-glycidol) de l'expérience 2.3.31 a été mélangé à de l'oxyde de deutérium pour une analyse RMN  $^1\text{H}$  à une concentration de 50 mg/mL en polymère. La poudre n'a pas été totalement solubilisée. Le polymère a légèrement gonflé et a changé de texture en passant d'une poudre à un agglomérat avec une texture de gel et la solution surnageante est trouble. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  (Figure 11 et A8) et COSY (Figure A9) de l'expérience 2.3.31 après purification et séchage ont été réalisés dans le  $\text{D}_2\text{O}$ . Des signaux de polymères sont visibles et ces analyses montrent que le polymère n'est pas totalement insoluble. Cependant, le  $X_{n,\text{RMN}}$  (calculé par rapport à l'intégration des signaux de la thiolactone (protons 7 et 8 à 2 ppm environ) par rapport à l'intégration des protons aromatiques), avant déprotection (Figure A5), est de 23 et après déprotection (Figure 11), il est de 57. Ceci montre bien que la liaison ester entre l'amorceur et la chaîne de polymère a été dégradée, et par extension que la diminution de la masse molaire est bien liée à de la dégradation.

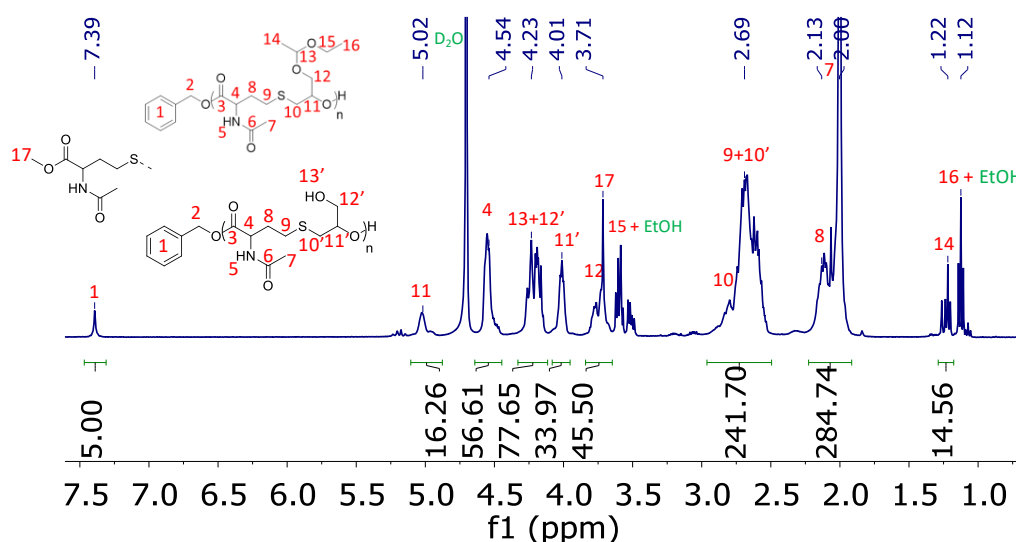


Figure 2.3.11 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{D}_2\text{O}$  à 25°C de l'expérience 2.3.31.

### III. D. 2. Post-fonctionnalisation d'une fonction allyle par couplage thiol-ène

En copolymérisant l'eugénol glycidyl éther avec la NHTL, le poly(ester-*alt*-thioéther) résultant possède une fonction allyle par unité de répétition, portée par le groupe eugénol du motif époxyde. De la même façon qu'avec un monomère plus simple comme l'allyl glycidyl éther, cette double liaison latérale peut être fonctionnalisée pour greffer un groupe chimique d'intérêt ou pour former un réseau réticulé. Pour se faire, une méthode simple et efficace est d'utiliser une réaction thiol-ène. En tant que preuve de concept, une réaction de couplage thiol-ène du 2-mercaptoéthanol, en tant que molécule modèle, sur la fonction allyle d'un poly(NHTL-*alt*-EGE) (expérience 2.3.7, Figure A10) a été réalisée en présence de 2,2-diméthoxy-2-phenylacétophenone (DMPA) pour effectuer la photo-activation de la réaction.<sup>14</sup> Celle-ci est effectuée avec un excès de 5 équivalents de thiol par groupe allyle dans le THF pendant 30 min sous un rayonnement UV d'environ 350 nm (Schéma 5).

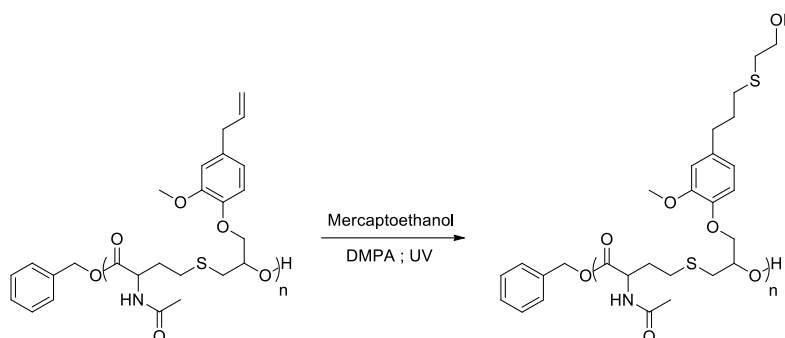


Schéma 2.3.5 : Schéma de la réaction de post-polymérisation par couplage thiol-ène du 2-mercaptoéthanol sur la fonction allyle d'un poly(NHTL-*alt*-EGE).

L'analyse par RMN  $^1\text{H}$  du produit purifié par dialyse après fonctionnalisation montre bien la disparition complète des signaux caractéristiques de la fonction allyle à 5,1 et 6,0 ppm (Figure 12). Aussi, l'apparition de nouveaux signaux liés au greffage du mercaptoéthanol sur la fonction allyle à 1,85, 2,5, 2,8, 3,65 et 3,85 ppm est observée. La fonctionnalisation de l'allyle de l'EGE est donc totale et le greffage par couplage thiol-ène a permis de post-fonctionnaliser 100% des groupes latéraux de la macromolécule.

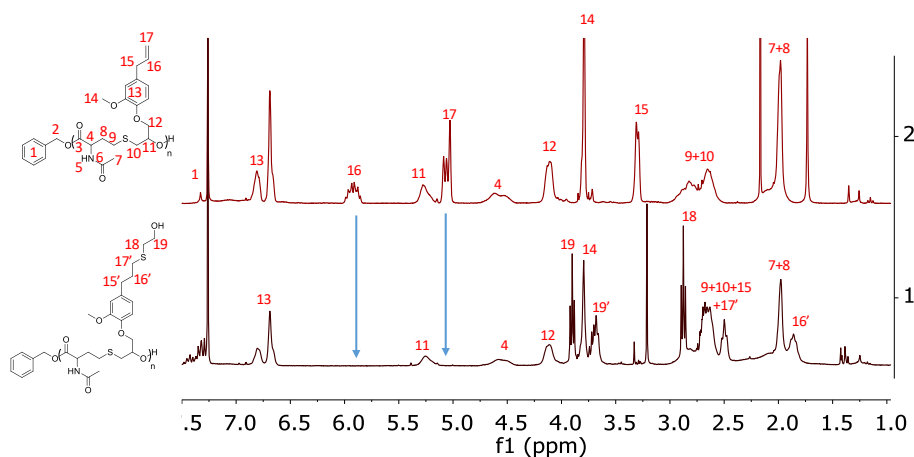


Figure 2.3.12 : Spectres RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  d'un poly(NHTL-*alt*-EGE) (exp 2.3.8) avant (en haut) et après fonctionnalisation de la fonction allyle de l'époxyde par le 2-mercaptoéthanol (en bas).

### III. E. Conclusion

L'influence des groupes fonctionnels des poly(ester-*alt*-thioéther)s sur les propriétés du polymère a été étudiée. Les groupes latéraux portés par la thiolactone et l'époxyde permettent de moduler la température de transition vitreuse du polymère entre  $-60$  et  $+40^\circ\text{C}$ . Notamment, le groupe amide apporté par la *N*-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone a permis d'augmenter considérablement la  $T_g$  des polymères et un écart de plus de  $70^\circ\text{C}$  est observé entre la  $T_g$  d'un poly(TBL-*alt*-BO) et la  $T_g$  d'un poly(NHTL-*alt*-

BO) de même degré de polymérisation. L'oxydo-sensibilité du thioéther de l'unité de répétition a également été étudiée. L'oxydation des fonctions thioéthers en sulfoxyde d'un poly(NHTL-*alt*-tBuGE) par le peroxyde d'hydrogène a permis d'obtenir des taux d'oxydation supérieurs à 60% et jusqu'à 90%. Cependant l'oxydation est également accompagnée d'une dégradation importante de la chaîne. Des expériences supplémentaires doivent être menées sur d'autres structures de copolymères afin d'évaluer l'influence des groupes latéraux sur l'efficacité de l'oxydation et sur la modification de la solubilité de la chaîne par cette transformation. La déprotection d'un groupe hydroxyle porté par le monomère époxyde EGE a été testée en présence d'acide Bronsted (acide acétique) et d'acide de Lewis (triflate de cérium). La déprotection classique par l'action d'un acide de Bronsted n'a pas permis de déprotéger l'hydroxyle sans dégrader la chaîne. L'utilisation d'un acide de Lewis permet de déprotéger quantitativement l'acétal de l'époxyde et de former un poly(NHLT-*alt*-glycidol) mais une forte dégradation des chaînes est une nouvelle fois observée. La sensibilité au pH de la fonction ester des copolymères apparaît comme une limitation importante dans les expériences de post-polymérisations essayées. Enfin, la possibilité de fonctionnalisation d'un groupe latérale allyl porté par l'unité époxyde d'un poly(NHTL-*alt*-EGE) a été vérifiée en réalisant une expérience de couplage thiol-ène. Le 2-mercaptoéthanol a été quantitativement greffé sur le polymère en réalisant la photoactivation de la réaction par un catalyseur DMPA. Cette dernière expérience ouvre de nombreuses perspectives pour la modification et la fonctionnalisation des poly(ester-*alt*-thioéther)s. La réticulation des chaînes de copolymères peut alors être envisagée de même que des expériences de greffage de groupe chimique utiles pour diverses applications.

## III. F. Références

1. Puchelle, V., Latreyte, T., Girardot, M., Garnotel, L., Levesque, L., Coutelier, O., Destrac, M., Guégan, P. & Illy, N. Functional Poly(ester- *alt* -sulfide)s Synthesized by Organo-Catalyzed Anionic Ring-Opening Alternating Copolymerization of Oxiranes and  $\gamma$ -Thiobutyrolactones. *Macromolecules* **53**, 5188–5198 (2020).
2. Illy, N., Puchelle, V., Le Luyer, S. & Guégan, P. Alternating copolymerization of bio-based N-acetylhomocysteine thiolactone and epoxides. *Eur. Polym. J.* **153**, 110490 (2021).
3. Baptista, C. *et al.* The effect of temperature and pressure on polycaprolactone morphology. *Polymer* **191**, 122227 (2020).
4. El Mohtadi, F., d'Arcy, R., Yang, X., Turhan, Z. Y., Alshamsan, A. & Tirelli, N. Main Chain Polysulfoxides as Active ‘Stealth’ Polymers with Additional Antioxidant and Anti-Inflammatory Behaviour. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 4583 (2019).
5. Chauhan, M., Basu, S. M., Yadava, S. K., Sarviya, N. & Giri, J. A facile strategy for the preparation of polypropylene sulfide nanoparticles for hydrophobic and base-sensitive cargo. *J. Appl. Polym. Sci.* **139**, 51767 (2022).
6. Nicolas, J. Drug-Initiated Synthesis of Polymer Prodrugs: Combining Simplicity and Efficacy in Drug Delivery. *Chem. Mater.* **28**, 1591–1606 (2016).
7. Gao, F. & Xiong, Z. Reactive oxygen species responsive polymers for drug delivery systems. *Front. Chem.* **9**, 649048 (2021).
8. Carampin, P., Lallana, E., Latirai, J., Carroccio, S. C., Puglisi, C. & Tirelli, N., Oxidant-Dependent REDOX Responsiveness of Polysulfides. *Macromol. Chem. Phys.* **213**, 2052–2061 (2012).
9. Du, H., De Oliveira, F. A., Albuquerque, L. J. C., Tresset, G., Pavlova, E., Huin, C., Guégan, P. & Giacomelli, F. C. Polyglycidol-Stabilized Nanoparticles as a Promising Alternative to Nanoparticle PEGylation: Polymer Synthesis and Protein Fouling Considerations. *Langmuir* **36**, 1266–1278 (2020).

10. Dalpozzo, R., De Nino, A., Maiuolo, L., Procopio, A., Tagarelli, A. Sindona, G. & Bartoli, G. Simple and Efficient Chemoselective Mild Deprotection of Acetals and Ketals Using Cerium(III) Triflate. *J. Org. Chem.* **67**, 9093–9095 (2002).
11. Oriyama, T., Watahiki, T., Kobayashi, Y., Hirano, H. & Suzuki, T. A mild and feasible deprotection of alcohol tetrahydropyranyl or methoxymethyl ethers catalyzed by Sc(OTf)<sub>3</sub>. *Synth. Commun.* **31**, 2305–2311 (2001).
12. Gregg, B. T., Golden, K. C. & Quinn, J. F. Indium(III) Trifluoromethanesulfonate as an Efficient Catalyst for the Deprotection of Acetals and Ketals. *J. Org. Chem.* **72**, 5890–5893 (2007).
13. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S. & Reddy, K. S. Yb(OTf)<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O: A Novel Reagent for the Chemoselective Hydrolysis of Isopropylidene Acetals. *Chem. Lett.* **30**, 430–431 (2001).
14. Lunn, D. J., Boott, C. E., Bass, K. E. & Manners, I. Controlled Thiol-Ene Functionalization of Polyferrocenylsilane- *block* -Polyvinylsiloxane Copolymers. *Macromol. Chem. Phys.* **214**, 2813–2820 (2013).



III. G. Annexes

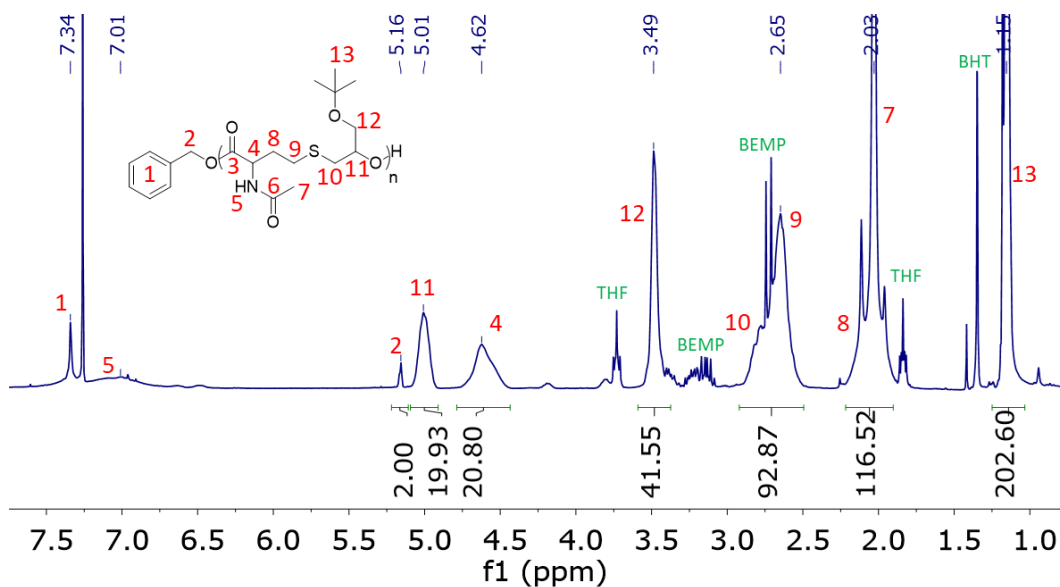


Figure A1 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  du polymère 2.3.4.

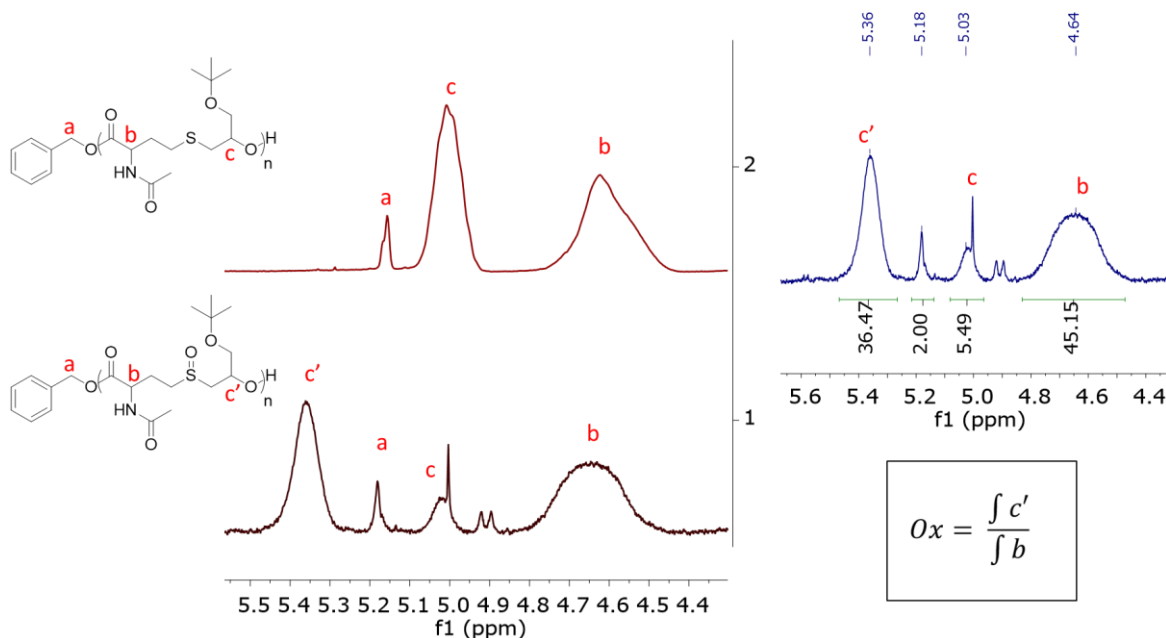


Figure A2: Spectres RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-*t*BuGE) avant (en haut) et après oxydation (en bas) lors de l'expérience 2.3.24 et formule du calcul du taux d'oxydation.

**Equations 1 : Méthode de calcul du taux de dégradation :**

Le taux de dégradation d'une chaîne de polymère est déterminé par SEC selon la méthode suivante.

Après réaction, la masse molaire moyenne en nombre  $M_n(t)$  de l'échantillon est déterminée par (1) en fonction de la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$ , et du nombre de macromolécules formé après méthanolyse des esters, c'est-à-dire le nombre moyen de fonction(s) ester(s) rompue(s) par chaîne plus 1. Celui-ci correspond alors à la différence entre le nombre moyen de liaisons esters par chaîne macromoléculaire  $N_{ester}$  avant dégradation ( $N_{ester,0}$ ) et après dégradation ( $N_{ester}(t)$ ) et cette différence peut être inférieure à 1 en début de dégradation.

$$M_n(t) = \frac{M_n(0)}{1 + (N_{ester,0} - N_{ester}(t))} \quad (1)$$

Il est donc possible d'exprimer le nombre de liaison ester après dégradation. (2)

$$N_{ester}(t) = \frac{M_n(t) * (1 + N_{ester,0}) - M_n(0)}{M_n(t)} \quad (2)$$

Or le pourcentage de dégradation d'une chaîne de poly(ester-alt-thioéther) est donné par la formule (3) :

$$\%Deg = 1 - \frac{N_{ester}(t)}{N_{ester,0}} \quad (3)$$

De plus, le nombre de liaison ester dans la chaîne de polymère avant dégradation est égale au nombre de motif de répétition moins un, c'est-à-dire le rapport entre la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$  et la masse molaire d'une unité de répétition  $M_0$  (déterminée par SEC après dégradation totale) moins un. (4)

$$N_{ester,0} = \frac{M_n(0)}{M_0} - 1 \quad (4)$$

En exprimant le taux de dégradation (3) en fonction de (2) et de (4) on obtient (5) :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(t) * \left(1 + \frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right) - M_n(0)}{M_n(t) * \left(\frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right)} \quad (5)$$

Ce qui donne la formule du taux de dégradation (6) après calcul et simplification de l'expression :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(0) * (M_n(t) - M_0)}{M_n(t) * (M_n(0) - M_0)} \quad (6)$$

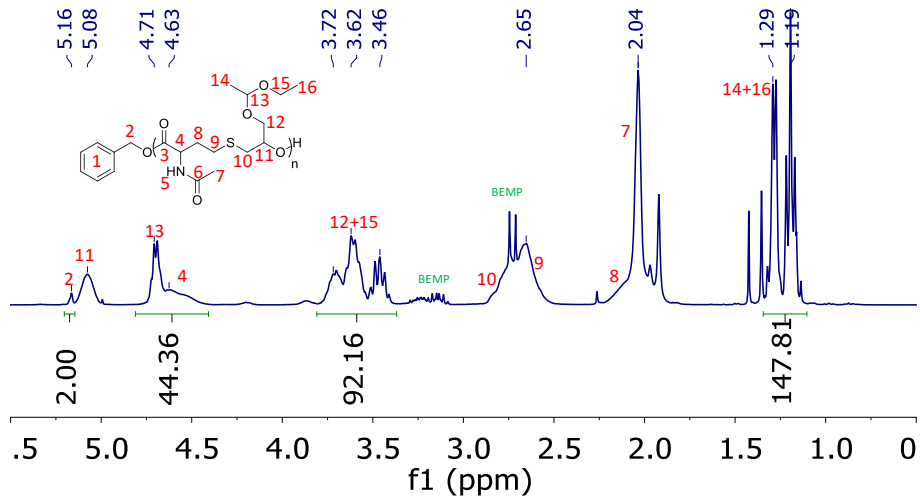


Figure A3 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  du polymère 2.3.8.

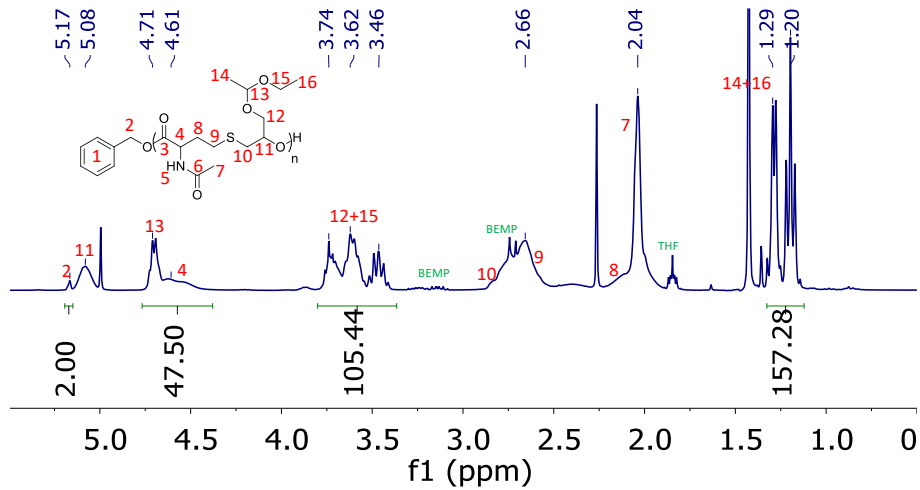


Figure A4 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  après traitement à l'acide acétique à une concentration de 0,1 mol/L (exp 2.3.30).

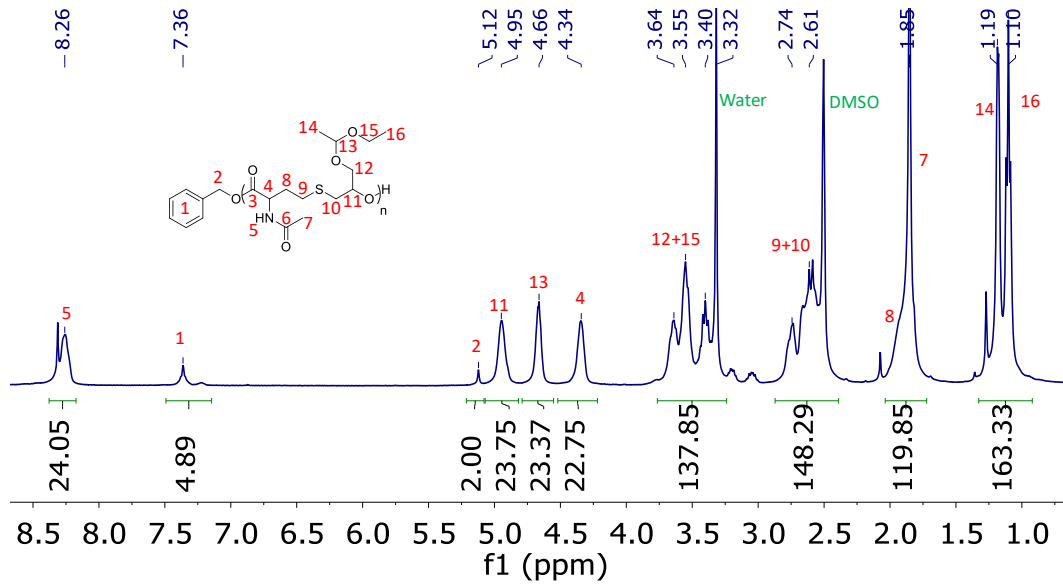


Figure A5 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{DMSO-d}_6$  du polymère 2.3.9.

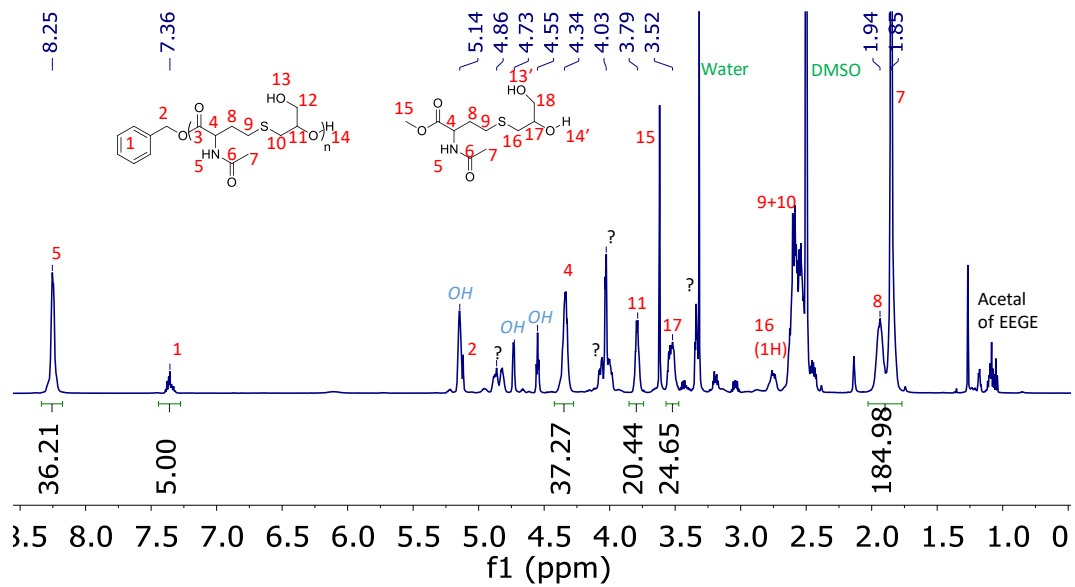


Figure A6 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{DMSO-d}_6$  du polymère 2.3.9 après traitement au triflate de Cérium à 10% molaire (exp 2.3.30).

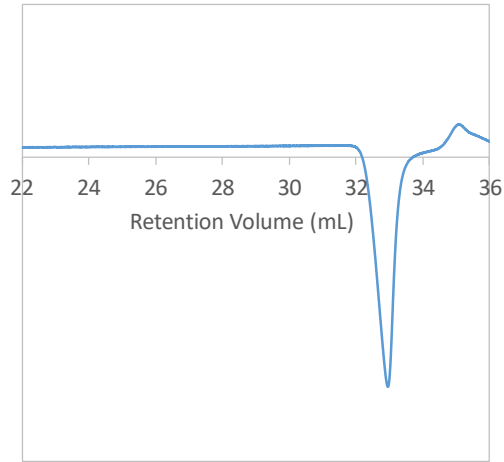


Figure A7 : Analyse SEC dans le DMF à 60°C du triflate de Cérium seul.

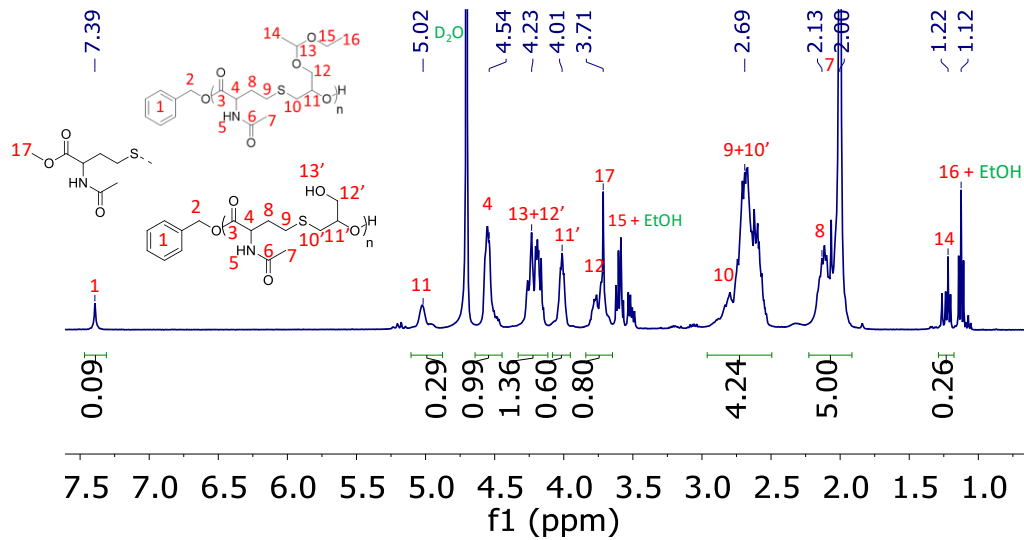


Figure A8 : Spectre RMN <sup>1</sup>H dans le D<sub>2</sub>O à 25°C de l'expérience 2.3.31 (référence sur le polymère).

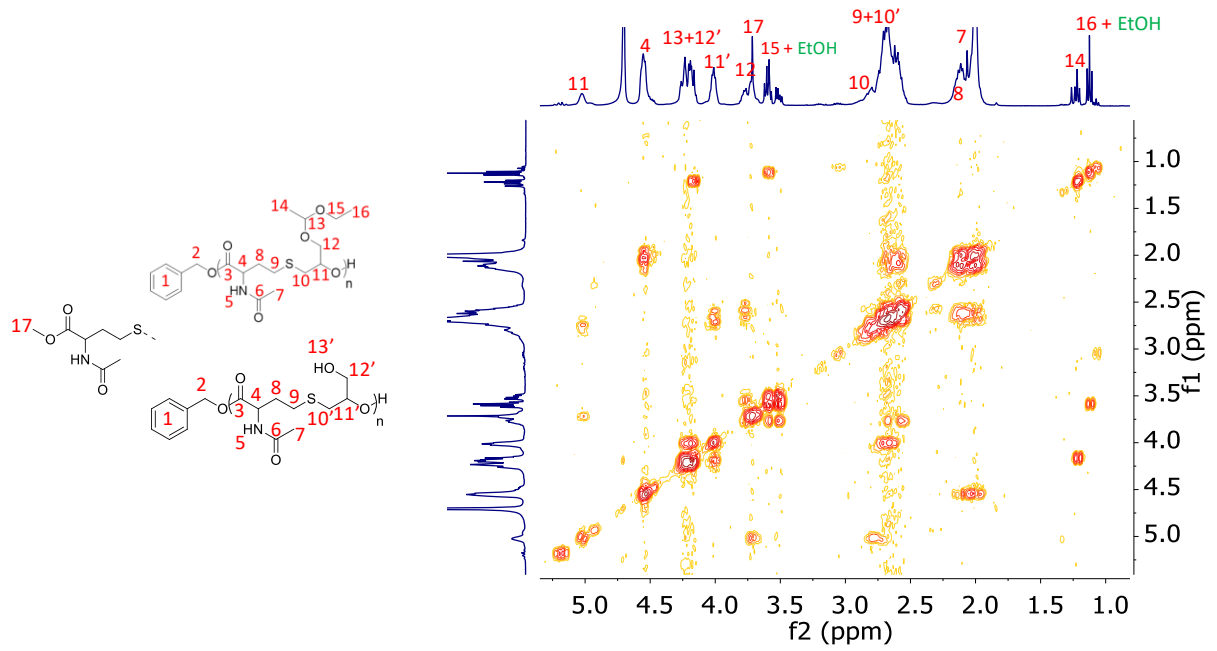


Figure A9 : Spectre RMN COSY dans le D<sub>2</sub>O à 25°C de l'expérience 2.3.31.

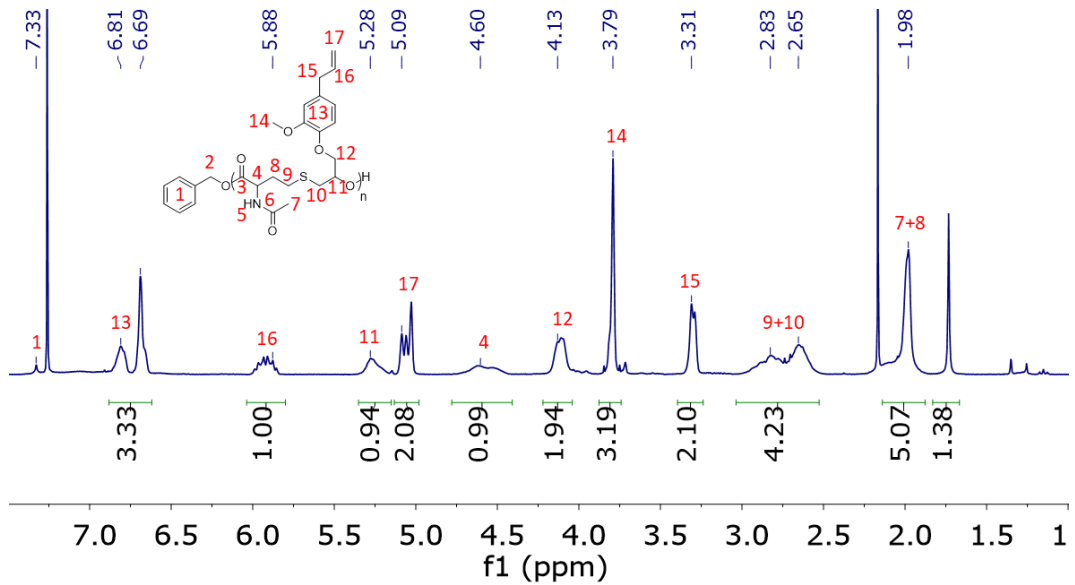


Figure A10 : Spectre RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> d'un poly(NHTL-EGE) (exp 2.3.7).

PARTIE 3 – MATÉRIELS ET  
MÉTHODES





## Table des matières – Partie 3

<b>I. Produits Chimiques</b>	229
<b>II. Instruments</b>	230
<b>II. A. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)</b>	230
<b>II. A. 1. Détermination du taux de couplage</b>	230
<b>II. A. 2. Détermination de la conversion</b>	232
<b>II. A. 3. Détermination du degré de polymérisation</b>	234
<b>II. B. Chromatographie d'Exclusion Stérique (SEC)</b>	236
<b>II. B. 1. SEC dans le THF</b>	236
<b>II. B. 2. SEC dans le DMF</b>	236
<b>II. B. 3. Détermination du taux de dégradation</b>	236
<b>II. C. Spectrométrie de masse par analyseur de temps de vol et source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI-TOF)</b>	237
<b>II. D. Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)</b>	238
<b>II. E. Analyse thermogravimétrique (TGA)</b>	238
<b>II. F. Calorimétrie par balayage différentiel (DSC)</b>	238
<b>III. Protocoles de synthèses</b>	238
<b>III. A. Monomères</b>	238
<b>III. A. 1. Éthoxyéthyl glycidyl éther(EEGE)</b>	238
<b>III. A. 2. Éthoxyéthyl thioglycidyl éther (thioEEGE)</b>	239
<b>III. B. Partie 1</b>	239
<b>III. B. 1. Protocole type de l'étude de l'équilibre alcool benzylique/<math>\gamma</math>-thiolactone.</b>	239
<b>III. B. 2. Protocole type de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage alcool-TBL.</b>	239
<b>III. B. 3. Protocole type pour la méthanolyse d'un poly(sulfure de propylène) amorcé par le système alcool-TBL.</b>	240
<b>III. B. 4. Protocole type d'oxydation de poly(sulfure de propylène).</b>	240
<b>III. B. 5. Protocole type de la déprotection d'un poly(thioEEGE) par le triflate de Cérium.</b>	240

<b>III. C.</b> Partie 2	241
<b>III. C. 1.</b> Protocole type de copolymérisation alternée d'époxyde et de thiolactone.	241
<b>III. C. 2.</b> Protocole type pour la méthanolyse d'un poly(ester- <i>alt</i> -thioéther).	241
<b>III. C. 3.</b> Protocole type de repolymérisation du poly(ester- <i>alt</i> -thioéther) par polycondensation.	242
<b>III. C. 4.</b> Protocole type de l'oxydation d'un poly(ester- <i>alt</i> -thioéther).	242
<b>III. C. 5.</b> Protocole type de la déprotection poly(NHTL- <i>alt</i> -EEGE) par le triflate de Cérium.	242

## I. Produits Chimiques

Ci-après sont listés tous les produits chimiques utilisés, leur nom, leur grade et leur provenance :

La solution de 2-*tert*-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthylperhydro-1,3,2-diazaphosphorine (BEMP, 1.0 mol.L<sup>-1</sup> dans l'hexane, Sigma-Aldrich), la solution de *N'''*-(1,1-Diméthylethyl)-*N,N',N''*-tris[tris(diméthylamino)phosphoranylidene]phosphorimidic triamide (*t*BuP<sub>4</sub>, 0.8 mol.L<sup>-1</sup> dans l'hexane, Sigma-Aldrich), le *tert*-butylimino-tri(pyrrolidino)phosphorane (*t*BuP<sub>1</sub>, >97%, Sigma-Aldrich), le 1,8-biazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, >99%, Sigma-Aldrich), le CaH<sub>2</sub> (93%, taille de grain de 0-2 mm, Acros Organics), l'alcool benzylique (99.8% anhydre, Sigma-Aldrich), la benzylamine (99,5%, Acros Organics), la N-acetyl-DL-homocysteine thiolactone (NHTL, >99%, Sigma-Aldrich), le bromure d'allyl (99%, Alfa-Aesar), le bromoacetate d'éthyl (98%, Alfa-Aesar), l'acide para-toluènesulfonique monohydrate (PTSA ou APTS, 98%, Sigma-Aldrich) et le n-butanylate de titane IV (99+%, Thermo Scientific Chemicals) ont été utilisé tel quel après réception.

L'éthoxyéthyl glycidyl éther (EEGE) a été synthétisé dans le laboratoire à partir de glycidol (96%, Sigma-Aldrich) et d'éthyl vinyl éther (99%, Sigma-Aldrich) en suivant le protocole publié par Zhang et al. [Zhang 2010] (Voir III). Le thioEEGE a été synthétisé par l'action de thiocyanate de potassium sur le monomère EEGE selon le protocole de Matthias Kulhmann *et al* (Voir III).<sup>1</sup>

L'eugénol glycidyl éther (EGE) a été synthétisé suivant le protocole publié par Le Luyer *et al*<sup>2</sup> et a été utilisé directement après synthèse, purification par distillation fractionnée et séchage par cryodistillation sur CaH<sub>2</sub>.

Le sulfure de propylène (98%, TCI-Chemicals), l'oxyde de butylène (BO, 99%, Sigma-Aldrich), l'EEGE, le thioEEGE, le *tert*-Butyl glycidyl éther (*t*BuGE, 99%, Sigma-Aldrich) et la  $\gamma$ -thiobutyrolactone (TBL, 98%, Sigma-Aldrich) ont été cryo-distillé sur CaH<sub>2</sub> deux fois avant utilisation.

L'éther monométhylque de triéthylène glycol (mPEG, 99%, Sigma-Aldrich) a été séché par évaporation azéotropique du toluène sur rampe à vide.

Le toluène et le tétrahydrofurane (THF) des solvants de polymérisations ont été séchés grâce à un système de purification de solvant sous azote MBRAUN MB SPS-800.

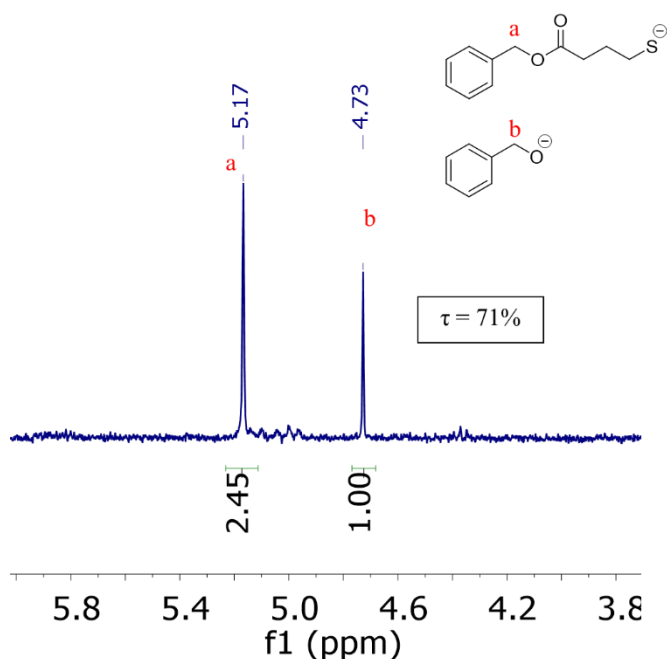
## II. Instruments

### II. A. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et COSY ont été enregistrés à 25°C dans le  $\text{CDCl}_3$ , le DMSO- $d_6$ , le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ou le DMF- $d_7$  à l'aide de spectromètre RMN Bruker Avance III Nanobay de 400 MHz (9,4T) et les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  et HSQC à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance III de 600 MHz (14,1T) tous deux une sonde de bande d'observation de 5 mm dans l'axe z (BBFO, 14N-31P/19F/1H). Le logiciel d'exploitation utilisé est Mestrenova 12.

#### II. A. 1. Détermination du taux de couplage

Le taux de couplage de l'alcool benzylique par une thiolactone en présence de base est déterminé en réalisant le rapport de l'intégration du signal du  $\text{CH}_2$  de l'alcool benzylique entre sa forme libre à 4,7 ppm et sa forme estérifié à 5,2 ppm (Figure 1).



$$\tau = \frac{\int a}{\int a + \int b}$$

Figure 3.1 : Calcul du taux de fonctionnalisation de l'alcool benzylique par une thiolactone. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.4 après 6h d'équilibre.

Le calcul du taux de fonctionnalisation de l'amine suit la même méthode mais à des déplacements chimiques de 3,9 ppm pour le CH<sub>2</sub> de la benzylamine libre et à 4,5 ppm pour la forme amidifié (Figure 2).

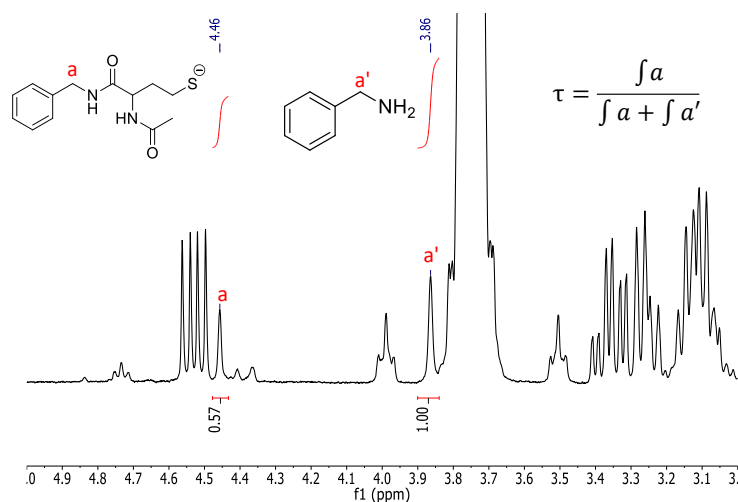


Figure 3.2 : Calcul du taux de fonctionnalisation de la benzylamine par une thiolactone. Spectre RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.35 après 1h d'équilibre.

La détermination du taux de couplage de l'alcool aromatique par une thiolactone est déterminé en calculant le rapport de l'intégration du signal des protons aromatiques à la position ortho de la forme ester à 7,25 ppm sur l'intégration du signal des protons méta et para de l'aromatique à 6,6 et 6,7 ppm (Figure 3). Cette méthode est applicable aux amides aromatiques.

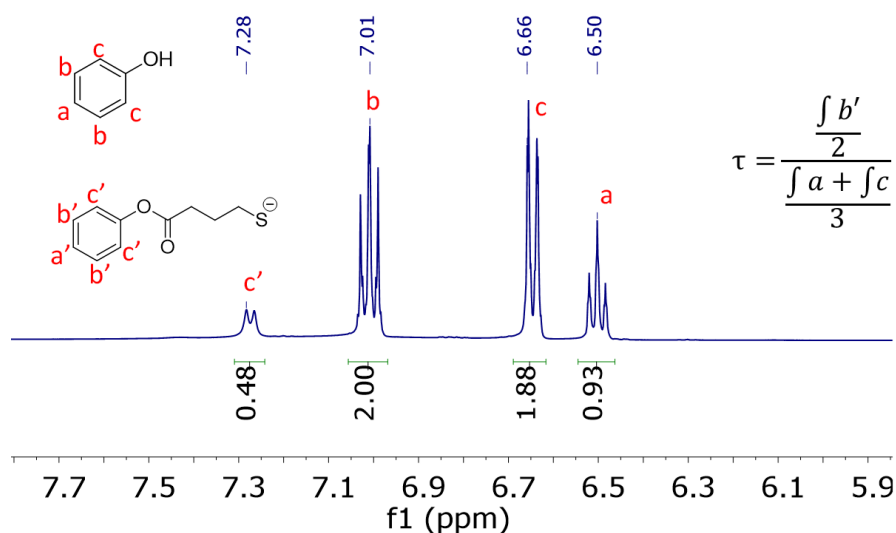
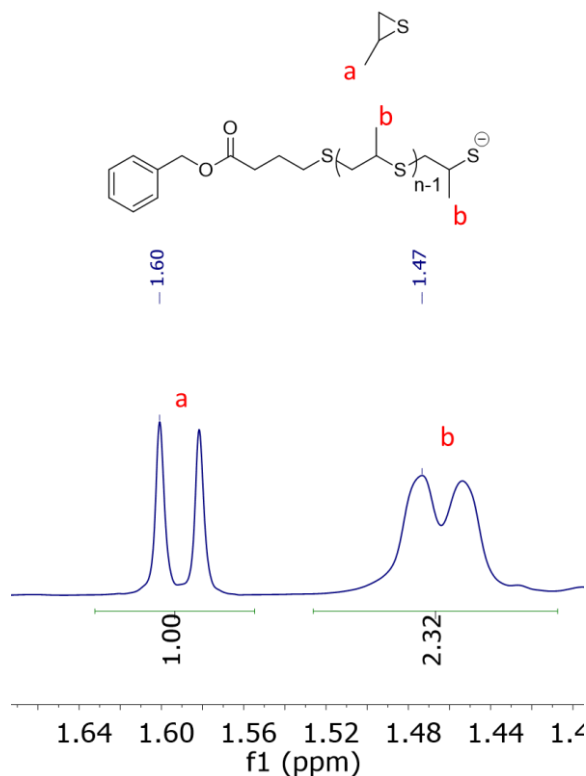


Figure 3.3: Spectre RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO-d<sub>6</sub> du milieu réactionnel de l'expérience 1.2.5 après 47h de réaction et calcul du taux de fonctionnalisation du phénol.

## II. A. 2. Détermination de la conversion

La conversion en sulfure de propylène est déterminée par RMN en calculant le rapport des intégrations du signal du CH<sub>3</sub> du sulfure de propylène dans le polymère par rapport à celui du monomère libre. En effet, le signal du CH<sub>3</sub> du sulfure de propylène dans le polymère a un déplacement chimique de 1,45 ppm environ et celui du monomère libre d'environ 1,6 ppm (Figure 4).



$$cv = \frac{\int b}{\int a + \int b}$$

Figure 3.4 : Calcul de la conversion en sulfure de propylène. Spectre RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 1.1.4 après 30min de polymérisation.

Le degré d'oxydation d'une chaîne de poly(sulfure de propylène) par l'action d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut être suivi par RMN <sup>1</sup>H en mesurant l'intégration du signal du CH<sub>3</sub> du sulfure de propylène avant et après oxydation du thioéther en sulfoxyde. En effet, le déplacement chimique du CH<sub>3</sub> du sulfure de propylène non oxydé est à 1,25 ppm alors qu'après oxydation, le sulfoxyde déblinde le signal à 1,42 ppm (Figure 5). A noter que les signaux se chevauchent légèrement et que l'intégration des signaux est donc imprécise mais que l'utilisation des autres signaux est impossible dû à un recouvrement encore plus important.

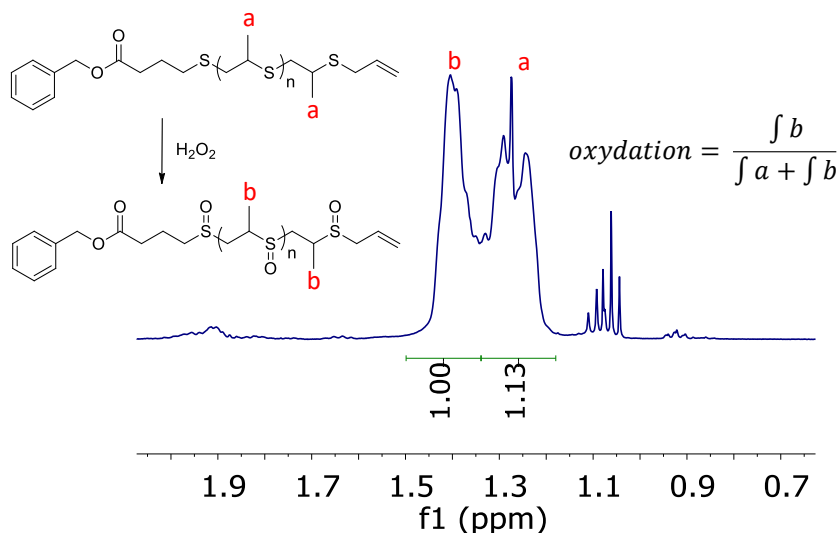


Figure 3.5 : Calcul du degré d'oxydation d'un poly(sulfure de propylène). Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO- $d_6$  à 25°C du produit purifié par dialyse contre un mélange d'éthanol et d'acétonitrile (rapport volumique 1 :1) de l'expérience 1.3.6.

La conversion en éther de thioglycidyl ethoxy éthyl (thioEEGE) est déterminée par RMN  $^1\text{H}$  en calculant le rapport des intégrations du signal lié au CH et du  $\text{CH}_2$  du thioEEGE dans le squelette du polymère à 3,0 ppm par rapport à l'intégration du signal du CH de l'acétal du thioEEGE dans le polymère et sous forme monomère à 4,75 ppm (Figure 6).

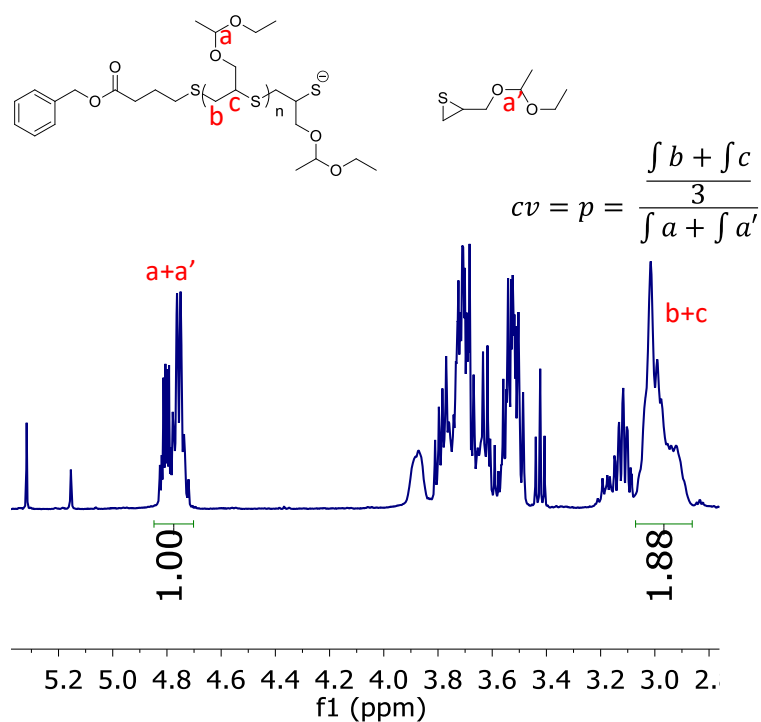
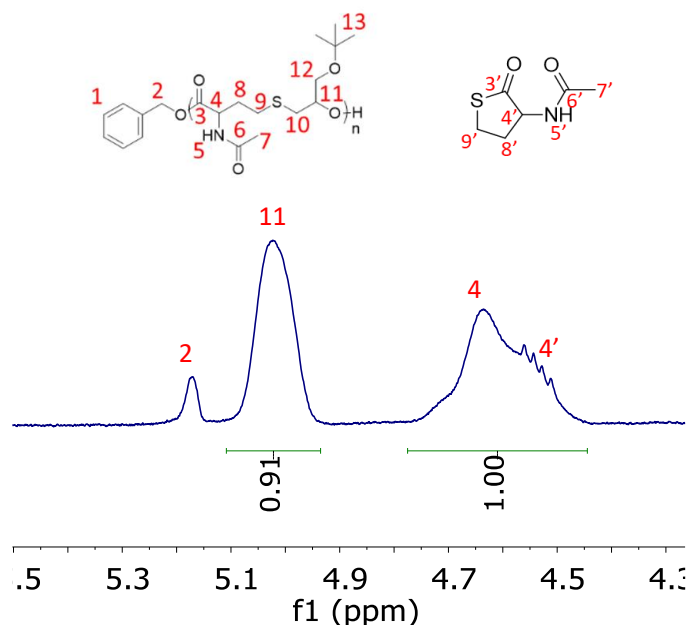


Figure 3.6 : Calcul de la conversion en thioEEGE. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 1.3.8 après 30min de polymérisation.

Lors de la copolymérisation alternée des époxydes avec la *N*-acétyl homocysteine thiolactone, la conversion en monomère est déterminée par RMN en calculant le rapport des intégrations du signal lié au CH de l'époxyde dans le polymère par rapport au CH de la thiolactone libre et intégré dans le polymère. En effet, le signal du CH de l'époxyde dans le polymère a un déplacement chimique de 5,02 ppm environ et est isolé (Figure 7). Celui du CH de la thiolactone libre est d'environ 4,55 ppm et lorsqu'elle est intégrée dans le polymère, le signal chevauche celui du monomère et a un déplacement chimique de 4,65 environ.



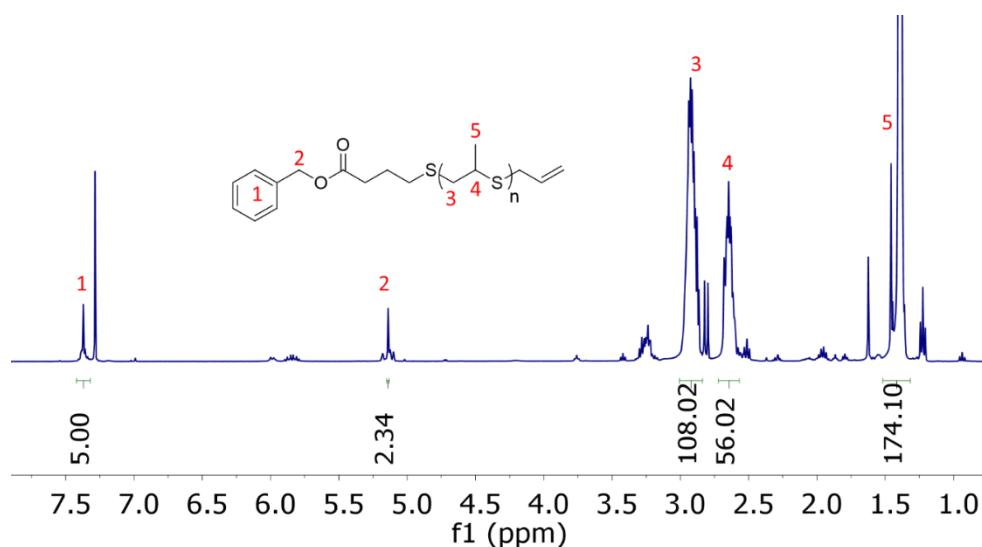
$$cv = \frac{\int 11}{\int 4 + \int 4'}$$

Figure 3.7 : Calcul de la conversion en monomère pour la copolymérisation alternée des époxydes et des thiolactones. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à 25°C du milieu réactionnel de l'expérience 2.1.9 après 6h de polymérisation.

### II. A. 3. Détermination du degré de polymérisation

Après purification par dialyse contre le THF, le degré de polymérisation d'un poly(sulfure de propylène) est déterminé par RMN  $^1\text{H}$  en mesurant l'intégration du signal du  $\text{CH}_2$  du sulfure de propylène dans le polymère à 2,9 ppm par rapport à l'intégration du signal de l'amorceur, soit les protons aromatiques à 7,3 ppm soit le  $\text{CH}_2$  de l'alcool benzylique à 5,2 ppm mais ce dernier est chevauché par le signal de la fonction allyl de l'agent de terminaison (Figure 8).

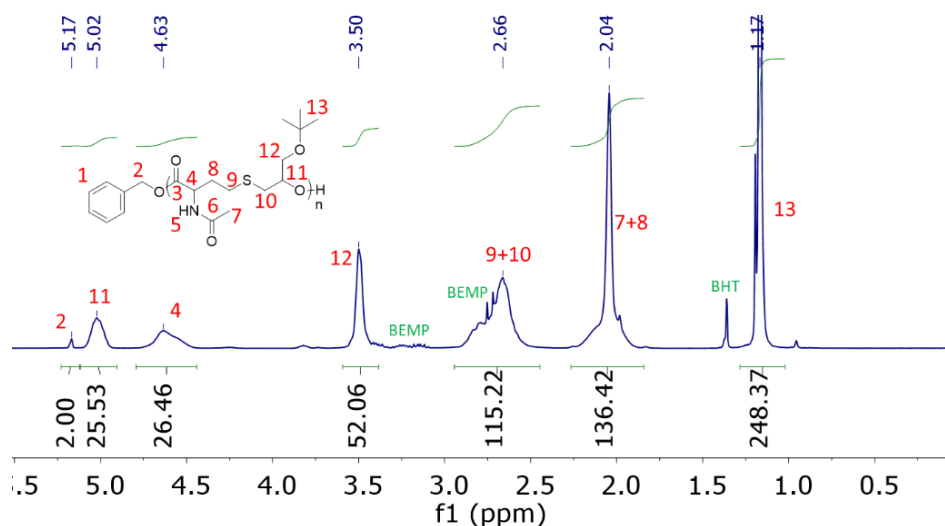




$$X_n = \frac{\int 3}{\int 1} = \frac{\int 3}{\int 2}$$

Figure 3.8 : Calcul du degré de polymérisation d'un poly(sulfure de propylène) amorcé par l'alcool benzylique. Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$  du produit purifié de l'expérience 1.1.4.

Après purification par dialyse contre le THF, le degré de polymérisation d'un poly(ester-*alt*-thioéther) est déterminé par RMN  $^1\text{H}$  en mesurant l'intégration d'un signal du polymère, à savoir le CH de l'unité époxyde à 5,02 ppm par rapport à l'intégration du signal de l'amorceur à savoir le  $\text{CH}_2$  de l'alcool benzylique à 5,17 ppm.



$$X_n = \frac{\int 11}{\int 2}$$

Figure 3.9 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de poly(NHTL-*alt*-tBuGE) (exp 2.1.8) dans le  $\text{CDCl}_3$  à  $25^\circ\text{C}$ .

## II. B. Chromatographie d'Exclusion Stérique (SEC)

Le logiciel OmniSEC 4.6.2 a été utilisé pour l'acquisition et l'analyse des données. Les masses molaires moyennes en nombre ( $M_n$ ), les masses molaires moyennes en masse ( $M_w$ ) et les dispersités ont été déterminées par SEC avec une courbe d'étalonnage basée sur l'étalon de poly(méthacrylate de méthyle) en utilisant le détecteur RI.

### II. B. 1. SEC dans le THF

Les expériences de chromatographie d'exclusion de taille (SEC) dans le THF ont été réalisées sur trois colonnes PL gel Mixed-C 5 $\mu$ m (7,5 x 300 mm ; limites de séparation : 0,2 à 2000 kg.mol<sup>-1</sup>) maintenues à 40°C et avec un module de livraison Viscotek GPCmax et 2 détecteurs modulaires : un détecteur différentiel d'indice de réfraction (RI) Viscotek 3580 et un détecteur UV à barrettes de diodes Shimadzu SPD20-AV. Le THF a été utilisé comme phase mobile à un débit de 1 mL.min<sup>-1</sup>, le toluène a été utilisé comme marqueur de débit. Tous les polymères ont été injectés (50  $\mu$ L) à une concentration de 5 mg.mL<sup>-1</sup> après filtration à travers une membrane à pores de 0,45  $\mu$ m.

### II. B. 2. SEC dans le DMF

Les analyses SEC dans le DMF ont été effectuées à 60°C et à un débit de 0,8 mL/min, à une concentration de polymère de 5 mg/mL après filtration à travers une membrane de 0,22  $\mu$ m de porosité. L'exclusion stérique a été réalisée sur deux colonnes PSS GRAM 1000 A (8 x 300 mm ; limites de séparation : 1-1000 kg/mol) et une colonne PSS GRAM 30 A (8 x 300 mm ; limites de séparation : 0,1-10 kg/mol) couplées à deux détecteurs (Viscotek, TDA305) : un détecteur d'indice de réfraction différentiel (RI) et un détecteur UV.

### II. B. 3. Détermination du taux de dégradation

Le taux de dégradation d'une chaîne de polymère après un traitement ou une réaction est déterminé par SEC selon la méthode suivante. Celle-ci est appliquée aux poly(ester-*alt*-thioéther)s étudiés dans la partie 2 mais est applicable à d'autres structures macromoléculaires.

Après réaction, la masse molaire moyenne en nombre  $M_n(t)$  de l'échantillon est déterminée par (1) en fonction de la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$ , et du nombre de macromolécules formé après méthanolyse des esters, c'est-à-dire le nombre moyen de fonction(s) ester(s) rompue(s) par chaîne plus 1. Celui-ci correspond alors à la différence entre le nombre moyen de liaisons esters par chaîne macromoléculaire  $N_{\text{ester}}$  avant dégradation ( $N_{\text{ester},0}$ ) et après dégradation ( $N_{\text{ester}}(t)$ ) et cette différence peut être inférieure à 1 en début de dégradation.

$$M_n(t) = \frac{M_n(0)}{1 + (N_{\text{ester},0} - N_{\text{ester}}(t))} \quad (1)$$

Il est donc possible d'exprimer le nombre de liaison ester après dégradation. (2)

$$N_{ester}(t) = \frac{M_n(t) * (1 + N_{ester,0}) - M_n(0)}{M_n(t)} \quad (2)$$

Or le pourcentage de dégradation d'une chaîne de poly(ester-*alt*-thioéther) est donné par la formule (3) :

$$\%Deg = 1 - \frac{N_{ester}(t)}{N_{ester,0}} \quad (3)$$

De plus, le nombre de liaison ester dans la chaîne de polymère avant dégradation est égale au nombre de motif de répétition moins un, c'est-à-dire le rapport entre la masse molaire avant dégradation  $M_n(0)$  et la masse molaire d'une unité de répétition  $M_0$  (déterminée par SEC après dégradation totale) moins un. (4)

$$N_{ester,0} = \frac{M_n(0)}{M_0} - 1 \quad (4)$$

En exprimant le taux de dégradation (3) en fonction de (2) et de (4) on obtient (5) :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(t) * \left(1 + \frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right) - M_n(0)}{M_n(t) * \left(\frac{M_n(0)}{M_0} - 1\right)} \quad (5)$$

Ce qui donne la formule du taux de dégradation (6) après calcul et simplification de l'expression :

$$\%Deg = 1 - \frac{M_n(0) * (M_n(t) - M_0)}{M_n(t) * (M_n(0) - M_0)} \quad (6)$$

## II. C. Spectrométrie de masse par analyseur de temps de vol et source d'ionisation laser assistée par une matrice (MALDI-TOF)

Les spectres de masse ont été enregistrés par MALDI-TOF MS en utilisant le dithranol comme matrice et NaI comme agent cationisant à l'aide d'un spectromètre de masse Bruker Autoflex Speed, équipé d'un laser produisant des impulsions à 337 nm. Les spectres ont été enregistrés en mode réflectron ou en mode linéaire.

Les échantillons ont été préparés en dissolvant le polymère dans du THF à une concentration de 5 mg.mL<sup>-1</sup>. 10 µL de cette solution a été mélangée avec 20 µL de solution de matrice et 10 µL de solution de NaI (tous deux à 20 mg.mL<sup>-1</sup> dans le THF). Des étalons de poly(oxyde d'éthylène) (Polymer Standards Service) de structures connues,  $M_n = 1500$  g.mol<sup>-1</sup> ou  $M_n = 4000$  g.mol<sup>-1</sup> ont été utilisés pour

calibrer l'échelle de masse. Dans tous les cas, pour déterminer le m/z, la masse molaire du cation sodium a été ajoutée.

#### II. D. Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier en réflexion totale atténuée (ATR) ont été enregistrés sur un spectromètre Thermoscientific Nicolet iS5 avec une résolution spectrale de  $1\text{ cm}^{-1}$  et en réalisant 32 scans. Chaque spectre a été enregistré en transmittance.

#### II. E. Analyse thermogravimétrique (TGA)

La décomposition thermique des composés a été évaluée par analyse thermogravimétrique (TGA) à l'aide d'un appareil TA Q50. Les données ont été collectées en utilisant une rampe de  $20^\circ\text{C}/\text{min}$  jusqu'à  $600^\circ\text{C}$ . Les expériences se sont déroulées sous flux d'azote.

#### II. F. Calorimétrie par balayage différentiel (DSC)

Les mesures DSC ont été effectuées à l'aide d'un appareil TA DSC Q2000 calibré avec un étalon d'indium. L'échantillon (environ 15 mg) est placé dans une cellule en aluminium et le four est initialement refroidi à  $-70^\circ\text{C}$ . Deux cycles de chauffage - refroidissement (à  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ ) sont ensuite appliqués dans la plage de température  $-70$ - $150^\circ\text{C}$ . Les températures caractéristiques du matériaux (de fusion, de cristallisation ou de transition vitreuse) sont mesurées au cours du second cycle de chauffage.

### III. Protocoles de synthèses

#### III. A. Monomères

##### III. A. 1. Éthoxyéthyl glycidyl éther (EEGE)

45 mL de glycidol (0,677 mol) et 200 mL d'éther d'éthyl vinylique (2,08 mol) sont mélangés dans un ballon monocol de 500 mL. Le mélange est placé sous agitation dans un bain de glace. Après refroidissement du mélange, 1,25 g d'APTS est ajouté lentement (attention, très réactif !). Le ballon est ensuite placé sous agitation dans un bain-marie à  $40^\circ\text{C}$ , surmonté d'un refroidisseur à bulles, pendant 3h. 100 mL d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (jusqu'à 50% du volume d'éther éthylvinylique) sont ensuite ajoutés au mélange réactionnel. La phase organique est récupérée et séchée pendant 24h avec du  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration, l'éther d'éthyl vinylique est évaporé et le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite. (Avec la pompe à palette complètement ouverte et le dispositif de vide dynamique stable, la fraction correspondant à l'EEGE est environ à  $38^\circ\text{C}$ ). L'EEGE obtenu est ensuite cryodistillé deux fois sur  $\text{CaH}_2$ .

### III. A. 2. Éthoxyéthyl thioglycidyl éther

Dans un ballon de 250mL, 10 mL d'EEGE (0,063 mol) est mélangé à 200 mL d'isopropanol. Ensuite, 10g de thiocyanate de potassium (KSCN, 0,103 mol) est broyé au pilon et ajouté au mélange. Le mélange est agité pendant 7 jours à température ambiante. Le mélange est filtré sur coton une première fois puis sur filtre. Le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif et si la solution reste trouble, du dichlorométhane froid est ajouté afin de faire précipiter le KSCN et permettre de nouvelles filtrations. Après évaporation totale du solvant, le thioEEGE obtenu est ensuite cryodistillé deux fois sur CaH<sub>2</sub>.

### III. B. Partie 1

#### III. B. 1. Protocole type de l'étude de l'équilibre alcool benzylique / $\gamma$ -thiolactone.

Dans une boîte à gants, 1 mL de toluène, 25  $\mu$ L d'alcool benzylique (0.242 mmol, 1 eq) et 42  $\mu$ L (0.484 mmol, 2eq), 84  $\mu$ L (0.968 mmol, 4eq) ou 168  $\mu$ L (1.936 mmol, 8eq) de thiobutyrolactone (TBL) sont introduits dans un tube de réaction. 240 $\mu$ L de solution de BEMP à 1M (0.240 mmol, 1 eq) sont ensuite ajoutés. Le tube est fermé hermétiquement et placé sous agitation dans un bain d'huile à la température étudiée. Des échantillons sont prélevés à l'aide d'une seringue à travers le septum pour effectuer une analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel. Le taux de fonctionnalisation de l'initiateur benzylique est alors calculé par le rapport d'intégration des signaux du proton aliphatique de l'initiateur entre sa forme alcool et sa forme ester (Figure 1). Un protocole similaire a été utilisé avec la benzylamine au lieu de l'alcool benzylique comme amorceur.

#### III. B. 2. Protocole type de la polymérisation du sulfure de propylène par le système d'amorçage alcool-TBL.

La polymérisation est réalisée selon le protocole type suivant (Chapitre 1, Tableau 2, run 1.1.27). Dans une boîte à gants, 1 mL de solvant (toluène ou THF), 25  $\mu$ L d'alcool benzylique (1 eq, 0,242 mmol) et 84  $\mu$ L de thiolactone (TBL, 4 eq., 0,968 mmol) sont introduits dans un tube de réaction. 240  $\mu$ L de la solution de BEMP 1 M (1 eq., 0.242 mmol) sont ensuite ajoutés à l'aide d'une microseringue. Le tube est placé sous agitation dans un bain d'huile à 25 °C. Après 20 h d'équilibre pour l'étape de couplage, le tube réactionnel est placé dans un bain d'isopropanol thermostaté à -20 °C. Après 20-30 min (lorsque le milieu réactionnel est refroidi à -20 °C), 1 mL de sulfure de propylène (50 eq., 12,1 mmol) est ajouté goutte à goutte à travers le septum (dans un délai de 5 min pour limiter l'augmentation de la température du mélange réactionnel). Une petite partie du mélange réactionnel a été prélevée à travers un septum à différents moments pour l'analyse RMN <sup>1</sup>H et la détermination de la conversion (Figure 2). Après 70% de conversion du monomère, un excès d'agent de terminaison (0,1 mL de bromure d'allyle, 1,21 mmol, 5 eq.) est ajouté pour terminer la polymérisation et la réaction de terminaison est réalisée pendant une nuit (étape importante pour limiter l'apparition des ponts disulfures). Ensuite, le mélange réactionnel

final est placé dans l'évaporateur rotatif pour éliminer les solvants et les monomères volatils restants. Le produit brut obtenu est ensuite analysé par SEC dans le THF en utilisant un standard PMMA pour déterminer les masses molaires, puis dialysé dans une membrane de cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre du THF ou du  $\text{CHCl}_3$  pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 60 °C pendant une nuit. Une huile incolore est obtenue (rendement = 80%).

### III. B. 3. Protocole type pour la méthanolyse d'un poly(sulfure de propylène) amorcé par le système alcool-TBL.

Dans un pilulier de 10 mL, 100 mg de polymère sont dissous dans 1 ml d'une solution de NaOH (à 0,1 mol.L<sup>-1</sup>) dans un mélange de méthanol et de tétrahydrofurane (rapport de volume 1:1). Le tube est placé sous agitation dans un bain d'huile à 50 °C. Après 17 h de réaction (nuit), le milieu réactionnel est neutralisé avec du HCl et le pH est contrôlé avec un papier pH. Une analyse RMN <sup>1</sup>H est réalisée pour déterminer la dégradation de la liaison ester (Figure 1). Le produit est dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre du THF pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une huile incolore est obtenue (rendement = 70%).

### III. B. 4. Protocole type d'oxydation de poly(sulfure de propylène).

Le protocole est inspiré des travaux de Nicolas Tirelli sur l'oxydation des poly(thioéther)s.<sup>3</sup> Dans un tube de réaction, 200 mg de polymère sont dissous dans 3 ml de tétrahydrofurane (1eq en thioéther, 2,7 mmol de thioéther). 560 µL d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% en masse (2 eq, 5,48 mmol) est ajouté et le tube de réaction est placé dans un bain d'huile à température ambiante pour une nuit. Le mélange est directement dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre un mélange d'acétonitrile et d'éthanol (rapport de volume 1:1) pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une pate incolore est obtenue.

### III. B. 5. Protocole type de la déprotection d'un poly(thioEEGE) par le triflate de Cérium

Le protocole est inspiré des publications sur la déprotection sélective d'acétals par les triflates de lanthanides.<sup>4-6</sup> 100 mg de poly poly(thioEEGE) sont introduits (1 eq de thioéther, 0,616 mmol) dans un pilulier de 10 mL. Le polymère est dissous dans 2 mL d'un mélange d'acétonitrile et de méthanol (rapport de volume 1 :1). 45 mg de triflate de Cérium (0,1 eq, 0,062 mmol) sont ensuite ajoutés et la

réaction est réalisée pendant 4 h. Le mélange est directement dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre un mélange d'acétonitrile et d'éthanol (rapport de volume 1:1) pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une pâte blanchâtre est obtenue.

### III. C. Partie 2

#### III. C. 1. Protocole type de copolymérisation alternée d'époxyde et de thiolactone.

La copolymérisation anionique alternée des époxydes et des thiolactones a été réalisée selon le protocole type suivant (expérience 2.2.6). Dans une boîte à gants, 4 mL de THF, 60 µL d'alcool benzylique (0,58 mmol), 2,1 mL d'éther *tert*-butylique glycidylique (*t*BuGE, 14,5 mmol) et 2,3 g de N-acétylhomocystéine thiolactone (NHTL, 14,5 mmol) ont été introduits sous azote dans un ballon de 25 mL. Ensuite, 580 µL de solution de BEMP (0,58 mmol) ont été ajoutés à l'aide d'une microsiringue. Après fermeture du ballon, le mélange réactionnel a été agité à 60 °C et laissé réagir pendant la durée requise (6-7 h). Une analyse RMN <sup>1</sup>H est réalisé en prélevant à travers le septum pour contrôler la conversion. Quelques gouttes d'une solution d'eau acidifiée par 1% en volume d'acide acétique sont ajoutées pour terminer la polymérisation. Les monomères résiduels volatiles et le solvant sont éliminés à l'évaporateur rotatif. Le polymère brut est ensuite analysé par SEC dans le THF. Le polymère est dissous dans du THF et dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil de coupure moléculaire = 1 kDa) contre du THF pendant 24 h. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage sous vide à 80 °C, un solide blanc est obtenu. Rendement : 87%.

#### III. C. 2. Protocole type pour la méthanolyse d'un poly(ester-*alt*-thioéther).

Dans un ballon à fond rond de 100 ml, environ 4 g de poly(ester-*alt*-thioéther) est dissous dans 40 mL d'un mélange de méthanol et de THF (rapport de volume 1:1) à une concentration de 0,1 g/mL de polymère et 160 mg de NaOH sont ajouté pour obtenir une concentration de 0,1 mol/L. Le mélange est placé sous agitation dans un bain d'huile à 50 °C pendant une nuit. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé avec du HCl. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est purifié sur une colonne de chromatographie flash sur silice en réalisant un dépôt solide et en utilisant 100% d'acétate d'éthyle comme éluant ( $R_f = 0,6$ ). La fraction de l'unité de répétition est collectée et après avoir éliminé le solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une huile incolore est obtenue (rendement = 70%).

### III. C. 3. Protocole type de repolymérisation du poly(ester-*alt*-thioéther) par polycondensation.

Dans un réacteur de polycondensation, environ 3 g de monomère AB sont ajoutés. Le réacteur est placé dans un bain d'huile, l'agitation mécanique est lancée et la température est augmentée à 150 °C. Ensuite, le vide dynamique est lentement appliqué au système par une pompe à palette Pfeiffer Duo 5M relié au réacteur à travers un piège. Après 24 heures de pré-polymérisation, le réacteur est ouvert et une solution de Ti(OBu)<sub>4</sub> dans le toluène (avec un minimum de solvant) est ajouté (1% en masse de catalyseur, 30 mg de catalyseur). La polymérisation est ensuite laissée sous agitation mécanique pendant quatre jours. Le polymère est ensuite dissous dans du THF ou du CHCl<sub>3</sub> pour être reconditionné. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage sous vide à 60 °C, un solide cassant jaune à brun est obtenu.

### III. C. 4. Protocole type de l'oxydation d'un poly(ester-*alt*-thioéther)

Le protocole est inspiré des travaux de Nicolas Tirelli sur l'oxydation des poly(thioéther)s.<sup>3</sup> Dans un tube de réaction, 200 mg de polymère poly(NHTL-*alt*-tBuGE) sont dissous dans 2 ml de tétrahydrofurane (1 eq en thioéther, 0,692 mmol de thioéther). 150 µL d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 30% en masse (2 eq, 1,38 mmol) sont ajoutés et le tube de réaction est placé dans un bain d'huile à température ambiante pour une nuit. Le mélange est directement dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre le THF (rapport de volume 1:1) pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une pâte incolore est obtenue.

### III. C. 5. Protocole type de la déprotection poly(NHTL-*alt*-EEGE) par le triflate de Cérium

Le protocole est inspiré des publications sur la déprotection sélective d'acétals par les triflates de lanthanides.<sup>4-7</sup> 100 mg de poly(NHTL-*alt*-EEGE) sont introduit (1 eq de thioéther, 0,328 mmol) dans un pilulier de 10 mL. Le polymère est dissous dans 2 mL d'un mélange d'acétonitrile et de méthanol (rapport de volume 1 :1). 12 mg de triflate de Cérium (0,1 eq, 0,016 mmol) sont ensuite ajoutés et la réaction est réalisée pendant 16 h. Le mélange est directement dialysé dans une membrane en cellulose régénérée (tube de dialyse Repligen Spectra/Por 6, largeur plate = 45 mm, seuil moléculaire = 1 kDa) contre un mélange d'acétonitrile et d'éthanol (rapport de volume 1:1) pendant 24 h avec 3 changements de solvant. Après élimination du solvant à l'évaporateur rotatif, le produit est séché sous vide à 50 °C pendant une nuit. Une pâte blanchâtre est obtenue.



## Conclusion générale

L'utilisation de la  $\gamma$ -thiolactone a permis de synthétiser des polymères soufrés par deux voies de synthèses distinctes.

La première est l'utilisation des  $\gamma$ -thiolactones en tant que co-amorceurs de la polymérisation anionique par ouverture de cycle (AROP) des épisulfures. Dans cette stratégie, la synthèse des polymères est réalisée en deux étapes. La première est le couplage entre une fonction protique comme les alcools ou les amines avec une thiolactone en présence de base. L'ouverture du thioester cyclique lors du couplage induit alors la formation d'un thiolate en solution qui permet d'amorcer la polymérisation contrôlée des épisulfures. Cette méthode monotope en deux étapes a permis de fonctionnaliser des alcools et des amines primaires par des chaînes de poly(sulfure de propylène). Une étude complète de l'amorçage, de la propagation et de la terminaison a été réalisée. Les structures ont été caractérisées par RMN, SEC et MALDI-TOF et ces analyses ont permis de mettre en évidence l'aspect contrôlé et vivant de la polymérisation. Les réactions de transfert ainsi que l'apparition de ponts disulfures perturbant la polymérisation ont pu être limitées. Des masses molaires de plus de 10 kg/mol ont été atteintes ainsi que des dispersités d'environ 1,15-1,2. De plus, les conditions expérimentales permettant de fonctionnaliser sélectivement des amines vis-à-vis des alcools ont été déterminées. Cette méthode d'amorçage a été étendue à d'autres fonctions comme les phénols et les amines aromatiques ou encore les acides carboxyliques. Ces expériences de couplage sont cependant plus difficiles qu'avec les alcools et les amines aliphatiques. Néanmoins, il a été possible d'utiliser la vitamine E en tant qu'amorceur de la polymérisation du sulfure de propylène et des hybrides vitamine E-poly(sulfure de propylène) ont ainsi été synthétisés. L'oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s a ensuite été étudiée en présence de peroxyde d'hydrogène. Cela a permis de transformer les poly(thioéther)s en poly(sulfoxyde)s qui ont été analysés par RMN, SEC et FT-IR. La liaison ester de la thiolactone entre l'amorceur et la chaîne de polymère est restée stable pendant l'oxydation et les chaînes de poly(sulfure de propylène) n'ont pas été dégradées. De plus, le poly(sulfoxyde) obtenu a été solubilisé dans l'eau à une concentration de 50 mg/mL.

L'ensemble de ces résultats permet alors d'ouvrir des perspectives quant au développement de systèmes bio-hybrides ou pro-drogues soufrés par ce système d'amorçage. En effet, l'utilisation de la thiolactone en tant que co-amorceur permet d'introduire un lien ester biodégradable entre un amorceur protique et une chaîne de polymère soufrée. Cette fonction ester clivable répond au critère de dégradabilité d'un connecteur entre un médicament et une chaîne de polymère d'un système pro-drogue permettant le relargage du principe actif. Il a également été montré que les alcools et les amines peuvent être facilement fonctionnalisés par des chaînes de poly(épisulfures) en utilisant respectivement la  $\gamma$ -thiobutyrolactone et la N-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone. A l'inverse, les fonctions amines aromatiques et acides carboxyliques sont faiblement fonctionnalisables par cette méthode. En ce qui

concerne les phénols, des taux de fonctionnalisation avec les thiolactones de l'ordre de 30% ont été obtenus et des expériences supplémentaires sont nécessaires pour améliorer ces résultats. Néanmoins, et au regard de ces résultats, il apparaît qu'une sélectivité de l'étape de couplage est potentiellement atteignable en fonction des conditions expérimentales. Une étude plus poussée de cette sélectivité, avec des molécules multifonctionnelles, biologiquement actives, permettrait d'utiliser un seul groupe protique pour l'amorçage de l'AROP des épisulfures et de développer des pro-drogues polymères soufrées. De plus, l'oxydo-sensibilité des poly(thioéther)s a été démontrée en oxydant les polymères par le peroxyde d'hydrogène, tout en conservant les bouts de chaînes. Les poly(sulfoxyde)s hydrophiles obtenus après oxydation ont pu être solubilisés dans l'eau. Les éléments constitutifs et les propriétés de pro-drogues soufrés, oxydo-sensible et capteur de ROS sont ainsi réunis et ouvrent la voie à leur développement et à leur étude *in vitro* notamment pour le mécanisme du relargage par dégradation du lien ester. Par ailleurs, l'utilisation de poly(sulfure de propylène) est actuellement un projet de recherche en tant qu'électrolyte solide pour les batteries car ce polymère présente de très bonnes propriétés de conductivité ionique. Le poly(oxyde d'éthylène) est actuellement utilisé à cet usage mais l'utilisation de la thiolactone en tant que co-amorceur permettrait de fonctionnaliser des chaînes de poly(oxyde d'éthylène) par des chaînes de poly(sulfure de propylène). Les poly(éthylène glycol)-*block*-poly(sulfure de propylène)s résultant seraient alors de bons candidats pour développer des électrolytes performants, en alliant les propriétés conductrices d'ions des deux matériaux.

La deuxième voie de synthèse de polymères soufrés étudiée est la copolymérisation alternée des  $\gamma$ -thiolactones et des époxydes. Par cette méthode, il est possible de copolymériser les  $\gamma$ -thiolactones qui sont pourtant des monomères cycliques possédant une tension de cycle faible et qui sont donc difficilement polymérisables. Il a été possible de copolymériser la  $\gamma$ -thiobutyrolactone non substituée mais aussi la N-acétyl homocystéine  $\gamma$ -thiolactone, qui est bisourcée et porteuse d'un groupe amide en tant que groupe latéral. Des monomères époxydes variés ont été utilisés comme l'oxyde de butylène, le *tert*-butyl glycidyl éther ou l'éthoxyéthyl glycidyl éther. Des monomères époxydes issus de la biomasse, à savoir l'eugénol glycidyl éther et le dihydroxyeugénol glycidyl éther, ont également été polymérisés par cette méthode. Les structures ont été analysées par RMN, SEC et MALDI-TOF et des poly(ester-*alt*-thioéther)s de masses molaires supérieures à 10 kg/mol avec des dispersités d'environ 1,3-1,4, ont été obtenus. Ces structures sont des poly(ester-*alt*-thioether)s multifonctionnels qui présentent une fonction ester et une fonction thioéther par unité de répétition. En exploitant la réactivité de la fonction ester de l'unité de répétition, il a été possible de développer un système de dégradation et de repolymérisation du polymère. L'étude de la dégradation des poly(ester-*alt*-thioéther)s a été réalisée en solvant organique par l'action de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique, à différentes concentrations et en fonction des différentes structures macromoléculaires. Le produit de dégradation obtenu, c'est-à-dire le méthoxy-ester de l'unité de répétition, a été complètement caractérisé par RMN et HRMS-ESI et a ensuite été utilisé en tant que monomère A-B pour des réactions de polycondensation.

Celles-ci ont permis de réobtenir le poly(ester-*alt*-thioéther). Par ailleurs, en fonction des monomères thiolactones et époxydes utilisés, les deux groupes latéraux peuvent être modifiés et ainsi moduler les propriétés du polymère. Les propriétés thermiques des copolymères ont été analysées et des températures de transitions vitreuse ( $T_g$ ) entre -60 et 40°C ont été obtenues en fonction des monomères utilisés. Le choix des monomères et l'influence de leurs groupes latéraux permet alors de moduler la  $T_g$  du polymère sur une gamme de 100°C. L'oxydo-sensibilité de la chaîne a été évaluée par des expériences visant à oxyder le lien thioéther de l'unité de répétition en sulfoxyde par l'action du peroxyde d'hydrogène. Des taux d'oxydations d'environ 70% ont été obtenus, tout en limitant la dégradation des liens esters. La déprotection d'un groupe hydroxyle porté par l'unité époxyde a été réalisée en présence de triflate de Cérium en tant qu'acide de Lewis. Des taux de déprotection supérieurs à 90% ont été obtenus mais n'ont pas permis de synthétiser des poly(ester-*alt*-thioéther)s hydrosolubles.

En terme de perspectives, cette méthode de copolymérisation alternée des  $\gamma$ -thiolactones et des époxydes présentent de nombreuses continuités possibles. Le système de dépolymérisation et de repolymérisation des structures est prometteur quant à l'utilisation des poly(ester-*alt*-thioéther)s en tant que matériaux recyclables. Cependant, les masses molaires moyennes en nombre obtenues après repolymérisation sont encore faibles (inférieures à 4 kg/mol) et les dispersités trop élevées (entre 3 et 5). Des optimisations pourraient donc être réalisées afin d'améliorer ce système de recyclage, notamment en augmentant simplement la température de repolymérisation ce qui permettrait d'augmenter les masses molaires et éventuellement de réduire la durée de polymérisation. De plus, la caractérisation mécanique de ces matériaux permettrait d'envisager plus précisément leur application éventuelle. D'autre part, la biodégradabilité et la biocompatibilité des copolymères pourraient être examinées et le cas échéant, permettraient d'utiliser ces macromolécules pour des applications biomédicales. De même que pour le premier projet, cette méthode de synthèse serait adaptée au développement de nanomatériaux soufrés, dégradables, multifonctionnels et fonctionnalisables pour la nano-médecine. Par ailleurs, la simple expérience de post-fonctionnalisation d'une fonction allyle latérale d'une unité époxyde par couplage thiol-ène a permis de grandement élargir les applications potentielles. La réticulation des chaînes de poly(ester-*alt*-thioéther)s permettrait le développement de matériaux réticulés comme des élastomères ou des gels par exemple. La post-fonctionnalisation des groupes latéraux en elle-même permet le greffage de nombreux composés et permet ainsi de viser des applications très diverses. Enfin, cette méthode de copolymérisation alternée peut être adaptée à d'autres structures de monomères comme par exemple la copolymérisation des thiolactones avec des époxydes cycliques ou des cyclo-carbonates. Cette dernière stratégie est d'ailleurs actuellement à l'étude au sein du laboratoire et permet de former des poly(ester-*alt*-thioéther)s exempts de tout groupe latéral. La structure est équivalente à celle théoriquement obtenue par la copolymérisation de la  $\gamma$ -thiobutyrolactone et de l'oxyde d'éthylène, mais sans les inconvénients induits par l'utilisation de l'oxyde d'éthylène toxique.

En terme de synthèse, les deux voies de polymérisation étudiées permettent de synthétiser efficacement des polymères soufrés et de contrôler leurs structures, leurs tailles et leurs fins de chaîne. La purification et l'élimination de la base phosphazène BEMP est cependant nécessaire pour de nombreuses utilisations et doit être résolue. Enfin, il apparaît que ces structures ont un fort potentiel pour des applications qui sont multiples et diverses, tant dans le domaine biomédical qu'en tant que matériaux fonctionnels.



## **Synthèse de (co)polymères contenant des monomères soufrés : applications aux biohybrides**

Les matériaux polymères (plastiques) contenant des atomes de soufre offrent de nombreuses applications potentielles dans des domaines aussi variés que l'optique, l'environnement, le stockage de l'énergie ou la médecine. C'est pourquoi, ils suscitent un intérêt grandissant tant au niveau fondamental qu'industriel. Dans cette thèse, de nouvelles stratégies de synthèses de polymères soufrés sont explorées, notamment en utilisant la  $\gamma$ -thiolactone, une molécule soufrée cyclique bio-sourcée, en tant que monomère pour les polymérisations mais également en tant que co-amorceur. Une réflexion sur le cycle de vie des matériaux a été intégrée dans les travaux en utilisant des réactifs issus de la biomasse mais également en étudiant la recyclabilité des polymères. Ceux-ci ont présenté des propriétés physico-chimiques intéressantes d'oxydo-sensibilité notamment, permettant de viser applications potentielles dans le biomédical, la cosmétique ou le stockage de l'énergie.

## **Synthesis of sulfur-containing (co)polymers : applications to biohybrids**

Polymeric materials (plastics) containing sulphur atoms have many potential applications in diverse fields such as optics, environment technologies, energy storage and medicine. This is why they are attracting growing interest at both fundamental and industrial levels. In this thesis, new strategies for the synthesis of sulfur-containing polymers were explored, in particular by using  $\gamma$ -thiolactone, a biosourced cyclic sulfur-containing molecule, as a monomer for polymerization and also as a co-initiator. Consideration was given to the life cycle of the materials by using reactants derived from biomass and studying the recyclability of the polymers. These polymers have shown interesting physico-chemical properties, particularly their oxido-responsiveness, opening up potential applications in the biomedical, cosmetics and energy storage sectors.