



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par *l'Université Toulouse III - Paul Sabatier*
Discipline ou spécialité : *Chimie moléculaire*

Présentée et soutenue par *Aurélie ALBA*
Le *12 novembre 2009*

Titre :

**CATALYSE ORGANIQUE DE POLYMERISATION PAR OUVERTURE DE CYCLE :
SYNTHÈSE DE POLYMERES BIODEGRADABLES A VISEE PHARMACOLOGIQUE**

JURY

<i>B. Bujoli</i>	<i>Directeur de Recherche CNRS à Nantes</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>G. Guichard</i>	<i>Directeur de Recherche CNRS à Bordeaux</i>	<i>Rapporteur</i>
<i>P. Faller</i>	<i>Professeur à l'Université de Toulouse</i>	<i>Président</i>
<i>C. Navarro</i>	<i>Ingénieur de Recherche Arkema à Lacq</i>	
<i>A. Dove</i>	<i>Assistant Professor à l'Université de Warwick, Angleterre</i>	
<i>A.P. De Sousa Delgado</i>	<i>Ingénieur de Recherche Ipsen Pharma à Barcelone, Espagne</i>	
<i>R. Cherif-Cheikh</i>	<i>Directeur de Recherche Ipsen Pharma à Barcelone, Espagne</i>	
<i>D. Bourissou</i>	<i>Directeur de Recherche CNRS à Toulouse</i>	

Ecole doctorale : *Science de la Matière*
Unité de recherche : *Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée*
Directeur(s) de Thèse : *Blanca Martín-Vaca et Didier Bourissou*

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier Messieurs Bruno Bujoli et Gilles Guichard d'avoir rapporté ce travail et d'avoir enrichi la discussion de leur point de vue lors de la soutenance. Je remercie également le professeur Peter Faller d'avoir présidé ce jury et Messieurs Andrew Dove et Christophe Navarro d'avoir amené leur regard de spécialiste.

Je remercie également Monsieur Roland Cherif-Cheikh et Madame Anne-Paula Delgado pour ces trois années de collaboration entre le LHFA et Ipsen Pharma. Merci de m'avoir accueillie une semaine à Barcelone pour me faire découvrir un peu mieux le milieu de la galénique et de la formulation.

Et surtout je remercie très sincèrement Didier et Blanca de m'avoir amenée là ! Votre rigueur, votre méthodologie et votre motivation y sont pour beaucoup ... Je vous suis très reconnaissante de tout ce que vous m'avez appris en chimie et surtout « à côté », chacun à votre façon.

Et puis merci à Rinoï et Abder d'avoir toujours répondu à mes questions quelles qu'elles soient (en particulier les non adressables aux chefs !). On peut tout le temps compter sur vous et c'est super rassurant.

Au bilan, on a beaucoup de chance les LBPB de faire une thèse dans une équipe si soudée, motivée et où il y a toujours quelqu'un pour nous conseiller !

Je souhaite également remercier toutes les personnes que j'ai croisées au laboratoire pendant ces trois ans, et qui font qu'on aimerait « rester thésard à vie »¹. Allez, je me lance... et je commencerai tout d'abord par Magalie qui m'a accueillie et m'a fait découvrir la ROP avec une énergie débordante. C'était impossible de ne pas tomber dedans à mon tour ! Sans oublier Olivier TdB et tous ses conseils (heu, Olivier, t'aurais 2 minutes ... ?), Colin et son optimisme (on en a passé des heures à discuter devant cette GPC...), Sylvie et Stéphanie (et leurs discussions cuisine), Fabien (tu prends quoi au p'tit dej' ?) et puis les non polyméristes, Pascal (t'en as dit des vacheries ! Mais tellement de bons conseils aussi... faudra qu'un jour tu penses à te les appliquer), Seb B. (merci pour le super accueil dans l'équipe), Magnus (et sa muscu, t'aurais pu filer l'adresse de la salle aux gars qui sont restés...), Gad (qui m'a donné le goût du chant au labo) et puis Aimée (sa bonne humeur, ses délires et sa franchise). Et merci à

¹ Marie, HFA, 2009 ... (OK, je sais la rédaction est finie ... faut que je décroche ...)

Marie pour tout ce qu'on a partagé (ou pas ;) ces trois années, c'était vraiment et sincèrement top d'être à tes côtés ! Je suis sûre que nos routes se recroiseront.

Et puis quasiment toutes ces personnes ont tracé leur route, snif (plus ou moins loin du HFA...) mais la relève est arrivée et quelle relève (!)... avec Raluca (et ses « coucou », notre maman à tous), Susana (son petit accent et ses cours de sevillanas : tu cueilles la pomme...), Damien (chapeau bas pour la mithèse), Pascal (encore !), Pauline (et les discussions cuisine ont repris..., reste comme t'es surtout) et puis Fethi (et ses makroud (les gâteaux bien entendu !)). Et enfin tous les « nouveaux de l'équipe » (Fany, Jérôme, Noël, Chris et Eric) à qui je souhaite bonne chance. A vous d'écrire la suite de l'histoire...

Je pense aussi à toutes les personnes du labo avec lesquelles on a partagé quelques bons moments à la salle café, en RMN ou autour d'un verre : Martha (bientôt doctoresse (toi c'était plutôt autour d'un verre)), Dumitru (allez, courage, c'est presque fini), Cécile (et les sessions roller), Sophie (d'ailleurs la gym c'en est où ?), Florie, Hélène, Matt, Juan, Suzana, Laura, Beatriz, Nicolas, Aymeric, Aurélie, Damien C., Delphine, Jérôme, David, Dimitri, Jun, Ricardo, et enfin Laurie et Aurélia !

Un grand merci à Maryse qui prends si bien soin de nous mais aussi à Marie-Jo pour toutes les fois où je t'ai embêté, Pierre (que je n'ai jamais embêté par contre ;)), Isabelle (toujours disponible), Christian (pour les masses de dernière minute), Sylvette et Olivier V. (encore plus bavard que moi, chapeau ! t'es super comme t'es). Merci aussi à Chantal pour ta patience et toute ton aide en HPLC et à la GPC. Merci à Nathalie M., Cathy et Eric pour toutes les masses qu'ils m'ont passées. Merci à Nathalie S. d'avoir passer un grand nombre de fois toujours les mêmes cristaux ...

Et enfin un énorme merci à ma famille et à Alex pour leur présence au quotidien et pour m'avoir toujours encouragé dans mes choix.

Avant-propos

Les travaux décrits dans ce manuscrit ont été effectués au Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée à l'Université Paul Sabatier de Toulouse sous la direction de Blanca Martín-Vaca et Didier Bourissou. Laurie Travers (stage M₁ de quatre semaines de l'Université Paul Sabatier) et Aurélia Schopp (stage L₃ de trois mois de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon) ont participé à la synthèse de PLA. Le travail sur les OCA a été effectué conjointement avec Olivier Thillaye du Boullay (post-doctorant).

Conditions générales de manipulation

Les solvants et réactifs sont utilisés tels quels, sauf lorsque cela est précisé. Toutes les réactions et polymérisations sont effectuées sous atmosphère inerte d'argon en utilisant les techniques standards de Schlenk. Si nécessaire, les solvants sont préalablement séchés et distillés avant usage : le dichlorométhane sur pentoxyde de phosphore, le toluène sur sodium ou avec un purificateur de solvant (système Mbraun MB-SPS-800), le tétrahydrofurane sur sodium, l'éther diéthylique sur sodium, le pentane sur CaH₂. Le L-Lactide (99.5%), D-lactide (99.5%) et DL-Lactide (99.5%) (PURAC) sont purifiés par distillation azeotropique et recristallisation dans le toluène puis stockés sous argon. Pour certaines expériences, le lactide est sublimé. Le pentan-1-ol, le dodécan-1-ol et le méthanol sont séchés sur sodium puis distillés avant usage.

Caractérisations

Résonance Magnétique Nucléaire : Les spectres RMN sont effectués à température ambiante sur des Bruker Advance 300 MHz, Bruker Advance 400 MHz et Bruker Advance 500 MHz équipé d'une cryosonde. Les déplacements chimiques δ en ¹H et ¹³C sont rapportés en ppm par rapport à Me₄Si comme standard externe. Les déplacements chimiques en ¹⁹F sont rapportés en ppm par rapport à CF₃COOH comme standard externe. Les constantes de couplage *J* sont données en hertz. Les abréviations suivantes ont été employées pour décrire les signaux : s (singulet), br s (broad singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet).

Chromatographie d'exclusion stérique : Les masses molaires moyennes en nombre M_n , les masses molaires moyennes en poids M_w , et les indices de polymolécularité (M_w/M_n) sont mesurés par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) à 35 °C avec un chromatographe composé d'une pompe Waters 712 WISP et d'un réfractomètre R410. Le tétrahydrofurane (THF) est utilisé comme éluant à un débit de 1.0 mL/min. Une précolonne Styragel (WAT054405) et deux colonnes Styragel (HR1, 100-5000 g/mol, et HR4E, 50-100 000 g/mol) sont utilisées. Les calibrations sont effectuées avec des standards polystyrènes (400-100 000 g/mol).

Spectrométrie de masse : Les spectres de masse par ionisation électrospray (ESI-MS) sont effectués sur un spectromètre Applied Biosystem API-365 ou un spectromètre Applied Biosystem Qtrap en mode positif ; les analyses haute résolution HRMS sont effectuées sur un appareil Micromass Waters LCT. Les échantillons à analyser sont dissous dans de l'acétonitrile, dopés avec de l'hydroxyde d'ammonium et injectés à la vitesse de 5 mL/min.

HPLC : Les études HPLC sont effectuées sur des chaînes HPLC Waters Alliance avec Chantal Zedde, ingénieur du service analytique du LSPCMIB à Toulouse.

GC-HeadSpace : Le chromatographe utilisé est un Hewlett Packard Series II 5890 associé à un Head Space sampler Hewlett Packard 7694. Le chloroforme (dans des solutions de DMSO) est utilisé comme étalon interne.

Rayons X : Les études par diffraction des rayons X ont été effectuées par Nathalie Saffon-Merceron sur un diffractomètre Bruker Kappa APEX II.

Points de fusion : Les points de fusion sont non corrigés et mesurés sur un appareil digital Electrothermal.

Infra-rouge : Les études infra-rouge sont effectuées sur un appareil Nexus Thermo Nicolet (détecteur DTGS).

Analyses élémentaires : Les microanalyses C, H et N ont été effectuées par le service de microanalyses du LCC à Toulouse. Les microanalyses F et S ont été effectuées par le service central d'analyse du CNRS à Solaize.

Abréviations

A15	Résine acide Amberlyst 15
A21	Résine basique Amberlyst 21
AMS	Acide méthanesulfonique
Bis-MPA	Acide bis-méthoxy propionique
C ₁	Méthanol
C ₅	Pentan-1-ol
C ₁₂	Dodécan-1-ol
CDA	Chiral Derivatizing Agent
DBU	DiazaBicyclo[5,4,0]-7-Undecene
DCC	<i>N,N</i> -DiCyclohexyleCarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DP	Degré de polymérisation
DEDL	Détecteur évaporatif à diffusion de lumière
DMAP	4-DiMéthylAminoPyridine
DMSO	DiméthylSulfoxyde
DPTS	4-(Diméthylamino)Pyridinium <i>p</i> -Toluene-Sulfonate
ESI	Spectrométrie de masse par ionisation électrospray
Et	Ethyle
HOTf	Acide trifluorométhanesulfonique
I _p	Indice de polymolécularité
IR	Infra Rouge
Me	Méthyle
M _n	Masse molaire en nombre
M _w	Masse molaire en poids
Napht	Naphtyle
NMP	N-Méthyle Pyrrolidone
OCA	O-CarboxyAnhydride
Pd/C	Palladium sur charbon
PCL	Poly(caprolactone)
PEG	Poly(éthylèneglycole)
PET	Pentaérythritol

Ph	Phényle
PLA	Poly(acide lactique)
PLGA	Poly(acide lactide- <i>co</i> -acide glycolide)
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
ROP	Ring Opening Polymerization
SEC	Size Exclusion Chromatography
Sn(Oct) ₂	Octanoate d'étain
tBu	Tertio-butyle
Tf	Trifluorométhanesulfonate
T _f	Point de fusion
T _g	Température de transition vitreuse
THF	Tétrahydrofurane
T _m	Température de fusion du polymère
TME	Triméthyloléthane
TMP	Triméthylolpropane

Sommaire

Introduction

A. Le PLA : un polymère biodégradable issu de ressources renouvelables

A.1 Obtention de PLA à partir de carbones renouvelables	2
A.2 Le PLA, un polymère biodégradable et bioassimilable	4

B. Productions et applications des PLA

B.1 Production de PLA	6
B.2 Utilisations des PLA	7

C. Organisation du manuscrit

Références	10
-------------------------	-----------

Chapitre I :

Catalyse acide de polymérisation par ouverture de cycle du lactide, pour l'obtention d'oligomères de PLA linéaires. Applications en pharmacologie

1. Introduction bibliographique

1.1 Les médicaments à libération prolongée	12
1.2 De la catalyse métallique à la catalyse organique	18
1.3 Polymérisation par catalyse acide d'ouverture de cycle de lactones	24

2. Système acide développé au laboratoire : synthèse et analyses des polymères

2.1 Positionnement du sujet	27
2.2 Analyses chimiques des polymères	30
2.3 Etudes physico-chimiques des polymères	38

3. Influence de la structure du polymère sur l'injectabilité et l'effet retard

3.1 Influence de l'amorceur	42
3.2 Influence de la composition de la chaîne polyester	46
3.3 Influence de la stéréochimie des unités lactiques	48

4. Développement du procédé

4.1 Tolérance <i>in vivo</i> des polymères	52
4.2 Etudes de stabilité des polymères	52

4.3 Transfert du protocole de synthèse au pilote de Montpellier	58
5. Conclusions	62
Références	63
Partie expérimentale	66

Chapitre II :

Synthèse de structures hyperbranchées par catalyse acide

1. Introduction bibliographique	
1.1 Utilisation de structures hyperbranchées en pharmacologie	72
1.2 Synthèse de polyesters étoilés	77
1.3 Synthèse de dendrimères polyesters.....	81
2. Synthèse de polyesters étoilés	
2.1 Synthèse de PLA étoilés à partir de polyols.....	86
2.2 Etude des polymères amorcés au glycérol	89
2.3 Synthèse de PLA étoilés à partir d'aminoalcools	96
3. Vers la synthèse de dendrimères à unités lactide	
3.1 Activité de l'acide méthanesulfonique vis à vis du lactide	102
3.2 Stratégie de synthèse	105
3.3 Etude de l'adduit avec un diol 1,3 – Perspectives.....	111
4. Conclusions	115
Références	117
Partie expérimentale	121

Chapitre III :

Polymérisation du lactide par ouverture de cycle par un couple Bisulfonamide/Amine tertiaire

1. Introduction bibliographique	
1.1 Les catalyseurs organiques bifonctionnels.....	136
1.2 Catalyse organique pour la polymérisation de lactones	139
1.3 Les sulfonamides et bisulfonamides en catalyse.....	144
2. Identification d'un système sulfonamide/amine tertiaire actif en ROP du lactide	
2.1 Synthèse de catalyseurs sulfonamides	150

2.2 Identification d'un couple sulfonamide/amine tertiaire	154
2.3 Etude de la polymérisation avec le couple bisulfonamide/DMAP	159
3. Etude du mode d'activation du monomère par les bisulfonamides	
3.1 Etude cinétique de la ROP catalysée par le couple bisulfonamide III.7 /DMAP	167
3.2 Etudes des adduits bisulfonamide III.7 /lactones	170
3.3 Mise en évidence de la coopérativité des deux NH	175
4. Conclusions	179
Références	182
Partie expérimentale	188

Chapitre IV :

Synthèse et étude d'un agent chiral de dérivation : le NaphtOCA

1. Introduction bibliographique	
1.1 Les agents chiraux de dérivation : principe et design	201
1.2 Importance de la conformation	207
1.3 Les <i>O</i> -Carboxy-Anhydrides : OCA	210
2. Synthèse et mode d'action du NaphtOCA	
2.1 Synthèse racémique et énantio pure	213
2.2 Etude du mode d'action du NaphtOCA	217
2.3 Conclusion.....	224
3. Généralisation à d'autres amines primaires	
3.1 Dérivation d'amines primaires α -chirales	225
3.2 Positionnement par rapport aux CDA décrits	227
3.3 Conclusions/Perspectives	229
Références	231
Partie expérimentale	234
<u>Conclusion générale</u>	257

Introduction

A. Le PLA : un polymère biodégradable issu de ressources renouvelables

A.1 Obtention de PLA à partir de carbones renouvelables

En 1919, le chimiste allemand Hermann Staudinger introduit pour la première fois le concept de macromolécule (il recevra d'ailleurs le prix Nobel de chimie en 1953). A peine dix ans après, au milieu des années 1930, les premiers matériaux polymères commencent à être fabriqués à une échelle industrielle importante : poly(chlorure de vinyle) (PVC), poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA)... A la fin des années 30, les polymères entrent déjà dans la vie quotidienne des ménages avec l'utilisation du Nylon pour les parachutes mais surtout dans les bas. A partir de là, de nombreux matériaux voient le jour et les polymères font aujourd'hui largement partie de notre environnement. Il est à noter qu'en 1950, les polyesters sont connus mais leurs propriétés intéressent peu (ils ne sont généralement pas assez résistants).^[1]

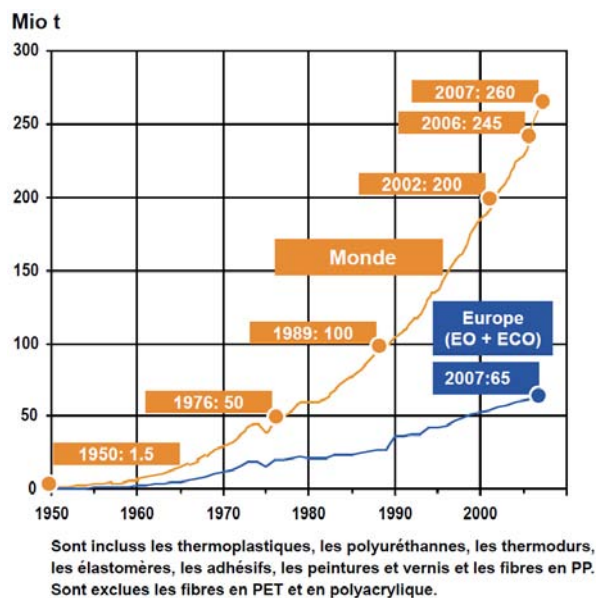


Figure 1 : Production mondiale et européenne de plastiques par an

La figure 1 représente bien à quelle vitesse les polymères ont pris une place importante dans notre vie de tous les jours : on produit aujourd'hui 300 fois plus de matière polymère qu'il y a

cinquante ans.^[1] Cependant, plus de 90% de ces matériaux sont issus de ressources pétrochimiques^[2] non renouvelables et ils ne sont pas tous recyclables. Ils ont donc une « empreinte carbone » non nulle.

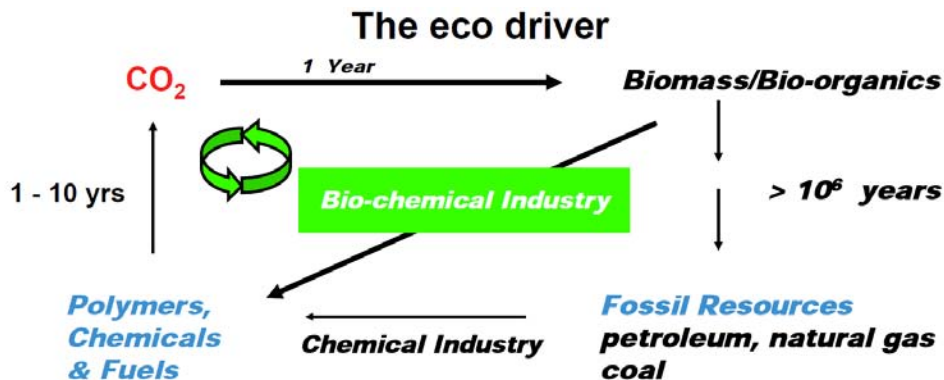


Figure 2 : Cycle de vie du carbone

Ce concept a fait son apparition il y a quelques années avec la prise de conscience par les industriels du réchauffement climatique.^[3] La plupart des matériaux synthétiques sont issus de ressources pétrolières et ils nécessitent beaucoup d'énergie pour leur fabrication et leur élimination, conduisant à la production d'une quantité importante de CO₂. Or pour que ce CO₂ soit de nouveau fixé par les énergies fossiles il faudra près de 1 000 000 d'années. Par conséquent, il y a plus de CO₂ produit que consommé et l'empreinte carbone du matériau est non nulle (Fig.2).

Si les ressources utilisées sont renouvelables à l'échelle d'une année, issues essentiellement de l'agriculture, le CO₂ émis pendant la production et la fin de vie du polymère sera capturé par les cultures de l'année suivante. Ainsi, la quantité de CO₂ produite est similaire à la quantité de CO₂ consommée : l'empreinte carbone du matériau est globalement nulle.

La prise en compte de l'empreinte carbone d'un matériau est de plus en plus importante dans tous les types d'industrie fabriquant ou utilisant des polymères. Par exemple, CocaCola a annoncé en mai 2009, la création d'une nouvelle cannette contenant 70% de polymères issus de la pétrochimie et 30% de polymères issus de ressources renouvelables (canne à sucre).^[4]

Dans cette optique d'« écoresponsabilité », les industriels se tournent de nouveau vers l'utilisation de polyesters^[2] et notamment vers le polylactide (PLA, Fig.3), qui peut être issu de la biomasse et qui a ainsi une empreinte carbone nulle. L'acide lactique, précurseur du PLA, peut en effet être obtenu par fermentation de diverses plantes et notamment par fermentation du sucre issu du maïs.^[5] Le CO₂ formé pendant la production du polymère ou

pendant son traitement en fin de vie sera donc utilisé de nouveau l'année suivante pour la croissance de la plante.

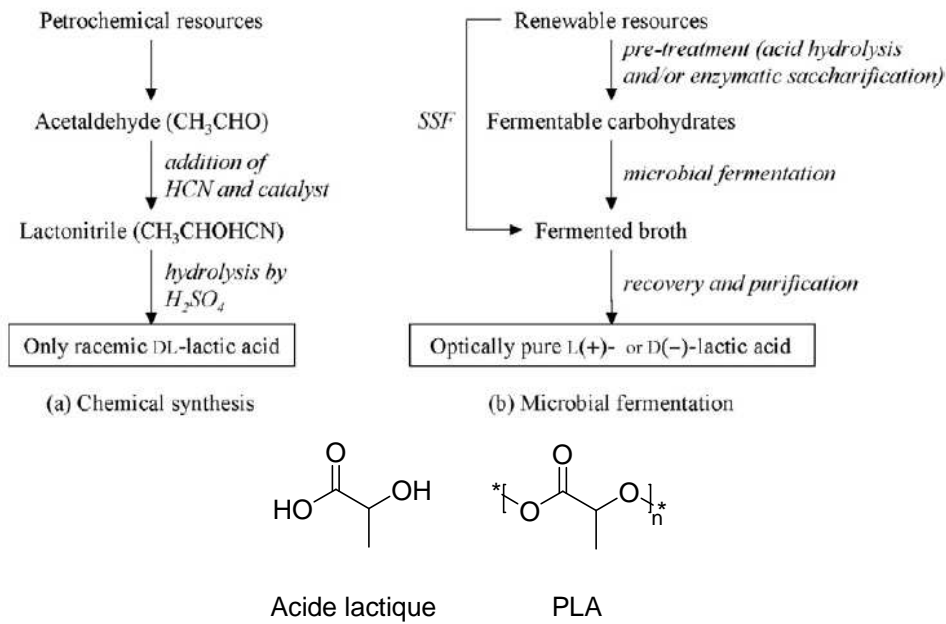


Figure 3 : Représentation des deux méthodes industrielles d'obtention de l'acide lactique^[6]

A.2 Le PLA, un polymère biodégradable et bioassimilable

Le PLA, en plus d'être un polymère issu de ressources renouvelables est également un polymère biodégradable (Fig.4). C'est-à-dire que dans un temps limité, le polymère peut être dégradé en oligomères ou CO₂ et eau, par action de l'eau, de radicaux ou bien d'enzymes...

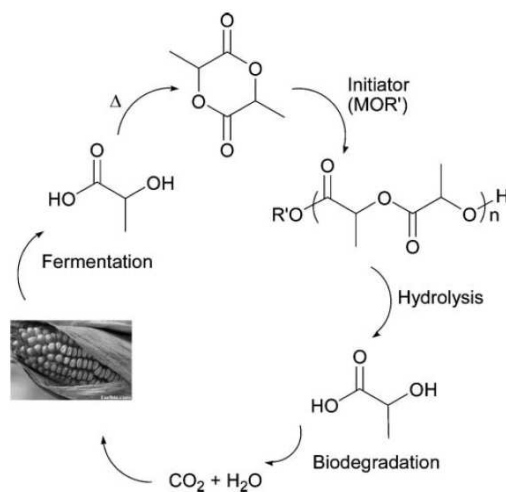


Figure 4 : Cycle de vie du PLA^[7]

Le PLA est de plus compostable. C'est-à-dire qu'en présence de microorganismes, dans des conditions d'humidité et de températures adéquates (définies par des normes internationales), le polymère est en partie dégradé (généralement à plus de 60% en moins de six mois). La non toxicité du compost obtenu est démontrée par la culture de plantes ou l'élevage de petits animaux dans le mélange obtenu.^[2]



Figure 5 : Dégradation d'un gobelet en PLA dans un compost^[8]

Cette propriété de compostabilité a motivé la mise au point de gobelets jetables en PLA : après 2 mois dans un compost industriel (et non un compost ménager), les verres sont quasiment dégradés (Fig.5).^[8] Natureworks et Sant'Anna ont également tiré profit de ces avantages en fabriquant une bouteille d'eau entièrement en PLA.^[9] L'emballage reste intact pendant six mois, puis se déforme ensuite légèrement sans que ces propriétés ne soient pour autant altérées. La bouteille ne se dégrade que lorsqu'elle est placée dans un compost industriel (Fig.6).



Figure 6 : Bouteille PLA produite par Natureworks et utilisée comme emballage par Sant'Anna en Italie

Ce type de polymère est également très intéressant puisqu'il est bioassimilable. En effet, les PLA peuvent être introduits dans le corps sans risque pour le patient. Le polymère se dégrade pour former de l'acide lactique, éliminé via le cycle de Krebs, ou par des voies naturelles. Il est par conséquent largement utilisé, seul ou en copolymère avec du glycolide, dans des applications biomédicales.

Le PLA présente donc de nombreux avantages : il est issu de la biomasse, il est biodégradable, compostable et surtout bioassimilable. Malgré ces points positifs, il faudra tout de même attendre la fin des années 1990 pour que les industriels tirent réellement profit des propriétés de ce polymère.

B. Productions et applications des PLA

B.1 Production de PLA

Avant 1997, la production d'acide lactique et de polylactide se fait encore principalement à partir de ressources pétrolières.^[10] C'est seulement en 2002 que Natureworks (suite aux recherches de Cargill) construit la première usine de traitement du sucre (issu du maïs) pour la production de PLA.

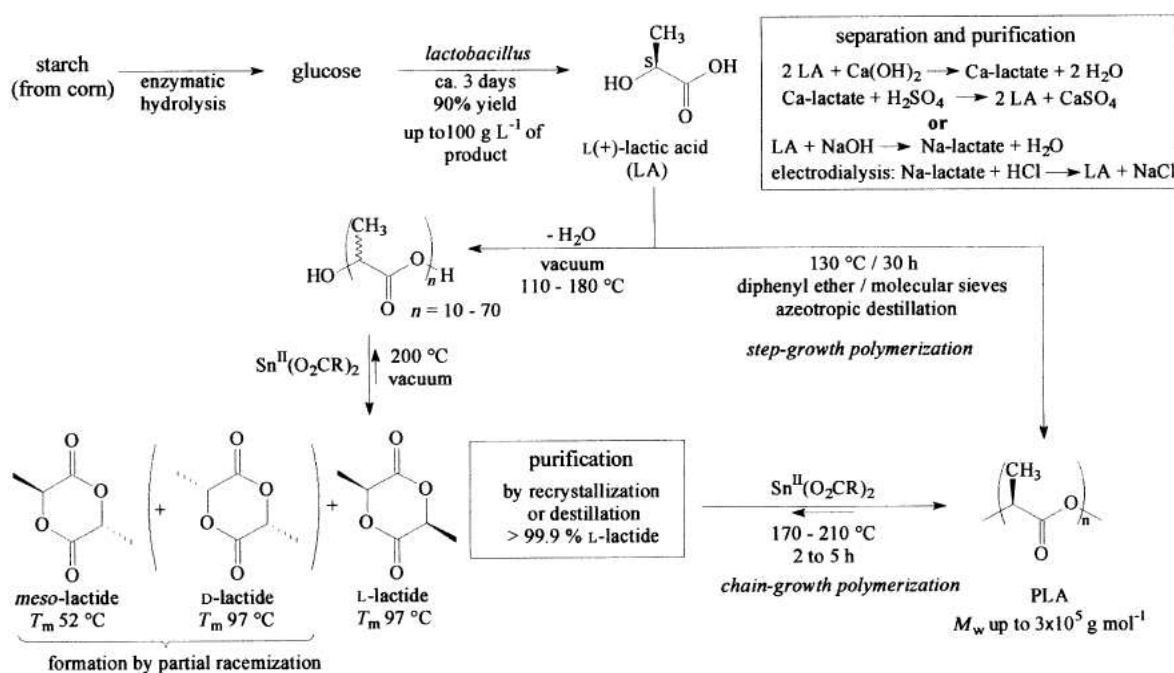


Figure 7 : Schéma d'obtention de lactides et PLA à partir du maïs^[2]

Jusqu'au début des années 2000, le PLA est majoritairement préparé par polycondensation de l'acide lactique, l'équilibre thermodynamique de la réaction étant déplacé par distillation de l'eau au cours du procédé de fabrication. Des polymères d'indices de polymolécularité larges sont généralement obtenus. Plus récemment, les PLA sont préparés par polymérisation par ouverture de cycle (ou ROP pour Ring Opening Polymerization) du lactide, dimère de l'acide lactique, en présence de catalyseurs métalliques.^[7, 11] Cette deuxième voie permet de préparer des polyesters de manière contrôlée (Fig.7).

La compagnie Natureworks annonce la production de 1 kg de PLA (appelé Ingeo™) à partir d'environ 2,5 kg de maïs. Pour l'année 2009, une production de 140 000 tonnes de PLA est prévue, par polymérisation par ouverture de cycle du lactide.^[8]

Aujourd'hui, de nombreuses compagnies (Purac, ADM company, Galacti...) produisent de l'acide lactique par fermentation. Cargill reste le plus gros producteur de PLA issus de ressources renouvelables mais des projets européens sont en train de voir le jour (Pyramid, Synbra, Futerro ...). La demande en PLA est en forte progression car les applications sont de plus en plus nombreuses.

Afin de modifier les propriétés des polymères obtenus, des homopolymères de PLA ou des copolymères de PLGA sont préparés à partir de lactide et glycolide selon les méthodes décrites précédemment (Fig.8).

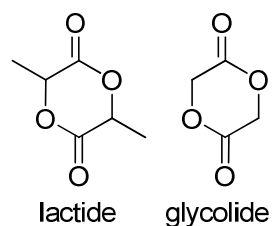


Figure 8 : Structures du lactide et du glycolide

B.2 Utilisations des PLA

Les PLA sont aujourd'hui présents dans de nombreux domaines mais ils ont tout d'abord été utilisés dans le milieu biomédical (Fig.9).^[6, 12-14] En effet les caractères biocompatibles, biodégradables et bioassimilables des PLA et PLGA se sont rapidement révélés intéressants

pour la fabrication de prothèses, d'agrafes, de fils de suture ou tout simplement pour une utilisation en tant qu'excipients pharmaceutiques. C'est d'ailleurs le domaine qui nous intéressera dans la suite du manuscrit.

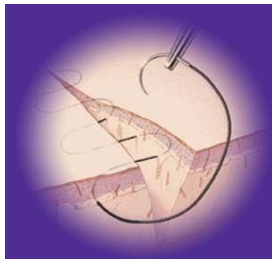


Figure 9 : Utilisation de copolymères PLGA dans des fils de suture résorbables

Le développement de la production d'acide lactique issu de ressources renouvelables, associé aux préoccupations environnementales, a ensuite favorisé l'utilisation de PLA dans d'autres domaines. Afin de contrecarrer les défauts des PLA (T_g et T_m basses), des copolymères ou des fibres basées sur des PLA sont utilisés dans l'emballage alimentaire, les cosmétiques mais aussi pour des cartes de crédit ou des moquettes.^[8]

Toutes ces applications expliquent l'intérêt croissant pour les polyesters et notamment les PLA. Pour rester en accord avec les principes évoqués précédemment, il est important de développer aujourd'hui des procédés catalytiques de polymérisation doux ne faisant pas intervenir de substances métalliques toxiques.

C. Organisation du manuscrit

Dans un **premier chapitre**, nous détaillerons la synthèse d'oligomères de PLA par ouverture de cycle du lactide en présence d'un catalyseur acide (Fig.10). L'étude physico-chimique des polymères sera reliée aux applications en pharmacologie, développées en collaboration avec le centre de recherche galénique d'Ipsen Pharma basé à Barcelone.

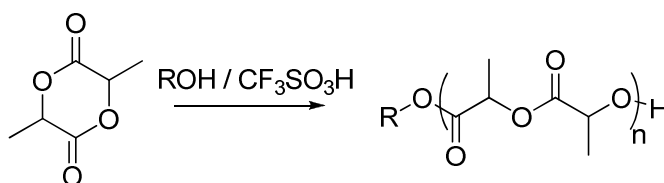


Figure 10 : ROP du lactide catalysée par l'acide trifluorométhanesulfonique

Un système catalytique acide sera également utilisé dans le **chapitre II** afin d'accéder à de nouveaux systèmes macromoléculaires hyperbranchés : la synthèse de PLA en étoile sera décrite. Une approche dendritique sera également abordée.

La mise au point d'un nouvel organocatalyseur plus doux pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide sera détaillée au **chapitre III** et une attention particulière sera portée au mode d'activation bifonctionnelle (Fig.11).

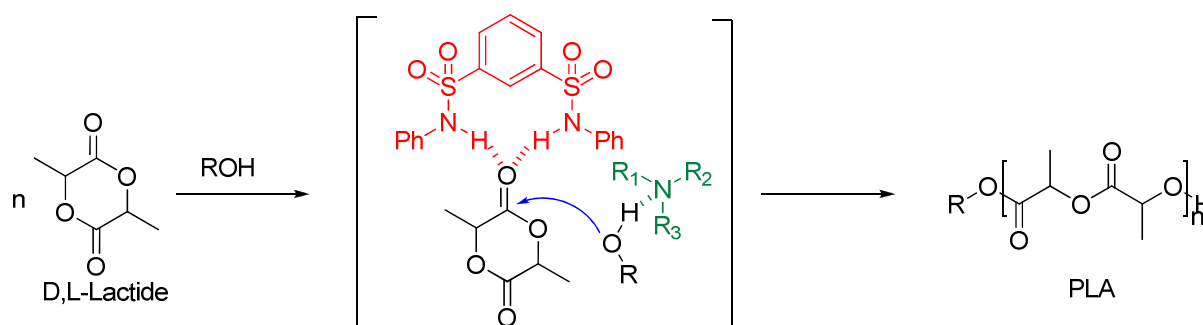


Figure 11 : ROP du lactide catalysée par un couple bisulfonamide/amine tertiaire

Enfin, dans un tout autre registre, la mise au point et l'utilisation d'un nouvel agent de dérivaison d'amines primaires α -chirales seront décrites dans le **chapitre IV** (Fig.12). Son mode d'action sera également étudié avec précision.

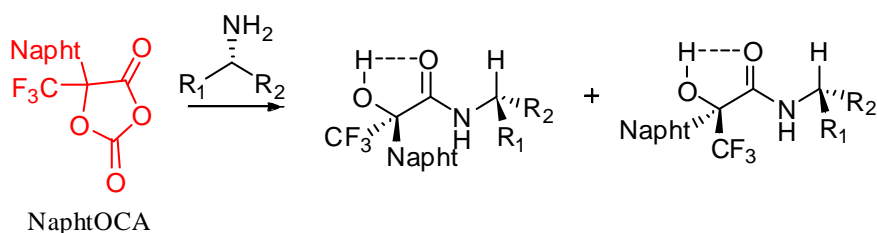


Figure 12 : Utilisation du NaphtOCA pour la dérivaison d'amines primaires

Références

- [1] PlasticsEurope, www.plasticseurope.org, **2008**.
- [2] M. Stefan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1078.
- [3] R. Narayan, in *Tutorial on Bioplastics -- Biobased or biomass based or renewable plastics and biodegradable plastics*, EPF Summer School - Gargnano - Italy **2009**.
- [4] Coca-ColaCompany,
http://www.thecoca-colacompany.com/presscenter/nr_20090514_plantbottle.html, **2009**.
- [5] H. Oh, Y.-J. Wee, J.-S. Yun, S. H. Han, S. Jung, H.-W. Ryu, *Bioresour. Technol.* **2005**, *96*, 1492.
- [6] Y.-J. Wee, J.-N. Kim, H.-W. Ryu, *Food Technol. Biotechnol.* **2006**, *44*, 163.
- [7] C. K. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1573.
- [8] NatureWorks, www.natureworksllc.com.
- [9] Sant'Anna, <http://www.santanna.it/>, **2009**.
- [10] J. Lunt, *Polym. Degrad. Stab.* **1998**, *59*, 145.
- [11] E. S. Takacs, J. Vlachopoulos, *Plastics engineering* **2008**, 29.
- [12] R. A. Gross, B. Kalra, *Science* **2002**, *297*, 803.
- [13] M. Jacoby, *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 30.
- [14] A.-C. Albertsson, I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466.

Chapitre I :

Catalyse acide de polymérisation par ouverture de cycle du lactide, pour l'obtention d'oligomères de PLA linéaires.

Applications en pharmacologie

1. Introduction bibliographique

1.1 Les médicaments à libération prolongée

Le développement de la chimie des polymères a permis la synthèse de polymères biocompatibles et même biodégradables. Grâce à ces propriétés, ces polymères trouvent des applications en pharmacologie, notamment dans la mise au point de nouveaux systèmes de formulation de principes actifs.

Les différentes approches qui sont couramment utilisées pour l'administration de principes actifs nécessitent toutes l'emploi d'excipients pour mettre en forme le médicament. Dès la prise de ce médicament, le mélange principe actif/excipient est dissocié et le principe actif est immédiatement et complètement libéré dans le corps à la concentration thérapeutique souhaitée. Il est donc également directement consommé par l'organisme. Son action est immédiate et diminue petit à petit, en général au bout de quelques heures. Il faut donc répéter la prise du médicament pour avoir un effet à long terme.

Les formulations à libération prolongée permettent d'éviter ces prises répétées.^[1] En effet, le principe actif et/ou d'autres excipients sont encapsulés dans une matrice polymère, généralement hydrophobe. Lorsque l'injection se fait, le principe actif est retenu et n'est donc libéré que partiellement et graduellement (Fig.1). Le taux de principe actif dans le corps reste ainsi relativement constant au cours du temps, dans la zone d'activité thérapeutique. Cela évite de multiplier les prises (très gênantes en cas de piqûre par exemple) mais prévient aussi les fluctuations de concentration en principe actif. De plus, ce type d'administration peut permettre de cibler directement l'endroit à traiter tout en protégeant le principe actif de dégradations éventuelles (enzymes...). Les formulations à libération prolongée permettent donc d'améliorer la qualité de traitement du patient mais aussi d'avoir une thérapie plus efficace.

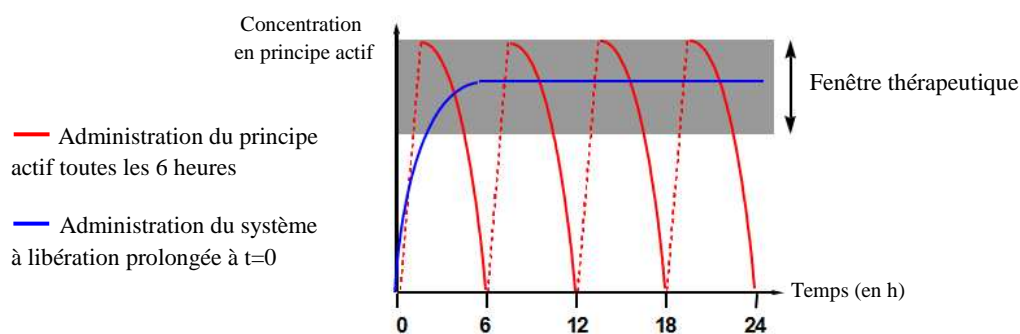


Figure 1 : Principe de la libération prolongée

Il est important de préciser dès maintenant que lors de l'administration de la formulation prolongée, à $t=0$, un relargage massif du principe actif peut se produire. Ce phénomène, appelé « burst », est inévitable puisqu'il peut y avoir du principe actif situé à la surface de la matrice polymère... mais il doit être le plus faible possible.

Différents modes d'administration sont possibles en utilisant cette technologie. Il peut s'agir d'un traitement oral avec des comprimés à libération contrôlée sur quelques heures ou bien de traitement local par injection d'un implant sous cutané pour des libérations de quelques mois. Cette dernière approche est celle qui nous intéresse plus particulièrement.

Schématiquement, la libération du principe actif à travers la matrice polymère peut se faire soit par diffusion, soit par dégradation du polymère lui-même, soit par les deux modes à la fois (Fig.2).

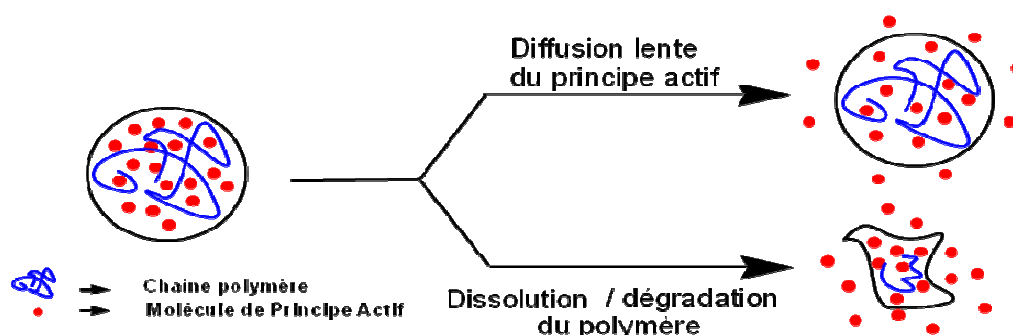


Figure 2 : Libération du principe actif à travers la matrice de polymères

Dans le premier cas, les molécules diffusent lentement à travers les interstices de la matrice polymère. C'est ce que l'on rencontre lorsque les polymères utilisés ne sont pas sensibles à

l'hydrolyse ou à la dégradation enzymatique. En fin de traitement, l'implant solide doit être retiré. L'exemple le plus connu est celui du Norplant®, commercialisé par Wyeth Pharmaceuticals. Ce contraceptif est constitué de six bâtonnets de silicone qui encapsulent l'hormone (le levonorgestrel) à libérer (Fig.3). Ce médicament a une durée d'action de 5 ans. Depuis sa mise sur le marché dans les années 80, le contraceptif a largement fait ses preuves et il est même aujourd'hui distribué gratuitement dans les pays en voie de développement.



Figure 3 : Exemple d'implant sous cutané du Norplant®

L'autre mode de libération du principe actif est basé sur la dégradation du polymère (sous l'action d'enzymes ou de mécanismes chimiques), laissant ainsi s'échapper les molécules actives. Ce mode de libération s'accompagne en principe aussi du phénomène de diffusion à travers la matrice polymère. Ces cas là sont rencontrés lorsque des polymères biodégradables sont utilisés : polyorthoesters, polyphosphazènes, polyanhydrides, polyphosphoesters, polyuréthanes, polyesters aliphatiques...^[1] Le plus fréquemment utilisé est le PLA seul ou sous forme de copolymère PLGA. En effet, les poly(acide lactique-co-acide glycolique) sont facilement hydrolysés en milieu *in vivo*, générant de l'acide lactique et de l'acide glycolique. Ces deux sous produits de dégradation peuvent être métabolisés dans le cycle de Krebs pour former du CO₂ et de l'eau (surtout pour l'acide lactique) et éliminés par des voies naturelles (pour l'acide glycolique). Les PLGA, polyesters hydrophobes, sont donc de très bons candidats pour l'encapsulation et la libération contrôlée de principes actifs, sans risque particulier de toxicité pour le patient. Ces polymères ont par conséquent déjà été largement utilisés en tant qu'excipients pour la formulation de petites molécules comme de polypeptides de hautes masses molaires. Il existe cependant différents types d'implants.

Il peut tout d'abord s'agir d'un implant solide, similaire à celui du Norplant® cité précédemment. Dans ce cas, le médicament est déposé en sous cutané ou en intra musculaire

par une petite intervention chirurgicale ou une injection. C'est le cas du Zoladex®, commercialisé par AstraZeneca, et utilisé dans le traitement du cancer de la prostate ou du sein (Fig.4). Ce médicament utilise une matrice PLGA de haute masse molaire qui encapsule de l'acétate de goséréline sous une forme retard de 28 jours et une autre de 3 mois.



Figure 4 : Injection d'un implant solide de PLGA dans le cas de Zoladex®

Le principal inconvénient de ce médicament est son mode d'administration. En effet, dans le cas de l'injection, des aiguilles d'un diamètre important (1.65 mm) doivent être utilisées, ce qui n'est pas confortable pour le patient.

L'utilisation de microsphères (ou nanoparticules) permet de s'affranchir de ce désavantage. Le polymère et le principe actif sont mis en solution et un non-solvant est ajouté. Des microsphères (ou nanoparticules selon la taille) de polymère encapsulant le principe actif sont alors formées, récupérées et séchées. Les sphères sont remises en suspension dans un tampon aqueux juste avant administration et sont injectées avec une aiguille de section plus petite que celle utilisée pour les implants solides. L'injection est donc moins désagréable pour les patients.

Ce système est fréquemment utilisé aujourd'hui en pharmacologie. Les exemples les plus connus sont le Lupron Depot®, de TAP Pharmaceuticals Inc., qui utilise des microsphères de PLA pour piéger de l'acétate de leuprolide, dans le traitement du cancer de la prostate ou du sein. Des formes retard de un mois, trois mois et quatre mois sont disponibles. Ipsen commercialise également un médicament à effet retard, le Décapeptyl®, dans le traitement du cancer de la prostate (Fig.5). De l'acétate de triptoréline est encapsulé dans des microsphères de PLGA. Le médicament est disponible sous des formes retard journalières, d'un mois et trois mois (il nécessite une aiguille de 0.8 mm de diamètre).



Figure 5 : Injection de microsphères PLGA dans le cas du Decapeptyl®

Le principal inconvénient de ces médicaments est tout de même encore dans leur mode d'administration. En effet, les microsphères doivent être mises en suspension juste avant l'injection et doivent être administrées immédiatement. De plus, en cas de réaction allergique au médicament, il n'est pas possible de retirer efficacement les microsphères injectées.

Un dernier mode d'administration a donc été développé. Il s'agit d'utiliser un solvant biocompatible, souvent hydrophile : éthanol, diméthylsulfoxyde, N-méthylpyrrolidone... Le polymère et le principe actif sont mis en solution dans le solvant et le mélange est injecté. Le solvant se répand alors immédiatement dans le corps alors que le polymère, hydrophobe, forme un implant localisé en retenant le principe actif. L'injection est donc facile et l'implant peut être retiré facilement en cas de réaction allergique. Cependant le mélange doit encore être préparé juste avant administration au patient. Cette technologie est utilisée par exemple dans le cas d'Eligard®, commercialisé par Atrix Laboratories et Sanofi-Synthelabo, dans le traitement du cancer de la prostate, sous formes retard d'un mois, trois mois, quatre mois et six mois (Fig.6). Le milieu utilisé est un mélange de PLGA et de N-Méthyl-2-pyrrolidone (NMP). La biocompatibilité de la NMP est cependant aujourd'hui remise en cause.^[2]



Figure 6 : Utilisation d'un mélange entre un solvant biocompatible et un PLGA dans le cas d'Eligard®

Ces trois modes d'administration (implant solide, microsphères ou polymère dans un solvant biocompatible) sont tous largement utilisés et leur efficacité a été démontrée : faible « burst » à l'injection, relargage constant dans la fenêtre thérapeutique... En variant le ratio lactide/glycolide ou la masse du polymère, des formes retard de durées différentes peuvent même être obtenues, permettant d'adapter le traitement au malade. Cependant, pour le confort du patient, les modes d'injection doivent encore être améliorés.

Une idée attractive est celle d'utiliser un polymère fluide car elle permet de s'affranchir de l'utilisation d'excipients supplémentaires : le principe actif peut être encapsulé directement dans une matrice injectable. Tous les polymères PLGA employés précédemment ont des masses molaires relativement hautes (généralement supérieures à 10 000 g/mol) et des T_g de l'ordre de 50 à 60 °C (ils sont donc solides à température ambiante), ils ne peuvent donc pas être utilisés tels quels pour cette approche. Plusieurs stratégies ont été développées pour modifier leurs structures.

L'introduction de blocs de polymères de T_g plus faibles permet de fluidifier les PLGA : des copolymères PLGA et polycaprolactone (PCL), polyéthylèneglycole (PEG) ou polycarbonate ont par exemple été développés.

Les copolymères PEG-PLA-PEG présentent quant à eux l'avantage d'être thermosensibles. En effet, en présence d'eau, ce tribloc est sous forme liquide à température ambiante et sous forme d'un hydrogel semi-solide à 37°C. Il permet donc une administration facile et la formation d'un implant localisé une fois dans le corps. L'inconvénient majeur de cette technologie est l'important « burst » qui se produit au moment de l'administration.

Une autre approche non explorée est celle de l'utilisation de polymères à courtes chaînes. L'emploi d'oligomères de PLA ou PLGA fluides pourrait peut-être permettre d'avoir une injection plus aisée. L'utilisation de seringues pré-remplies (contenant le mélange visqueux du polymère et du principe actif) pourrait même être envisagée. La principale question est de savoir si le principe actif sera alors toujours retenu dans la matrice polymère. C'est ce que nous avons étudié en collaboration avec le centre de recherche galénique d'Ipsen Pharma basé à Barcelone, en Espagne.

Afin d'obtenir des oligomères d'acide lactique et glycolique aux propriétés bien définies (masse, I_p , extrémité, séquence...) il est nécessaire d'avoir une synthèse très bien contrôlée des polymères. Il était donc primordial de mettre au point un procédé de polymérisation reproductible dans des conditions de réaction douces.

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) paraît plus appropriée que la polycondensation pour obtenir des polymères bien définis. De nombreux systèmes catalytiques métalliques puis organiques ont déjà été développés pour la ROP de lactones.

1.2 De la catalyse métallique à la catalyse organique

Les premiers systèmes catalytiques à avoir été développés pour la ROP du lactide et du glycolide sont métalliques.^[3-6] Ce sont ceux qui sont actuellement majoritairement utilisés pour produire des PLGA à l'échelle industrielle. L'octanoate d'étain (II), $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, l'isopropoxyde d'aluminium (III), $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ et à une moindre échelle le lactate de zinc (II), $\text{Zn}(\text{Lact})_2$, sont les catalyseurs les plus étudiés et employés (Fig.7).

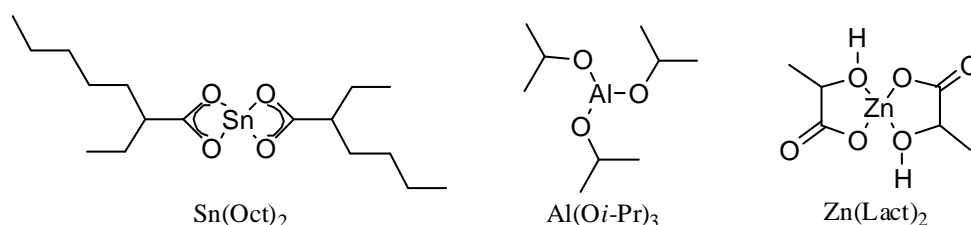


Figure 7 : Structures de l'octanoate d'étain, de l'isopropoxyde d'aluminium et du lactate de zinc

$\text{Sn}(\text{Oct})_2$ est généralement utilisé en présence d'un alcool comme co-amorceur et permet d'obtenir des polymères de hautes masses molaires (jusqu'à 10^5 - 10^6 g/mol), avec des temps de réaction allant de quelques minutes à quelques heures (en masse à 140-180°C). En comparaison, les polymérisations en présence d' $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ sont plus lentes (plusieurs jours en masse à 125-180°C) car elles présentent une période d'induction en début de réaction, attribuée à des phénomènes d'agrégation du catalyseur.

L'activation du lactide par $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ et de nombreux autres systèmes a été étudiée expérimentalement et théoriquement et il a été montré que la polymérisation se fait par un mécanisme de coordination-insertion en trois étapes (Fig.8).

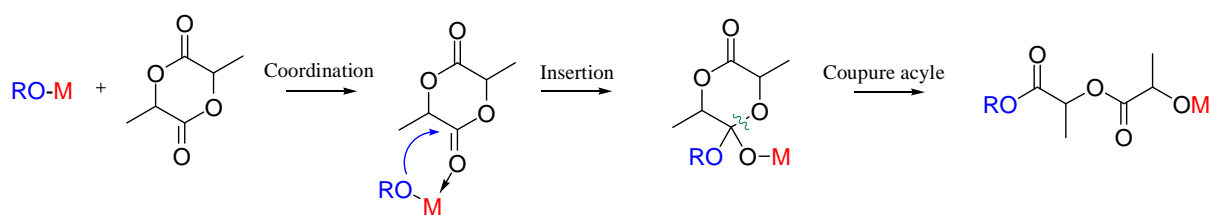


Figure 8 : Mécanisme de coordination-insertion

Dans un premier temps, le monomère se coordine sur le centre métallique acide de Lewis. Dans un second temps, l'alkoxyde s'insère dans la $C=O \rightarrow Al$ par addition nucléophile du groupement RO^- sur le carbonyle. Enfin, il y a ouverture de cycle par rupture de la liaison $C(acyl)-O$. Le lactide peut de nouveau se coordiner sur l'alkoxyde de métal généré conduisant ainsi à l'ouverture d'un autre monomère. L'hydrolyse de la liaison $O-M$ permet la libération de l'alcool terminal.

Il est à noter que dans le cas du $Sn(Oct)_2$, l'ajout d'un amorceur protique type ROH permet la formation *in situ* de l'intermédiaire réactif $RO-M$.

L'utilisation de ces catalyseurs, tous multi-sites $((RO)_xM$ possèdent x sites d'amorçage) permet la croissance de x chaînes de polymère par centre métallique. Les chaînes sont donc relativement proches, ce qui augmente l'encombrement stérique autour du métal et peut empêcher une croissance simultanée de toutes les branches. Les transestérifications intramoléculaires et intermoléculaires sont d'autant plus favorisées, menant à un moins bon contrôle de la polymérisation (indices de polymolécularité compris entre 1.5 et 2). Enfin, les phénomènes d'agrégation du catalyseur sont fréquents et non souhaitables.

Pour pallier ces désavantages, de nombreux catalyseurs métalliques de type L_nMX , à site unique X , ont été décrits. Ils comportent en général des ligands L_n encombrés, défavorisant l'autoagrégation, et ils permettent l'obtention de PLA de manière très bien contrôlée. Par exemple, de nombreuses études ont été menées sur des dérivés d'aluminium portant des ligands SALEN (Fig.9). Avec ce type de catalyseurs, les activités sont modérées (plusieurs jours de réaction à $70^\circ C$ dans le toluène pour un $DP = 100$) mais les polymères obtenus sont très bien contrôlés (indice de polymolécularité inférieur à 1.1).

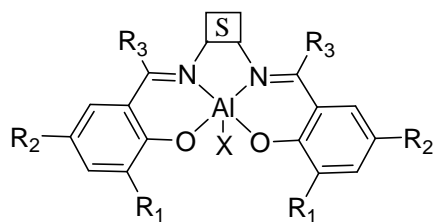


Figure 9 : Structure générale des complexes d'aluminium portant des ligands SALEN (S =espaceur)

L'introduction de groupements chiraux sur le SALEN apporte de plus un stéréocontrôle des monomères insérés au cours de la polymérisation permettant l'obtention de PLA isotactiques, hétérotactiques ou syndiotactiques.

Afin de moduler l'activité et l'efficacité des catalyseurs, les ligands ont donc été variés mais le choix du centre métallique a également été largement étudié. Des lanthanides (surtout l'yttrium et le lanthane) ont été utilisés pour leur meilleure capacité acide de Lewis et donc leur grande activité. De plus, ils portent plus de ligands, sont plus encombrés et permettent un bon contrôle de la polymérisation. Enfin, ils sont surtout moins toxiques que les dérivés stanneux et alumineux, ce qui a son importance puisque les catalyseurs ne sont généralement pas éliminés du polymère. Dans cette optique de biocompatibilité, des dérivés métalliques, toujours très actifs en ROP, ont été préparés à partir de calcium, magnésium ou fer (Fig.10). Des PLA de hautes masses molaires sont obtenus de manière contrôlée en quelques minutes (1 min pour un DP = 100 à température ambiante dans le THF).

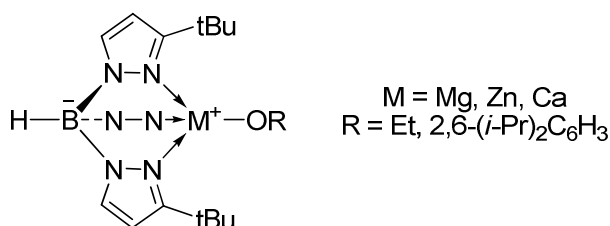


Figure 10 : Exemples de complexes de Mg, Ca et Zn portant des ligands trispyrazolyl-hydroborate

Prenant en considération le caractère non toxique des catalyseurs, de nombreux groupes de recherche se sont tournés vers la catalyse sans métal à partir de produits stables, peu chers et commerciaux ou facilement obtenus par synthèse. En effet, tirant profit de l'extraordinaire avancée de l'organocatalyse en chimie de synthèse et pharmaceutique, le domaine de la polymérisation par ouverture de cycle de lactones a explosé en moins de dix ans. De

nombreux catalyseurs, activant les espèces en réaction par des mécanismes variés, ont été décrits.^[6-9]

Quatre grandes classes de catalyseurs organiques peuvent être définies selon le mode d'activation mis en jeu. Il peut s'agir d'un mécanisme :

- basique : il y a activation de l'alcool amorçant ou propageant
- nucléophile : il y a activation du monomère et ouverture de cycle
- bifonctionnel : il y a activation de l'alcool et du monomère
- acide : il y a activation du monomère

Dans le cas du premier mécanisme cité, des catalyseurs basiques sont utilisés. La base déprotone l'amorceur protique pour libérer un alkoxyde qui peut attaquer le carbonyle du lactide, conduisant à l'ouverture du cycle. Dès 1990, Kricheldorf utilisait le *tert*-butoxyde de potassium comme catalyseur mais les polymérisations étaient très peu contrôlées^[10] (conversions faibles, épimérisation du lactide). En 2007, de nouveaux systèmes catalytiques, très actifs, ont été proposés par les groupes d'Hedrick et Waymouth (Fig.11) : les phosphazènes (type BEMP, $pK_{BH^+} = 27.6$ dans CH_3CN)^[11] et les amidines (type DBU, $pK_{BH^+} = 24.3$ dans CH_3CN).^[8, 11] Ces deux familles de catalyseur permettent de synthétiser des PLA de hautes masses molaires en quelques heures avec un contrôle relativement bon. Cependant, en fin de polymérisation, le catalyseur doit être neutralisé rapidement afin d'éviter toute transestérification et élargissement de la population de polymères obtenue.

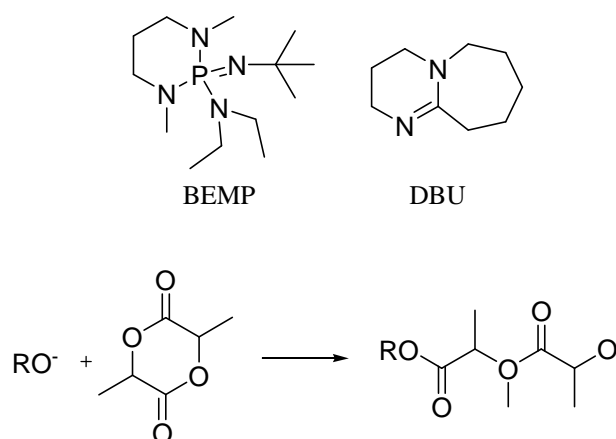


Figure 11 : Mécanisme et catalyseurs utilisés en ROP pseudo-anionique du lactide

Lorsqu'une base plus faible est utilisée, il n'y a plus que des interactions faibles avec l'alcool, l'activation de l'amorceur n'est pas suffisante et il faut alors simultanément activer le monomère (Fig.12) pour obtenir des polymérisations contrôlées, dans des temps de réaction variant de quelques minutes à quelques jours. Les principaux catalyseurs bifonctionnels utilisés en ROP du lactide sont la triazabicyclo-undécène (TBD)^[8, 12, 13] et une combinaison thiourée/amine tertiaire.^[8, 9, 12] Ce mode d'activation sera discuté plus en détail dans le chapitre III.

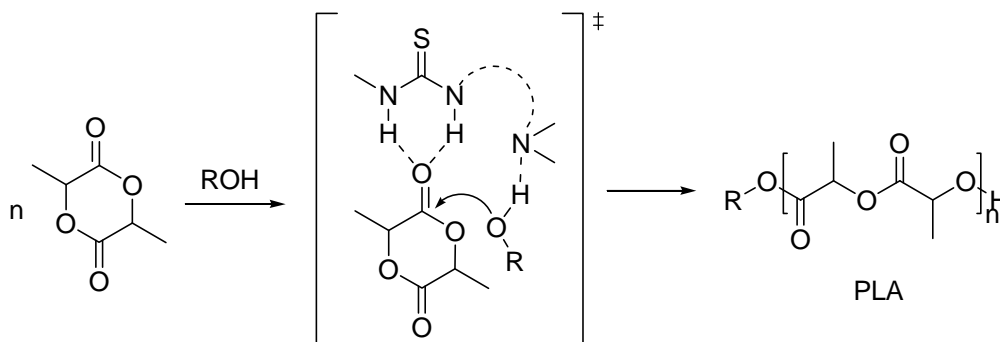


Figure 12 : Mécanisme d'activation bifonctionnelle pour la ROP du lactide

Le mode d'activation nucléophile n'active quant à lui que le monomère. Il nécessite l'utilisation d'un co-amorceur protique. Dans le mécanisme généralement proposé, le catalyseur nucléophile attaquerait le carbonyle formant une espèce intermédiaire zwitterionique. L'alcool réagirait ensuite avec ce complexe lactide-nucléophile pour libérer le catalyseur (Fig.13).

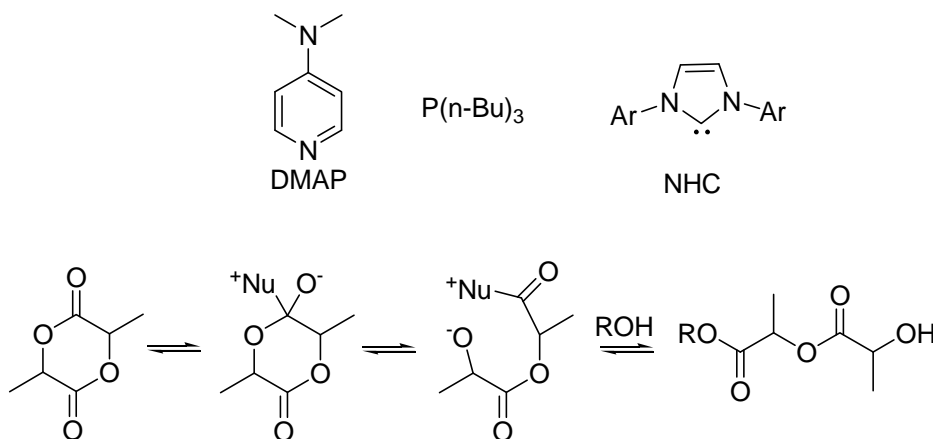


Figure 13 : Structures des catalyseurs nucléophiles décrits pour la ROP du lactide

Mécanisme proposé pour la polymérisation

Un tel mécanisme est décrit pour la première fois en 2001 lors de l'utilisation de dérivés de la pyridine ou de phosphines (il est à noter que l'activation basique par la DMAP a aussi été mise en évidence par des calculs théoriques)^[14]. Des polymères de masses élevées (jusqu'à des DP = 140) peuvent être obtenus avec la DMAP en quelques minutes en bulk, ou bien en quelques jours en solution à 35°C.^[15] Des résultats plus spectaculaires ont été ensuite décrits, avec des carbènes N-hétérocycliques (NHC), par Hedrick et Waymouth.^[16] En effet, en moins d'une heure, des polymères de DP = 200 sont obtenus à température ambiante de manière très contrôlée ($I_p < 1.15$).

Des carbènes de structures très variées ont ensuite été utilisés pour obtenir des polymères de tacticité contrôlée, des macrocycles... L'étape d'amorçage a été particulièrement étudiée. Effectivement les carbènes se dégradant facilement, il a été montré que le NHC pouvait être généré thermiquement *in situ*.^[17] Des précurseurs contenant le carbène et l'amorceur sont préparés sous forme d'une espèce dormante non réactive. En chauffant à 90°C, le catalyseur NHC sous forme active et l'alcool sont générés, permettant la polymérisation. En baissant la température, la réaction peut être bloquée (Fig.14).

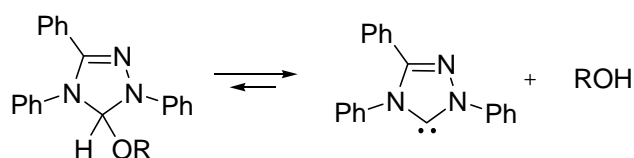


Figure 14 : Exemple d'adduit carbène/alcool utilisé comme espèce dormante

Enfin, la préparation de PLA par ROP est possible, toujours par activation du monomère, en utilisant un catalyseur acide. C'est la voie que nous avons choisi pour préparer des oligomères et polymères de PLA. Nous allons donc nous intéresser plus particulièrement à ce mécanisme de polymérisation.

1.3 Polymérisation par catalyse acide d'ouverture de cycle de lactones

L'utilisation d'acide pour permettre la ROP de lactones a été peu étudiée jusqu'à récemment. La ROP par mécanisme cationique a pourtant été développée dès les années 80 avec les travaux de Penczek *et al.*. Ils ont montré que des agents acylants tels que $(\text{CH}_3)_2\text{Br}^+\text{SbF}_6^-$ et $(\text{CH}_3)_2\text{I}^+\text{SbF}_6^-$ pouvaient polymériser l' ϵ -caprolactone et la β -propiolactone.^[18] Kricheldorf *et al.* ont en même temps démontré que l'acide trifluorométhane sulfonique (HOSO_2CF_3 ou HOTf) ou des agents alkylants tels que le trifluorométhane sulfonate de méthyle ($\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ou MeOTf) permettaient la ROP du lactide en 48h à 50°C dans le nitrobenzène.^[19, 20] Cependant, quelle que soit la quantité d'acide utilisée, des polymères identiques sont obtenus (même viscosité). La faisabilité du procédé cationique est donc montrée mais la polymérisation est loin d'être vivante et contrôlée. Les auteurs ont tout de même proposé un mécanisme pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide, en accord avec la conservation de la stéréochimie du lactide (Fig.15).

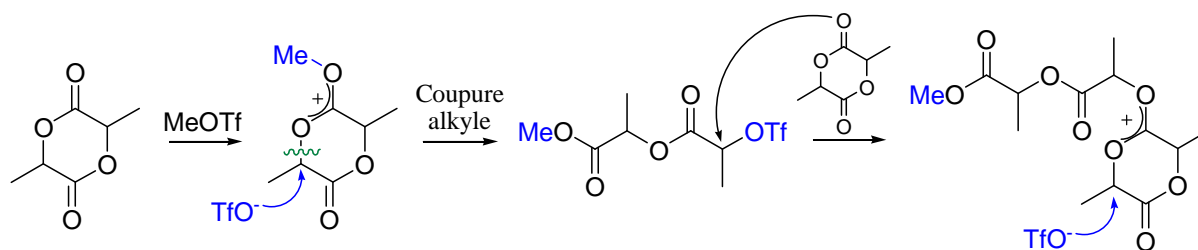


Figure 15 : Mécanisme proposé par Kricheldorf à la fin des années 1980 pour la ROP acide du lactide

En s'appuyant sur des études en RMN ^1H , Kricheldorf *et al.* montrent que, lorsque le trifluorométhane sulfonate de méthyle est employé comme catalyseur, des polymères à extrémité ester de méthyle sont obtenus. Cette observation suggère que l'ouverture de cycle se produit par coupure de la liaison C(alkyle)-O plutôt que par coupure de la liaison C(acyl)-O. Aucune épimérisation n'est observée lorsque le *L*-lactide est utilisé.

Albertsson introduit à son tour, à la fin des années 90, l'utilisation d'acide de Lewis (type $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) pour polymériser des lactones en masse.^[21] Les conversions et le contrôle de la polymérisation sont cependant faibles. Il faudra attendre le début des années 2000 pour que des avancées soient faites dans la polymérisation acide de lactones et en particulier du lactide. Les groupes d'Endo et Jérôme rapportent en effet la polymérisation de carbonate (7CC)^[22], de

l' ϵ -caprolactone^[23] et de la δ -valérolactone^[24] en combinant un acide (HCl.Et₂O) et un amorceur protique ROH (Fig.16). Les polymères sont obtenus en quelques heures avec des polymolécularités correctes (inférieures à 1.30).

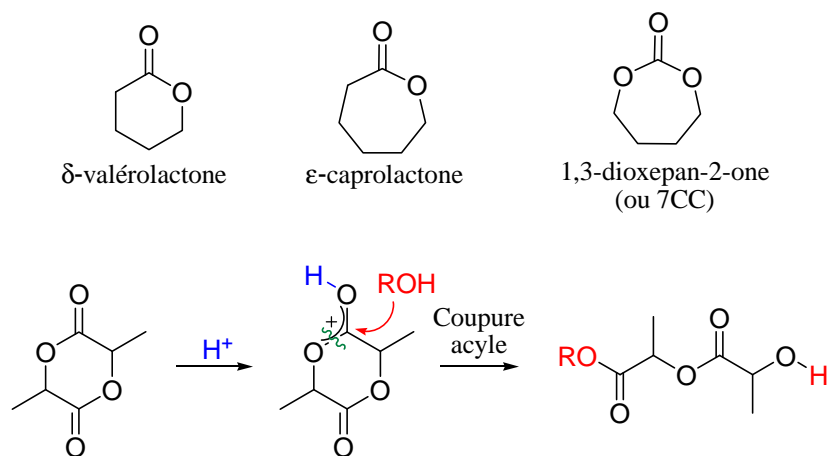
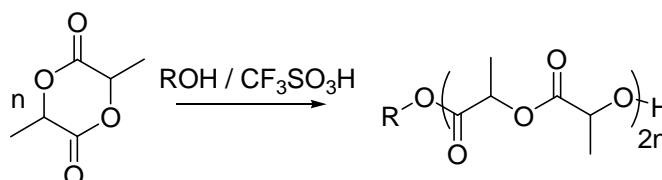


Figure 16 : Premiers monomères à avoir été catalysés par un mécanisme cationique

Notre équipe a également décrit l'usage d'acides sulfoniques pour la polymérisation de lactones. L'utilisation de l'acide trifluorométhane sulfonique en combinaison avec un amorceur protique permet de polymériser pour la première fois de manière contrôlée le lactide, en solution, à température ambiante.^[25, 26] De la même manière, l'acide méthane sulfonique (CH₃SO₃H ou AMS) permet de polymériser l' ϵ -caprolactone pour obtenir des PCL en solution, à 30°C.^[27] Dans les deux cas, des polymères sont obtenus de manière contrôlée en quelques heures.

Le mécanisme de la polymérisation a été étudié par RMN ¹H. Lorsque l'alcool isopropylique est utilisé comme amorceur, l'extrémité de chaîne obtenue correspond à une extrémité ester d'isopropyle. Ce résultat suggère que l'ouverture de cycle du lactide se fait par coupure de la liaison C(acyl)-O. Il est de plus montré que la polymérisation est vivante et contrôlée : la taille des polymères est déterminée par le ratio initial monomère/amorceur ROH, quelle que soit la taille de polymère visée (Fig.17).

Table 1. Polymerization of DL-Lactide (LA) with the CF₃SO₃H/ROH System^a

run	ROH	[LA] ₀ /[ROH]	time (min)	conv ^b (%)	$M_{n(th)}$ ^c	M_n ^d	M_w/M_n ^d
1	H ₂ O	10	180	>96	1458	1760	1.48
2	H ₂ O	27.8	360	>96	4020	5460	1.33
3	H ₂ O	125	480	>96	18060	16360	1.18
4	<i>i</i> -PrOH	10	150	>96	1500	1660	1.25
5	<i>i</i> -PrOH	20	180	>96	2940	3060	1.35
6	<i>i</i> -PrOH	50	600	>96	7260	7790	1.37
7	<i>i</i> -PrOH	76.5	720	>96	11076	11300	1.15
8	<i>i</i> -PrOH	100	1680	>96	14460	14790	1.47
9	<i>i</i> -PrOH	75 ^e	720	>96	10860	9120	1.26
10	<i>n</i> -PentOH	10	150	>96	1528	1660	1.13
11	<i>n</i> -PentOH	15	300	>96	2248	2300	1.14

^a Polymerizations of 1 M solutions of DL-lactide in CH₂Cl₂ were carried out at 25 °C with an initiator-to-catalyst ratio of 1. ^b Obtained from ¹H NMR spectroscopy. ^c Calculated from the molar mass of lactide (144 g/mol) × [LA]₀/[ROH] plus the molar mass of the initiator (ROH). ^d Number-average molar mass (M_n) and polydispersity index (M_w/M_n) obtained from size exclusion chromatography (in tetrahydrofuran, THF) using polystyrene standards. ^e L-Lactide.

Figure 17 : Polymérisation du *D,L*-Lactide avec le système CF₃SO₃H/ROH^[26]

De l'eau ou des alcools primaires et secondaires peuvent être utilisés comme amorceurs protiques pour obtenir, en quelques heures, respectivement des PLA à extrémités acides carboxyliques ou ester (on parle alors de PLA « end-capped »).

Ce système catalytique, stable et disponible commercialement, peut être facilement neutralisé et éliminé par une base en fin de polymérisation. Des polymères de faibles masses molaires peuvent de plus être synthétisés dans des conditions douces avec un très bon contrôle (M_n fixé par le ratio monomère/amorceur initial et indice de polymolécularité faible). Il semble donc plus approprié pour la synthèse de PLA courts que les autres systèmes catalytiques décrits.

En effet, il a été montré que le bon contrôle de la polymérisation du lactide en présence d'acide trifluorométhane sulfonique et d'un amorceur protique permettait la mise au point d'un procédé robuste de synthèse d'oligomères, employés ensuite en pharmacologie en collaboration avec le centre de recherche galénique d'Ipsen Pharma, à Barcelone (Espagne).

2. Système acide développé au laboratoire : synthèse et analyses des polymères

2.1 Positionnement du sujet

La polymérisation par catalyse acide du lactide en solution à température ambiante permet la synthèse de manière contrôlée d'oligomères de PLA à extrémité ester ou acide carboxylique, de faible masse molaire (ou VLMW polymère pour Very Low Molecular Weight). Ce procédé a été utilisé par l'équipe, depuis plusieurs années déjà, pour préparer des polymères dont les applications en pharmacologie sont étudiées par Ipsen Pharma.^[25] Le projet s'est développé avec la thèse de Magalie Graullier qui a notamment mis au point les conditions de synthèse et de traitement des oligomères (Fig.18).

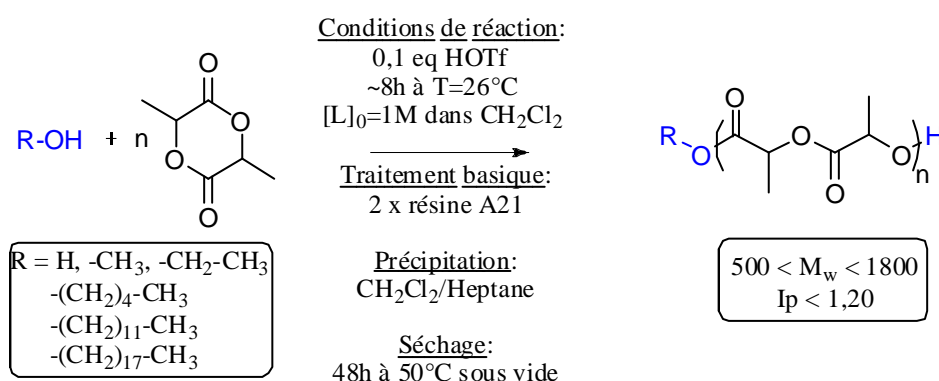


Figure 18 : Procédé mis au point au laboratoire

Des polymères de masse fixée par le ratio initial monomère/amorceur sont préparés en solution dans le dichlorométhane. Après environ huit heures d'agitation, le catalyseur acide est éliminé par traitement avec une résine basique (Amberlyst A21, amine tertiaire supportée sur une matrice polystyrène). Le polymère est précipité dans un mélange CH₂Cl₂/Heptane puis il est séché 48h sous vide à 50°C pour éliminer toutes traces de solvant.

Il est important de rappeler ici que notre objectif était de préparer des PLGA fluides dans lequel le principe actif peut être encapsulé. Le mélange obtenu doit ensuite être injecté sous forme d'un implant sous cutané ou intramusculaire pour permettre un relargage contrôlé dans le temps du principe actif. Comme il l'a été détaillé au paragraphe 1.1, de tels systèmes ne

sont décrits habituellement qu'avec des polymères de hautes masses molaires. L'observation d'un effet retard lorsque le principe actif est encapsulé dans un oligomère n'était donc pas évidente.

Des polymères de masses variées (M_w compris entre 500 et 1800 g/mol) ont donc été synthétisés par Magalie Graullier, à Toulouse, de manière à obtenir des polymères plus ou moins visqueux. Les formulations ont ensuite été effectuées à Barcelone par Anne-Paula Delgado (responsable Ipsen du projet), Jérémie Nestor (post-doctorant chez Ipsen, spécialiste de la rhéologie) et José-Maria Roca : deux seringues contenant respectivement le principe actif et le polymère fluide sont connectées, puis par un système de « push-pull », leur contenu est petit à petit mélangé jusqu'à obtention d'un système homogène (vérifié par plusieurs prélèvements, dont le titre en principe actif est mesuré par spectroscopie UV). Après stérilisation par gamma-irradiation, l'efficacité de ces formulations a été étudiée par des tests *in vitro* et *in vivo*.^[28] Pour des raisons éthiques, financières et de temps, les premiers tests sont toujours effectués sur des systèmes *in vitro*. Les formulations sont introduites dans un dispositif de dialyse constitué principalement d'une membrane cylindrique poreuse (3.5 mm de diamètre, pores de 25 kDa) et le système est placé dans 20 mL de tampon phosphate (PBS) de pH = 7.4 à 37°C. Les milieux d'incubation sont remplacés à des intervalles de temps précis par 20mL de PBS et les milieux ainsi collectés sont analysés par HPLC en phase inverse pour déterminer la concentration en principe actif relarguée par la formulation.^[28]

Plusieurs peptides ont été encapsulés dans différents oligomères (variation du M_w , de l'extrémité de chaîne, de l'unité monomérique...) et les formulations ont été testées *in vitro* selon le protocole décrit précédemment. Il est important de remarquer que sur les profils de libération *in vitro* sont reportés en ordonnée les pourcentages cumulés en principe actif relargué.^[28] A titre d'exemple, pour un peptide encapsulé dans un oligoPLGA 80/20 de $M_w = 1250$ g/mol ($T_g = -18^\circ\text{C}$), après 35 jours, seulement la moitié du principe actif est relarguée (Fig.19). Un effet retard est généralement observé quel que soit le peptide ou l'oligomère utilisé. Les libérations sont cependant plus ou moins rapides selon la nature du peptide et du polymère. En conclusion, même si les PLGA utilisés sont très courts, il est toujours possible d'observer un effet retard lors des tests *in vitro*.

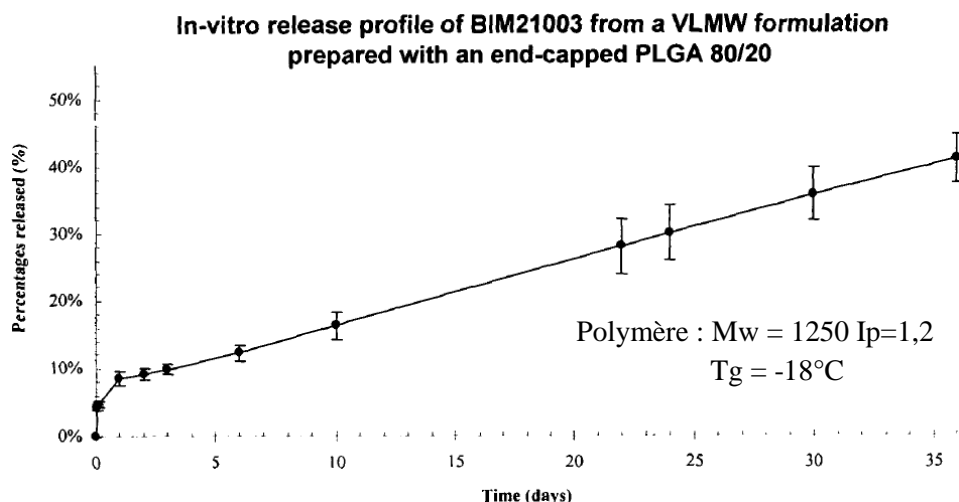


Figure 19 : Libération *in vitro* d'un peptide encapsulé dans un oligoPLA à extrémité ester de pentyle (C_5)^[28]

Les résultats *in vitro* étant positifs, des tests *in vivo* ont été réalisés dans un second temps sur des rats. Des implants contenant un polymère PLA à extrémité ester de n-pentyle ($M_w = 860$ g/mol, $T_g = -32^\circ\text{C}$) et 15 % en masse d'hormone de croissance recombinante humaine (rhGH) ont été injectés en sous cutané à hauteur de 29 mg/kg chez des rats athymiques (ne possédant pas de thymus, donc pas de réponse immunitaire possible). Des prises de sang sont effectuées à intervalles de temps réguliers et la concentration en principe actif est déterminée par des tests ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Après un burst de concentration usuelle, la libération de l'hormone (Fig.20) est progressive sur 21 jours. Par conséquent, il est également possible d'observer un effet retard *in vivo* lorsque l'hormone de croissance est encapsulée dans un oligomère fluide de PLA.

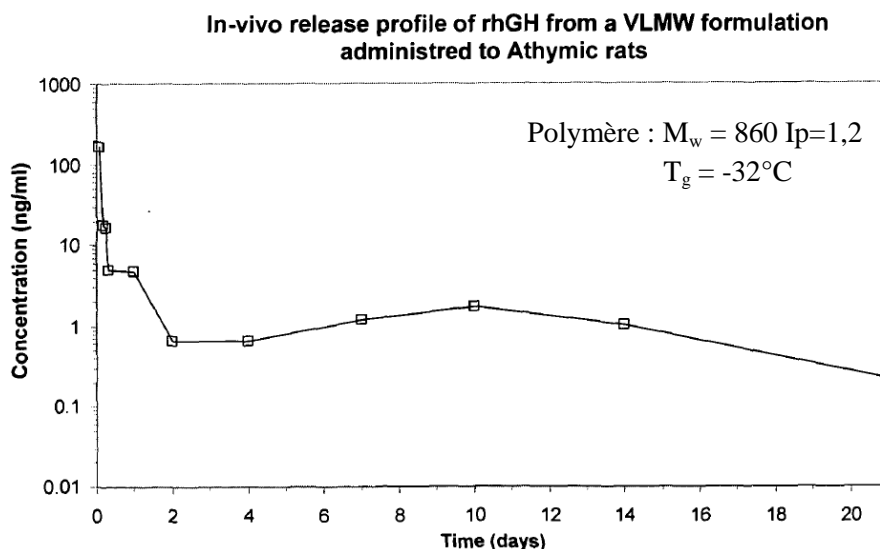


Figure 20 : Libération *in vivo* sur des rats athymiques de rhGH encapsulée dans un PLA à extrémité ester de pentyle^[28]

En parallèle la même étude a été effectuée sur des rats dont l'hypophyse a été sectionnée. Le même implant que précédemment est injecté avec une posologie de 25 mg/kg. Certains rats reçoivent l'implant sans principe actif (control (-)) tandis que d'autres ne reçoivent pas d'implant mais une injection quotidienne de rhGH en solution aqueuse à hauteur de 2 mg/kg (control (+)). Les rats sont pesés au jour $j=0$, puis tous les jours. La prise de poids est directement liée à la présence d'hormone de croissance active chez le rat (Fig.21).

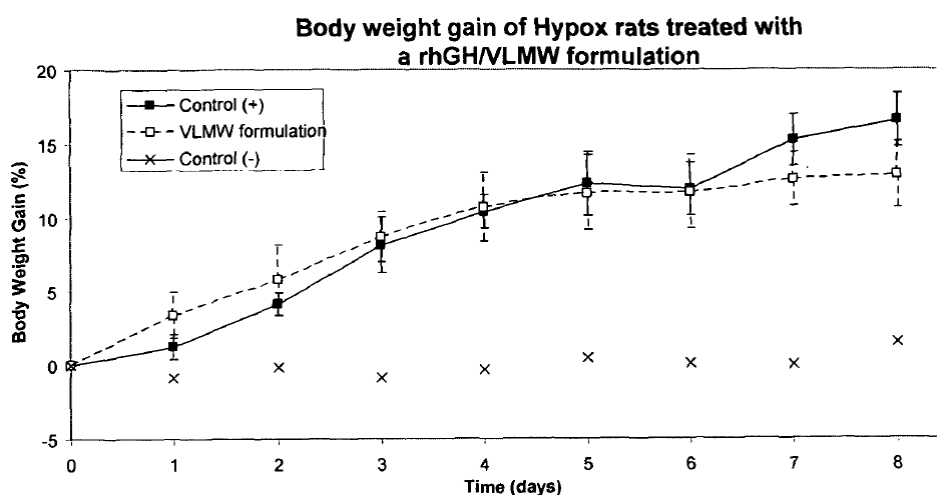


Figure 21 : Gain en poids de rats Hypox traités ou non par une formulation rhGH/oligoPLA^[28]

Les rats qui reçoivent l'implant sans hormone de croissance ne prennent pas de poids. Ceux qui reçoivent l'implant avec l'hormone de croissance grossissent à la même vitesse que ceux qui reçoivent une injection quotidienne. Par conséquent, on peut en déduire que l'hormone de croissance est libérée progressivement dans le rat sous sa forme active. Il n'y a donc pas de modification ou de dégradation du principe actif au cours de la formulation, de la stérilisation ou dans le dépôt.

Il a été montré qu'un effet retard *in vivo* pouvait aussi être observé avec différents peptides.^[28]

En conclusion, il a été démontré précédemment que des oligomères PLA ou PLGA à extrémités acides carboxyliques ou esters peuvent être préparés de manière définie en utilisant l'acide trifluorométhane sulfonique comme catalyseur. Ces polymères permettent d'encapsuler un principe actif qui est libéré progressivement dans le corps. La faisabilité du concept a donc été montrée mais des questions subsistent toujours. Effectivement, des différences dans les profils de libération ayant été observées en fonction du polymère utilisé, il est nécessaire à ce stade du projet d'essayer de relier les propriétés chimiques des oligomères (extrémités, longueur de chaîne, stéréochimie...) à leur fluidité et aux effets retard observés en formulation. Dans le but de développer le concept, il peut également être intéressant d'évaluer la stabilité des polymères, leur tolérance et leur devenir *in vivo* mais aussi d'adapter la synthèse effectuée au laboratoire aux contraintes industrielles.

Afin d'étudier le plus précisément possible tous les paramètres cités précédemment, des analyses poussées des polymères préparés ont été mises au point et systématiquement effectuées. Ces études analytiques permettent également de vérifier que le polymère remplit le cahier des charges défini au préalable que ce soit en terme de propriétés physico-chimiques ou de pureté (on comprendra qu'une qualité pharmaceutique est nécessaire).

2.2 Analyses chimiques des polymères

Les analyses chimiques des polymères permettent tout d'abord de vérifier la structure chimique et la pureté du polymère : amorçage, longueur de chaîne, élimination du

catalyseur... Elles sont principalement effectuées à Toulouse et font appel à de nombreuses techniques.

Les analyses de la structure chimique du polymère sont effectuées pendant la polymérisation et une fois le polymère fini.

- Suivi de la réaction : par spectroscopie RMN ^1H

Il est en effet possible de suivre par spectroscopie RMN ^1H , la conversion du monomère en polymère : des aliquots du milieu réactionnel sont régulièrement prélevés, le solvant de réaction (le dichlorométhane) est évaporé et le mélange obtenu est redissous dans un solvant deutéré pour l'analyse RMN ^1H (Fig.22). La conversion est calculée par intégration du signal correspondant au CH du lactide (* vers 5 ppm) par rapport aux signaux des CH du polymère (a) et (c).

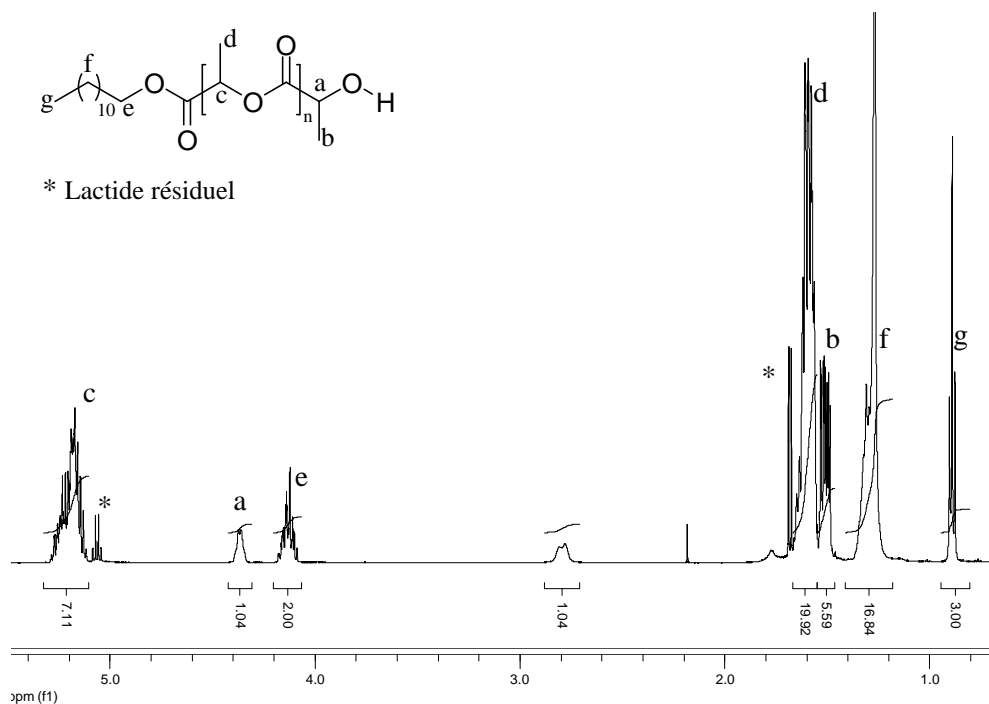


Figure 22 : spectre RMN ^1H d'un oligomère de DP = 4 amorcé au dodécane-1-ol

- Longueur de chaîne du polymère : spectroscopie RMN ^1H et chromatographie d'exclusion stérique (ou SEC).

Sur le spectre RMN ^1H du polymère fini, l'intégration relative du CH_2 (e) de l'amorceur par rapport aux CH du polymère (a) et (c) permet de déterminer le degré de polymérisation (DP) de l'oligomère. Pour l'exemple figure 22, le signal du CH_2 (e) de l'amorceur intégrant pour 2H, le DP par rapport à l'acide lactique du polymère est de $\int_{(a)} + \int_{(c)} = 8.15$. Le DP par rapport

au lactide est donc de 4.08 ce qui correspond au ratio lactide/amorceur initial. Un polymère de taille attendue est donc bien obtenu.

Les masses moyennes en nombre M_n et en poids M_w , et l'indice de polymolécularité (I_p) sont déterminés par chromatographie d'exclusion stérique dans le THF avec une calibration externe effectuée à partir de standards polystyrène. Les chromatogrammes tracés permettent également de vérifier l'obtention d'une seule population bien définie d'oligomères. Pour le polymère de DP = 4 amorcé au dodécan-1-ol, l'analyse SEC donne $M_n = 1099$ g/mol et $I_p = 1.15$. Les mesures sont systématiquement effectuées à Toulouse et à Barcelone et il est vérifié qu'elles sont concordantes.

- Incorporation exclusive de l'amorceur et nature de l'extrémité: spectroscopie RMN ^1H , spectrométrie de masse (électrospray) et dosage acido-basique.

L'analyse par spectroscopie RMN ^1H permet également de confirmer la complète incorporation de l'alcool de départ. Le signal du $\text{CH}_2\text{-OH}$ de l'amorceur vers 3.5 ppm disparaît complètement alors qu'un nouveau signal déblindé est observé vers 4.15 ppm, correspondant au $\text{CH}_2\text{-OC=O}$ (e). Tout le dodécanol est incorporé dans le polymère. L'extrémité du polymère est de plus exclusivement sous forme ester car le signal (e) du $\text{CH}_2\text{-OC=O}$ intègre pour deux protons et celui de l'extrémité méthine (a) du polymère intègre pour 1H. En cas d'amorçage avec de l'eau présente dans le milieu réactionnel, on aurait $\int a > 1$.

L'analyse par spectrométrie de masse par ionisation électrospray en mode positif permet de confirmer cette bonne incorporation de l'amorceur et l'absence d'amorçage à l'eau. Seuls des pics de masse correspondant aux formules $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}[\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{O}]_n\text{H.M}$ (où M est un ammonium, un sodium ou un potassium) sont détectés. De plus, les polymères obtenus présentent tous un nombre pair d'unités lactiques. En effet, chaque fois qu'un lactide est ouvert, deux unités lactiques sont incorporées. L'absence de nombre impair d'unités lactiques démontre l'absence de transestérification pendant et à la fin de la polymérisation (Fig.23).

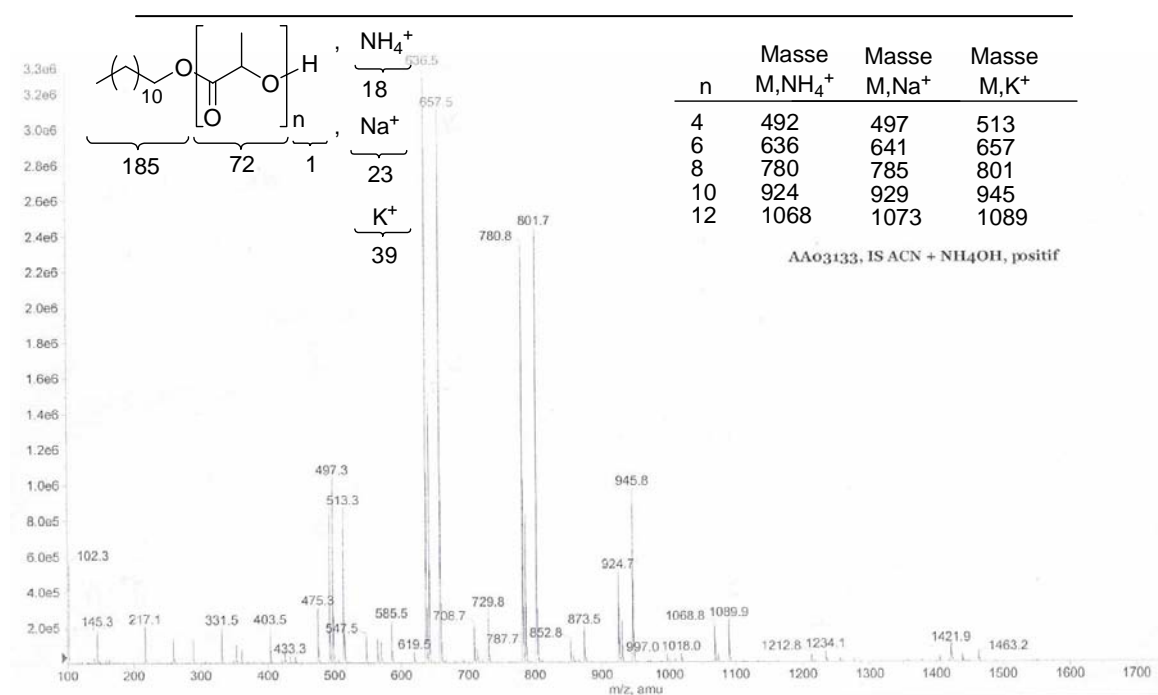


Figure 23 : Spectre ESI⁺ d'un polymère à extrémité C₁₂, sans pic correspondant à un amorçage d'H₂O

S'il y a eu amorçage à l'eau, des pics de masse correspondant aux formules HO[COCH(CH₃O)]_nH.M sont également présents. Cependant, même si des polymères à extrémité acide carboxylique peuvent être détectés, il n'est pas possible de mesurer leur quantité avec une telle technique.

En outre, ce type de fonction COOH peut être quantifié par dosage acido-basique (à condition qu'il n'y ait pas de résidus catalytiques acides dans le polymère). Pour cela, les oligomères sont dissous dans une solution de THF contenant de la phénolphtaléine et une solution de KOH dans le méthanol est lentement ajoutée. Le virage au rose de la phénolphtaléine est suivi par spectroscopie UV (Fig.24). Les volumes de saturation de l'indicateur coloré sont relevés en présence (V'_{sat}) ou non (V_{sat}) de polymère puis ils sont utilisés pour calculer le pourcentage d'extrémité acide carboxylique du polymère (dépendant du M_n du polymère). La quantité d'acide carboxylique du polymère peut également être quantifiée par l'« acid number » A, correspondant à la masse de KOH nécessaire (pour doser les extrémités COOH) par gramme de polymère. Cette valeur est indépendante de la masse moyenne du polymère. Pour les oligomères préparés, nous essaierons d'avoir le moins d'amorçage possible à l'eau (en général inférieur à 1%).

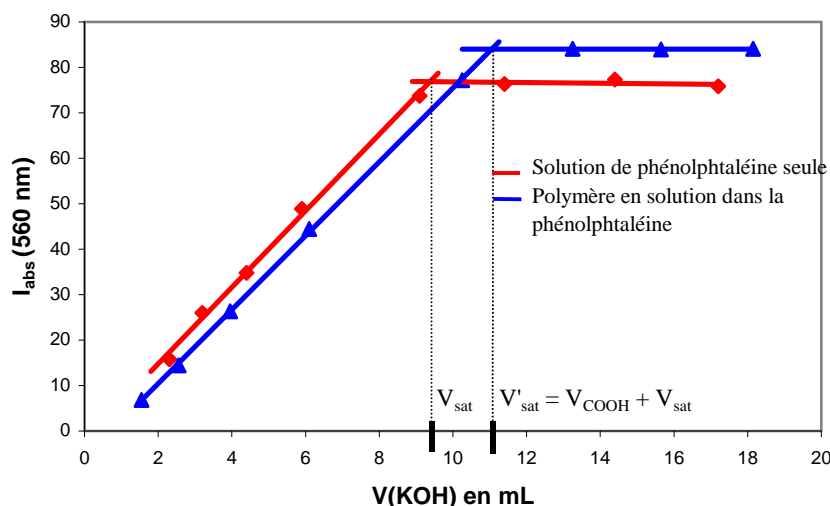


Figure 24 : Courbes de dosage obtenues pour la phénolphtaléine seule et le polymère avec la phénolphtaléine

Pour chaque polymère, trois dosages sont effectués. A partir des valeurs de V'_{sat} relevées, il est possible de remonter au %COOH et au A par les formules suivantes :

$$\%COOH = \frac{(V'_{sat} - V_{sat})[KOH]M_n}{m} \times 100 \quad \text{et} \quad A = \frac{(V'_{sat} - V_{sat})[KOH]M_{KOH}}{m}$$

avec M_n la masse moyenne en nombre du polymère, M_{KOH} la masse molaire de la potasse, $[KOH]$ la concentration de la potasse (déterminée par dosage préalable avec l'acide oxalique) et m la masse d'échantillon dosée. Les valeurs obtenues pour un même polymère sont ensuite moyennées.

La pureté du polymère est également vérifiée, toujours grâce à différentes techniques d'analyse.

- Quantité de monomère résiduel : dosage de la quantité de monomère restant dans le polymère par HPLC-RP.

Des mesures ont tout d'abord été effectuées par RMN 1H sur un appareil 500 MHz (équipé d'une cryosonde) mais les résultats obtenus étaient surestimés. En effet, lorsqu'un mélange d'un polymère commercial (à extrémité acide carboxylique ou ester, préparé par Boehringer de $M_n = 8100$ ou 10700 g/mol et $I_p \geq 1.5$) et de lactide est préparé puis analysé par RMN 1H , la valeur déterminée par intégration est toujours supérieure à la quantité préparée

expérimentalement (Fig. 25). La présence de la longue chaîne polyester modifie peut-être la réponse du lactide (en quantité faible) en RMN ^1H .

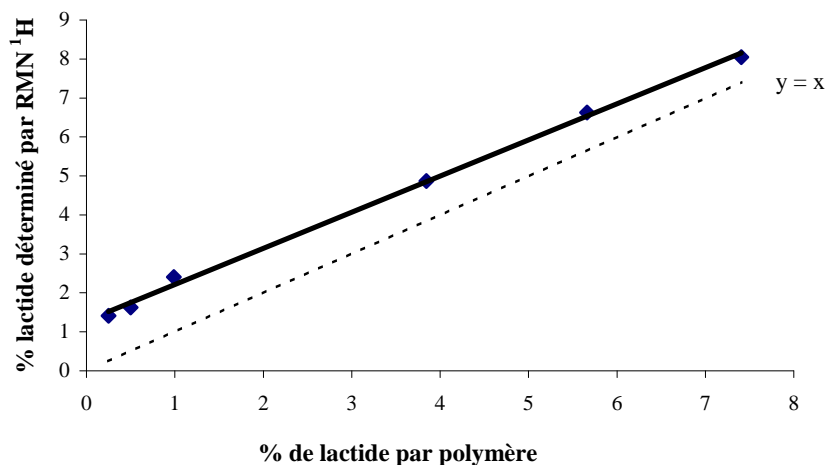


Figure 25 : Dosage par RMN ^1H du lactide dans des solutions étalons du polymère ester « end-capped »

La quantité résiduelle de lactide dans l'oligomère est finalement déterminée par dosage HPLC en phase inverse avec une détection en UV à 200 nm du monomère. Une telle analyse est possible grâce au caractère moléculaire et non macromoléculaire des polymères préparés. Pour le dosage par HPLC, des solutions de concentration précise en monomère sont préparées afin de tracer une courbe d'étalonnage. Les oligomères sont ensuite injectés à une concentration connue (autour de 8 mg/mL) et le lactide, détecté vers 9 minutes, est dosé. Le dosage permet de quantifier le lactide jusqu'à une valeur seuil de 0.4% en masse de polymère (Fig.26). Pour les oligomères préparés, nous essaierons de toujours avoir la quantité la plus faible possible (en général inférieure à 1% en masse).

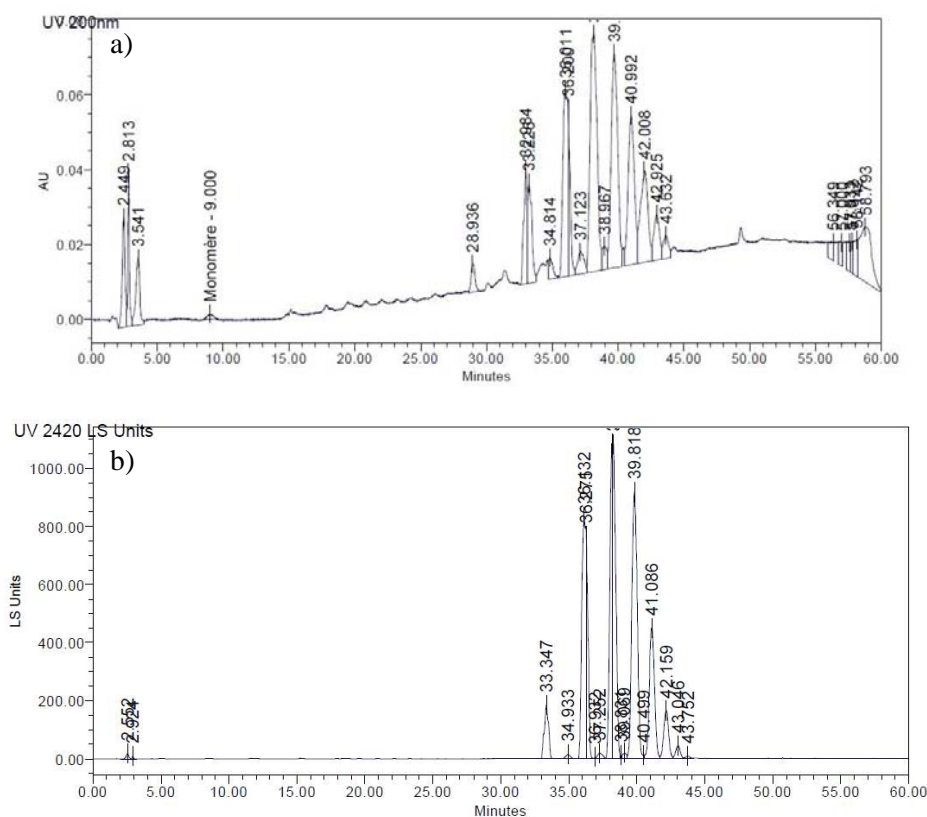


Figure 26 : Spectres HPLC observés a) par UV à 200 nm (détection du monomère)
b) par diffusion de la lumière

Le polymère n'absorbant que très peu par UV, il est détecté par diffusion de la lumière (DEDL). Il a été montré dans la thèse de Magalie Graullier que chaque pic observé en DEDL correspond à une chaîne de polymère d'une seule masse. Il y a donc séparation de chaque oligomère en fonction du Mn : plus le polymère est court, plus il est élué rapidement. De plus, les polymères à extrémité acide carboxylique ont des temps de rétention plus courts (entre 15 et 25 min). L'absence de pics dans cette région confirme l'amorçage exclusif par l'alcool.

- Élimination du catalyseur : spectroscopie RMN ^{19}F et analyses élémentaires fluor et soufre.

En fin de polymérisation, l'élimination du catalyseur acide (acide trifluorométhane sulfonique, HOSO_2CF_3) est confirmée par spectroscopie RMN ^{19}F . Aucun pic ne doit être détecté.

Afin de s'assurer plus précisément de l'élimination totale du catalyseur dans le polymère fini, des analyses élémentaires en fluor et en soufre sont effectuées au service central d'analyses du CNRS à Solaize (69). Pour tous les oligomères, il ne doit pas y avoir de résidus catalytiques,

c'est à dire que les quantités de fluor et de soufre doivent être respectivement inférieures à 5 et 10 ppm (seuils de détection de la méthode).

- Solvants résiduels : dosage des solvants résiduels dans le polymère par chromatographie en phase gazeuse couplée à un espace de tête (GC-HeadSpace).

Les solvants résiduels sont dosés par chromatographie gazeuse couplée à un espace de tête. Des solutions étalons pour chaque solvant utilisé (dichlorométhane, heptane et toluène) sont préparées dans du DMSO. Le chloroforme est choisi comme étalon interne. Les polymères sont également dissous à des concentrations connues dans le DMSO puis injectés. La quantité résiduelle maximale autorisée en solvant est fixée à 500 ppm (tous solvants confondus).

2.3 Etudes physico-chimiques des polymères

Les polymères sont ensuite complètement caractérisés par des analyses physico-chimiques à Barcelone par Anne-Paula Delgado et Jérémie Nestor. Afin d'étudier l'influence de la structure chimique du polymère sur ses propriétés physico-chimiques, différentes techniques sont également sollicitées :

- Differential Scanning Calorimetry (DSC) : Mesure de la T_g

Les mesures de DSC permettent de déterminer la température de transition vitreuse T_g des différents polymères préparés.

- Dynamométrie : Détermination de la force d'injection

La dynamométrie est une première mesure permettant d'évaluer la viscosité des oligomères. Le polymère (ou la formulation) est placé dans une seringue et la force nécessaire pour faire passer le produit à travers l'aiguille est mesurée. Une telle mesure est dépendante de la seringue et de l'aiguille utilisée. Dans notre cas (seringues uni-doses couplées à des aiguilles 10 x 0.8 mm), nous essaierons de préparer des oligomères tels que leur force d'injection maximale (appelée par la suite SIF max) soit inférieure ou égale à 30 N.

- Rhéologie : Mesure de la viscosité intrinsèque des polymères et de leurs caractéristiques visco-élastiques

La dynamométrie étant peu discriminante, la viscosité intrinsèque η_0 des polymères est également déterminée par rhéométrie (par une expérience de « creep »). Une telle étude permet également de quantifier le module élastique et visqueux des polymères ou des formulations afin d'extrapoler leur comportement pendant l'injection et la formation du dépôt sous cutané. En règle générale, les polymères ont un caractère visqueux plus marqué que leur caractère élastique. Lorsque le polymère est utilisé dans une formulation, le caractère élastique devient prépondérant (ce qui laisse présager la formation d'un dépôt bien défini lors de l'injection de l'implant).

Ces analyses physico-chimiques ont été effectuées de manière systématique sur les polymères préparés. De plus, afin de remplir le cahier des charges correspondant aux analyses chimiques, des conditions particulières de synthèse ont été adaptées et mises en place. L'amorceur, le catalyseur et le dichlorométhane sont séchés par distillation. Le lactide est séché par distillation azéotropique dans le toluène puis recristallisé, il est ensuite stocké sous argon au congélateur. Afin d'éviter toute contamination, les solvants et le matériel nécessaires sont utilisés exclusivement pour la préparation des oligomères. Ceci nous permet d'avoir une synthèse très bien contrôlée et reproductible de PLA de très bonne qualité. En effet, la masse du polymère peut être ajustée à 50 g/mol près avec le ratio initial monomère/amorceur. Par exemple, lorsqu'un polymère amorcé au dodécan-1-ol est préparé, ses propriétés peuvent être précisément variées tout en conservant une très bonne pureté, comme le montrent les analyses du tableau 1.

$[LA]_0/[C_{12}OH]_0$	Mw / Ip	% lactide	% COOH	A (g _{KOH} /gPol)	Solvants résiduels	Analyses Élémentaires
2.6	917 / 1.11	0.23	<0.5	<0.01	< 10 ppm	F < 5 ppm S < 10 ppm
3.5	1182 / 1.08	0.5	1.2	0.07	< 10 ppm	F < 5 ppm S < 10 ppm
4.1	1256 / 1.15	1.4	0.6	0.05	< 10 ppm	F < 5 ppm S < 10 ppm

Tableau 1 : Exemples de propriétés de polymères amorcés au dodécan-1-ol

Ces analyses nous ont également permis de nous positionner par rapport aux polymères de faible masse molaire qui sont produits commercialement par la compagnie Boehringer (≈ 6000 g/mol) ou à façon (≈ 2000 g/mol, par Innocore, commandé par Ipsen pour l'occasion). Dans les deux cas, l'octanoate d'étain est utilisé comme catalyseur pour la synthèse de PLA à extrémité acide carboxylique ou ester. Les polymères obtenus ont généralement un indice de polymolécularité plus large ($I_p > 1.5$). Dans le cas des polymères préparés par Innocore (à extrémité acide carboxylique), des résidus de solvants ont été détectés par GC-HeadSpace et des résidus d'étain par analyse élémentaire. Les polymères préparés au laboratoire semblent donc d'aussi bonne qualité, voire meilleure, que ceux disponibles commercialement (Tableau 2).

	HFA	Innocore	Innocore	Boehringer* (15% COOH)
T _g	-24°C	27°C	20-27°C	-
F	31 ppm	-	-	-
S	< 10 ppm	-	-	-
Sn	-	-	130 ppm	11 ppm
Lactide	1.30%	2.10%	2.80%	0.15%
CH ₂ Cl ₂	nd	248 ppm	nd	-
Heptane	nd	7 ppm	7 ppm	-
Autres	-	oui (?)	oui (?)	0.004%

nd = non détecté - * Données fournisseur pour un PLA ester

Tableau 2 : Comparaison de la pureté des polymères de faibles masses molaires préparés au laboratoire, par Innocore ou par Boehringer

Toutes les analyses effectuées nous ont permis de commencer l'étude de l'influence de paramètres tels que la nature de l'amorceur, la longueur de chaîne ou la stéréochimie des unités lactiques, sur les propriétés d'injectabilité et de relargage du polymère.

Les oligomères utilisés étant majoritairement amorphes, on admettra dans la suite du chapitre que la T_g et la viscosité varient selon la même tendance : plus la T_g sera basse, plus le polymère sera considéré comme fluide.

Tous les oligomères décrits sont préparés à partir de D,L-lactide sauf lorsque la stéréochimie du monomère est mentionnée.

3. Influence de la structure du polymère sur l'injectabilité et l'effet retard

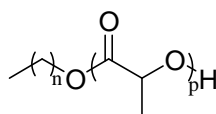
Au cours de réunions régulières, des polymères « cible » sont choisis en concertation selon les paramètres à étudier. Les synthèses et analyses chimiques de ces polymères (électrospray, dosages COOH, GPC) sont ensuite effectuées au laboratoire à Toulouse. Les analyses par DSC, dynamométrie et rhéologie ainsi que les études *in vitro* et *in vivo* sont effectuées chez Ipsen Pharma, à Barcelone.

Pour des raisons de confidentialité liées au projet, certains résultats ne seront pas rapportés ou discutés.

Les propriétés des polymères de masses molaires élevées, et notamment leur dégradation, peuvent être ajustées selon l'extrémité de chaîne, la longueur du polymère, le ratio lactide/glycolide ou leur cristallinité (reliée à la stéréochimie du lactide).^[29] L'influence de ces paramètres sur l'injectabilité et l'effet retard observé a donc été étudiée avec des oligomères PLGA.

3.1 Influence de l'amorceur

Afin d'évaluer les propriétés des polymères préparés en terme d'injectabilité mais aussi d'effet retard observé, des oligomères à extrémité ester sont préparés en utilisant des amorceurs alcools linéaires, désignés par C_nOH, dont la longueur n de la chaîne carbonée varie. Le méthanol (C₁), le pentan-1-ol (C₅) et le dodécan-1-ol (C₁₂) sont utilisés pour préparer des PLA de M_w similaires. Les variations de comportement observées ici dépendent donc principalement de l'amorceur incorporé. Pour les trois polymères obtenus, la T_g, la force d'injection et la viscosité intrinsèque sont mesurées (Fig.27).



$C_nOH - n =$	M_w	I_p
1	821	1.24
5	843	1.14
12	854	1.11

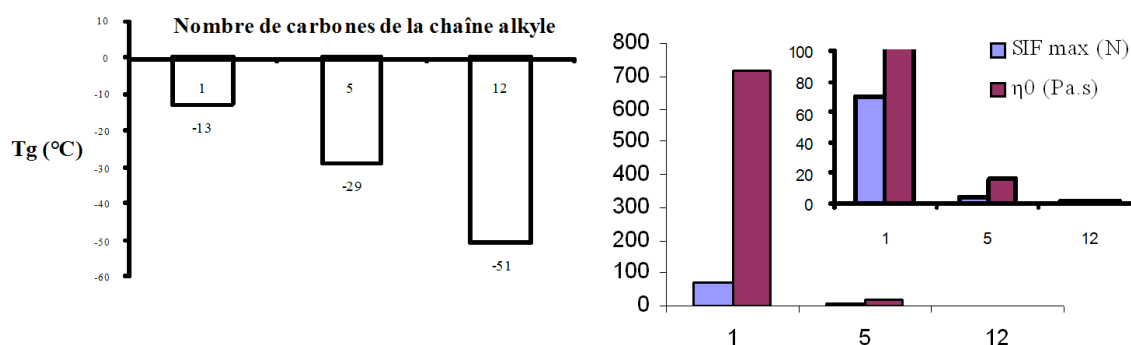


Figure 27: Variation de la T_g , de la force d'injection (SIF max) et de la viscosité intrinsèque η_0 en fonction du nombre de carbones de la chaîne alkyle

Une diminution de la T_g des polymères, de longueurs similaires dans cet exemple, est observée lorsque la longueur de la chaîne carbonée de l'alcool amorceur est augmentée. La même observation peut être faite en comparant les forces d'injection et la viscosité intrinsèque des polymères : le polymère amorcé au méthanol est très visqueux alors que le polymère amorcé au pentanol est fluide et celui amorcé au dodécanol est très fluide. Ces résultats s'expliquent par l'augmentation de la part alkyle lipophile dans le polymère par rapport au nombre d'unités lactiques de la partie polyester. Pour un polymère amorcé avec le dodécanol de $M_w = 1045$ g/mol (donc de DP équivalent au polymère en C_1), une T_g de -38°C (SIF max de 6N) est obtenue alors que la T_g de l'oligomère en C_1 est de -13°C : le polymère est toujours beaucoup plus fluide que celui amorcé au méthanol, ce qui confirme l'importance de la longueur de chaîne de l'alkyle.

En résumé, l'influence de la longueur de la chaîne alkyle est très importante pour un nombre faible de carbones : les plus grandes différences sont observées entre $n = 1$ et $n = 5$. Lorsque n est supérieur à 5, les diminutions de viscosité avec l'allongement de la chaîne alkyle sont moins marquées. Par conséquent pour avoir un polymère fluide il semble intéressant de se placer avec un nombre de carbones supérieur à 5. Afin de s'assurer qu'une nouvelle

augmentation de la longueur de chaîne de l'alkyle n'amène que peu de fluidité, des PLA amorcés avec l'octadécanol (C₁₈) ou le 2-octyl dodécanol (C₈C₁₂) ont été préparés et comparés avec un polymère à extrémité dodécyle (Tableau 3). Il est à noter que le polymère amorcé avec le C₈C₁₂ est un dodécanol ramifié en position 2 par un alkyle à 8 carbones. La chaîne en C₁₈ semble trop longue et ne paraît pas apporter de fluidité au polymère (T_g = -10°C). Cependant, avec l'incorporation d'une ramification sur la chaîne en C₁₂ il semble que cette fluidité puisse être récupérée (T_g = -36°C pour le polymère en C₈C₁₂).

Amorceur	M _w (g/mol)	T _g (°C)	SIF max (N)
C ₅	1285	-14	> 77
C ₁₂	1267	-31	13
C ₁₈	1430	-10	> 90
C ₈ C ₁₂	1343	-36	8

Tableau 3 : Variation de la T_g et de la force d'injection (SIF max) pour différents amorceurs

Une telle variation de la viscosité avec la longueur de la chaîne alkyle a été observée quelle que soit la masse du polymère.

Pour avoir une bonne injectabilité, il apparaît intéressant d'avoir un polymère le plus fluide possible donc avec une extrémité alkyle longue. La plupart des travaux seront ainsi réalisés avec des polymères à extrémité ester de pentyle (C₅) et ester de dodécyl (C₁₂). Le dodécan-1-ol présente l'intérêt supplémentaire d'être enregistré et accepté en tant qu'excipient dans des applications cosmétologiques. Il est de plus admis comme additif alimentaire aux Etats-Unis et en Europe.

Afin de vérifier si les variations observées sur l'injectabilité des polymères en fonction de l'amorceur avaient une influence sur l'effet retard, des tests in vitro ont été effectués par Ipsen Pharma avec deux polymères de même masse amorcés l'un au pentanol (C₅) et l'autre au dodécanol (C₁₂). Aucun test de libération n'a été effectué avec le polymère amorcé au méthanol (C₁) à cause de son manque d'injectabilité. La triptoréline acétate est formulée à 10% en masse pour chaque polymère puis la formulation est placée dans le tampon PBS. La libération du peptide est suivie au cours du temps (Fig.28).

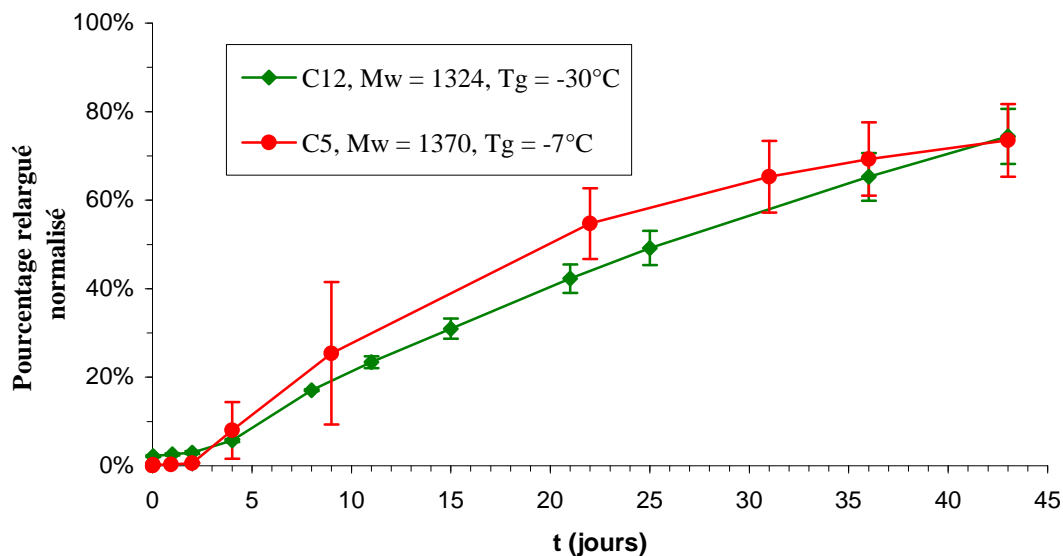


Figure 28 : Profils *in vitro* obtenus avec des formulations préparées avec deux polymères de même M_w préparés avec deux amorceurs différents (C_5 et C_{12})

Dans les deux cas, les profils sont similaires : le burst est faible et le relargage s'effectue sur plus d'un mois. Avec les résultats disponibles aujourd'hui, il semblerait que l'extrémité end-capped linéaire du polymère, et donc sa fluidité, ne joue pas de rôle important sur l'effet retard observé.

En conclusion, il semble avec ces exemples que la longueur de la chaîne alkyle de l'amorceur influence peu l'effet retard observé pour des alcools linéaires mais elle permet cependant de moduler la fluidité du polymère. Pour avoir une bonne injectabilité et une libération prolongée, il peut donc être intéressant de se tourner vers des polymères amorcés au dodécanol.

Les propriétés en pharmacologie des polymères ne dépendent pas seulement de la longueur de chaîne de leur extrémité alkyle, l'influence de la chaîne de polyester en elle-même a ensuite été étudiée.

3.2 Influence de la composition de la chaîne polyester

La chaîne polyester peut également influencer l'injectabilité et l'effet retard obtenus en formulation. En effet, la chaîne peut être plus ou moins longue et il peut aussi s'agir d'un homopolymère (PLA) ou d'un copolymère (PLGA). L'introduction d'unités glycoliques permet d'une part d'amener de la flexibilité à la chaîne polymère mais aussi d'augmenter la vitesse de dégradation du polymère (les unités glycoliques étant moins hydrophobes que les unités lactiques elles sont plus rapidement hydrolysées).^[30] L'influence de ces paramètres a donc été abordée.

Tout d'abord, deux homopolymères amorcés au pentanol (C₅) ont été préparés avec des ratios monomère/amorceur différents. Les oligomères obtenus ont donc des longueurs de chaînes différentes : le polymère de M_w le plus faible (1035 g/mol) est logiquement plus fluide (T_g = -24°C contre -7°C pour le polymère de M_w = 1370 g/mol). La longueur de la chaîne polyester influence donc l'injectabilité du polymère : un oligomère « court » sera plus facile à injecter.

Ces deux polymères ont ensuite été utilisés pour formuler la triptoréline acétate (toujours à 10% en masse). La libération du peptide dans le tampon PBS est suivie au cours du temps (Fig.29).

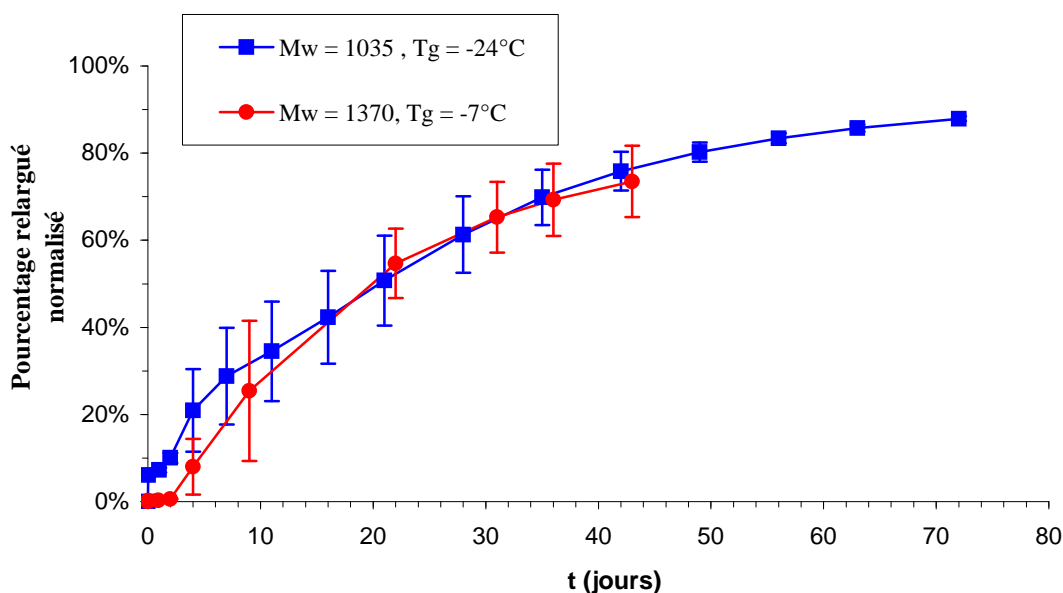


Figure 29 : Profils de libération obtenus pour des polymères de M_w différents, amorcés au pentanol

Quelle que soit la masse du polymère utilisé, les profils sont similaires : il y a effet retard et le relargage s'effectue toujours sur plus d'un mois. Le burst obtenu avec le polymère le plus court est un peu plus important (>5%) même s'il reste faible. Pour un même amorceur, dans la gamme de polymères préparés, la longueur du polyester semble donc jouer un rôle sur la fluidité du polymère (et donc sur son injectabilité) mais pas sur le profil de libération obtenu.

Afin d'approfondir cette étude, la composition de la chaîne polyester a été variée et les polymères obtenus ont été utilisés en formulation. Un homopolymère et un copolymère lactide/glycolide 80/20 amorcé au dodécanol ont été synthétisés de manière à avoir des M_w proches (1112 et 1182 g/mol). Les oligomères obtenus ayant des T_g similaires (respectivement -38°C et -41°C), il semble que l'introduction de 20% d'unités glycoliques ne modifie que modérément la fluidité du polymère.

Ces polymères, de même extrémité, de même M_w et de même fluidité mais de composition différente, ont été utilisés pour formuler de nouveau l'acétate de triptoréline à 10% en masse. La libération du principe actif dans le tampon PBS est suivie au cours du temps (Fig.30).

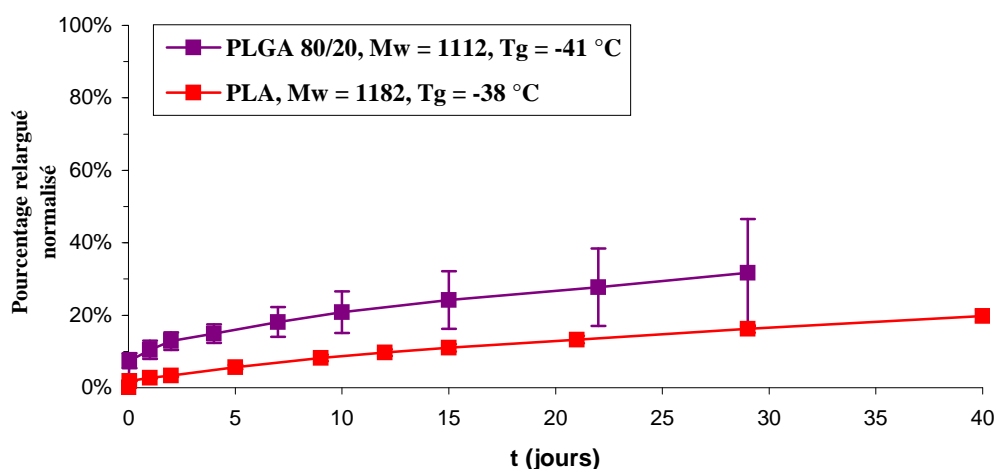


Figure 30 : Profils de libération obtenus pour un PLA et un PLGA amorcés au C_{12} , de même M_w et même T_g

Pour les deux polymères, un effet retard est obtenu sur plus d'un mois et demi et les profils de libération sont similaires. Dans le cas du PLGA, le burst est cependant un peu plus important qu'avec le PLA. Il semble donc que pour avoir un effet retard sans relargage au moment de l'injection, une chaîne polyester constituée uniquement d'unités lactiques est plus appropriée. Ce résultat serait à confirmer en encapsulant d'autres principes actifs.

En conclusion, avec ces premiers résultats, il semble que les effets retards observés dépendent peu de l'amorceur, de la longueur de chaîne PLA ou de la composition des unités de monomère. Ces paramètres paraissent cependant utiles pour moduler l'injectabilité des oligomères. Ces premières tendances seraient cependant à confirmer ou infirmer avec d'autres exemples (amorceurs différents, autres principes actifs...)

Pour compléter l'étude, l'influence de la stéréochimie des centres stéréogènes des unités lactiques a été appréhendée. Pour cela des polymères ont été préparés à partir de *D,L*-lactide, de *L*-lactide et de *D*-lactide.

3.3 Influence de la stéréochimie des unités lactiques

Le lactide est disponible sous formes optiquement actives *L* (*S,S*) ou *D* (*R,R*) mais également sous forme méso (*R,S*) ou racémique (correspondant au mélange 50:50 de *L* et *D* lactide (Fig.31).

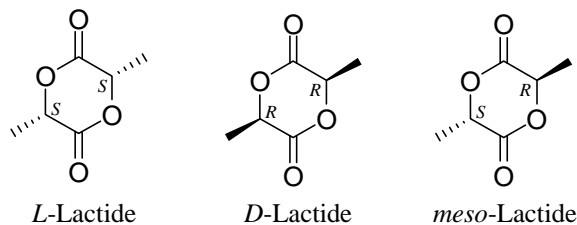


Figure 31 : Différents stéréoisomères du lactide

Selon la stéréochimie du monomère utilisé et le catalyseur choisi (métallique ou organique), des polymères de tacticités différentes peuvent être préparés (Fig.32). La polymérisation à partir du *L* ou *D*-lactide donne accès à des PLA isotactiques. A partir de *D,L*-lactide, si un catalyseur n'induisant pas d'asymétrie est utilisé, la répartition des centres stéréochimiques est aléatoire conduisant à des PLA atactiques. A l'inverse, certains systèmes permettent de contrôler l'alternance ou la répétition de stéréochimie pour amener respectivement à des PLA hétérotactiques ou isotactiques (stéréocomplexes ou stéréoblocs). A partir du *méso*-lactide, des polymères syndiotactiques peuvent être obtenus.^[6]

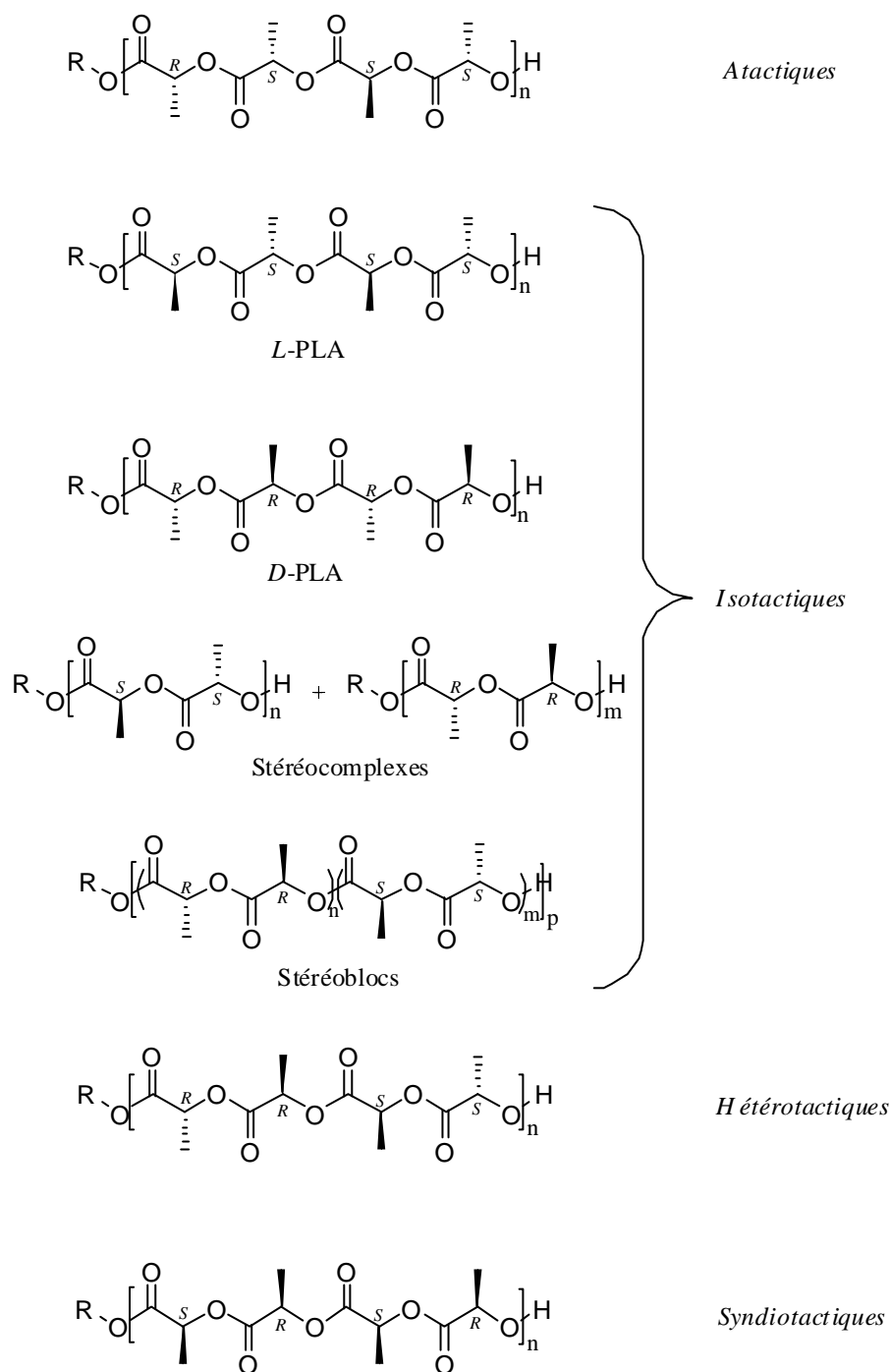


Figure 32 : Tacticités possibles pour les PLA

Selon la tacticité du polymère, l'agencement et les interactions entre les chaînes de PLA seront différentes influençant ainsi de manière importante la cristallinité de la matrice. Les *D,L-PLA* de hautes masses molaires sont généralement amorphes, les *L-PLA* et *D-PLA* sont eux semi-cristallins (interactions interchaînes favorables) alors que les stéréocomplexes sont hautement cristallins. La grande cristallinité des stéréocomplexes se manifeste notamment par

une élévation de leur température de fusion : $T_m = 220-230^\circ\text{C}$ contre $170-190^\circ\text{C}$ pour un *L*-PLA.^[31]

La dégradation d'un PLA sous l'action de l'eau intervient généralement en deux étapes : il y a d'abord hydrolyse de la partie amorphe (dans laquelle l'eau peut pénétrer plus facilement) puis ensuite dégradation des segments cristallins.^[32-34] Par conséquent, les polymères issus du *D,L*-lactide se dégradent beaucoup plus vite que les stéréocomplexes de masse équivalente, que les chaînes soient longues ou courtes. Une étude a par exemple montré que le temps de demi-vie dans un tampon aqueux, à $\text{pH} = 7$ et à 37°C , pour un oligomère *L*-PLA de $\text{DP} = 3.5$ est de 1 heure contre 3 jours et demi pour un stéréocomplexe de $\text{DP} = 3.5$.^[35]

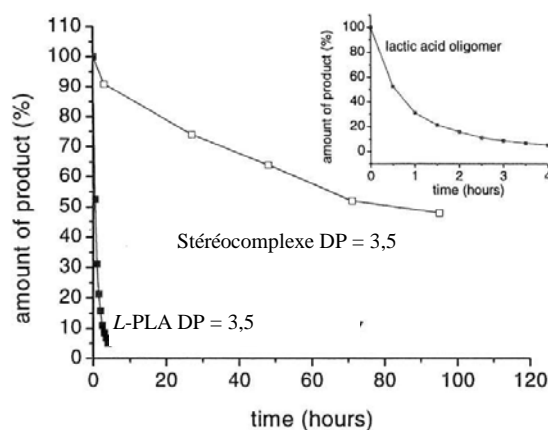


Figure 33 : Profil de dégradation d'oligomères *L*-PLA et *L*-PLA/*D*-PLA dans un tampon aqueux à $\text{pH}=7$ à 37°C ^[35]

Comme nous l'avons vu au début du chapitre, le profil de libération d'un principe actif encapsulé dans un polymère peut être influencé par la vitesse de dégradation de la matrice. Des PLA de tacticités distinctes présentant des cristallinités différentes, et donc des vitesses de dégradation variées, pourraient conduire à des profils de relargage divers.^[36]

L'influence de la stéréochimie du monomère sur les propriétés des oligomères préparés au laboratoire a été étudiée. Des PLA amorcés au pentan-1-ol et au dodécane-1-ol, de même masse molaire, ont été synthétisés à partir de *D,L*-lactide, de *D*-lactide et de *L*-lactide. Le *méso*-lactide étant moins accessible que les autres stéréoisomères (plus cher), aucun test n'a été effectué avec ce monomère. Le protocole décrit précédemment a été appliqué. En fin de

synthèse, les *L*-PLA, *D*-PLA et *D,L*-PLA sont fluides et ont des aspects similaires. Le mélange, en solution, en quantité égale de *L*-PLA et de *D*-PLA donne après évaporation un solide blanc. Les polymères ont été caractérisés avec les techniques habituelles à Toulouse et à Barcelone.

PLA	M _n	M _w	I _p	% COOH	% lactide	SIFmax	η ₀ (Pa.s)	T _g (°C)
<i>D,L</i> -PLA	1092	1182	1.08	1.2	0.5	6	143	-38
<i>L</i> -PLA	1107	1197	1.08	0.3	0.6	4	12	-36
<i>D</i> -PLA	1092	1181	1.08	0.2	0.4	4	11	-36

Tableau 4 : Comparaison des propriétés d'un *D,L*-PLA, d'un *L*-PLA et d'un *D*-PLA amorcés au dodécane-1-ol

Leurs propriétés ont ensuite été comparées : aucune différence notable dans leurs analyses physico-chimiques n'a été détectée (Tableau 4). Par exemple, les T_g des trois polymères en C₁₂ sont similaires (-38 et -36 °C) et leur force d'injection est faible (6 et 4 N). Par rhéologie, il est cependant observé que le *D,L*-PLA est plus visqueux que ses homologues isotactiques..

En conclusion, dans ces premiers exemples, la stéréochimie du monomère ne semble pas modifier la force d'injection mesurée. Les premières études par rhéologie montrent cependant des variations de la viscosité en fonction de la tacticité du polymère. L'influence de la stéréochimie de l'unité lactique sur l'effet retard observé lorsqu'un peptide est encapsulé dans l'oligomère est actuellement en cours d'étude.

4. Développement du procédé

Un nouvel excipient présentant de nombreux avantages appréciables en galénique a donc été identifié : bonne injectabilité, pas besoin d'excipients complémentaires, effet retard sur au moins un mois... Afin d'envisager le développement du projet, des études de tolérance *in vivo* des polymères ont été effectuées. La stabilité des polymères préparés a également été évaluée et enfin le scale up de la synthèse a été mis au point en collaboration avec le pilote de l'école de chimie de Montpellier.

4.1 Tolérance *in vivo* des polymères

Les polymères étant de bons excipients pour les formulations à libération prolongée, il était important d'étudier la tolérance *in vivo* de ces oligomères. Dans cette optique, des implants de polymère préparé à Toulouse et non formulé (placébo) ont été injectés en sous cutané chez le rat, au centre de recherche en galénique de Barcelone. Aucune rougeur ou irritation liée au polymère n'a été décelée, que ce soit au moment de l'injection ou pendant le déroulement de l'étude. De plus, la disparition progressive du dépôt a bien été observée.

4.2 Etudes de stabilité des polymères

La stabilité des polymères a également été étudiée. Il est en effet important d'identifier assez rapidement les meilleures conditions de stockage des polymères mais aussi l'intervalle de temps disponible entre la synthèse et l'utilisation en formulation des oligomères.

Pour cela, les meilleures conditions d'emballage ont été tout d'abord évaluées par une étude de stabilité accélérée. Différents paramètres ont été étudiés : récipient en verre ou en plastique, atmosphère d'azote ou air et contrôle du pH ou non par ajout dans le contenant d'un contrôleur d'acidité (sel basique).

Cette étude a été effectuée sur un polymère amorcé au pentan-1-ol préparé à Toulouse. Des échantillons d'un gramme de polymère sont placés dans des vials, selon les différentes conditions énoncées précédemment, puis stockés dans une étuve à 60°C, au centre de

recherche en galénique de Barcelone. Afin d'avoir un $t = 0$, trois échantillons « référence » sont également préparés dans des récipients en verre, sous air et sans contrôleur d'acidité puis stockés à -20°C . Tous ces produits ont été préalablement gamma-irradiés à 25 kGy dans de la carboglace (il sera montré par la suite que la gamma-irradiation ne modifie pas les propriétés du polymère). Après un mois, les polymères stockés à 60°C et -20°C sont analysés conjointement à Barcelone et Toulouse : détermination de leur masse molaire et de leur indice de polydispersité par SEC, de leur contenu en acide par dosage acido-basique, de leur T_g par DSC, de leur contenu en H_2O par titration Karl-Fischer (Tableau 5).

			T	M_w	I_p	% COOH	A ($\text{g}_{\text{KOH}}/\text{g}_{\text{pol}}$)	T_g ($^{\circ}\text{C}$)	% H_2O
MgCO ₃	Verre	Air	60°C	964	1.16	21.7	14.56	-24	0.42
	Plastique	Air	60°C	952	1.16	25	17.04	-25	0.5
	Verre	Azote	60°C	966	1.21	21.9	15.35	-24	0.38
	Plastique	Azote	60°C	920	1.2	60.3	44.22	-25	0.49
Sans MgCO ₃	Verre ⁽¹⁾	Air	60°C	1181	1.19	19.4	10.92	-25	0.23
	Plastique	Air	60°C	988	1.20	47.9	37.12	-34	0.38
	Verre	Azote	60°C	1019	1.24	17.2	11.77	-26	0.19
	Plastique	Azote	60°C	987	1.22	53.3	36.83	-26	0.36
Ref	Verre ⁽²⁾	Air	60°C	1040	1.18	20.3	12.92	-26	0.27
Ref	Verre	Air	-20°C	1046	1.17	0.8	0.48	-25	0.26

1) Une seule valeur – 2) Moyenne de trois valeurs

Tableau 5 : Influence des conditions de stockage sur la stabilité des polymères après un mois

Les entrées notées « ref » représentent la moyenne de trois échantillons témoins stockés dans les mêmes conditions (verre-air) à 60°C . Les analyses réalisées étant similaires pour les trois mêmes lots, seule la moyenne a été rapportée. Les mesures semblent reproductibles, les résultats obtenus sur un seul point sont considérés valides.

L'étude montre tout d'abord que la présence d'un contrôleur d'acidité dans le récipient ne permet pas d'améliorer les conditions de stockage du polymère puisque des résultats similaires sont obtenus avec ou sans $MgCO_3$. L'influence de l'atmosphère et de la nature du récipient est donc discutée sur les polymères stockés sans additif.

La dégradation du polymère semble relativement faible car les masses des polymères et leur T_g varient peu par rapport à l'échantillon placé à $-20^\circ C$. L'indice de polymolécularité est légèrement plus large mais les valeurs obtenues restent correctes. Les valeurs liées au taux d'acide et la quantité d'eau sont quant à elles nettement plus modifiées (Fig.34).

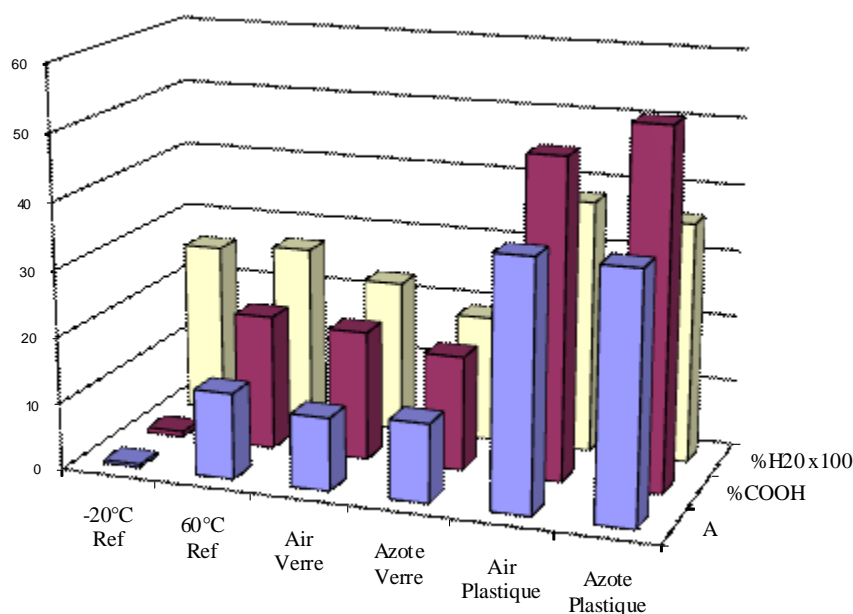


Figure 34 : Evolution de la quantité d'acide (% COOH et A) et d'eau dans le polymère

Il apparait tout de suite que la quantité d'acide dans le polymère a augmenté : % COOH > 20 % et A > 10 g_{KOH}/g alors que les valeurs initiales étaient proches de 0. La masse des polymères ayant peu variée, il semble qu'il y ait tout d'abord eu hydrolyse de l'extrémité ester. Lorsque le polymère est stocké dans du verre, sous air ou azote, il y a environ 20 % d'acide alors que pour le plastique, sous air ou azote, on se situe autour de 50%. La quantité d'eau dans les récipients en plastique a également augmenté. Ces résultats laissent supposer

que l'eau pénètre plus facilement dans un flacon en plastique. Par conséquent, la dégradation du polymère par hydrolyse est plus rapide.

En conclusion, il est préférable de stocker les polymères dans un récipient en verre sous atmosphère d'air ou d'azote indifféremment. L'ajout d'un additif n'est pas nécessaire.

Ces conditions d'emballage ont donc été retenues pour réaliser une étude de stabilité à plus long terme. Des échantillons d'un gramme d'un polymère à extrémité ester de pentyle ont été stockés par Ipsen Pharma, après gamma-irradiation, à -20°C (congélateur), $+5^{\circ}\text{C}$ (frigo), $+25^{\circ}\text{C}$ (température ambiante) et 40°C . Pendant un an, à intervalles de temps réguliers, puis à deux ans, les évolutions de la masse, de la T_g et du contenu en acide et en eau ont été suivies (Tableau 6). Le $t = 0$ de l'étude est pris après gamma-irradiation (entre la synthèse du polymère et cette étude, quelques mois ont pu s'écouler).

	Avant γ -irradiation			Après γ -irradiation		
M_w (g.mol ⁻¹)	983			974		
% COOH	0.4			1.1		
% H ₂ O	0.12					
T _g (°C)	-23.8			-23.3		
Durée et T		1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois
-20°C	M_w (g.mol ⁻¹)	989	984	1023	940	921
	% COOH	0.6	0.7	3.2	1	4
	% H ₂ O			0.29	0.32	0.14
	T _g (°C)	-23.7	-24.2	-23.6	-23.4	-24.7
5°C	M_w (g.mol ⁻¹)	991	986	1030	939	909
	% COOH	1.4	0.9	10.2	7.1	10.23
	% H ₂ O			0.25	0.32	0.2
	T _g (°C)	-23.4	-24.4	-24.2	-23.3	-24.7
25°C	M_w (g.mol ⁻¹)	994	982	1031	927	881
	% COOH	1.7	1.2	4.6	20.3	31.7
	% H ₂ O			0.23	0.38	0.23
	T _g (°C)	-23.4	-24.1	-24.1	-26.4	-27.9
40°C	M_w (g.mol ⁻¹)	991	975	991	299	728
	% COOH	2.2	12.5	29	129	51
	% H ₂ O			0.37	2.66	0.53
	T _g (°C)	-23.2	-25.4	-30.8	-65.1	-43.2

Tableau 6 : Evolution des propriétés d'un polymère stocké à différentes températures pendant deux ans (pour plus de clarté, les indices de polymolécularité ont été omis)

Les différents paramètres étudiés pendant deux ans varient selon des profils très variés. La T_g du polymère est peu modifiée lorsque le polymère est stocké à -20°C , 5°C et 25°C . Il en est de même pour les masses molaires des oligomères. A 40°C , la dégradation est par contre beaucoup plus rapide. Une dépolymérisation à 12 mois conduit à une baisse significative de la masse molaire et de la T_g , simultanément à une forte augmentation du taux de COOH (taux > 100%). Après 24 mois, le polymère semble se recondenser puisque la masse augmente et le contenu acide diminue.

Quelle que soit la température de stockage, le contenu en eau dans les polymères augmente un petit peu à 6 mois et 12 mois (autour de 0.3% au lieu de 0.12 % au début de l'étude) pour rediminuer à 24 mois. Ces résultats confirment la bonne étanchéité du verre (peu d'entrée d'eau) et montrent aussi que l'eau présente est lentement incorporée dans le polymère (par hydrolyse) puisque les taux diminuent à 24 mois.

Ces observations corrélerent avec l'augmentation progressive du taux d'acide carboxylique dans le polymère quelle que soit la température de stockage (Fig.35). Il est à remarquer que ce paramètre semble le plus discriminant pour étudier la stabilité du polymère.

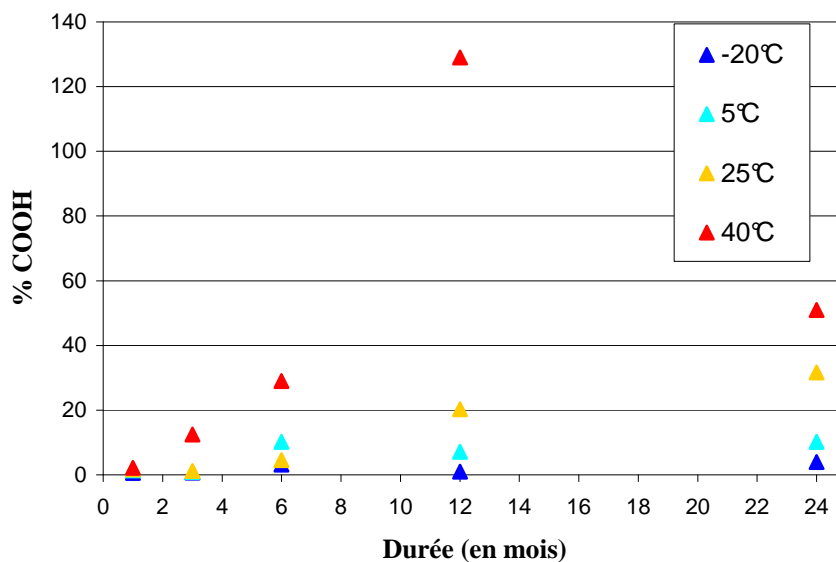


Figure 35 : Evolution du % COOH en fonction du temps à différentes températures de stockage

La vitesse de dégradation du polymère est sans surprise liée à sa température de stockage. A 40°C le polymère a une durée de vie très courte : entre 3 et 6 mois ses propriétés sont

clairement modifiées (de 13 à 30 % d'acide carboxylique dans le polymère). A 25°C et en dessous, le polymère est stable beaucoup plus longtemps. Un polymère stocké à température ambiante ou au frigo commence à être modifié entre six et douze mois. Un polymère stocké au congélateur conserve globalement bien ses propriétés pendant deux ans.

En conclusion, ces premières études de stabilité ont permis de mettre en évidence que les polymères synthétisés doivent être conservés dans des récipients en verre et de préférence au congélateur (à -20°C) pour garder des propriétés identiques pendant deux ans.

Ces études ne prennent en compte que des polymères amorcés au pentanol. Les oligomères utilisés ici n'étant pas non plus parmi les plus fluides ($T_g = -24^\circ\text{C}$), il serait intéressant de vérifier que des polymères plus liquides (chaîne plus courte, amorçage au dodécanol) donc plus mobiles présentent un profil de dégradation similaire.

4.3 Transfert du protocole de synthèse au pilote de Montpellier

Afin de démontrer la faisabilité du procédé de synthèse en milieu industriel et de préparer de plus grandes quantité de polymères, le transfert et le « scale up » de la réaction ont été étudiés en collaboration avec Isabelle de Almeida, Bruno Marchiori et Jean-Bernard Cazaux du pilote de l'école de chimie de Montpellier. En effet, les conditions de synthèse utilisées en laboratoire sont souvent difficilement transposables au milieu industriel : volume de solvant important, stockage sous conditions inertes des matières premières, traitement plus rapide... Par conséquent, les conditions de manipulation et de réaction ont été adaptées au laboratoire puis ont été transférées au pilote (Fig.36).



Figure 36 : Photo du kilolab du pilote de l'école de chimie de Montpellier

Pour des raisons pratiques, il est plus facile de faire la polymérisation au pilote sur une nuit : les réactifs et le réacteur peuvent en effet être préparés la journée et la réaction peut être traitée le lendemain.

Au laboratoire, le monomère commercial est recristallisé sur une grande quantité puis il est stocké sous argon au congélateur. Le lactide est ensuite directement utilisé pour la polymérisation. Une telle pratique n'est bien entendu pas possible à plus grande échelle. Par conséquent, la première journée, le réacteur est utilisé pour recristalliser dans le toluène, in situ, le monomère. Le solvant est ensuite siphonné et la quantité de lactide enlevée du réacteur est calculée (la quantité restante est ainsi connue par différence). Le dichlorométhane, le dodécane-1-ol et l'acide trifluorométhane sulfonique sont utilisés sans séchage préalable.

Pour effectuer la polymérisation sur une nuit, la quantité de catalyseur a donc été diminuée ; cela présente de plus un intérêt du point de vue économique.

Les polymérisations ont été mises au point à Toulouse avec cinq fois moins de catalyseur (0.02 équivalent d'acide trifluorométhane sulfonique) que ce qui est habituellement effectué au laboratoire. Afin de diminuer aussi la quantité de solvant utilisée, des réactions ont été réalisées et comparées avec des concentrations initiales en lactide de 1 mol.L^{-1} et 2 mol.L^{-1} (lactide non complètement soluble à cette concentration en début de réaction). Les polymérisations sont suivies par spectroscopie RMN ^1H à Toulouse (Fig.37).

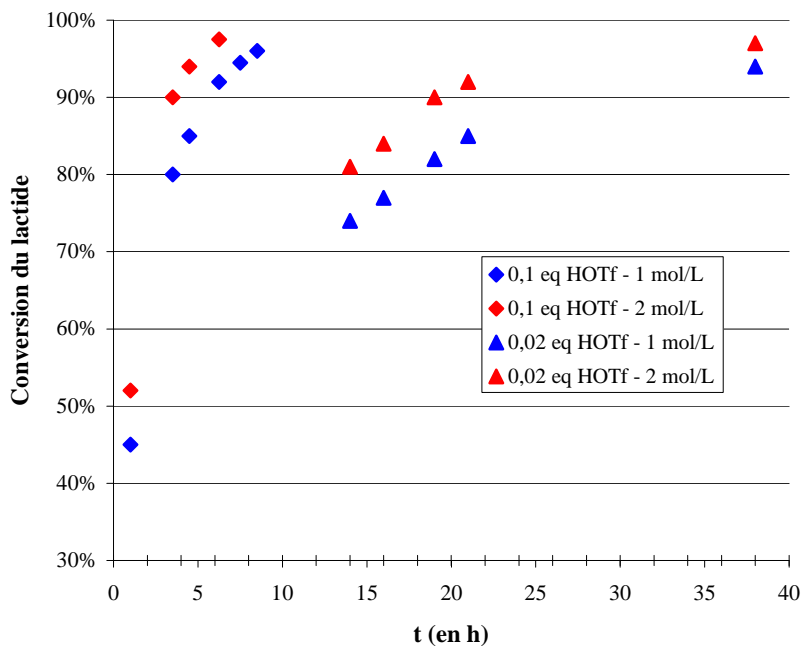


Figure 37 : Conversion du lactide pour différentes conditions de polymérisation

Quelle que soit la quantité de catalyseur utilisée et malgré la faible solubilité initiale du monomère, les polymérisations sont logiquement un peu plus rapides lorsque la concentration initiale en lactide est de 2 mol.L^{-1} (Magalie Graullier a montré dans sa thèse que les ordres en monomère et en catalyseur sont tous les deux de 1). L'utilisation de 0.02 équivalent d'acide trifluorométhane sulfonique permet seulement d'obtenir plus de 97% de conversion après 38h de réaction. Ces conditions paraissent donc peu appropriées pour effectuer la polymérisation sur une nuit. Des tests de polymérisations ont donc été effectués au laboratoire avec 0.05 équivalent d'acide trifluorométhane sulfonique pour une concentration initiale en monomère de 2 mol.L^{-1} , permettant ainsi d'obtenir plus de 99% de conversion en 14 heures.

Ces conditions ont ensuite été répétées par Isabelle de Almeida et Bruno Marchiori à Montpellier : lorsque le taux de monomère restant dans le milieu réactionnel est inférieur à 1% par HPLC (méthode similaire à celle utilisée pour le dosage du monomère résiduel), le polymère est traité par deux fois avec la résine Amberlyst A21 de la même manière qu'au laboratoire. Les lots de polymère ont pu être préparés à une plus grande échelle (130g aujourd'hui).

Il est important de remarquer que les ratios monomère/amorçeur ont du être modifiés pour arriver à des polymères de mêmes propriétés que ceux effectués au laboratoire. Ces

différences sont vraisemblablement attribuables aux changements effectués dans le mode opératoire (quantité de catalyseur, temps de réaction, concentration...)

Les polymères préparés ensuite ont été complètement analysés à Toulouse puis comparés aux polymères synthétisés au laboratoire (Tableau 7).

	Mn	Mw	Ip	% COOH	A	% Lactide	Anal. Elem.	Solvants
Pilote	938	1061	1.13	1%	0.06	0.50%	F < 5 ppm S < 10 ppm	< 20 ppm
	914	1024	1.12	2.20%	0.13	0.80%	F < 5 ppm S < 10 ppm	< 20 ppm
Laboratoire	1092	1182	1.08	1.20%	0.07	0.46%	F < 5 ppm S < 10 ppm	< 20 ppm

Tableau 7 : Analyse de polymères préparés au pilote et au laboratoire

Les polymères synthétisés au pilote de Montpellier présentent des caractéristiques similaires à ceux préparés au laboratoire. Malgré des temps de réaction plus longs, les polymères obtenus sont très bien contrôlés et présentent un indice de polymolécularité faible ($I_p < 1.13$ dans ces exemples). Il y a peu d'amorçage à l'eau (% COOH < 2%) et peu de monomère résiduel. Le catalyseur a été efficacement enlevé et les solvants ont été complètement évaporés. L'analyse par spectroscopie de masse (par électrospray) montre l'absence de transestérification.

Des polymères de qualité identique à celle obtenue au laboratoire peuvent donc être obtenus dans des conditions industrielles et à une échelle pilote.

En conclusion, la robustesse du procédé organocatalytique utilisé a permis de transférer la synthèse des oligomères mise au point au laboratoire vers le pilote de l'école de chimie de Montpellier. Afin de s'adapter au monde industriel, des modifications ont été effectuées en collaboration avec le pilote permettant maintenant d'envisager la production à grande échelle de PLA de faibles masses molaires d'une très bonne qualité. La synthèse de lots de polymère de 250 grammes est déjà prévue.

5. Conclusions

La mise au point d'un procédé de synthèse de PLA et de PLGA, catalysée par un système acide, a permis l'obtention d'oligomères très bien définis : indice de polymolécularité faible, amorçage exclusif avec un alcool, peu de lactide résiduel, pas de résidus catalytiques, pas de solvant... Cette synthèse très bien contrôlée nous a permis d'utiliser divers amorceurs protiques pour obtenir des matériaux aux propriétés différentes en pharmacologie, évaluées au centre de recherche en galénique d'Ipsen Pharma à Barcelone. La chaîne polyester a également pu être variée par sa longueur, sa composition (lactide/glycolide) et sa stéréochimie.

Les polymères synthétisés ont été utilisés en formulation et les études par expériences *in vitro* ont permis d'essayer de relier les propriétés des polymères à leur injectabilité et à l'effet retard observé. Sur les premiers exemples réalisés, il semble que la structure du polymère permette de moduler sa fluidité et donc son injectabilité. Cependant, l'influence de la structure du polymère sur l'effet retard paraît moins évidente.

Aujourd'hui, un PLA fluide, préparé à partir de D,L-lactide et amorcé avec du dodécanol, paraît un bon excipient pour la préparation de formulation à libération prolongée de peptides. Ces oligomères semblent de plus bien tolérés *in vivo*. Ils ont donc un réel potentiel pour des applications pharmacologiques.

Les études de stabilité de ces polymères ont montré que lorsque le polymère est conservé au congélateur, ces propriétés ne sont pas modifiées pendant deux ans. Il est donc possible de le préparer à grande échelle et de le formuler ensuite. Dans cette optique, il a été montré, avec le pilote de l'école de chimie de Montpellier, que le procédé de synthèse était assez robuste pour permettre la préparation de lots allant aujourd'hui jusqu'à 200g. Des synthèses à échelles plus importantes sont planifiées.

En conclusion, une nouvelle classe d'excipients pharmacologiques a été identifiée. D'un point de vue industriel, la production et l'utilisation de ces polymères sont tout à fait envisageables et sont prometteuses. De nombreuses évolutions et applications sont donc imaginables pour ces oligomères PLA.

Références

- [1] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer, K. M. Shakesheff, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3181.
- [2] A. M. Saillenfait, J. P. Sabaté, F. Gallissot, *J. Appl. Toxicol.* **2007**, *27*, 571.
- [3] B. J. O'Keefe, M. A. Hillmyer, W. B. Tolman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **2001**, 2215.
- [4] O. Dechy-Cabaret, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147.
- [5] J. Wu, T.-L. Yu, C.-T. Chen, C.-C. Lin, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 602.
- [6] O. Dechy-Cabaret, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Handbook of Ring-Opening Polymerization - Polyesters from dilactones, Vol. 10*, **2009**.
- [7] D. Bourissou, S. Moebs-Sanchez, B. Martín-Vaca, *C. R. Chim.* **2007**, *10*, 775.
- [8] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813.
- [9] A. P. Dove, *Handbook of Ring-Opening Polymerization - Metal-Free Catalysis in Ring Opening Polymerization, Vol. 14*, **2009**.
- [10] H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, *Makromol. Chem.* **1990**, *191*, 1057.
- [11] L. Zhang, F. Nederberg, R. C. Pratt, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154.
- [12] R. C. Pratt, F. Nederberg, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2008**, 114.
- [13] A. Chuma, H. W. Horn, W. C. Swope, R. C. Pratt, L. Zhang, B. G. G. Lohmeijer, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, J. E. Rice, *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 6749.
- [14] C. Bonduelle, B. Martín-Vaca, Fernando P. Cossío, D. Bourissou, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5304.
- [15] F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712.
- [16] E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 914.

- [17] G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4073.
- [18] A. Hofman, R. Szymanski, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 655.
- [19] H. R. Kricheldorf, R. Dunsing, *Makromol. Chem.* **1986**, *187*, 1611.
- [20] H. R. Kricheldorf, I. Kreiser, *Makromol. Chem.* **1987**, *188*, 1861.
- [21] A. C. Albertsson, R. Palmgren, *J. Macromol. Sci: Pure Appl. Chem.* **1996**, *A33*, 747.
- [22] Y. Shibasaki, H. Sanada, M. Yokoi, F. Sanda, T. Endo, *Macromolecules* **2000**, *33*, 4316.
- [23] F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, T. Endo, *Macromolecules* **2002**, *35*, 680.
- [24] X. Lou, C. Detrembleur, R. Jerome, *Macromolecules* **2002**, *35*, 1190.
- [25] F. Ben, D. Bourissou, R. Cherif-Cheikh, A. De Sousa Delgado, M. Graullier, B. Martín-Vaca, *Vol. WO2005/100439 A1*, **2005**.
- [26] D. Bourissou, B. Martín-Vaca, A. Dumitrescu, M. Graullier, F. Lacombe, *Macromolecules* **2005**, *38*, 9993.
- [27] S. Gazeau-Bureau, D. Delcroix, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, C. Navarro, S. Magnet, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782.
- [28] R. Cherif-Cheikh, A. De Sousa Delgado, F. Lacombe, L. Lachamp, D. Bourissou, *Vol. WO 2008/049631 A1*, **2008**.
- [29] C. Wischke, S. P. Schwendeman, *Int. J. Pharm.* **2008**, *364*, 298.
- [30] A. Södergård, M. Stolt, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1123.
- [31] H. Tsuji, *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 569.
- [32] S. J. de Jong, W. N. E. van Dijk-Wolthuis, J. J. Kettenes-van den Bosch, P. J. W. Schuyl, W. E. Hennink, *Macromolecules* **1998**, *31*, 6397.
- [33] J. Slager, A. J. Domb, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, *55*, 549.
- [34] Y. Tokiwa, B. P. Calabia, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *72*, 244.
- [35] S. J. de Jong, B. van Eerdenbrugh, C. F. van Nostrum, J. J. Kettenes-van den Bosch, W. E. Hennink, *J. Controlled Release* **2001**, *71*, 261.
- [36] R. A. Gross, B. Kalra, *Science* **2002**, *297*, 803.

Partie expérimentale

Procédure générale de polymérisation.

Le lactide (LA) et l'amorceur protique (1 équivalent) sont dissouts dans du dichlorométhane fraîchement distillé ($[LA]_0 = 1 \text{ mol/L}$). L'acide triflique (0,1 équivalent) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité à $T=26 \text{ °C}$ jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H .

4 équivalents (par rapport à l'acide triflique) de résine Amberlyst A21 (4,6 méq/g), préalablement séchée sur P_2O_5 , sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 45 minutes puis filtré. 2 équivalents de résine Amberlyst A21 sont de nouveau ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 45 minutes, filtré et évaporé sous vide. Le polymère obtenu est précipité avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Heptane } 5/90$. Le surnageant est enlevé et le polymère est séché sous vide à 50 °C pendant 48 heures. Après séchage, le polymère est stocké sous argon au congélateur.

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé au dodécan-1-ol de rapport monomère/amorceur = 4.4 :

RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500.1 MHz): 5.27-5.13 (7.1H, m, OCHCH_3), 4.36 (1H, q, $J = 6.4 \text{ Hz}$, HOCHCH_3), 4.13 (2H, m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$), 2.80 (1H, br s, OH), 1.64–1.50 (25.6H, m, OCHCH_3 et CH_2), 1.27 (16.8H, m, CH_2), 0.89 (3H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, CH_3).

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 4.1$

% lactide résiduel (HPLC) : 3.2%

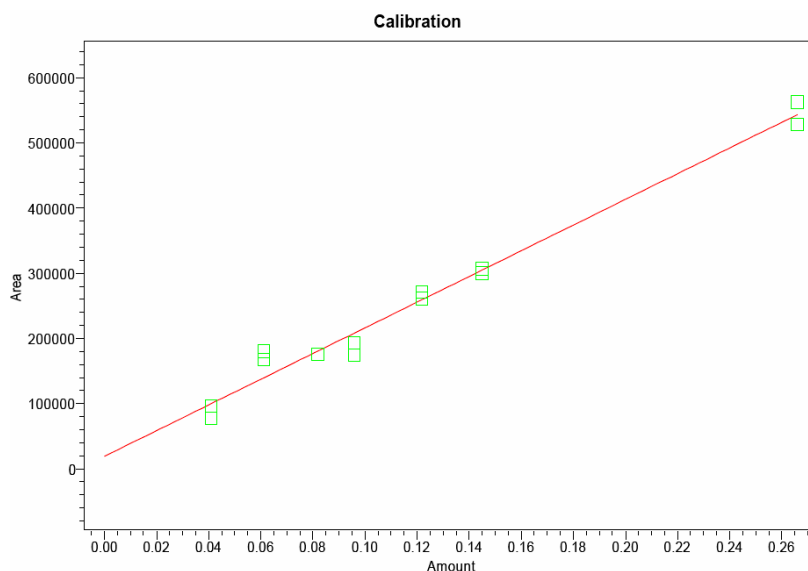
SEC (THF): $M_n = 1099$, $M_w/M_n = 1.15$.

Protocole de dosage du lactide.

Une chaîne HPLC Alliance est utilisée équipée d'un détecteur UV ($\lambda = 200$ nm pour la détection du lactide et du polymère), d'un détecteur par diffusion de la lumière (DEDL, gain à 10 pour la détection du polymère), d'une colonne Chromolith Perf C18 avec pour éluant un mélange H₂O/CH₃CN à un débit de 0.6 mL/min.

Une calibration externe du lactide est effectuée par injection de sept solutions de monomère, dans CH₃CN ultragradient, de concentration précise : 0.04 mg/mL, 0.06 mg/mL, 0.08 mg/mL, 0.10 mg/mL, 0.12 mg/mL, 0,15 mg/mL et 0.27 mg/mL.

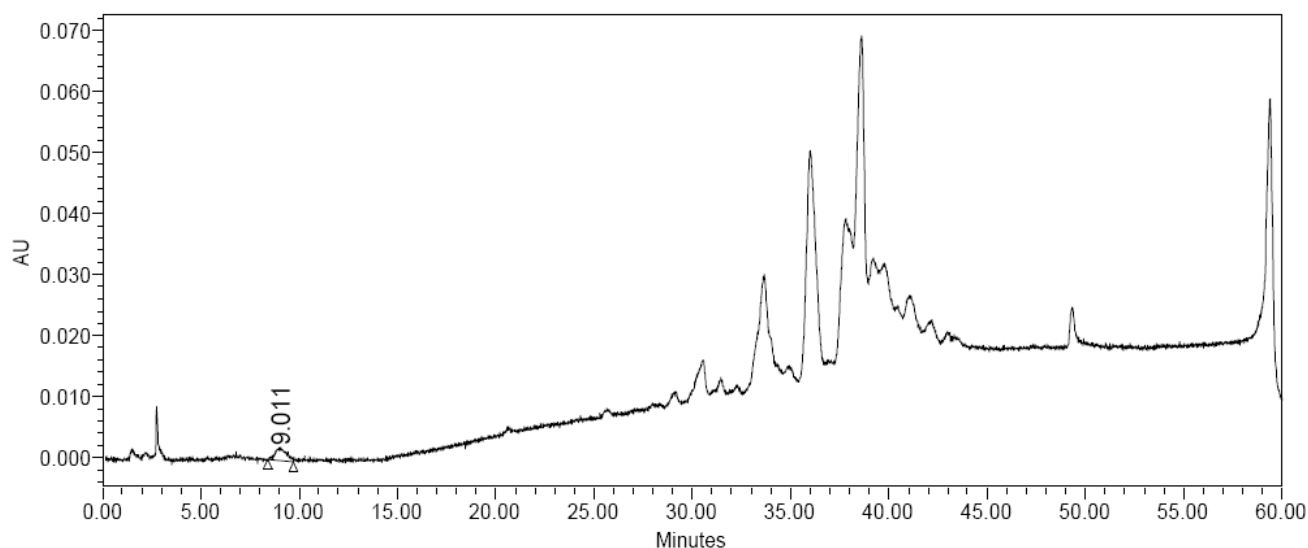
Pour l'élution du lactide, une méthode isocratique est utilisée : H₂O/CH₃CN 95/5 pendant 15 minutes. Le temps de rétention du lactide est autour de 9 minutes. Chaque étalon est injecté deux fois, puis la droite de calibration reliant l'aire du pic de monomère à la concentration en solution (en mg/mL) est tracée.



Des solutions de polymère de concentration 8 mg/mL dans l'acétonitrile ultragradient sont préparées et injectées avec la méthode suivante (gradient H₂O/CH₃CN) :

Temps (min)	% Eau	% CH ₃ CN
	95.0	5.0
10	95.0	5.0
45	5.0	95.0
55	5.0	95.0
57	95.0	5.0

L'aire sous le pic correspondant au lactide est calculée, permettant ensuite de déterminer la quantité de monomère contenue dans l'échantillon.



	Peak Name	RT	Area	% Area	Height	Amount	Units
1	monomèreg	9.011	83998	100.00	1993	0.033	mg/mL

Protocole de dosage de la quantité d'acide contenue dans le polymère.

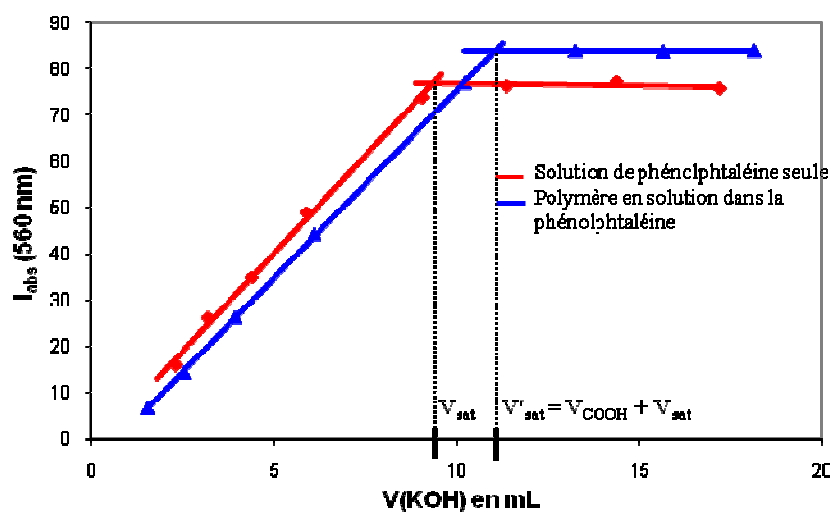
100 mL d'une solution d'acide oxalique dans le THF sont préparés de manière à connaître précisément la concentration (généralement autour $3,2 \cdot 10^{-3}$ mol/L).

500 mL d'une solution de KOH dans le méthanol sont préparés par dissolution de 35 mL d'une solution commerciale de KOH 0.1N dans le méthanol. La concentration est déterminée par

titration de 10mL de cette solution par la solution d'acide oxalique, en présence de phénolphthaléine. La moyenne des trois ou quatre valeurs ainsi déterminées est utilisée par la suite.

500 mL d'une solution de phénolphthaléine sont préparés par dissolution d'environ 680-700 mg de phénolphthaléine pure dans le THF.

Les oligomères sont dissouts dans la solution de THF et la solution de KOH dans le méthanol, précédemment dosée, est lentement ajoutée. Le virage au rose de la phénolphthaléine est suivi par spectroscopie UV. Les volumes de saturation de l'indicateur coloré sont relevés en présence (V'_{sat}) ou non (V_{sat}) de polymère puis ils sont utilisés pour calculer le pourcentage d'extrémité acide carboxylique du polymère (dépendant du M_n du polymère).



Pour chaque polymère, trois dosages sont effectués. A partir des valeurs de V'_{sat} relevées, il est possible de remonter au %COOH et au A par les formules suivantes :

$$\%COOH = \frac{(V'_{sat} - V_{sat})[KOH]M_n}{m} \times 100 \quad \text{et} \quad A = \frac{(V'_{sat} - V_{sat})[KOH]M_{KOH}}{m}$$

avec M_n la masse moyenne en nombre du polymère, M_{KOH} la masse molaire de la potasse, $[\text{KOH}]$ la concentration de la potasse et m la masse d'échantillon dosée. Les valeurs obtenues pour un même polymère sont ensuite moyennées.

Chapitre II :

Synthèse de structures hyperbranchées par catalyse acide

1. Introduction bibliographique

1.1 Utilisation de structures hyperbranchées en pharmacologie

Comme il n'apparaît pas possible de répondre à tous les besoins pour la libération prolongée de principes actifs avec l'utilisation d'une seule matrice de base simple, l'idée d'une classe de polymères de structure de base commune mais dont l'architecture peut facilement être modifiée est très attractive. Pour compléter la famille des polyesters linéaires décrite au chapitre I, des polyesters hyperbranchés de structures « simples » (étoiles, peignes...) ou plus complexes (dendrimères) peuvent être envisagés (Fig.1).^[1] Dans ces cas-là, les chaînes linéaires de polyester sont portées par des initiateurs polyfonctionnels de tailles variées.

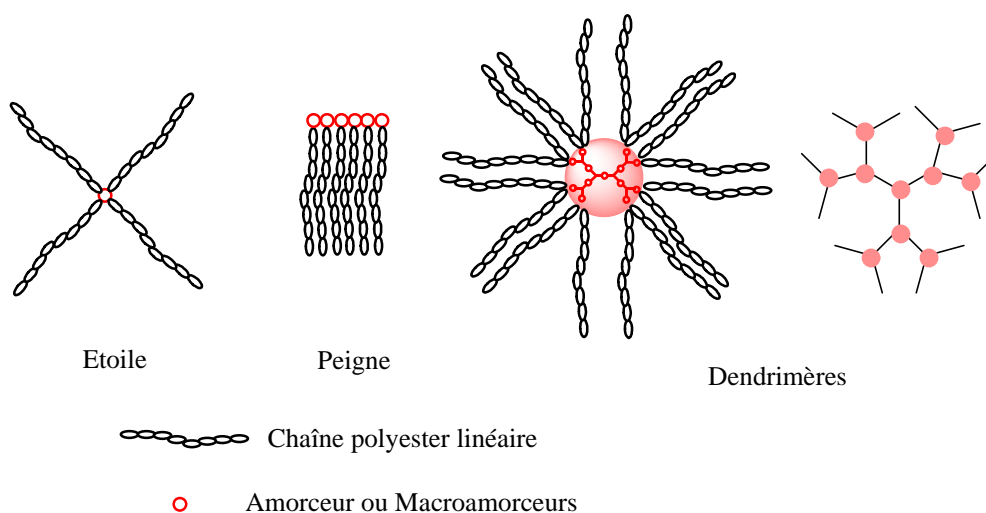


Figure 1 : Architectures envisageables pour des polyesters

Il a été déjà montré dans de nombreux domaines que l'accès à de nouvelles architectures motive le développement de nouvelles applications.^[2-4] Par exemple, l'encapsulation de protéines ou d'ADN dans des dendrimères (souvent pH-dépendants) portant des groupements furtifs à leur périphérie (Z = PEG par exemple sur la Fig.2), et de forme globulaire, permet le passage des barrières cellulaires pour relarguer le principe actif directement à l'intérieur de la cellule, ce qui n'est pas le cas lorsqu'un polymère linéaire de même composition chimique est utilisé. La protéine est donc protégée de la dégradation avant l'accès à la cellule cible.^[5] Il ne s'agit bien entendu pas d'une application comparable à nos recherches en collaboration avec

Ipsen Pharma mais elle illustre bien quelle peut être l'importance de synthétiser des architectures nouvelles à partir des polymères linéaires habituellement utilisés.

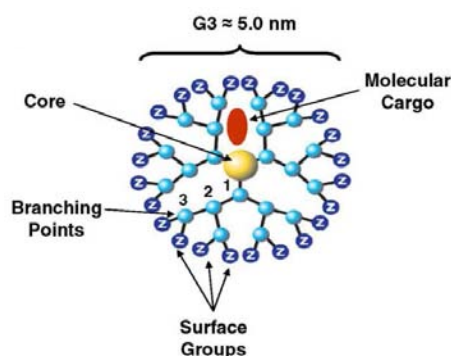


Figure 2 : Représentation 2D schématique d'un dendrimère de troisième génération

Dans cette optique de nouvelles architectures, nous nous intéresserons dans un premier temps aux polyesters en étoile ou « star-shaped ». Ce type de polymères est généralement préparé à partir d'amorceurs polyols comportant n fonctions alcools ($n > 2$) pour conduire à des étoiles à n bras (Fig.3). Les polyols PEG, glycérol et pentaérythritol sont parmi les amorceurs les plus fréquemment utilisés. Des sucres, tels que le sorbitol ou l'inositol, peuvent aussi être employés comme amorces de l'étoile.

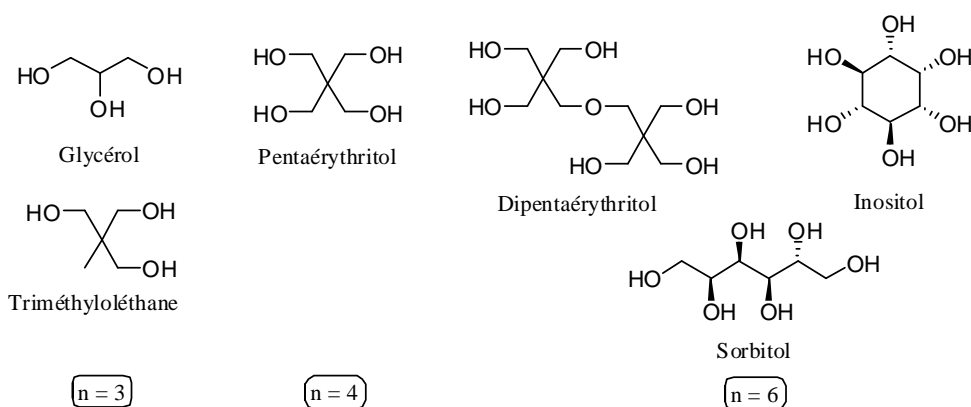


Figure 3 : Polyols à n OH généralement utilisés pour la synthèse d'étoiles à n branches

Ces amorceurs polyols ont déjà été utilisés pour conduire à des PLA étoiles dont les propriétés physico-chimiques ont été comparées aux polymères linéaires équivalents. Il a ainsi pu être montré que les propriétés sont modifiées. L'encapsulation de principes actifs dans des polymères étoiles donne tout d'abord accès à des profils de libération différents de ceux obtenus lors de l'encapsulation dans des polymères linéaires, la vitesse de relargage et de

dégradation étant à mettre en corrélation avec la structure de la matrice polymère.^[6] En effet, il a été montré que par hydrolyse chimique ou enzymatique les premières coupures de liaison ester s'effectuent au cœur de l'étoile, proche de l'amorceur, libérant ainsi des polymères linéaires de masses moléculaires plus faibles. Par conséquent, un polymère étoile aura une vitesse de dégradation initiale beaucoup plus rapide que son équivalent linéaire de même masse. En outre, plus le nombre de bras est faible, plus la perte en masse est lente (Fig.4).^[7-10] Dans le cas des oligomères développés avec Ipsen Pharma, on pourrait donc envisager que l'utilisation d'une structure en étoile permette toujours l'étape de libération, mais avec une vitesse de disparition de l'implant plus rapide.^[6]

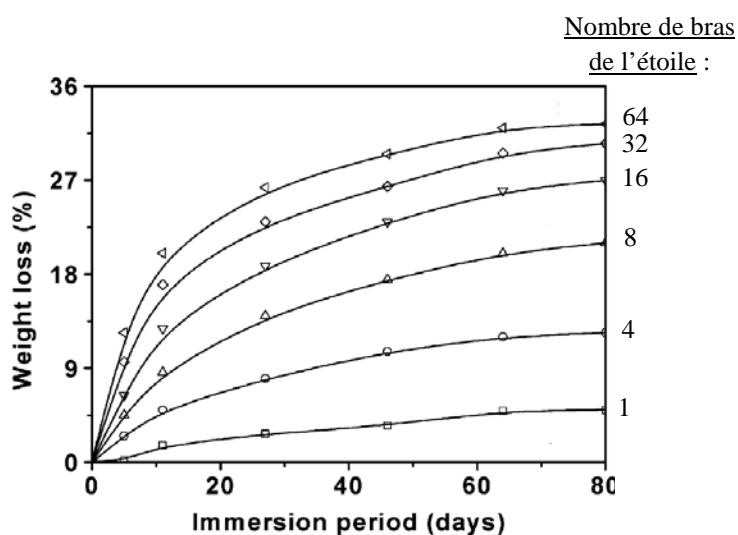


Figure 4 : Perte en masse par hydrolyse de différents PLA étoile de masses élevées placés dans un tampon phosphate^[7]

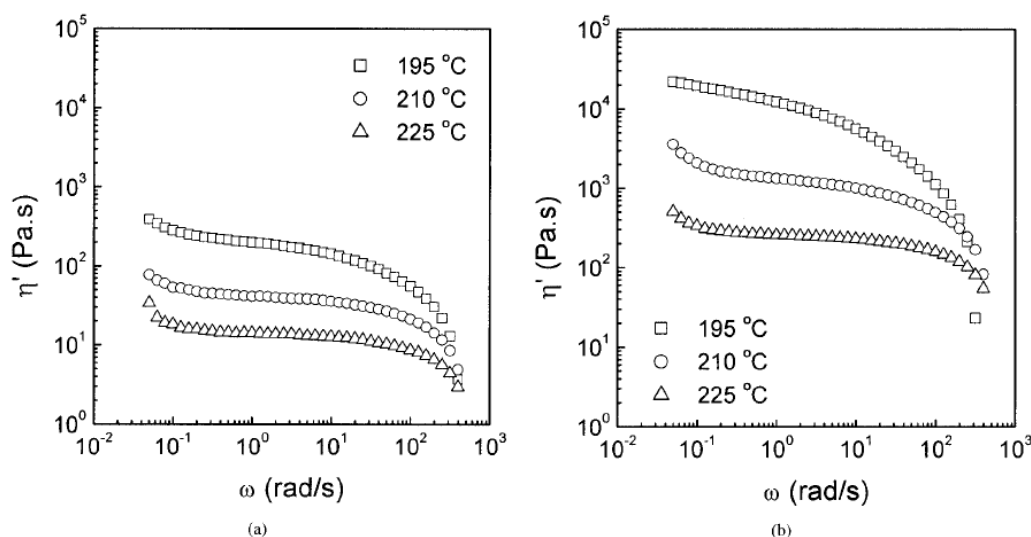
Des différences de propriétés physico-chimiques entre les structures linéaires et étoiles ont été par ailleurs rapportées dans la littérature et les propriétés thermiques de ces polymères ont notamment été largement étudiées.^[10-13] Il est tout d'abord décrit que pour des polymères de hautes masses molaires les températures de transitions vitreuses T_g des étoiles sont légèrement plus faibles que celles de leurs équivalents linéaires (Tableau 1).^[11] La T_g de polymères étoile de même masse molaire est de plus dépendante du nombre n de bras de l'étoile : jusqu'à $n = 4$, la T_g augmente avec n , au delà de $n = 4$, la T_g diminue quand n augmente.^[14]

	Mw	Ip	Tg (°C)	Tm (°C)	% Cristallinité
Linéaire	197 000	1.91	63.25	182.47	58.9
Etoile (cœur PET- 4 bras)	194 000	1.97	60.61	179.07	51.9

Tableau 1 : Propriétés thermiques de deux PLLA de même masse mais d'architectures différentes^[11]

La cristallinité des polymères en étoile est en outre plus faible que celle de leurs équivalents linéaires. Effectivement, le nombre de points de jonction et d'hydroxyles terminaux étant plus élevés, la cristallisation est plus imparfaite. Les températures de fusion T_m des polymères étoiles sont donc plus basses que celles des linéaires. Cependant, la phase cristalline reste de même nature dans les deux types d'architecture.^[11]

Les interactions intramoléculaires entre les bras de l'étoile diminuent les mouvements longitudinaux, rendant les structures étoilées généralement plus visqueuses que leurs équivalents linéaires de même masse molaire à une température équivalente.^[11] Cette viscosité est de plus fortement dépendante de la température, ce qui n'est pas le cas des polymères linéaires (Fig 5). En effet, les changements conformationnels des polymères étoiles avec la température sont importants contrairement aux linéaires dont la conformation est quasiment indépendante de la température.^[11]

Figure 5 : Courbes de viscosité à différentes températures d'un PLLA (a) linéaire et (b) étoile (amorcé avec PET) de Mw = 19000^[11]

Ces différences de propriétés (dégradation, T_m , T_g , viscosité) donnent par conséquent accès à des matrices polymère distinctes. Certains groupes pharmaceutiques se sont d'ores et déjà intéressés à cette technologie pour la mise au point de nouvelles formulations à libération prolongée sous forme d'implants sous cutanés.^[15, 16]

Pliva-Lachema utilise des oligomères polyester étoiles (M_n revendiquée entre 650 et 7500 g/mol, indice de polymolécularité autour de 2) pour la formulation de différents principes actifs (antitumoraux, antimicrobiens, hormones...). Ils sont préparés par polycondensation à chaud (120 à 220°C) d' α -hydroxy acides (principalement acide lactique et acide glycolique) en présence d'un catalyseur acide. Cependant, pour avoir une formulation injectable, l'emploi d'un solvant fluidifiant biocompatible (par exemple des triesters d'acide citrique) est nécessaire. Lors de tests *in-vitro*, des libérations sur un mois sont observées.^[15]

Pour disposer d'une plate-forme polymère directement injectable, Brookwood Pharmaceuticals utilise des terpolymères étoiles (lactide, glycolide et ϵ -caprolactone) dont la T_g est inférieure ou égale à la température ambiante. Les polymères sont préparés par ouverture de cycle des lactones catalysées par un système métallique (SnOct_2). Les M_n sont principalement revendiquées entre 500 et 8000 g/mol. Différents principes actifs sont encapsulés directement dans le terpolymère ou, de manière surprenante, dans le polymère et un solvant biocompatible (NMP, éthanol...). Cependant, seuls des profils de libération de principes actifs encapsulés dans une matrice linéaire sont donnés à titre d'exemple.^[16]

Pour notre part, afin de s'affranchir de l'utilisation de solvants, nous souhaitons préparer, par organocatalyse, des matrices PLA fluides directement injectables. Par conséquent, la même approche d'oligoPLA que celle décrite au chapitre I peut être conservée et de nouveaux oligoPLA étoiles peuvent être envisagés.

La synthèse de polyesters étoile de hautes masses molaires (surtout PLA) est largement décrite dans la littérature par polymérisation par ouverture de cycle avec des systèmes catalytiques métalliques. La majeure partie des PLA étoiles est aujourd'hui préparée de cette manière et il existe très peu d'exemples de polymérisation organocatalysée.

1.2 Synthèse de polyesters étoiles

La polymérisation par ouverture de cycle à partir de complexes métalliques étant très bien décrite et connue pour la synthèse de PLA linéaires, l'extension à la synthèse de polymères à architecture étoile a été décrite dès les années 1990. Ils sont principalement préparés de manière contrôlée, en solution ou en masse, avec des catalyseurs métalliques tels que l'octanoate d'étain (Fig.6), même si d'autres systèmes à base de Fe, Zn, Al... ont été rapportés.^[17-20]

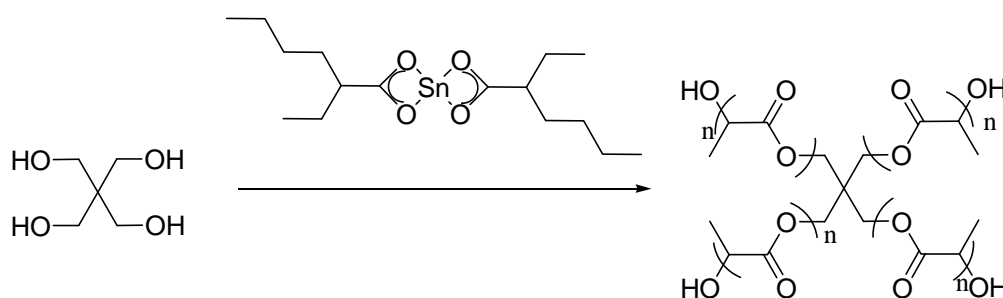


Figure 6 : Synthèse d'un PLA étoile amorcée avec le pentaérythritol et catalysée par SnOct₂

Le même mécanisme de coordination-insertion que celui décrit au chapitre I est mis en jeu pour l'obtention de PLA étoiles. Cependant, deux approches synthétiques sont possibles. Le plus fréquemment, l'étoile est construite par croissance des chaînes PLA à partir d'un cœur polyfonctionnel. On parle de stratégie « core first » (Fig.6), conduisant à des bouts de chaîne hydroxyles. Il est également possible de préparer en premier les bras linéaires et de les coupler ensuite sur une molécule polyfonctionnelle. On parle dans ce cas là de stratégie « arm first » (Fig.7). Dans l'exemple cité, l'extrémité du bras PLA est sous forme ester, ce qui réduit les possibilités de fonctionnalisation.

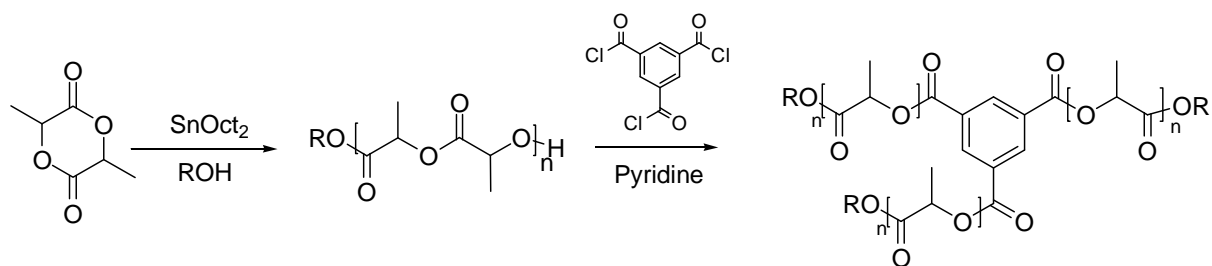


Figure 7 : Synthèse d'un PLA étoile à 3 branches par l'approche "arm first"

Cette deuxième approche est beaucoup moins utilisée car elle nécessite deux étapes de synthèse. De plus, l'encombrement stérique des bras PLA défavorise un greffage complet de toutes les branches sur le cœur de l'étoile. Dans l'exemple de la Fig.7, par spectroscopie RMN ^1H , le signal du CH_2OH terminal du polymère linéaire diminue et un nouveau signal plus déblindé apparaît, caractéristique du couplage sur l'aromatique. Le ratio des deux signaux permet de déterminer l'efficacité du couplage. Avec l' ϵ -caprolactone, il y a 100% de formation de l'étoile alors qu'avec le lactide il n'est pas possible de coupler plus de 25% des chaînes linéaires.^[21] Cette technique est donc peu généralisable et semble défavorable pour les PLA. Par conséquent, seule l'approche « core first » sera étudiée par la suite.

Des PLA étoiles peuvent être préparés avec l'octanoate d'étain à partir de polyols contenant un nombre n d'alcools pour conduire à des étoiles à n branches. De telles synthèses ont été décrites à partir d'amorceurs classiques tels que le glycérol ($n = 3$),^[22, 23] le pentaérythritol ($n = 4$),^[10, 14, 24] et le sorbitol ($n = 6$)^[20] ou d'amorceurs synthétiques plus complexes (n élevé).^[14, 25] Généralement des PLA de hautes masses molaires ($M_n > 10\ 000$ g/mol) sont étudiés et caractérisés. Très peu de données sont donc disponibles pour des oligomères PLA d'architecture étoile. Il semble cependant que lors de la synthèse des PLA de faible masse moléculaire, une attention particulière doive être portée à l'incorporation de toutes les fonctions hydroxyle dans le polymère, notamment lorsque le pentaérythritol (PET) est utilisé comme amorceur (très peu soluble dans les solvants organiques). L'amorçage par toutes les fonctions OH se vérifie par spectroscopie RMN ^1H .^[14, 24] Il a par exemple été montré qu'avec le pentaérythritol il est nécessaire d'avoir un ratio $[\text{lactide}]_0/[\text{PET}]_0$ supérieur à 16 pour avoir polymérisation sur toutes les branches de l'étoile. Les propriétés thermiques de quelques oligomères PLA étoiles ont été décrites et sont rassemblées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Amorceur	Cata	M _n (g/mol)	Ip	T _g (°C)	Ref
Butanediol	Sn(Oct) ₂	2600	1.2	17	[14]
Glycérol	Sn(Oct) ₂	1400	1.1	-10/-13	[22]
	TPhT	2200	1.1	-13/-15	[22]
Sorbitol	APTS	1350	1.6	-9	[15]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1000	1.8	-7	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1350	1.9	-4	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1600	1.9	0	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	800	2.0	-10	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1100	2.1	-8	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1300	1.9	-4	[20]
	Sn(Oct) ₂ , TPhT...	1650	1.8	-1	[20]
PET	Sn(Oct) ₂	1700	1.3	15	[14]
	Sn(Oct) ₂	2800	1.3	27	[14]
	Sn(Oct) ₂	1500	1.6	-7.1	[10]
	Sn(Oct) ₂	3800	1.8	5.9	[10]

TPhT = TetraPhenylTin

Tableau 2 : Propriétés de quelques PLA étoile décrits dans la littérature

Les oligomères synthétisés à partir du butanediol et du pentaérythritol ont des T_g relativement élevées (>10°C) malgré leur faible masse molaire (<3000g/mol). Les résultats décrits semblent de plus être très dépendants du système catalytique choisi (pour une étoile amorcée au pentaérythritol, pour M_n = 1700 g/mol T_g = 15°C et pour M_n = 1500 g/mol T_g = -7°C !). Ces différences proviennent peut être de variations de l'indice de polydispersité (respectivement 1.3 et 1.6). Les oligomères amorcés avec le glycérol et le sorbitol semblent quant à eux plus fluides. Pour un M_n = 1400 g/mol, une T_g de -13°C est obtenue pour le polymère à trois branches. Là encore les propriétés décrites semblent dépendre du système catalytique choisi, mais elles donnent néanmoins un ordre de grandeur de la T_g des oligomères

PLA étoiles. Pour la suite du travail, il peut être intéressant de garder en mémoire que les oligomères étoile obtenus à partir du glycérol semblent être parmi les plus fluides.

En comparaison avec les polymères linéaires, il existe très peu d'exemples dans la littérature de synthèse de PLA étoiles avec des catalyseurs non métalliques. En 2007, Albertsson *et al.* ont décrit pour la première fois la polymérisation enzymatique en masse du lactide en présence de polyols.^[26] Des PLA étoiles, de 2 à 22 branches, sont obtenus, avec des indices de polymolécularité compris entre 1.0 et 1.5, en présence de lipase PS, à 140°, après 5 à 7 jours de polymérisation. Lorsque 40 équivalents de lactide sont polymérisés en présence de pentaérythritol, tous les CH₂OH de l'amorceur sont incorporés et un polymère de $M_n = 2700$ g/mol ($I_p = 1.1$) et de $T_g = 26^\circ\text{C}$ est obtenu. Les propriétés du polymère semblent contrôlées même si les masses obtenues ne corrèlent pas exactement avec les masses théoriques (plus élevées).

Quelques groupes ont également utilisé l'organocatalyse, et principalement la catalyse acide, pour préparer des polyesters étoiles. En 2002, le groupe d'Endo polymérise l' ϵ -caprolactone en présence d'un catalyseur acide et de triméthylolpropane ou de pentaérythritol pour la formation de PCL étoile à 3 et 4 branches respectivement. En solution, la polymérisation n'est pas contrôlée (population bimodale en SEC) et en masse, il est nécessaire de chauffer quel que soit le catalyseur. A 90°C, avec de l'acide fumarique en quantité importante (1/10 par rapport à l' ϵ -caprolactone), il est possible d'obtenir des polymères relativement bien contrôlés (Tableau 3).^[27] D'autres catalyseurs acides tels que l'acide lactique ont également été décrits pour la ROP de l' ϵ -caprolactone amorcée avec des polyols sans pour autant apporter d'augmentation d'activité.^[28]

alcohol	$[\epsilon\text{-CL}]_0/[\text{alcohol}]_0$	$[\text{fumaric acid}]_0/[\text{alcohol}]_0$	time (h)	conv ^a (%)	yield ^b (%)	$M_{n(\text{cal})}^c$	M_n^d	M_w/M_n^d
trimethylolpropane	50	5	6	90	70	5100	4400	1.07
trimethylolpropane	100	10	15	78	67	8900	7800	1.12
trimethylolpropane	150	15	24	99	91	16900	15400	1.14
pentaerythritol	50	5	8	92	61	5200	3700	1.06
pentaerythritol	100	10	12	95	81	10800	9500	1.09
pentaerythritol	150	15	24	99	76	16900	15800	1.10

Tableau 3 : Polymérisation de l' ϵ -caprolactone en présence d'acide fumarique à 90°C.^[27]

En 2005, Allen *et al.* appliquent des conditions similaires pour la polymérisation par ouverture de cycle de la δ -valérolactone en présence d'acide fumarique. En 18h, à 100°C et en

masse, une étoile PVL à six branches est obtenue de manière contrôlée (M_n mesurées proches des M_n théoriques, indices de polymolécularité compris entre 1.07 et 1.36).^[29]

Récemment, la polymérisation anionique de l' ϵ -caprolactone ou du lactide a été effectuée en présence d'un sel de potassium $KN(SiMe_3)_2$. Des PEG ou PCL étoiles commerciaux à 3 branches (cœur triméthylolpropane) ou 4 branches (cœur pentaérythritol) sont utilisés comme macroamorceur pour polymériser le lactide et conduire ainsi à des étoiles de bloc PEG-PLA ou PCL-PLA.^[30, 31] La polymérisation du lactide amorcée par le triméthylolpropane ou le pentaérythritol n'est pas du tout évoquée.

A notre connaissance et de manière surprenante, aucune polymérisation organocatalysée du lactide à partir de polyols simples n'a été décrite dans la littérature. On peut donc se demander si l'architecture complexe de l'amorceur (encombrement stérique) couplée à l'utilisation de catalyseurs organiques doux ne pose pas de problème pour avoir un amorçage complet et une polymérisation contrôlée. Les exemples décrits en ROP organocatalysée du lactide sont tous basés sur des macroamorceurs polyfonctionnels.

1.3 Synthèse de dendrimères polyesters

L'utilisation de macroamorceurs permet d'obtenir, par catalyse organique d'ouverture de cycle du lactide, des structures hyperbranchées avec un cœur dendritique et des bras PLA. Les fonctions d'amorçage sont donc beaucoup plus éloignées du cœur de la molécule que dans le cas des polyols décrits précédemment, rendant peut être plus facile la croissance des chaînes sur tous les bras.^[32]

Ces structures de type dendritiques sont très intéressantes car elles présentent une forme globulaire leur donnant des propriétés nouvelles et les différenciant ainsi des polymères étoile ou linéaires. La présence à la surface de groupes similaires (dans l'exemple des polyesters, des fonctions OH) modifie notablement la solubilité des dendrimères par rapport à leurs équivalents linéaires. Les propriétés physiques, thermiques et rhéologiques des molécules dendritiques sont également influencées.^[33]

Pour compléter la famille de polyesters disponibles comme supports de médicament, il peut être intéressant d'accéder à des macromolécules de type dendritique. Deux approches sont envisageables :

- croissance de PLA linéaires sur des macroamorceurs de type dendrimère pour conduire à des polymères que nous appellerons hyperbranchés^[34]
- répétition d'unités polyester divergentes à partir d'un cœur moléculaire pour obtenir des dendrimères « purs ». ^[35, 36]

Dans le premier cas, depuis le milieu des années 90, de nombreux exemples ont été décrits pour l'obtention de PLA hyperbranchés, via des stratégies « arm first »^[37] ou « core first », cette deuxième voie étant préférentiellement utilisée. Pour accéder à ces structures complexes, différents macroamorceurs dendritiques peuvent être utilisés, comportant un nombre important de fonctions initiatrices (en général des OH) sur lesquelles du lactide est polymérisé par ROP en présence d'un catalyseur métallique (de manière fréquente SnOct₂). Des cœurs polyesters correspondants à la polycondensation du bisMPA (2,2'-bis(hydroxyMethyl) Propionic Acid)^[38] sont couramment utilisés, certains étant même commerciaux (pour exemple Boltorn® de Perstorp, Fig.8).

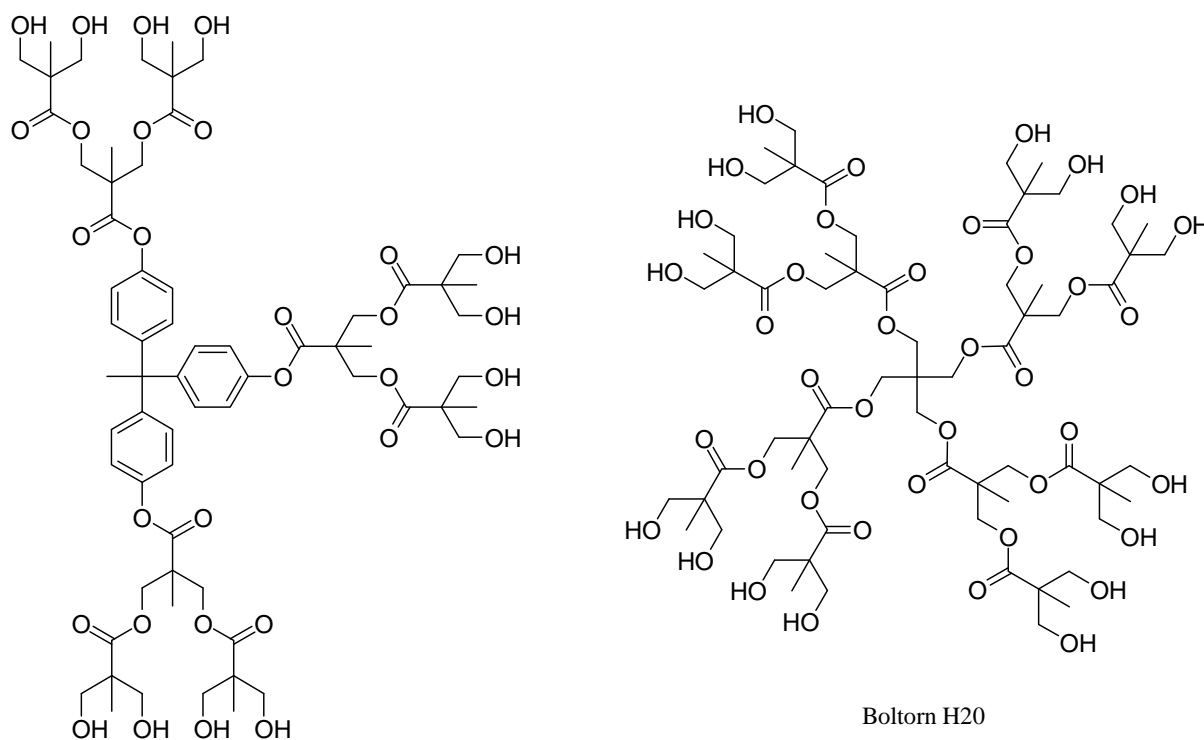


Figure 8 : Exemple de macroamorceurs polyester utilisés pour la synthèse de PLA hyperbranchés

Ces amorceurs ont été largement utilisés pour la synthèse contrôlée de polyesters et notamment de PLA hyperbranchés, par ROP. Des polymères bien définis (indices de polymolécularité étroits, bon amorçage de tous les CH₂OH) ont été généralement obtenus.^[39-42] Pour moduler les propriétés de ces structures et notamment l'hydrophilicité du coeur, des macroamorceurs polyéther aromatique^[43] ou polyglycérol^[44] ont été décrits. Des amorceurs amines ont également été introduits sur un cœur macromoléculaire.

Il existe un exemple en organocatalyse dans lequel la polymérisation du lactide catalysée par des carbènes à partir d'un poly(éthylène glycol) fonctionnalisé avec des amines donne accès à des PLA d'architectures complexes (Fig.9).

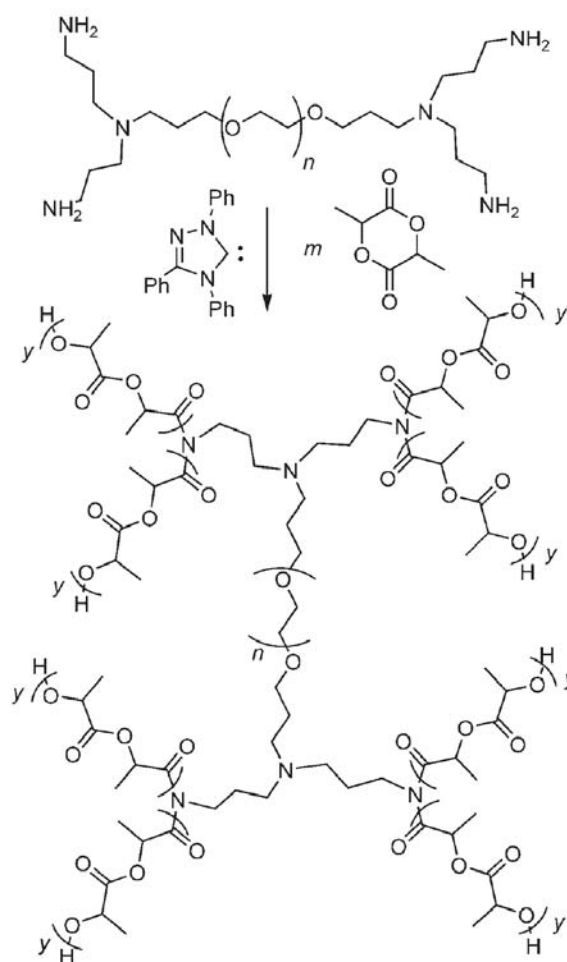


Figure 9 : Polymérisation du lactide par catalyse organique à partir du PEO(NH₂)₄ pour l'obtention de PLA "super H-shaped"^[32]

Il est à remarquer que c'est le seul exemple de la littérature décrivant l'amorçage par une amine pour la ROP organocatalysée du lactide. Sur chaque amine primaire, il y a croissance de deux bras PLA (confirmée par spectroscopie RMN ^1H).^[32]

Dans la deuxième approche de dendrimère pur^[36] et dans le cas d'une synthèse divergente, la structure est construite étape par étape, souvent par un jeu de condensation et protection-déprotection. Même si la synthèse est lourde en nombre d'étapes, la structure obtenue ne comporte quasiment pas de défaut. Il existe de nombreuses méthodes pour accéder à des dendrimères polyesters : une synthèse d'un dendrimère polyester décrite par Fréchet peut être citée à titre d'exemple (Fig.10). Une structure ester aliphatique est obtenue de manière relativement « rapide » par des séquences de couplage avec un anhydride et de déprotection par hydrogénolyse.^[45]

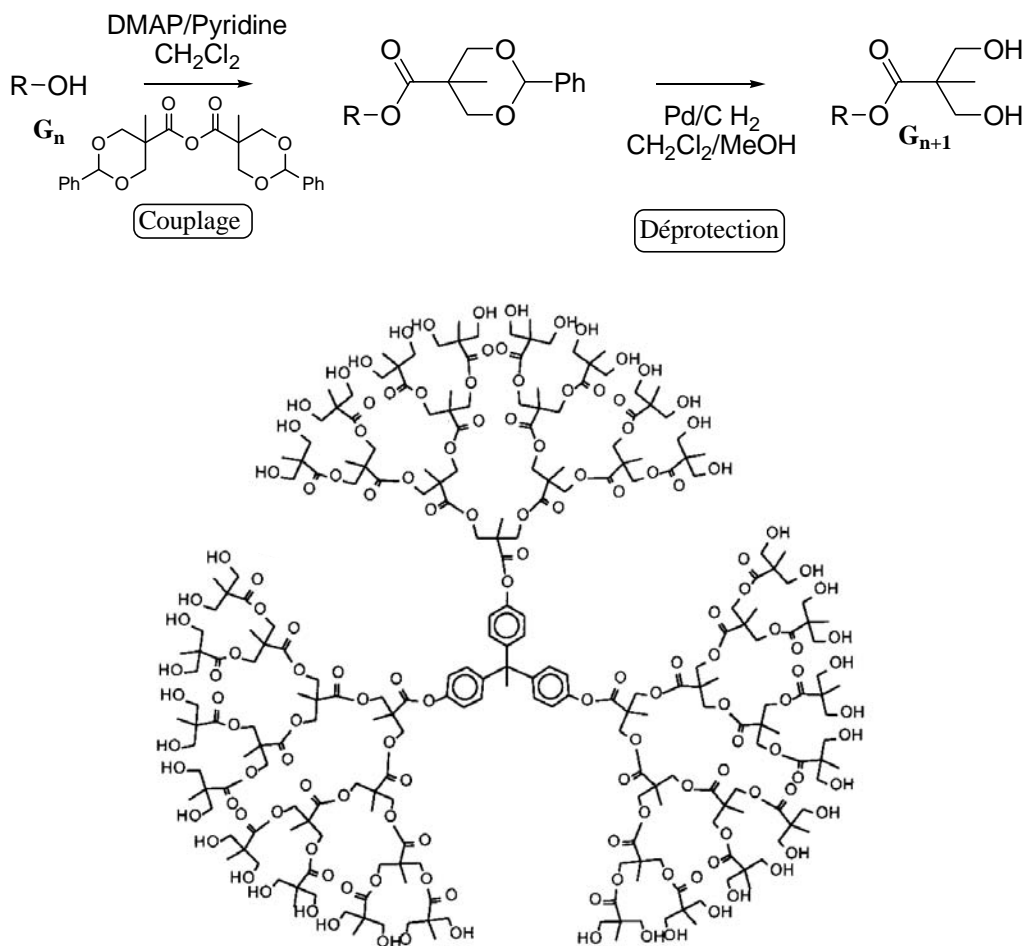


Figure 10 : Etapes de couplage et déprotection pour l'obtention d'un dendrimère polyester aliphatique comportant 48 OH périphériques^[45]

Cette approche ne peut pas être appliquée à la synthèse de dendrimères par ouverture de cycle de lactones : il est en effet nécessaire pour contrôler l'ouverture d'un seul monomère d'utiliser un grand excès (10 équivalents) d'alcool amorceur,^[46, 47] ce qui n'est pas envisageable pour une approche dendritique. Par conséquent, ils ne comportent jamais d'unités ester correspondantes aux polyesters linéaires habituellement employés (PLGA, PCL, PVL ...). L'incorporation d'unités caproïque (par similitude avec la caprolactone) ou d'unités lactiques (pour le lactide) n'est donc pas aisée et nécessiterait un nombre très important d'étapes de synthèse (protection/déprotection/couplage des équivalents monomère, couplage d'unités divergentes, déprotection...). Dans cette optique, seuls des oligomères linéaires parfaits de PCL ou PLA ont été décrits par Hawker en 2008, à partir de couplages et de protections orthogonales successifs (Fig.11).^[48, 49]

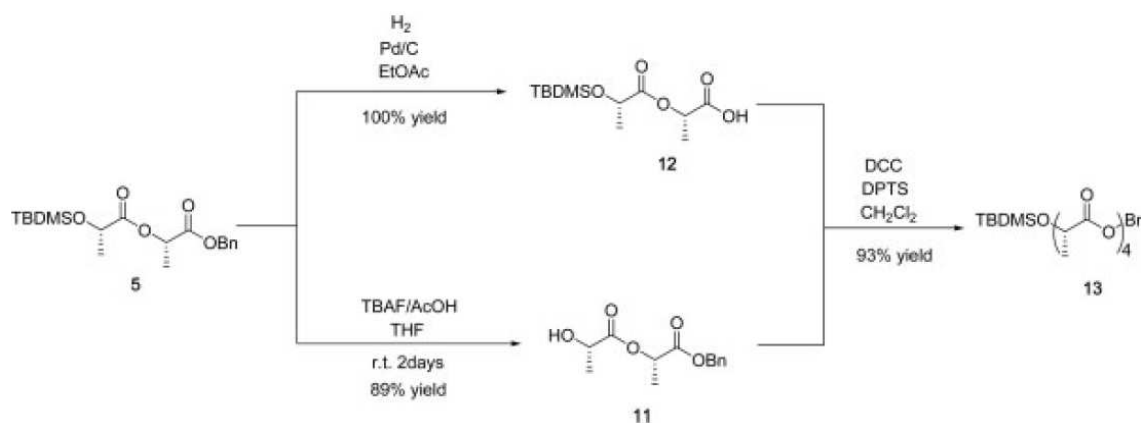


Figure 11 : Obtention d'un PLA tétramère à partir du dimère orthogonalement protégé^[49]

Pour passer du dimère au tétramère, trois étapes de synthèse sont nécessaires. Pour construire un dendrimère, il faudrait de plus rajouter des étapes de couplage d'un motif divergent protégé et de déprotection. On comprend donc que cette approche serait très laborieuse pour obtenir un dendrimère comportant des unités lactiques et elle apparaît peu envisageable.

La synthèse de PLA d'architectures plus complexes que les polymères linéaires a été envisagée sous deux angles. Tout d'abord, la synthèse mise au point avec l'acide trifluorométhane sulfonique pour l'obtention d'oligomères PLA a été extrapolée à la synthèse de polymères étoile de faibles masses molaires. Dans un deuxième temps, nous avons tiré profit du comportement particulier d'un autre acide sulfonique, l'acide méthane sulfonique, vis-à-vis du lactide pour envisager la synthèse de dendrimères à unités lactiques.

2. Synthèse de polyesters étoilés

2.1 Synthèse de PLA étoilés à partir de polyols

Toujours dans le cadre de la collaboration avec Ipsen Pharma, il peut être intéressant d'élargir la gamme de polymères disponibles pour les formulations à libération prolongée, par des PLA étoiles. Nous pourrions en effet tirer profit des analyses mises au point et des connaissances acquises sur le système catalytique acide utilisé dans la préparation des polymères linéaires (HOTf, cf. chapitre I) pour développer une série d'oligomères PLA fluides d'architecture étoilée.

Aux vues de nos applications, les amorceurs polyfonctionnels servant de cœur à l'étoile seront préférentiellement choisis parmi des molécules d'ores et déjà enregistrées comme excipients pharmacologiques^[50] ou non toxiques (Fig.12).

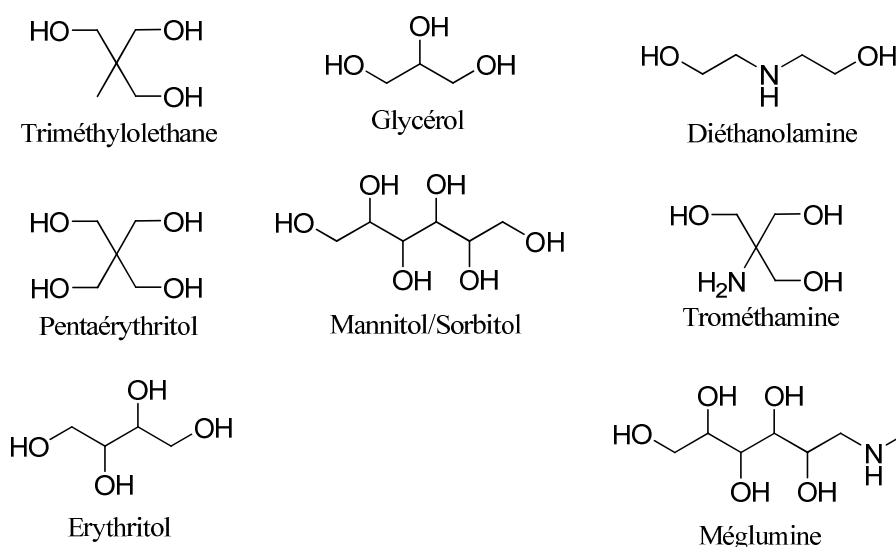


Figure 12 : Amorceurs polyfonctionnels envisageables pour la synthèse de PLA étoiles

Nous nous intéresserons tout d'abord aux amorceurs ne comportant que des fonctions hydroxyles, les amorceurs avec d'autres groupements fonctionnels tels que des amines (diéthanolamine, trométhamine, méglumine) seront abordés au paragraphe 2.3.

Dans le cas des polyols, des structures comportant un nombre varié de fonctions OH sont disponibles. Le nombre de fonctions hydroxyles étant élevés (6 OH) pour les sucres, il apparaît difficile d'obtenir des polymères de masse molaire faible. En outre, les alcools ne

sont pas tous équivalents (2 OH primaires et 4 OH secondaires), ce qui peut compliquer l'étape d'amorçage. Enfin, avec de telles structures, des déshydratations ou cyclisations sont possibles en milieu acide. Les sucres n'apparaissent donc pas parmi les amorceurs à étudier en premier.

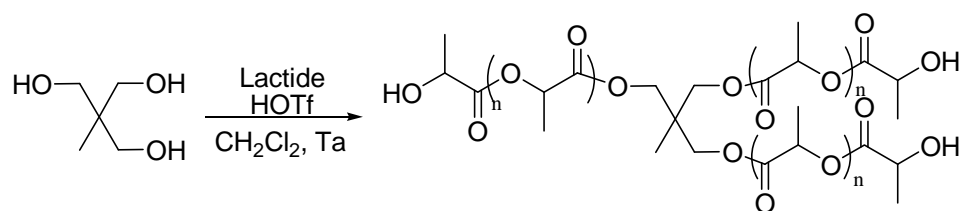
Contrairement aux sucres, le triméthyloléthane (TME) et le pentaérythritol (PET) ne comportent que des alcools primaires et une déshydratation partielle n'est pas possible avec de telles structures. Ces deux polyols semblent donc de bons candidats pour la polymérisation d'oligomères PLA étoiles, bien qu'ils ne soient pas encore enregistrés comme excipients pharmaceutiques.

L'érythritol est accepté en composition orale et le glycérol est enregistré pour des administrations intra-musculaires, intra-veineuses et sous cutanées. Ces polyols comportent cependant des alcools non équivalents (primaires et secondaires) et sont sensibles à la déshydratation en milieu acide. Leur utilisation en tant qu'amorceurs peut donc être problématique. Afin d'évaluer les possibilités d'amorçage avec une telle structure, des tests de polymérisation seront tout de même effectués avec le glycérol.

Les conditions de polymérisation décrites au chapitre I sont dans un premier temps appliquées avec un amorceur polyol au lieu du monoalcool : le triméthyloléthane est utilisé après distillation azéotropique dans le toluène, le pentaérythritol est séché sous vide en présence de P_2O_5 , et le glycérol est distillé. Le lactide est utilisé sous sa forme racémique (D,L) dans le dichlorométhane ($[L]_0 = 1 \text{ mol/L}$), en présence de 0.1 équivalent d'acide trifluorométhane sulfonique par alcool. Les polymérisations sont effectuées à température ambiante ($T = 26^\circ\text{C}$). En fin de réaction, le catalyseur est neutralisé par la résine basique Amberlyst A21. Les polymères sont précipités dans un mélange CH_2Cl_2 /heptane puis séchés sous vide sur un évaporateur rotatif pendant 48h.

Après plusieurs ajustements, notamment sur les conditions de séchage des amorceurs, des oligomères étoiles sont préparés à partir des deux triols (TME et glycérol) et du tétrol (PET). Les polymères sont obtenus dans des temps de réaction proches de ceux des linéaires (environ 5-7 heures) même si les amorceurs ne sont pas bien solubles dans le dichlorométhane. En effet, le triméthyloléthane et le pentaérythritol, solides, et le glycérol, liquide, restent en suspension dans le solvant. Pour essayer d'homogénéiser au mieux le milieu réactionnel, la

solution est agitée vivement. Les polymérisations sont tout de même reproductibles, comme on le verra au paragraphe 2.2.



Polyol	[OH] ₀ /[L] ₀ /[HOTf] ₀	M _w	I _p	DP _{RMN} par bras	n(CH ₂ -OPLA) / n(CH ₂ -OH) ₀	% lactide	% COOH	Anal Elem	CH ₂ Cl ₂	Heptane
TME	1 / 9 / 0.3	2054*	1.15	2.8	3 / 3	-	-	-	-	-
TME	1 / 6 / 0.3	1452	1.15	1.95	2.9 / 3	0.66	1%	F = 79 ppm S = 42 ppm	1.22%	0.79%
PET	1 / 8 / 0.4	1989	1.26	2.1	3.7 / 4	0.77	1.30%	F = 39 ppm S = 28 ppm	1.87%	0.87%
Glycérol	1 / 6 / 0.3	1516	1.12	1.95	2.9 / 3	1.49	3.25%	F = 58 ppm S = 21 ppm	0.03%	0.13%

* 91 % conversion - T_g = 7°C

Tableau 4 : Exemples de polymères étoiles obtenus à partir de trois polyols différents.

Les premières synthèses d'une étoile à 3 branches, amorcée par le triméthyloléthane, montrent que, pour un ratio lactide/OH de 3/1, un polymère relativement blanc et dur est obtenu (T_g = 7°C) (Tableau 4). Par conséquent, afin d'obtenir un polymère plus fluide, le ratio a été baissé à 2/1 quel que soit l'amorceur utilisé. Avec ces proportions, le polymère amorcé au pentaérythritol paraît assez dur, alors que celui amorcé au glycérol est visuellement le plus fluide des trois.

Même à ce faible ratio monomère/amorceur, la polymérisation est bien contrôlée : DP_{RMN} par bras proche du DP théorique de 2 et indice de polymolécularité autour de 1.2. L'incorporation des alcools amorceurs est de plus presque complète : pour les triols, 2.9 CH₂ sur 3 ont amorcé. Cette mesure est déterminée par spectroscopie RMN ¹H sur l'intégration des CH₂-O-PLA (et CH-O-PLA pour le glycérol) par rapport aux signaux observés autour de 3.5 ppm (région caractéristique des CH₂-OH et CH-OH des amorceurs). L'étude par spectrométrie de masse par ionisation électrospray en mode positif confirme l'amorçage exclusif par le polyol de

départ pour le triméthyloléthane et le pentaérythritol. Avec le glycérol, un amorçage compétitif est observé ; il sera détaillé au paragraphe 2.2.

Les conditions de synthèse mises au point pour l'obtention de PLA linéaires semblent donc transposables à la préparation d'oligomères étoiles. Cependant, les conditions de traitement des polymères doivent encore être améliorées. En effet, des résidus catalytiques sont détectés par analyse élémentaire (F et S supérieurs à 10 ppm) et des traces de solvant sont identifiées par chromatographie gazeuse couplée à un espace de tête (presque 2% de dichlorométhane pour un polymère amorcé avec le PET, alors que le seuil maximum est de 500 ppm tous solvants confondus). Ces différences dans le traitement mettent d'ores et déjà en avant le comportement distinct des PLA étoiles par rapport aux PLA linéaires : la structure du polymère étoile semble piéger plus facilement les résidus catalytiques ou les solvants.

Les conditions d'élimination de l'acide trifluorométhane sulfonique et du séchage du polymère seront mises au point sur le polymère amorcé avec le glycérol car il apparaît aujourd'hui comme le meilleur candidat en tant qu'excipient (issu de la biomasse et déjà enregistré comme composé pharmaceutique).

2.2 Etude des polymères amorcés au glycérol

Une étude plus précise des oligomères étoiles a donc été effectuée sur un polymère amorcé avec le glycérol.

Le polyol étant peu soluble dans le dichlorométhane, la reproductibilité des polymérisations a tout d'abord été vérifiée. Pour cela, deux polymères ont été préparés dans des conditions identiques : ratios 1/6/0.3 glycérol/lactide/HOTf à la même température et avec une agitation similaire. Après 4 heures de réaction, les conversions en monomère sont de 92% et 93%. Après traitement du polymère avec la résine Amberlyst A21, le polymère est analysé par RMN ¹H, SEC et spectroscopie de masse (Tableau 5).

Test	DP_{RMN}	$n(CH_2-OPLA) / n(CH_2-OH)_0$	Mn	Mw	Ip	ESI
A	6.1	2.95	1334	1425	1.07	2 amorçages
B	6	2.94	1324	1414	1.07	2 amorçages

Tableau 5 : Comparaison des propriétés de deux polymères préparés en parallèle

Les polymères ont des degrés de polymérisation proches ou égaux au DP théorique (= 6) et les masses molaires déterminées sont similaires. Le nombre de OH incorporés est similaire (≈ 2.95) dans les deux cas. L'insolubilité du glycérol ne semble donc pas poser de problème quant à la reproductibilité des polymérisations, des résultats homogènes étant obtenus. Par conséquent, les conditions de réaction (et notamment le solvant) ne seront pas modifiées.

Cependant, l'analyse par spectrométrie de masse par ionisation électrospray (en mode positif) met en évidence deux populations de PLA amorcés avec des alcools de masses différentes (Fig.10). Pour les deux polymères les profils sont identiques (pics espacés de 72 g/mol = 1 unité lactique) : la population qui semble majoritaire correspond à un amorçage glycérol ($M = 92$ g/mol) et la seconde population correspond à un amorçage glycérol-18 ($M = 74$ g/mol). Une partie du polyol est donc vraisemblablement déshydratée, avant l'amorçage ou une fois qu'un premier bras PLA est obtenu (Fig.13).

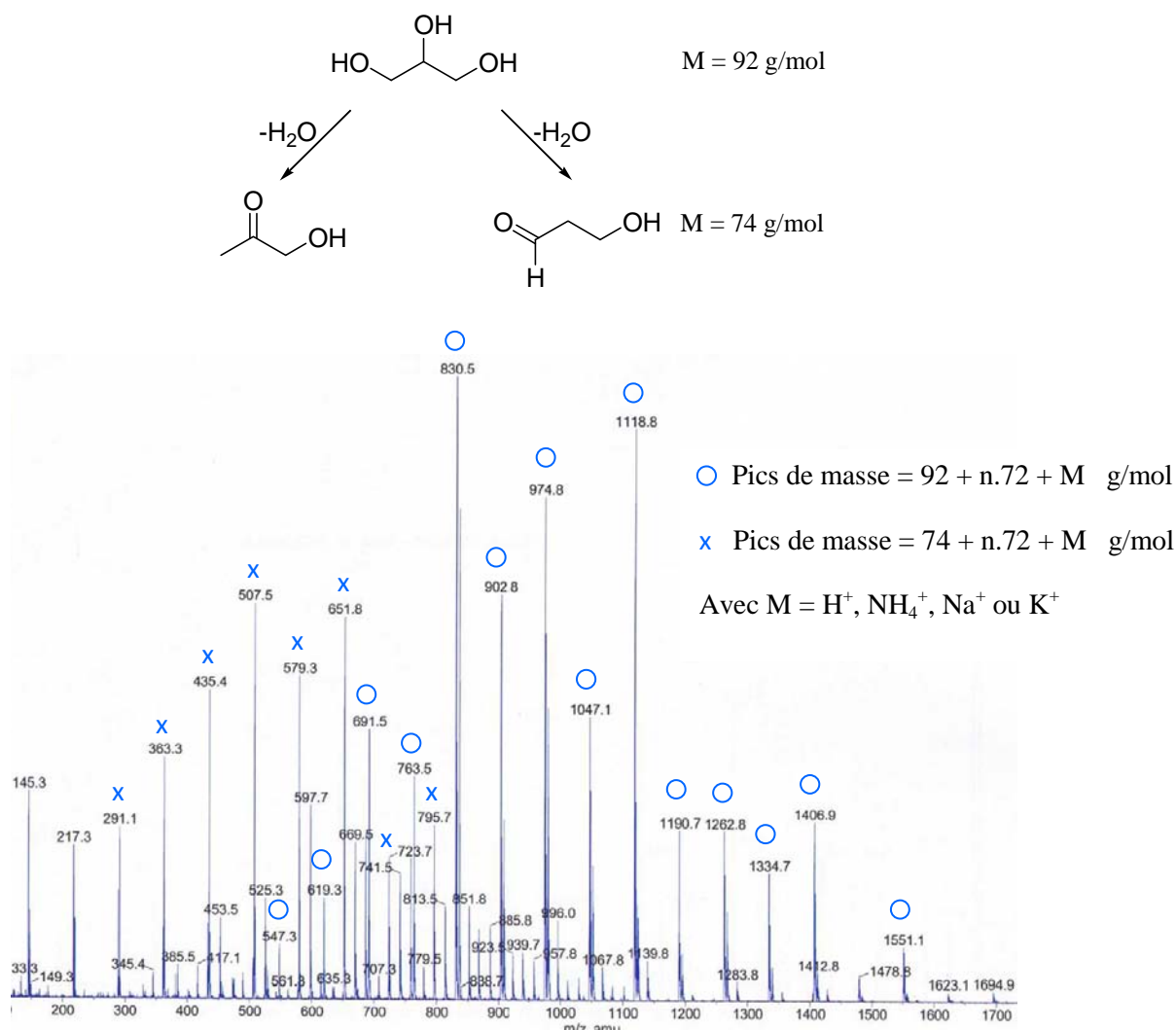


Figure 13 : Electrospray d'un polymère amorcé avec le glycérol et présentant deux types d'amorçage

Une fois le glycérol déshydraté, deux types de produits peuvent être obtenus selon l'alcool éliminé : l'amorceur contient une fonction aldéhyde ou cétone. Il n'a pas été possible de détecter de signaux caractéristiques de ce type d'amorçage par spectroscopie RMN ¹H ou ¹³C. Le glycérol agité dans le dichlorométhane et en présence d'acide trifluorométhane sulfonique dans les conditions de réaction (concentration, température) ne conduit pas à des produits de déshydratation. De plus, les tests de polymérisation avec l'hydroxyacétone (produit commercial) ne sont pas concluants. Le produit déshydraté étant seulement détecté par spectroscopie de masse (méthode non quantitative), le phénomène de déshydratation est vraisemblablement très minoritaire et il est probable qu'il se produise sur les produits comportant déjà un bras PLA. De plus l'intensité de la population détectée est peut être accentuée par rapport au PLA amorcé avec le glycérol.

Pour défavoriser les déshydratations, la quantité d'acide trifluorométhane sulfonique utilisée est divisée par deux. De même, comme le polymère paraît un peu trop visqueux pour les applications recherchées, la quantité de lactide par rapport au glycérol est diminuée à 4.5/1 (au lieu de 6/1). En outre, afin d'éliminer complètement le catalyseur en fin de polymérisation, un lavage supplémentaire avec l'Amberlyst A21 est effectué. Enfin, le polymère est séché 48h à 60°C (au lieu de 50°C) sous vide pour éliminer complètement les solvants. Un polymère complètement transparent, fluide et formulable est ainsi obtenu (Tableau 6).

M_n	M_w	I_p	% lactide	% COOH	Solvants résiduels	Analyses Élémentaires	T_g
1055	1152	1.09	0.6	5.9	non détectés	F = 25.5 ppm S = 15 ppm	3°C

Tableau 6: Propriétés d'un polymère amorcé au glycérol

Les analyses chimiques du polymère montrent un bon contrôle de la polymérisation : l'indice de polymolécularité est étroit et le degré de polymérisation calculé par RMN ^1H (= 4.8) est proche du DP théorique (= 4.5). Les solvants ont été totalement évaporés et le catalyseur a été complètement éliminé. Par analyse électrospray, une seule population correspondant à l'amorçage au glycérol est obtenue (pics de masse $92 + n.72 + M$, où M est un cation H^+ , NH_4^+ , Na^+ ou K^+). Il n'y a donc apparemment pas de déshydratation de l'amorceur (Fig.14). Le taux d'acide carboxylique (% COOH déterminé par dosage acido-basique) est cependant relativement élevé. Les conditions de séchage du glycérol sont probablement encore à améliorer pour réduire au maximum l'amorçage compétitif par l'eau.

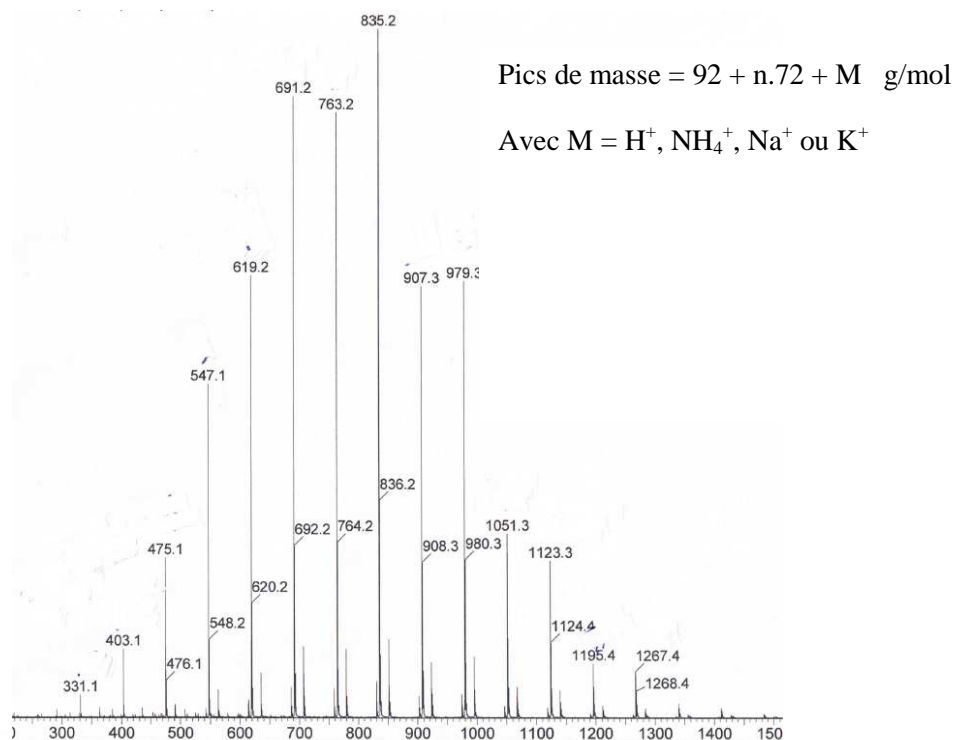


Figure 14 : Electrospray d'un polymère amorcé au glycérol

Pour vérifier le bon amorçage de tous les alcools (non équivalents car primaires et secondaires), le polymère est complètement analysé par spectroscopie RMN 1D et 2D. Le DMSO, plutôt que le $CDCl_3$ habituellement utilisé, est choisi comme solvant deutéré car les signaux obtenus présentent des déplacements chimiques plus distincts les uns des autres.

En RMN ^{13}C , seuls des signaux caractéristiques de carbonyles de type ester sont observés et aucun signal au dessus de 180 ppm n'est détecté, laissant penser qu'il n'y a effectivement pas de CO de type aldéhyde ou cétone et donc pas ou peu de produit de déshydratation.

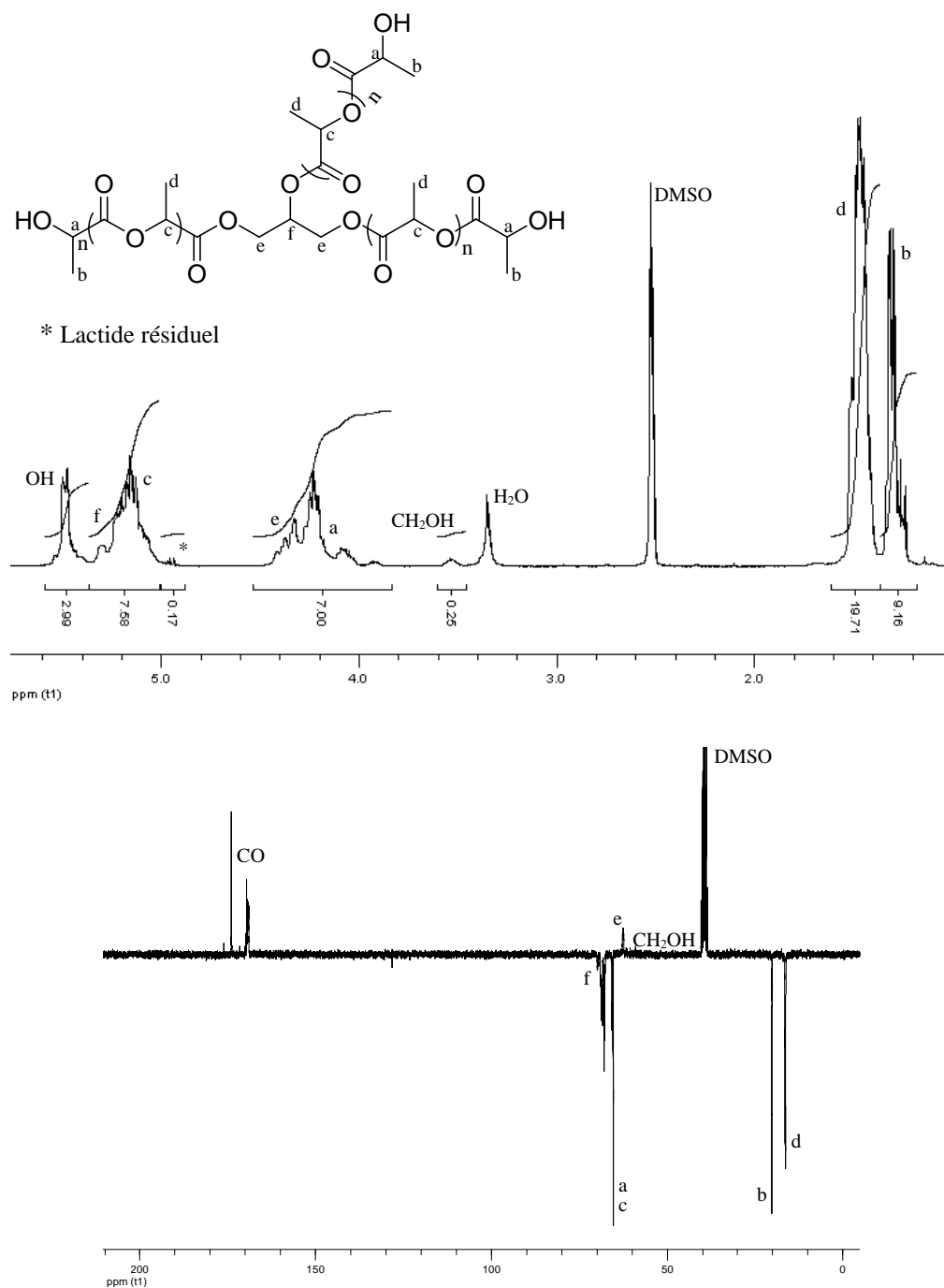


Figure 15 : Spectre RMN ^1H dans le DMSO-d_6 d'un oligomère amorcé avec le glycérol

Il semble donc qu'il y ait bien eu amorçage exclusif avec le glycérol, à la fois sur les OH primaires et secondaires (résonnant vers 3.5 ppm) puisque les signaux correspondants (e) et (f) sont déblindés vers 4.3 ppm et 5.3 ppm respectivement (Fig.15). Même s'il existe un écart d'1 ppm entre les déplacements chimiques, l'étude par RMN COSY permet de mettre en évidence la corrélation entre le CH et CH_2 amorcés et d'attribuer avec précision les signaux

observés en ^1H . D'après le spectre RMN HSQC du polymère, seuls quelques $\text{CH}_2\text{-OH}$ (primaires) dont le signal est identifié vers 3.5 ppm en ^1H (et 64 ppm en ^{13}C) ne sont pas amorcés. De plus, pour ce polymère, on peut dire que sur les 3 hydroxyles de la molécule 2.85 ont amorcé. L'amorçage est presque complet. Etant donné le faible excès de monomère par rapport à l'amorceur, ce résultat paraît tout à fait correct.

Lors de la manipulation au laboratoire, lorsque l'on se place entre 20°C et 50°C, la viscosité des polymères linéaires ne semble pas varier significativement. Au contraire, en augmentant légèrement la température des oligomères étoiles, un matériau beaucoup moins collant et plus fluide est obtenu. Il semble donc que les propriétés rhéologiques des oligomères étoiles soient beaucoup plus influencées par la température que celles des oligomères linéaires. De telles observations ont déjà été rapportées avec des *L*-PLA de hautes masses molaires.^[11]

Des études par rhéologie sont actuellement envisagées afin de comparer le comportement des oligomères PLA linéaires et étoiles.

En conclusion, il est possible de synthétiser des oligomères d'architecture complexe (structure étoile) de manière contrôlée. La synthèse, dont les conditions de réaction et de purification ont été optimisées pour une meilleure élimination du catalyseur et du solvant, permet d'obtenir un matériau dont les propriétés rhéologiques semblent différentes des oligomères linéaires précédemment décrits. Il serait intéressant de renforcer cette étude par des tests de formulation *in vitro* pour vérifier si un effet retard est toujours obtenu avec les structures étoiles. Des profils de libération différents de ceux obtenus avec les oligomères linéaires pourraient être attendus.

2.3 Synthèse de PLA étoiles à partir d'aminoalcools

Parmi les molécules décrites au paragraphe 2.1 et d'ores et déjà enregistrées comme excipients pharmaceutiques, certaines sont polyfonctionnelles et comportent à la fois des groupements amines et alcools (cf. diéthanolamine, trométhamine et méglumine, Fig.9). L'utilisation de l'acide trifluorométhane sulfonique comme catalyseur ne permettant pas d'amorcer un polymère avec une fonction NH_2 (protonation de l'amine), il n'est pas possible d'appliquer le protocole de synthèse établi pour les polymères linéaires.

Différentes stratégies, sans étape de protection, ont été envisagées afin de préparer des polymères à extrémité ester (amorçage OH) et amide (amorçage NHR avec $\text{R}=\text{H}$ ou alkyle). La première consiste à masquer la fonction amine par un groupement portant une fonction OH et modifiant peu la chaîne PLA : une unité simple polyester sera greffée sur le NH_2 . La deuxième stratégie envisage un changement de système catalytique.

Les nouvelles conditions de synthèse ont tout d'abord été mises au point sur des amines monofonctionnelles « simples » acceptées comme excipient pharmaceutique (comme l'éthanediamine) puis elles ont été ensuite appliquées aux aminoalcools décrits précédemment.

Tout d'abord, la fonction amine peut être masquée sous forme d'amide par une unité glycolique ou lactate portant une fonction OH qui peut alors jouer le rôle d'amorceur pour la polymérisation. Ces produits sont obtenus par réaction de transamidation entre l'amine et les hydroxyesters correspondants (Fig.16).

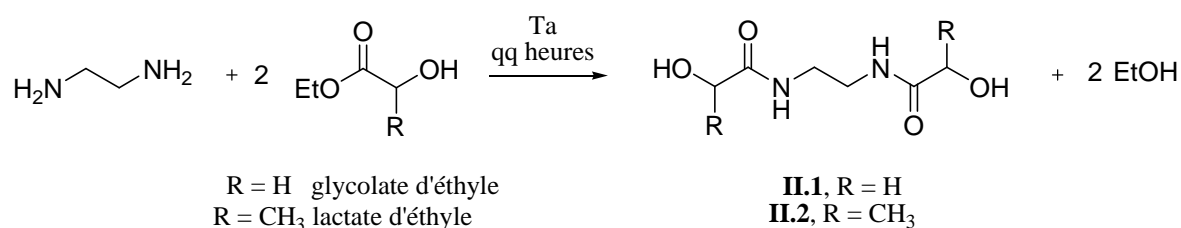


Figure 16 : Synthèse des amorceurs amines masquées par une unité acide glycolique (1) ou lactique (2)

L'amine de départ est consommée en quelques heures à température ambiante. Le diamide **II.1**, à unité glycolique, est purifiable par chromatographie sur gel de silice (éluant

dichlorométhane/méthanol 80/20), mais n'est isolé qu'avec un très faible rendement (10%), alors que le diamide **II.2** conduit à un mélange de produits difficilement séparables.

Les quelques tests de polymérisation effectués ne nous ont pas incités à améliorer les conditions de purification. En effet, l'amorceur **II.1** est complètement insoluble dans le solvant de réaction (dichlorométhane) et aucune polymérisation n'a été observée.

Une deuxième voie de synthèse du diamide **II.2** a alors été envisagée directement dans le milieu de polymérisation. Effectivement, l'amine est assez nucléophile pour attaquer le carbonyle du lactide, sans catalyseur, pour conduire proprement à un substrat amide portant deux unités lactiques (Fig.17).

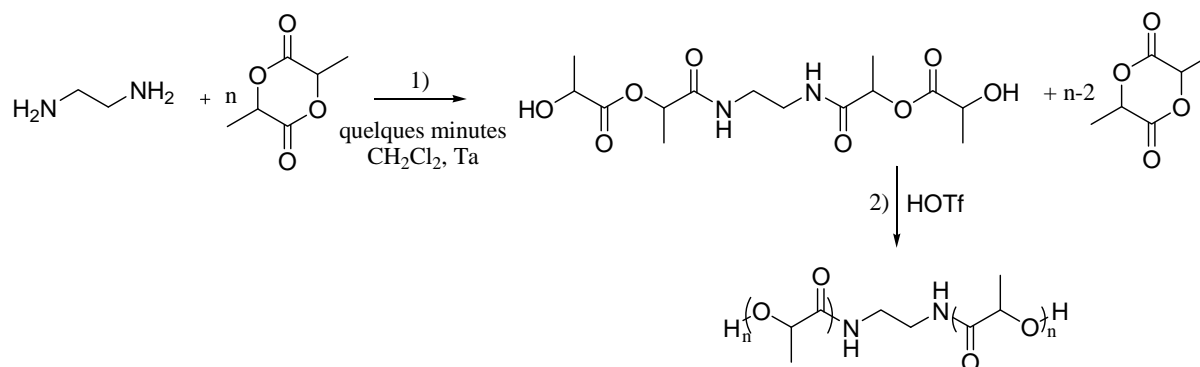


Figure 17 : Synthèse in situ de l'amorceur amide "end-capped" puis polymérisation

Après quelques minutes d'agitation à température ambiante, lorsque toute l'amine est consommée dans l'étape d'ouverture (contrôlée par spectroscopie RMN ^1H par disparition du signal du $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ vers 2.5 ppm et apparition d'un signal à 3.4 ppm), l'acide trifluorométhane sulfonique est ajouté au mélange. Rapidement, il y a précipitation dans le milieu réactionnel, défavorisant ainsi la polymérisation. Comme deux fonctions amides sont présentes dans la molécule, la solubilité du substrat est diminuée. Le catalyseur peut de plus être piégé par les fonctions amides présentes. Quelques tests effectués avec la diéthanolamine (conduisant à un seul amide), permettent d'obtenir des oligomères PLA mais les résultats ne sont pas reproductibles. Par conséquent, même si la polymérisation semble possible en présence d'acide trifluorométhane sulfonique et d'un amide, ce système catalytique n'est peut

être pas le plus approprié. Un catalyseur basique permettrait peut être de favoriser la polymérisation.

Un nouveau système catalytique simple est choisi : la DBU (DiazaBicycloUndécène) a déjà été décrite pour la catalyse basique de polymérisation par ouverture de cycle du lactide, en présence d'un alcool amorceur (Fig.18).^[51] Cette amine tertiaire présente l'avantage de pouvoir être facilement éliminée en fin de réaction par traitement avec une résine acide (type Amberlyst A15).

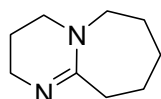


Figure 18 : Structure de la DBU

Comme il s'agit d'un système catalytique différent de celui habituellement utilisé, un amorceur simple (la dodécylamine) est choisi pour mettre au point les conditions de polymérisation. Cela nous permettra également de jauger les éventuelles différences de propriétés entre des polymères à extrémité ester ou amide linéaire (Fig.19).

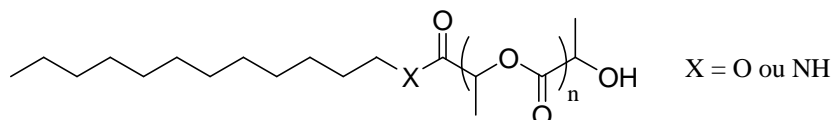
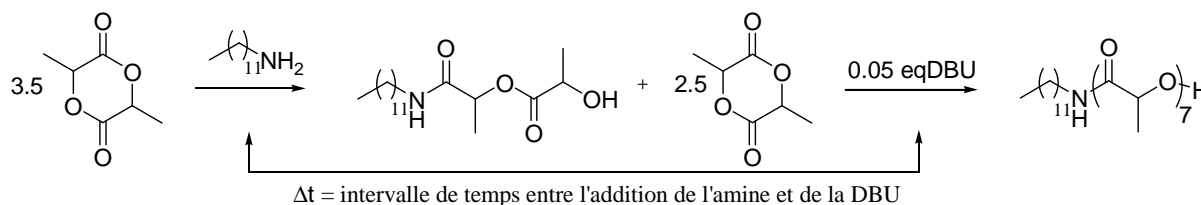


Figure 19 : Polymères linéaires à extrémités ester ou amide obtenus par amorçage du C₁₂OH ou C₁₂NH₂

Des conditions de réaction similaires à celles décrites au chapitre I sont utilisées : le *D,L* lactide est utilisé à une concentration de 1 mol/L dans le dichlorométhane, à 26°C. Les tests de polymérisation sont effectués par introduction de l'amine puis de la DBU dans le milieu réactionnel. Il y a bien polymérisation du lactide mais 50% de l'amine de départ n'est pas incorporé et le polymère obtenu est beaucoup trop long ($DP_{RMN} = 6.8$ au lieu de 3.5) (Tableau 7, entrée 1). Il semble donc y avoir en premier lieu ouverture partielle d'un lactide par l'amine pour libérer un hydroxyle. Le OH obtenu étant plus acide que le NH₂ restant, il y a alors activation de l'alcool par déprotonation sous l'action de la DBU et polymérisation par cette extrémité. L'amine de départ non incorporée n'est plus modifiée.

Pour chaque expérience, dès la fin de la polymérisation, la DBU, très active, est neutralisée par ajout d'acide benzoïque ou d'Amberlyst 15 dans le milieu réactionnel.



	Amorçage	Δt (min)	Neutralisation après	Conversion	% Amine non incorporée	DP_{RMN}
1	C ₆ NH ₂	1	10 min	> 99%	50%	6.8
2	C ₆ NH ₂	10	5 min	> 99%	13%	3.9
3	C ₁₂ NH ₂	20	3 min	> 99%	0%	3.4

Tableau 7 : Polymérisation anionique du D,L-lactide avec un amorceur amine

Lorsqu'un intervalle de temps suffisant (environ 20 minutes, Tableau 7, entrée 3) est laissé entre l'addition de l'amorceur et celle de la DBU dans le milieu réactionnel, l'amine est complètement incorporée et la longueur du polymère correspond au ratio initial monomère/amorceur. L'adduit amine/lactide est donc en premier lieu complètement formé (plus de signal du CH₂NH₂ vers 2.8 ppm et apparition d'un multiplet vers 3.3 ppm) et l'ajout de DBU catalyse ensuite la polymérisation par ROP du monomère restant. De plus, pour un signal CH₃ de l'extrémité alkyle, intégrant pour 3 protons, un quadruplet correspondant au méthine de l'extrémité polyester et comptant pour 1H est obtenu, confirmant l'incorporation totale de l'amorceur. En outre, ces résultats couplés à l'observation d'un signal large NH vers 6.20 ppm (zone des amides) et intégrant pour 1 montrent la croissance d'une seule chaîne PLA sur l'azote. La DBU ne déprotonne pas l'amide contrairement à ce qui est observé lorsque les carbènes sont utilisés comme catalyseur de la ROP, conduisant à des amides avec deux bras PLA.^[32] L'incorporation exclusive de l'amine est également confirmée par spectrométrie de masse (ionisation électrospray en mode positif).

Un oligomère linéaire est ensuite préparé à plus grande échelle (élimination du catalyseur par traitement avec une résine acide, Amberlyst A15) puis séché pendant 48 heures sous vide à

50°C. Le polymère linéaire obtenu présente une T_g de -24°C mais n'est pas du tout fluide. Lorsqu'il est comparé à un oligomère amorcé avec le dodécanol (extrémité ester) de même masse, les propriétés thermiques semblent similaires mais la viscosité est complètement modifiée ($T_g = -31^\circ\text{C}$). Ces différences sont vraisemblablement dues à la présence du NH de l'amide qui peut créer des interactions par liaisons hydrogène entre les chaînes, diminuant ainsi leur mouvement (Fig.20). Il pourrait être intéressant de s'affranchir de ces interactions en utilisant la N-méthyl dodécylamine (C_{12}NHMe) comme amorceur.

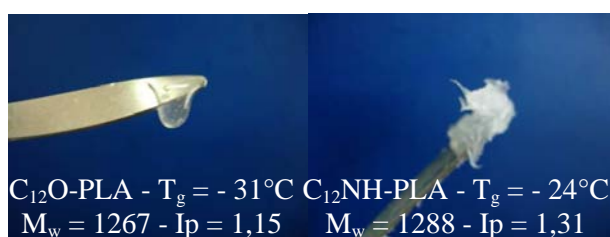


Figure 20 : Comparaison des polymères linéaires $\text{C}_{12}\text{O-PLA}$ et $\text{C}_{12}\text{NH-PLA}$

Le même protocole a ensuite été appliqué à la synthèse d'oligomères étoiles à partir d'amorceurs multifonctionnels. Par exemple, lorsque la diéthanoline est mise en présence de lactide, l'amine ouvre quantitativement un monomère et la polymérisation s'effectue ensuite simultanément sur les trois OH (Fig.21). Par spectroscopie RMN ^1H , tous les signaux correspondants à l'amorceur ont disparus, laissant supposer sa complète incorporation : les signaux des $\text{CH}_2\text{-N}$ et $\text{CH}_2\text{-O}$ sont respectivement déblindés de 2.08 vers 2.87 ppm et de 3.01 vers 4.34 ppm. Le polymère obtenu semble de plus bien défini (indice de polymolécularité ~ 1.2).

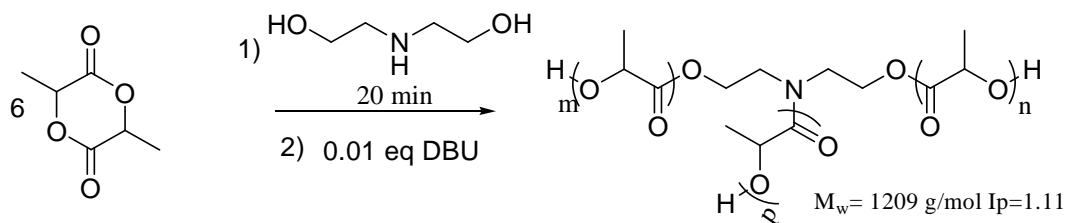


Figure 21 : Synthèse d'un PLA étoile à partir de la diéthanoline par formation de l'adduit puis polymérisation

Le protocole établi avec la dodécylamine semble donc transposable aux aminoalcools. Il serait cependant intéressant de caractériser plus précisément ce type de structure. En outre, la préparation d'un polymère à partir du *L*-lactide permettrait de vérifier qu'il n'y a pas d'épimérisation en présence de la DBU.

En conclusion, une nouvelle méthode de synthèse originale a été mise au point pour l'obtention de nouvelles structures étoilées. En tirant profit de la différence de réactivité vis-à-vis du lactide des groupements amines (primaires et secondaires) et alcools en présence ou non d'un catalyseur basique, des PLA à extrémité ester et/ou amide peuvent être obtenus de manière contrôlée. Leurs propriétés rhéologiques mais aussi leur potentiel en tant qu'excipients pharmaceutiques méritent d'être évalués.

3. Vers la synthèse de dendrimères à unités lactide

3.1 Activité de l'acide méthanesulfonique vis-à-vis du lactide

Les acides sulfoniques, et notamment l'acide trifluorométhane sulfonique (acidité de Hammett H_o de -14 dans le dichlorométhane), sont de bons catalyseurs pour la ROP acide de lactones en présence d'un amorceur protique. Ils conduisent à des polymères de masse contrôlée et d'indice de polymolécularité faible en solution à température ambiante. Il a été montré précédemment dans l'équipe que l'acide méthanesulfonique (AMS), dont $H_o = -1$ dans le dichlorométhane, est aussi actif que l'acide trifluorométhane sulfonique (HOTf) pour la polymérisation de l' ϵ -caprolactone malgré sa plus faible acidité.^[52] Cependant, dans les mêmes conditions de réaction, l'AMS n'est pas du tout actif pour la ROP du lactide. En effet, il y a amorçage par l'alcool primaire à température ambiante mais il faut chauffer pour qu'il y ait propagation et formation d'un PLA. L'acide trifluorométhane sulfonique et l'acide méthane sulfonique ne se comportent donc pas du tout de la même manière vis à vis de l' ϵ -caprolactone et du lactide. Dans le premier cas, la propagation s'effectue par un alcool primaire et les deux acides catalysent la réaction de la même manière. Dans le cas du lactide, l'amorçage s'effectue par un alcool primaire alors que la propagation se fait par un alcool secondaire portant un groupement ester en α (désactivant). En conclusion, l'acide trifluorométhane sulfonique semble catalyser l'ouverture de cycle par un alcool désactivé contrairement à l'acide méthane sulfonique.

Ces différences d'activité soulèvent des questions quant au mode d'action de l'AMS. Puisque l'activité des deux acides vis-à-vis de l' ϵ -caprolactone n'est pas liée à leur acidité, la simple activation du monomère par protonation paraît peu probable. Un mode d'action faisant intervenir des interactions par liaisons hydrogène faibles pourrait être proposé et est actuellement à l'étude dans l'équipe de manière théorique et expérimentale (Fig.22).

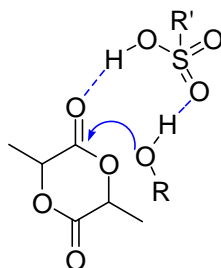


Figure 22 : Mode d'action possible pour les acides sulfoniques

Dans le modèle envisagé, le proton de l'acide sulfonique active par interaction faible le carbonyle du monomère, le rendant ainsi plus électrophile, alors que l'oxygène augmente la nucléophilie de l'alcool par liaison hydrogène faible. Il s'agit donc d'un mécanisme de type bifonctionnel à plusieurs centres, qui peut être comparé à celui décrit en catalyse organique avec les acides phosphoriques.^[53] Le rôle de relais de l'acide sulfonique pour le transfert du proton a de plus été montré possible par calcul théorique (DFT) dans le cas de substitutions nucléophiles aromatiques acido-catalysées.^[54] Ce mode d'action doux est suffisant pour catalyser la polymérisation de l' ϵ -caprolactone à température ambiante mais pose problème pour la ROP du lactide.

En résumé, lorsque l'AMS est utilisé comme catalyseur il est possible d'ouvrir un monomère lactide par un alcool primaire mais l'adduit formé n'est pas capable de poursuivre la réaction de polymérisation. Il apparaît donc possible de différencier l'alcool primaire de l'amorceur du secondaire formé pour n'incorporer qu'un lactide, même si le monomère est en excès. Habituellement, pour pouvoir former un tel adduit, il faut utiliser au moins 10 équivalents d'alcool et un équivalent de DMAP.^[46,47]

Nous nous sommes donc demandés si on pouvait tirer profit de cette particularité de l'AMS pour réaliser la synthèse de dendrimères « purs » à unités lactiques, et ce sans étape intermédiaire de condensation ou protection. L'ouverture de cycle devrait en effet permettre d'introduire le motif lactide et de libérer simultanément l'hydroxyle nécessaire à l'incorporation du motif divergent.

Dans un premier temps, les conditions de synthèse de l'adduit monomère/alcool primaire ont été ajustées (solvant, température, quantité de catalyseur...). Dans le dichlorométhane, à 0°C, en 24 heures, l'adduit pentanol/*L*-lactide est complètement et sélectivement formé (Fig.23). Il

est nécessaire de réaliser l'ouverture du monomère à froid afin d'éviter les traces de polymérisation.

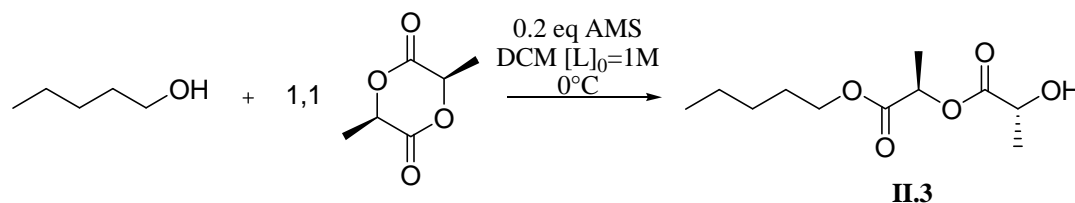


Figure 23 : Synthèse de l'adduit *L*-lactide/pentanol en présence d'AMS : pas de polymérisation

La formation de l'adduit **II.3** est suivie par spectroscopie RMN ^1H ; aucune trace de polymérisation n'est détectée. L'AMS peut être neutralisé en fin de réaction par l'ajout de quelques gouttes de DIEA ou de la résine Amberlyst 21 (comme pour HOTf).

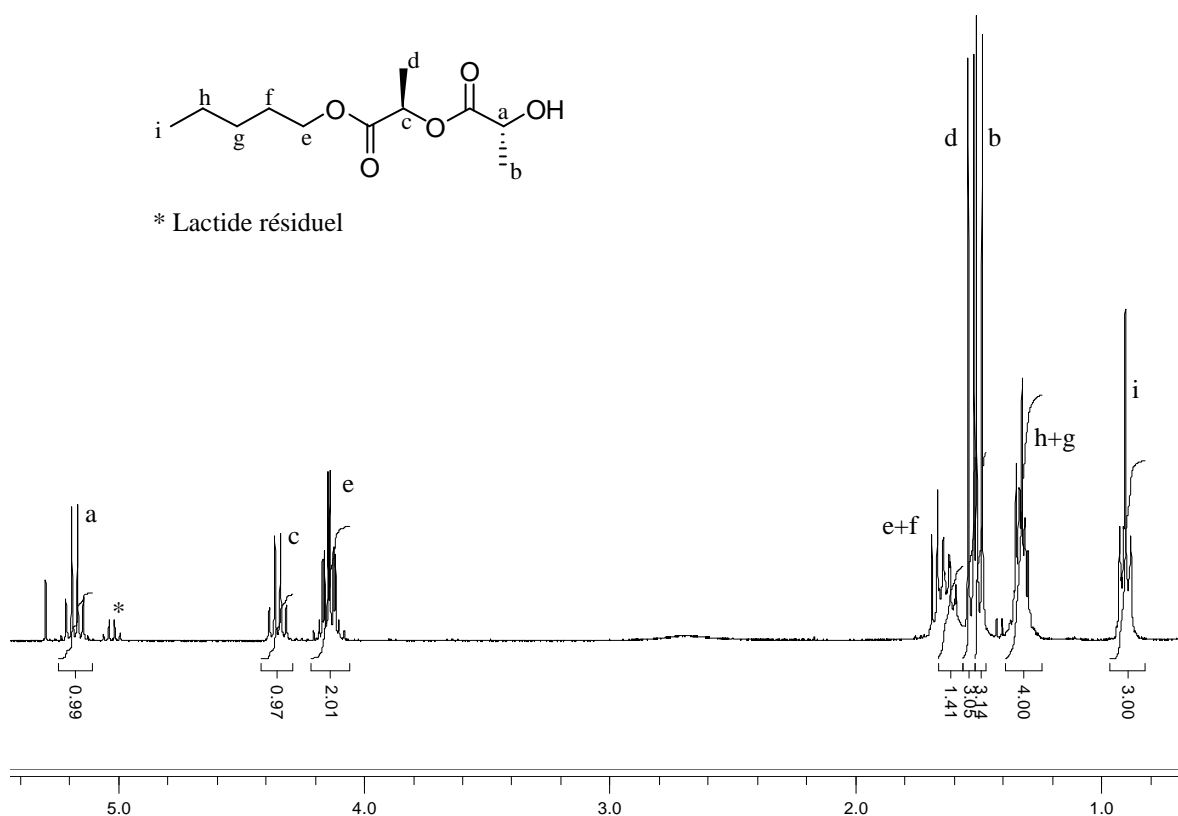


Figure 24 : Spectre RMN ^1H de l'adduit **II.3**

Le triplet du pentanol vers 3.5 ppm disparaît alors qu'un signal plus déblindé, correspondant au CH₂O ester (e), est observé vers 4.15 ppm (Fig.24). Le pentanol réagit donc bien avec le lactide. De plus, pour un signal du CH₃ (i) intégrant pour 3H, deux quadruplets intégrant chacun pour 1H sont observés à 4.35 ppm et 5.20 ppm, correspondant bien à l'incorporation de seulement deux unités lactiques, donc d'un lactide. Il n'y a pas de polymérisation ou de transestérification.

Les conditions mises au point permettent de conclure qu'il est possible avec l'AMS d'ouvrir sélectivement un monomère lactide par un alcool primaire pour obtenir un adduit portant un alcool secondaire non réactif. Nous avons voulu tirer profit de cette sélectivité pour construire des dendrimères contenant des parties unités lactiques définies.

3.2 Stratégie de synthèse

La différence de réactivité observée entre alcools primaires et secondaires désactivés en présence d'AMS et vis-à-vis du lactide permet d'envisager deux stratégies de synthèse de dendrimères à unités lactiques :

- A partir d'un alcool primaire de génération G_n (Fig.25), il est possible d'incorporer deux unités lactiques pour obtenir un alcool secondaire non réactif (produit de génération G'_n). Ce dernier peut ensuite être couplé avec un motif divergent qui une fois déprotégé permet de générer deux alcools primaires réactifs correspondants à la génération G_{n+1}. De cette manière, un dendrimère avec des « branches » lactide peut être obtenu de manière relativement rapide.
- Dans la deuxième approche, l'enchaînement des réactions est le même mais la synthèse du dendrimère débute par le couplage avec le motif divergent.

Par la suite, ces deux schémas de synthèse seront étudiés en parallèle.

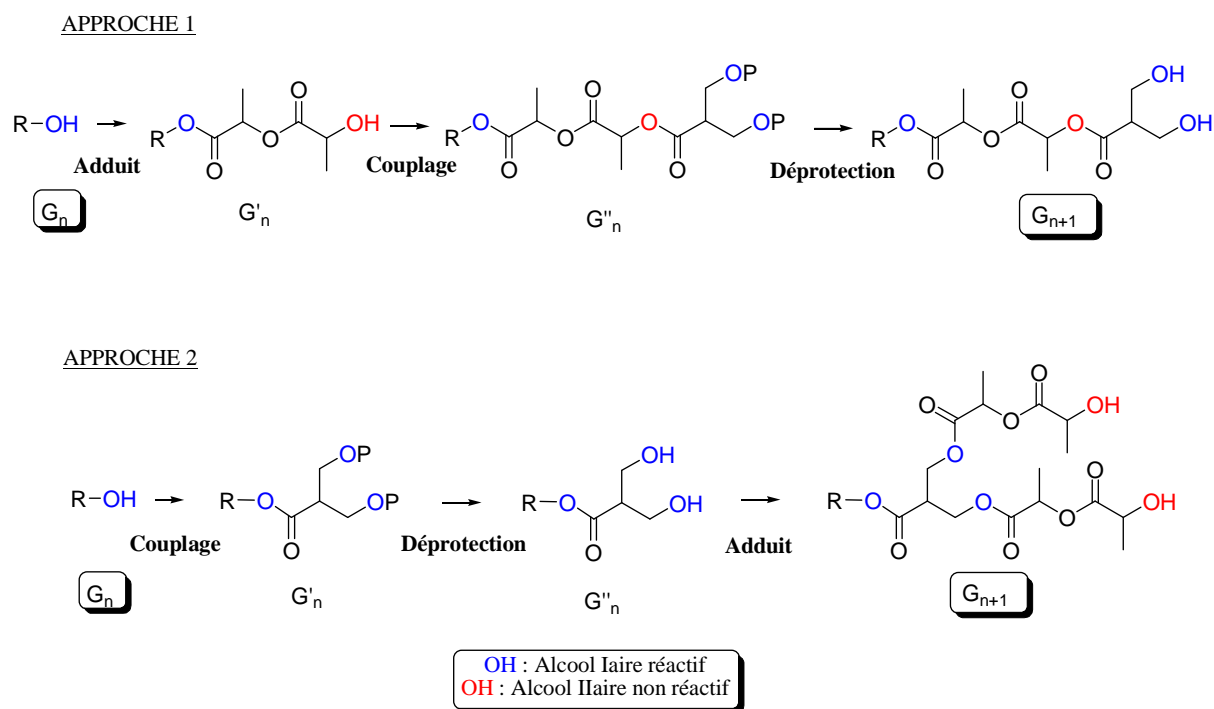


Figure 25 : Stratégie de synthèse à unité lactide

Le motif divergent choisi par la suite est l'acide 2,2'-bis(hydroxyméthyl) propionique, ou bisMPA, qui comporte une fonction acide carboxylique pour le couplage avec l'alcool du motif G'_n , puis deux alcools primaires pour former l'adduit avec le lactide (Fig.26). La présence du groupement méthyle en alpha du méthoxy permet aussi de s'affranchir d'éventuelles déshydratations.

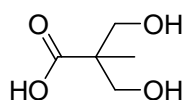


Figure 26 : Motif divergent choisi

Pour effectuer le couplage avec l'acide carboxylique, il est tout d'abord nécessaire de protéger le diol. Pour cela, différents groupements protecteurs sont possibles. Une première approche est de protéger indépendamment chaque alcool (par un groupement silylé, benzyle ou carbonate linéaire). La deuxième approche envisageable permet de protéger simultanément les deux alcools sous forme d'un carbonate cyclique ou d'un acétal. Cette dernière possibilité sera préférée par la suite car la synthèse du motif protégé est simple et la déprotection du diol

est d'ores et déjà décrite par hydrogénolyse, dans des conditions douces. Ce motif est de plus largement utilisé dans la littérature pour la synthèse de dendrimères polyester.

Le bisMPA protégé **II.4** est obtenu par modification des procédures déjà rapportées dans la littérature.^[55, 56] L'AMS est utilisé à la place de l'APTS (acide *p*-toluène sulfonique), permettant ainsi d'accélérer la réaction (3h au lieu de plusieurs jours). La protection sous forme d'acétal se fait en présence de benzaldéhyde et d'une quantité catalytique d'AMS (Fig.27). Le produit est isolé sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 75%. Il est à noter qu'aucune déshydratation n'est possible avec ce motif, ce qui est intéressant puisque par la suite on travaillera en milieu acide.

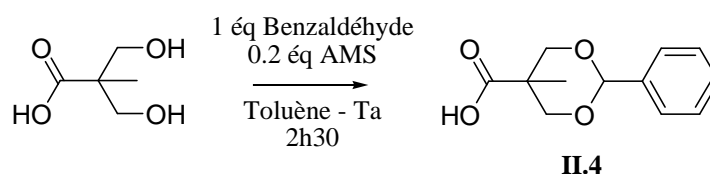


Figure 27 : Synthèse du bisMPA protégé

Le bisMPA protégé **II.4** a ensuite été couplé avec plusieurs alcools (Fig.28). Différentes conditions de synthèses ont tout d'abord été testées avec un alcool primaire comme réactif. Le chlorure d'acide peut être facilement préparé à partir de **II.4** mais dans l'étape de couplage avec l'alcool (Voie A), aucun produit n'a été formé. L'acide carboxylique a donc été activé par d'autres agents comme le couple TPP (triphényle phosphine) / DIAD (diisopropyl azodicarboxylate) (Voie C)^[56] ou le DCC (DiCyclohexylCarbodiimide) (Voie B). Seule la réaction avec le DCC en présence du sel de DPTS (DMAP + APTS, acide *p*-toluène sulfonique)^[57] dans le dichlorométhane permet d'obtenir le produit **II.5** de manière quantitative en une nuit de réaction.

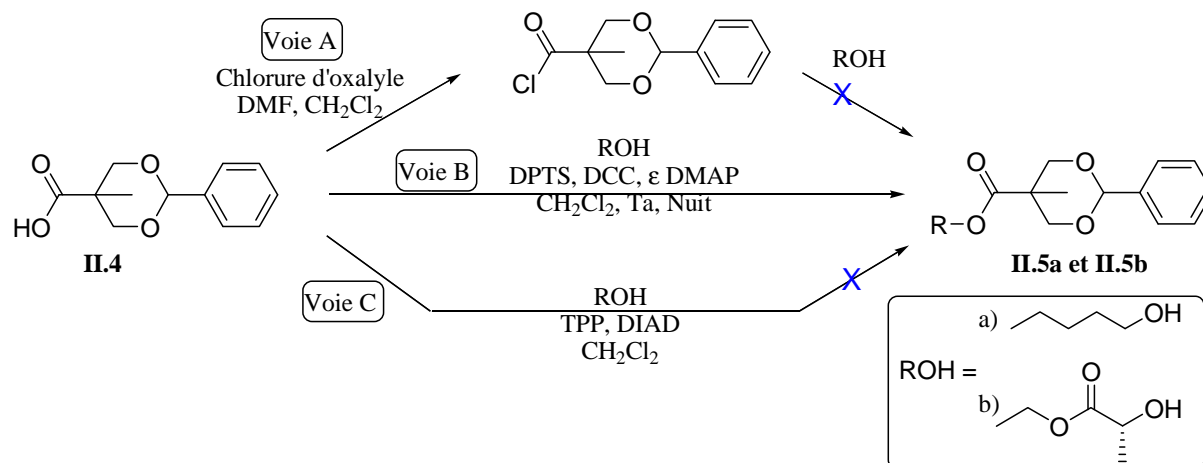


Figure 28 : Schéma de synthèse pour la mise au point des conditions de couplage

La réaction de couplage est quantitative que l'alcool utilisé soit le pentanol (OH primaire) ou le lactate d'éthyle (OH secondaire mime du lactide ouvert). Dans les deux cas, par spectroscopie RMN ¹H, les signaux du CH₂-OH (vers 3.6 ppm) ou CH-OH (vers 4.2 ppm) disparaissent pour conduire à des signaux plus déblindés (respectivement vers 4.2 ppm et 5.2 ppm) typiques d'un ester. Le produit de couplage est ensuite obtenu par filtration de la dicyclohexyle urée puis lavage acide de la solution.

Afin de débiter la synthèse selon l'approche 2, le 1,4-butanediol est couplé au bisMPA protégé **II.4** (Fig.29). L'utilisation de cet alcool dès le départ nous permet de débiter la synthèse à partir de deux OH, pour ainsi faire croître le nombre d'alcools à la périphérie du dendrimère plus rapidement. Les conditions mises au point précédemment avec le DCC sont répétées et le produit **II.6** est obtenu quantitativement après une nuit de réaction. L'hydrogénolyse est ensuite testée dans des conditions douces (Pd/C 10%, Ta, Patm) mais aucun produit déprotégé n'est obtenu. Malgré des modifications de solvant, de catalyseur, de température ou de pression, le substrat **II.6** n'a jamais été déprotégé. Il a été vérifié en parallèle que la dicyclohexyle urée formée pendant l'étape de couplage (et difficile à éliminer totalement) n'empoisonnait pas le catalyseur utilisé. Il semble réellement que ce substrat ne puisse pas être déprotégé. L'étape de couplage a également été réalisée avec le pentaérythritol comme alcool de départ. Le produit **II.7** se déprotège ensuite facilement dans un mélange dichlorométhane/méthanol 50/50, avec du Pd/C 10% sous H₂ à pression atmosphérique et température ambiante. Cependant, le substrat **II.8** obtenu comporte huit fonctions hydroxyles et est insoluble dans le dichlorométhane. L'étape d'ouverture du lactide ne peut donc pas être

envisagée. En conclusion, cette approche apparaît difficile à suivre et l'ouverture du lactide est envisagée dès le départ de la synthèse.

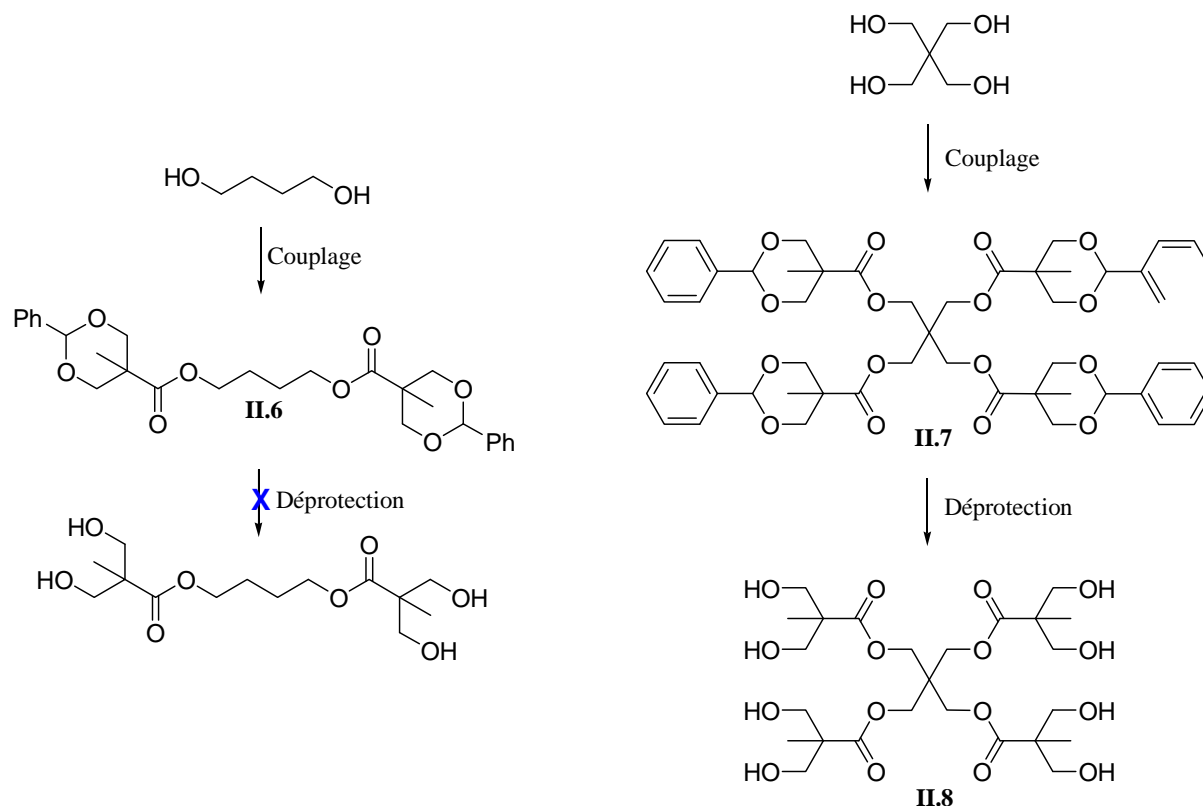


Figure 29 : Synthèse de la première génération du dendrimère, par l'approche 2, à partir du 1,4-butanediol ou du pentaérythritol.

Dans cette deuxième stratégie de synthèse, l'adduit alcool/monomère est effectué en premier pour libérer l'alcool secondaire désactivé qui est ensuite couplé avec le bisMMPA protégé **II.4**. Le 1,4-butanediol est de nouveau choisi pour être au cœur de la molécule (le pentaérythritol ne peut pas être employé car il est insoluble dans le dichlorométhane, solvant de réaction).

Afin de limiter les étapes de purification (pouvant être plus ou moins différentes selon les générations), l'étape de couplage est effectuée *in situ* après l'étape d'ouverture du monomère. Pour obtenir un produit propre, il est nécessaire de neutraliser l'AMS, utilisé pour la formation de l'adduit alcool primaire/lactide, par ajout d'une quantité équivalente de DMAP (il y a alors formation du sel DMAP/AMS). Le produit est purifié après les deux étapes par filtration de l'urée formée et lavage acide pour conduire au composé propre avec un rendement quantitatif (Fig.30). Sur le spectre RMN ^1H , pour un signal $\text{CH}_2\text{-O}$ du butanediol intégrant pour 4 protons, deux multiplets caractéristiques des CH PLA et intégrant chacun

pour 2H vers 5.13 et 5.23 ppm sont observés. Dans la même zone, vers 5.45 ppm, la détection d'un signal singulet intégrant pour 2H montre le couplage quantitatif avec le motif protégé.

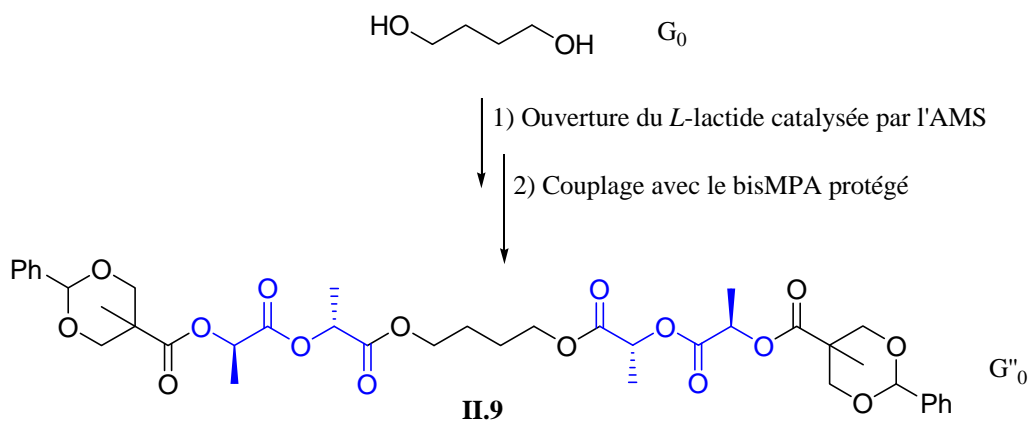


Figure 30 : Synthèse in situ, à partir du butanediol, de l'adduit avec le lactide puis du couplage avec **II.4**

Par conséquent, il est possible de passer de G_0 à G''_0 en deux étapes de synthèse successives sans purification intermédiaire. L'étape de déprotection se fait ensuite en quelques heures par hydrogénolyse dans un mélange dichlorométhane/méthanol en présence de Pd/C et sous hydrogène à pression atmosphérique. Après filtration sur célite, les diols déprotégés sont isolés avec de bons rendements.

Le composé **II.9** conduit donc par hydrogénolyse au diol **II.10** : par spectroscopie RMN ^1H , le singulet correspondant au CH de la protection (vers 5.45 ppm) ainsi que les signaux des CH aromatiques (entre 7.3 et 7.5 ppm) ont disparu. De nouveaux signaux complexes sont observés à 3.90 et 3.70 ppm (zone des $\text{CH}_2\text{-OH}$), intégrant chacun pour 4H, alors que le reste du spectre est inchangé, ce qui permet de conclure à l'obtention du diol déprotégé. Une première génération, de G_0 à G_1 , est ainsi formée par une séquence adduit/couplage/déprotection (Fig.31).

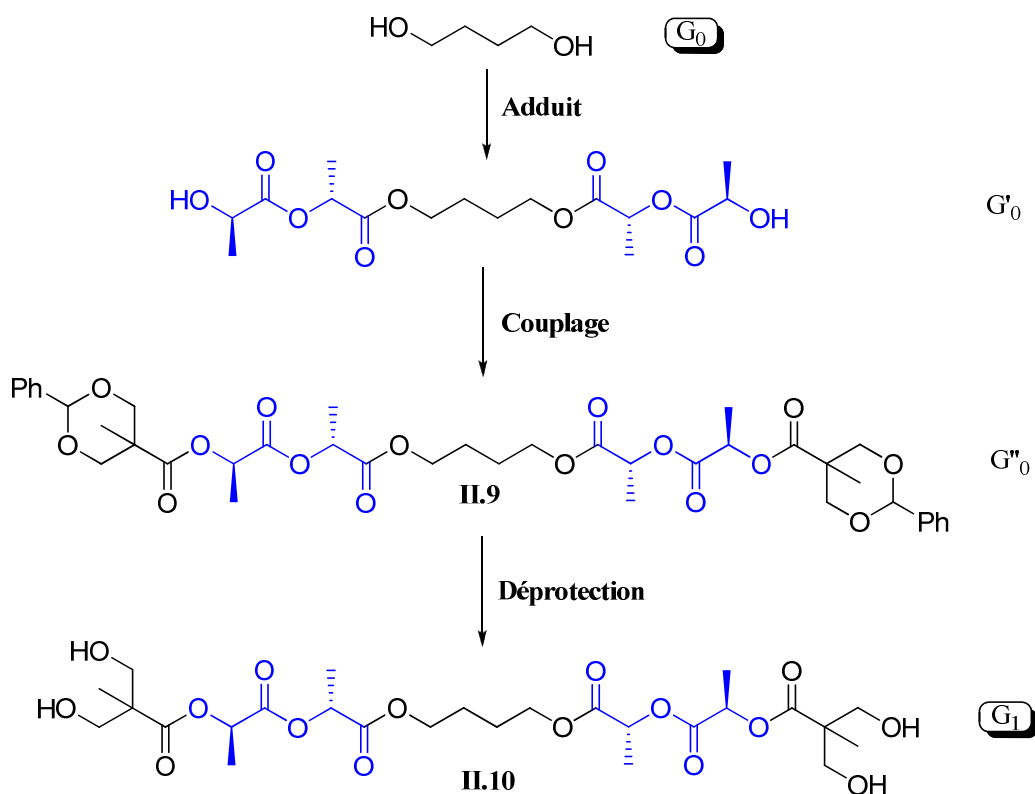
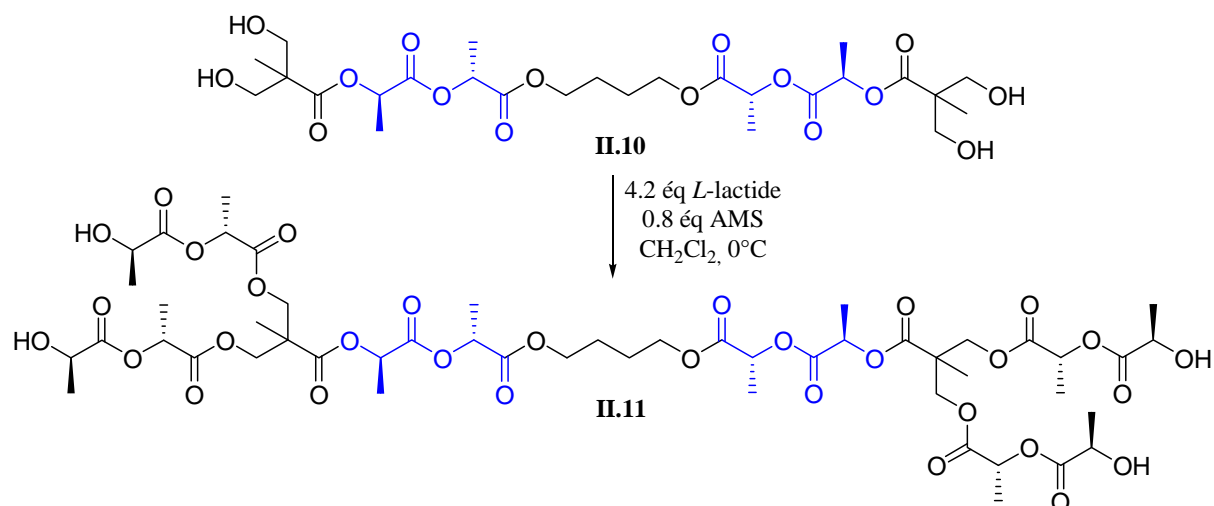


Figure 31 : Synthèse de la première génération du dendrimère par l'approche 1

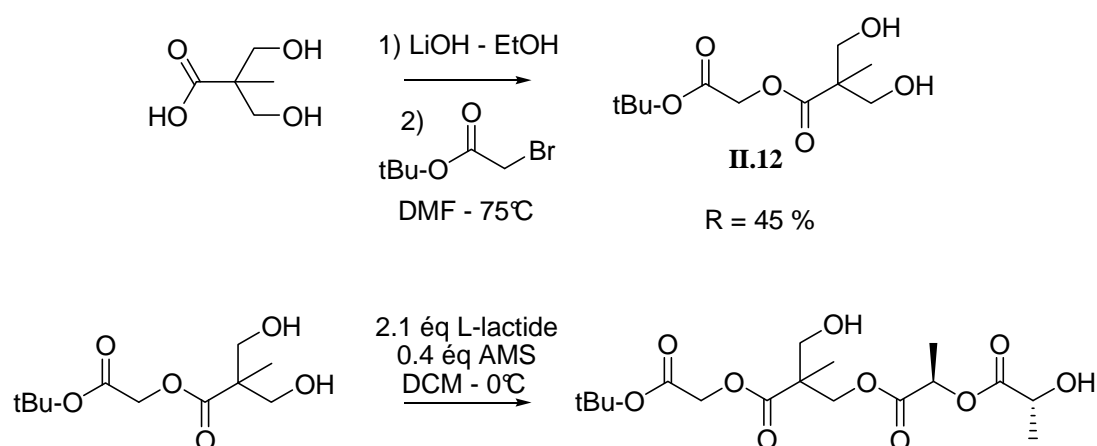
En conclusion, en trois étapes de synthèse, dont une seule de déprotection, et deux purifications rapides (filtration/lavage acide et filtration), il est possible de construire une génération du dendrimère dans laquelle deux unités « lactide » ont été incorporées et le nombre de OH primaire a été doublé. La synthèse de la structure dendritique comportant les unités lactiques peut donc être maintenant envisagée.

3.3 Etude de l'adduit avec un diol 1,3 - Perspectives

Pour construire la seconde génération du dendrimère, l'ouverture de 4.2 équivalents de *L*-lactide est effectuée à froid à partir du diol **II.10** précédent en présence de 0.2 équivalent d'AMS par alcool (Fig.32).

Figure 32 : Adduit du diol **II.10** et du *L*-lactide en présence d'AMS

Après 24h de réaction, temps habituel nécessaire pour obtenir quantitativement l'adduit d'ouverture du *L*-lactide avec le pentanol, il reste encore beaucoup de monomère dans le milieu réactionnel (environ 50%) et tout le diol de départ **II.10** n'a pas réagi. Il semble donc que les conditions mises au point avec les monoalcools ne soient pas directement transposables aux diols. L'étude par spectroscopie RMN ¹H du composé **II.11** étant rendue difficile par la superposition des signaux des unités lactiques de **II.10** et **II.11**, entre 4 et 5 ppm, un diol modèle, dont le spectre RMN ¹H est très simple, est préparé à partir du bisMPA.

Figure 33 : Synthèse du diol modèle **II.12** et utilisation comme amorceur

Le diol **II.12** est isolé après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 45% (Fig.33). Quelles que soient les conditions de réaction utilisées (solvant, concentration...) pour les tests d'ouverture avec deux équivalents de *L*-lactide, il reste toujours après 24h de réaction plus de 50% du diester de départ, d'après le spectre RMN ^1H . De plus, pour un signal singulet du groupement tertio-butyle intégrant pour 9 protons, un quadruplet correspondant au CH-OH vers 5.17 ppm comptant pour 1H (au lieu de 2) est formé et seuls 50% des signaux des CH₂OH de **II.12** disparaissent. Lorsque le milieu réactionnel est laissé à température ambiante, l'intégration du signal du CH « polymère » devient supérieure à 1 alors que l'intégration du signal du CH₂OH ne varie pas (toujours de 2) : des traces de polymérisation sont donc observées sans que le CH₂-OH restant ne réagisse avec le monomère en excès ou la chaîne polyester. Par conséquent, l'alcool primaire est désactivé soit par interaction faible type hydrogène avec la chaîne polyester à proximité, soit par encombrement stérique. Pour confirmer cette hypothèse, un diol dont les OH sont plus espacés (**II.13**) est préparé à partir de modes opératoires de la littérature.^[57, 58]

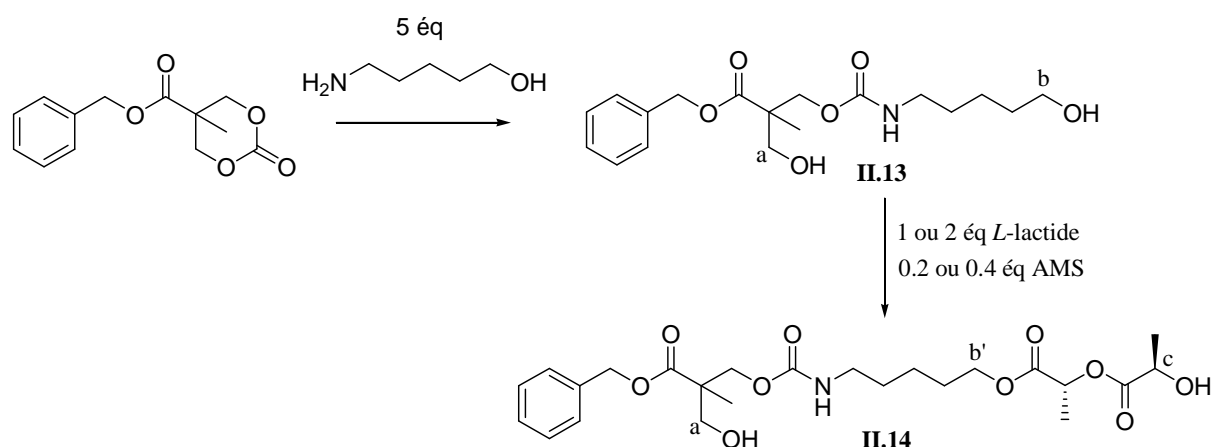


Figure 34 : Adduit entre un diol espacé et le *L*-lactide en présence d'AMS

Le carbonate de départ a été préparé dans l'équipe^[59]: l'acide carboxylique est tout d'abord masqué par réaction avec le bromure de benzyle puis le diol est protégé sous forme d'un carbonate par réaction avec le triphosgène.

Le carbonate est ensuite sélectivement ouvert par l'amine du 5-aminopentan-1-ol pour conduire après lavage acide au produit **II.13** avec un rendement quantitatif (Fig.34). Des tests d'ouverture du *L*-lactide par le diol dissymétrique sont ensuite effectués. D'après le spectre

RMN ^1H du mélange, le signal du $\text{CH}_2\text{-OH}$ (a) reste identique (type doublet dédoublé vers 3.7 ppm) alors que le signal (b) du $\text{CH}_2\text{-OH}$ de la chaîne pentylique est déblindé vers 4.3 ppm (b') et qu'un nouveau quadruplet, caractéristique d'un CH terminal (c) est également observé vers 4.3 ppm. Quelles que soient les conditions de réaction choisies, les tests d'ouverture du diol mènent tous au composé **II.14**.

Le CH_2OH au cœur de la molécule semble donc désactivé par la présence à proximité de la chaîne polyester ou du carbamate. L'AMS apparaît ici comme un catalyseur trop doux pour activer suffisamment l'hydroxyle. En effet, avec d'autres catalyseurs bifonctionnels, comme les thiourées, il est possible de faire croître simultanément sur les deux OH des chaînes PLA.^[58] La désactivation n'est par conséquent pas attribuable à une gêne stérique mais plutôt à des liaisons hydrogène favorables entre le $\text{CH}_2\text{-OH}$ du diol et les groupes environnants au détriment de l'interaction $\text{CH}_2\text{-OH}$ / AMS.

En conclusion, le motif divergent choisi n'est pas le plus adapté à notre catalyseur. Il faudrait choisir un substrat contenant d'une part des alcools primaires plus éloignés et d'autre part un groupement réactif (pour permettre le couplage aux alcools secondaires générés lors de l'ouverture du lactide). Le motif décrit Fig.35 paraît accessible en quelques étapes de synthèse^[60, 61] et pourrait être envisagé pour remplacer le dérivé bisMPA.

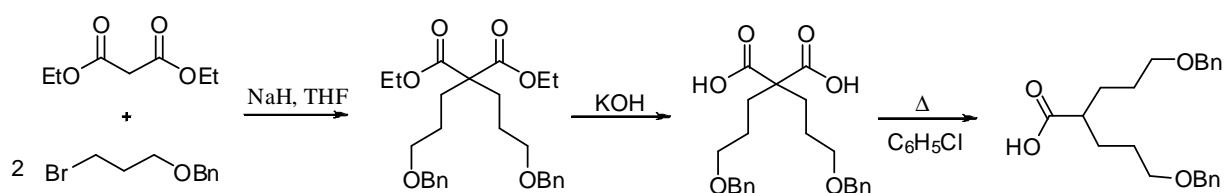


Figure 35 : Schéma de synthèse d'un motif divergent dont les alcools sont espacés

Ce motif présente non seulement un acide carboxylique, nécessaire pour l'étape de couplage à l'alcool de l'unité lactique générée lors de l'ouverture du lactide, mais aussi deux diols séparés par 7 carbones (au lieu de 3 dans le bisMPA). Il pourrait donc être un bon candidat pour la synthèse du dendrimère.

4. Conclusions

Le système de polymérisation décrit au chapitre I, lactide/alcool/acide trifluorométhane sulfonique, est assez robuste pour permettre, après quelques ajustements, la synthèse de matériaux de compositions chimiques proches mais d'architectures variées, et donc aux propriétés tout autant distinctes.

Tout d'abord la modification de l'alcool pour un polyol donne accès de manière contrôlée à des polymères de structures étoiles. Après la mise au point des conditions de réaction (ratio lactide/polyol, polyol/catalyseur) et de traitement, des polymères ont été préparés à l'échelle de plusieurs grammes pour permettre la caractérisation physico-chimique de la matrice PLA. Une étude particulière du polymère amorcé avec le glycérol par rhéologie pourrait permettre de mettre en évidence l'influence de la température sur la viscosité du matériau. Des tests *in-vitro* devraient également être envisagés prochainement pour vérifier qu'un effet retard est observé lorsqu'un principe actif est encapsulé dans un oligoPLA étoile.

D'autres structures étoiles ont également été préparées à partir d'amorceurs comportant des fonctions amines et alcools, comme la diéthanoline. Leurs caractérisations et étude devraient également être approfondies par la suite. La synthèse de ces nouvelles structures a été rendue possible par la mise au point de nouvelles conditions de polymérisation. A partir d'une amine primaire ou secondaire, des PLA linéaires à extrémité amide peuvent être obtenus par polymérisation organocatalysée, en utilisant un catalyseur basique tel que la DBU (Fig.36), ce qui représente la première description de synthèse, sans catalyseur métallique, d'un PLA amide « end-capped » comportant une seule chaîne polyester sur l'azote.

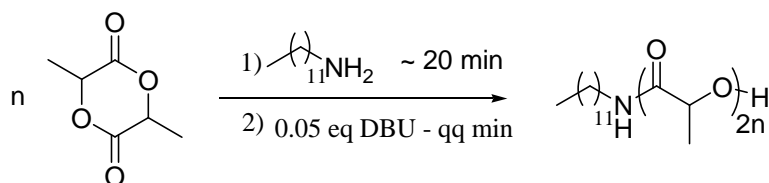


Figure 36 : Schéma récapitulatif de la synthèse d'un PLA amide "end-capped"

Enfin, nous avons voulu tirer profit du comportement particulier de l'AMS vis-à-vis de l'ouverture d'un monomère lactide pour envisager la synthèse de nouveaux dendrimères à

unités lactiques. Il a été montré qu'en présence d'AMS, il est possible d'illustrer la différence de réactivité entre alcools primaires et secondaires désactivés vis-à-vis de l'ouverture d'un monomère. Un adduit amorceur/lactide peut donc être obtenu sans excès d'agent protique.

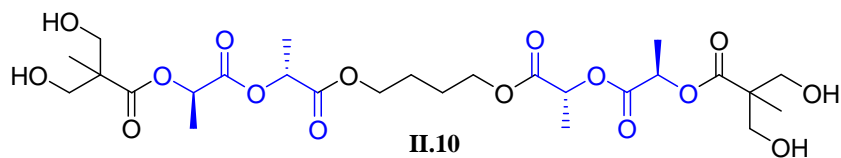


Figure 37 : Première génération du dendrimère synthétisée

Les étapes de couplage d'un motif divergent avec un alcool secondaire puis de déprotection pour libérer un diol (alcools primaires) ont été mises au point pour obtenir des produits propres nécessitant peu de purification. Une première génération du dendrimère a ainsi été synthétisée (Fig.37). Cependant, le motif divergent choisi s'est révélé peu approprié et les générations supérieures n'ont pas pu être préparées. Une modification du squelette du diol protégé serait à envisager.

En conclusion, de nouveaux outils simples ont été développés pour la mise au point de matrices PLA d'architectures variées. Les premières études effectuées montrent déjà des différences de propriétés physico-chimiques entre structures linéaires et hyperbranchées, et on peut s'attendre à observer également des modifications de comportement lorsque ces polymères seront utilisés comme excipients pharmaceutiques.

Références

- [1] L. A. Dailey, M. Wittmar, T. Kissel, *J. Controlled Release* **2005**, *101*, 137.
- [2] R. Haag, F. Kratz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1198.
- [3] S. H. Medina, M. E. H. El-Sayed, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3141.
- [4] R. K. Tekade, P. V. Kumar, N. K. Jain, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 49.
- [5] S. Svenson, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 445.
- [6] A. Breitenbach, Y. X. Li, T. Kissel, *J. Controlled Release* **2000**, *64*, 167.
- [7] Y. Zhao, X. Shuai, C. Chen, F. Xi, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 2836.
- [8] W. Yuan, L. Zhu, X. Huang, S. Zheng, X. Tang, *Polym. Degrad. Stab.* **2005**, *87*, 503.
- [9] Y. Li, J. Nothnagel, T. Kissel, *Polymer* **1997**, *38*, 6197.
- [10] J. S. Lee, D.-J. Choo, S. H. Kim, Y. H. Kim, *Polymer (Korea)* **1998**, *22*, 880.
- [11] E. S. Kim, B. C. Kim, S. H. Kim, *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **2004**, *42*, 939.
- [12] H. Claesson, E. Malmström, M. Johansson, A. Hult, M. Doyle, J.-A. E. Manson, *Prog. Org. Coatings* **2002**, *44*, 63.
- [13] W. Xie, N. Jiang, Z. Gan, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 775.
- [14] H. Korhonen, A. Helminen, J. V. Seppälä, *Polymer* **2001**, *42*, 7541.
- [15] M. Dittrich, P. Sova, *Vol. WO 2004/017937 A1*, **2004**.
- [16] P. Markland, H. Bowman, *Vol. WO 2009/064442 A1*, **2009**.
- [17] H. R. Kricheldorf, *Polymer for Advanced Technologies* **2002**, *13*, 969.
- [18] A. Finne, A.-C. Albertsson, *Biomacromolecules* **2002**, *3*, 684.
- [19] H. R. Kricheldorf, H. Hachmann-Thiessen, G. Schwarz, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 492.
- [20] I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, E. Psomiadou, N. Kawasaki, N. Yamamoto, *Polymer* **1996**, *37*, 651.
- [21] D. Tian, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules* **1994**, *27*, 4134.

- [22] I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, N. Kawasaki, N. Yamamoto, *Polymer* **1995**, *36*, 2947.
- [23] S. Y. Park, D. K. Han, S. C. Kim, *Macromolecules* **2001**, *34*, 8821.
- [24] S. H. Kim, Y.-K. Han, Y. H. Kim, S. I. Hong, *Makromol. Chem.* **1992**, *193*, 1623.
- [25] T. Biela, A. Duda, H. Pasch, K. Rode, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 6116.
- [26] K. Numata, R. K. Srivastava, A. Finne-Wistrand, A.-C. Albertsson, Y. Doi, H. Abe, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 3115.
- [27] F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, T. Endo, *Macromolecules* **2002**, *35*, 680.
- [28] P. V. Persson, J. Casas, T. Iversen, A. Cordova, *Macromolecules* **2006**, *39*, 2819.
- [29] F. Zeng, H. Lee, M. Chidiac, C. Allen, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 2140.
- [30] Y. Lemmouchi, M. C. Perry, A. J. Amass, K. Chakraborty, E. Schacht, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 5363.
- [31] Y. Lemmouchi, M. C. Perry, A. J. Amass, K. Chakraborty, F. Schué, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2235.
- [32] O. Coulembier, M. K. Kiesewetter, A. Mason, P. Dubois, J. L. Hedrick, R. M. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4719.
- [33] K. Inoue, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 453.
- [34] D. Taton, X. Feng, Y. Gnanou, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1097.
- [35] A. W. Bosman, H. M. Janssen, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665.
- [36] S. M. Grayson, J. M. J. Fréchet, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.
- [37] J. T. Wiltshire, G. G. Qiao, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4282.
- [38] A. Hult, M. Johansson, E. Malmström, *Macromol. Symp.* **1995**, *98*, 1159.
- [39] C. M. Nunez, B.-S. Chiou, A. L. Andrady, S. A. Khan, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1720.
- [40] B. Atthoff, M. Trollsas, H. Claesson, J. L. Hedrick, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 1333.
- [41] W. Zhang, S. Zheng, *Polym. Bull.* **2007**, *58*, 767.
- [42] W. Zhang, S. Zheng, Q. Guo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *106*, 417.

- [43] D. Mecerreyes, P. Dubois, R. Jérôme, J. L. Hedrick, C. J. Hawker, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 1923.
- [44] C. Gottschalk, F. Wolf, H. Frey, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1657.
- [45] Ihre H., O. L. Padilla de Jesus, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5908.
- [46] F. Nederberg, E. F. Connor, T. Glausser, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2001**, 2066.
- [47] M. Leemhuis, J. H. van Steenis, M. J. van Uxem, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3344.
- [48] K. Takizawa, C. Tang, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1718.
- [49] K. Takizawa, H. Nulwala, J. Hu, K. Yoshinaga, C. J. Hawker, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 5977.
- [50] FDA, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>, **2009**.
- [51] B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth, J. W. Logan, D. A. Long, A. P. Dove, F. Nederberg, J. Choi, C. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574.
- [52] S. Gazeau-Bureau, D. Delcroix, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, C. Navarro, S. Magnet, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782.
- [53] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- [54] M. Jacobsson, J. Oxgaard, C.-O. Abrahamsson, P.-O. Norrby, W. A. Goddard III, U. Ellervik, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3954.
- [55] U. Annby, M. Malmberg, B. Pettersson, N. Rehnberg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3217.
- [56] M. Trollsas, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4644.
- [57] A. P. Goodwin, S. S. Lam, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6994.
- [58] F. Nederberg, E. Appel, J. P. K. Tan, S. H. Kim, K. Fukushima, J. Sly, R. D. Miller, R. M. Waymouth, Y. Y. Yang, J. L. Hedrick, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1460.
- [59] R. C. Pratt, F. Nederberg, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2008**, 114.
- [60] R. N. Loy, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2786.
- [61] A. Dahan, M. Portnoy, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6480.

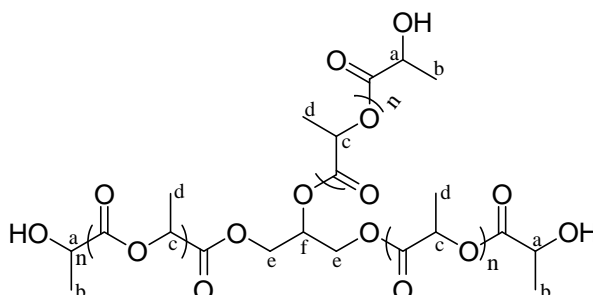
Partie expérimentale

Mode opératoire général pour la synthèse de PLA étoiles à partir de polyols

Le lactide (LA) et l'amorceur protique (1 équivalent) sont dissous dans du dichlorométhane fraîchement distillé ($[LA]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). L'acide triflique (0,05 équivalent par OH) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est vivement agité à $T = 26 \text{ }^\circ\text{C}$ jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H .

4 équivalents (par rapport à l'acide triflique) de résine Amberlyst A21 (4.6 méq/g), préalablement séchée sur P_2O_5 , sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 45 minutes puis filtré. Par deux fois, 2 équivalents de résine Amberlyst A21 sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité 45 minutes puis filtré. Le solvant de réaction est ensuite évaporé sous vide et le polymère obtenu est précipité avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Heptane}$ 5/90. Le surnageant est enlevé et le polymère est séché sous vide à $60 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 48 heures. Après séchage, le polymère est stocké sous argon au congélateur.

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé au glycérol en présence de 4.5 équivalents de *D,L*-lactide.



^1H RMN (δ , DMSO- d_6 , 300.1 MHz) : 5.48 (3H, m, OH), 5.30–5.05 (7.6H, m, CH_c et CH_f), 4.41-4.05 (7H, m, CH_{2e} et CH_a), 1.47 (19.7H, m, CH_{3d}), 1.30 (9.1H, m, CH_{3b}) ppm.

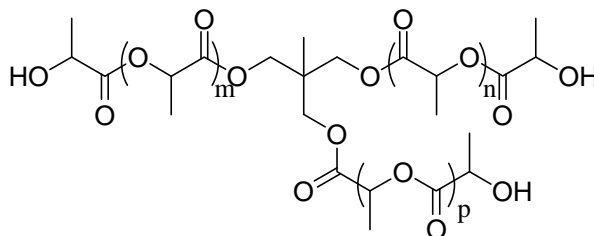
^{13}C RMN (δ , DMSO- d_6 , 75.5 MHz) : 174.0 (CO), 169.6-169.1 (CO), 69.9-67.7 (CH_{pol}), 65.7 (CHOH), 65.4 (CHOH), 62.6-62.3 (CH_2O), 59.1 (CH_2OH), 20.4-20.2 (CH_3OH), 16.6-16.4 (CH_3pol) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 4.5$

% lactide résiduel (HPLC) : 0.6%

SEC (THF) : $M_n = 1055$, $M_w/M_n = 1.09$.

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé au triméthyloléthane en présence de 6 équivalents de *D,L*-lactide



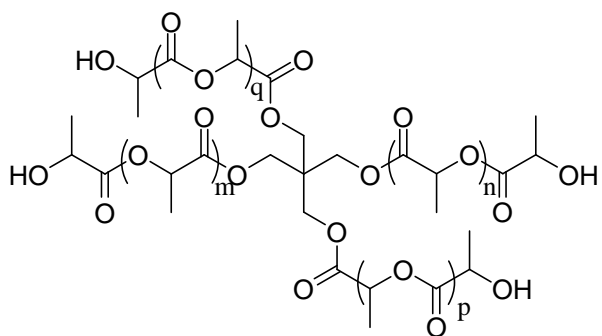
^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.25-5.11 (9H, m, CH), 5.05 (3H, br s, OH), 4.37 (3H, m, CH-OH), 4.11-4.05 (6H, m, CH_2), 1.59-1.47 (35.2H, m, CH_3), 1.02 (3H, m, CH_3) ppm.

% lactide résiduel (HPLC) : 0.6%

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 5.9$

SEC (THF) : $M_n = 1258$, $M_w/M_n = 1.15$

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé au pentaérythritol en présence de 8 équivalents de *D,L*-lactide

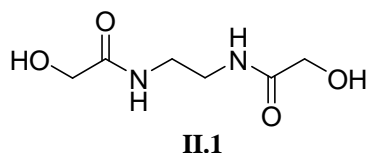


$^1\text{H RMN}$ (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.23-5.09 (12H, m, CH), 4.35 (4H, m, CH-OH), 4.22-4.16 (8H, m, CH_2), 1.58-1.47 (50.4H, m, CH_3) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 8.4$

SEC (THF) : $M_n = 1576$, $M_w/M_n = 1.26$

Synthèse de II.1



Sous argon et à température ambiante, l'éthylène diamine (0.35 mL, 5.3 mmol) est ajoutée lentement sur le glycolate d'éthyle (1 mL, 10.6 mmol). Le milieu réactionnel chauffe légèrement puis prend en masse après quelques heures. Le produit obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 80/20) et est isolé avec un rendement de 10%.

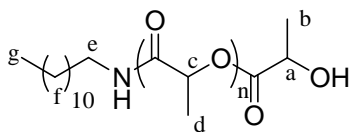
$^1\text{H RMN}$ (δ , CD_3OD , 300.1 MHz) : 3.97 (4H, s, CH_2O), 3.39 (4H, s, CH_2N) ppm.

Mode opératoire général pour la synthèse de PLA à partir d'amorceurs amines ou aminoalcools

Le lactide (LA) et l'amorceur aminé (1 équivalent) sont dissouts dans du dichlorométhane fraîchement distillé ($[LA]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). Le milieu réactionnel est agité 20 minutes à $T = 26^\circ\text{C}$ (jusqu'à incorporation complète de l'amine, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H) puis la DBU (0,01 équivalent) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à $T = 26^\circ\text{C}$, entre 3 et 10 minutes, jusqu'à consommation totale du lactide (également contrôlée par spectroscopie RMN ^1H).

10 équivalents (par rapport à la DBU) de résine Amberlyst A15 (~5 méq/g), préalablement lavée et séchée, sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 10 minutes puis filtré. 5 équivalents de résine Amberlyst A15 sont de nouveau ajoutés au milieu réactionnel qui est agité 10 minutes puis filtré. Le solvant de réaction est ensuite évaporé sous vide puis le polymère obtenu est séché sous vide pendant 48 heures à 50°C pour les polyesters linéaires et à 60°C pour les étoiles. Après séchage, le polymère est stocké sous argon au congélateur.

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé avec la dodécylamine et de DP=3.5



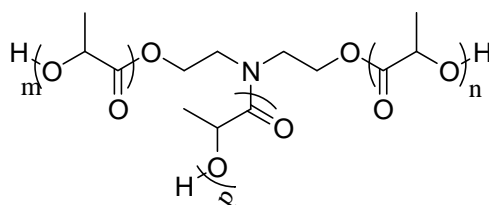
^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 6.15 (1H, br s, NH), 5.20–5.13 (6.2H, m, CH_c), 4.35 (1H, q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, CH_a), 3.20 (2H, m, CH_{2e}), 1.60-1.54 (16H, m, CH_{3d}), 1.48 (8H, m, CH_{3d} , CH_{3b} et CH_{2f}), 1.25 (18H, m, CH_{2f}), 0.88 (3H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, CH_{3g}) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 169.6 (CO), 71.8 (CH) 69.8-68.5 (CH), 66.7 (CH-OH), 39.4 (CH_2N), 31.9 (CH_2), 29.7-29.6 (CH_2), 29.4-29.3 (CH_2), 26.9-26.8 (CH_2), 22.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 20.5 (CH_3), 17.8 (CH_3), 16.8-16.7 (CH_3), 14.1 (CH_3) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 3.6$

SEC (THF) : $M_n = 1056$, $M_w/M_n = 1.14$.

Exemple d'analyses obtenues pour un polymère amorcé avec la diéthanoline en présence de 6 équivalents de D,L-lactide.



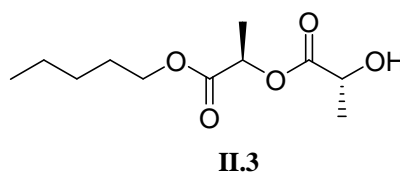
^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.21-5.14 (8.3H, m, CH), 4.35-4.23 (7H, m, CH-OH et $\text{CH}_2\text{-O}$), 2.87 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.60-1.50 (23, m, CH_3), 1.46-1.48 (9.1H, m, $\text{CH}_3\text{-OH}$) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 169.6 (CO), 69.4-69.0 (CH), 66.6 (CH), 64.6 (CH_2), 47.4 (CH_2), 20.4 (CH_3), 16.6 (CH_3) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 5.7$

SEC (THF): $M_n = 1134$, $M_w/M_n = 1.25$.

Synthèse de II.3

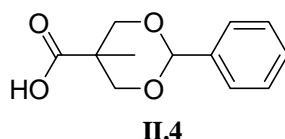


Le *L*-lactide (600 mg, 4.16 mmol) et le pentan-1-ol (410 μL , 3.77 mmol) sont dissouts dans 4 mL de dichlorométhane fraîchement distillé ($[\text{L}]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$) et le mélange est refroidi à 0°C. L'acide méthane sulfonique (49 μL , 0.75 mmol) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à 0°C (jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H). Quelques gouttes de diisopropyléthylamine sont ajoutées pour neutraliser le catalyseur puis le milieu réactionnel est lavé par une solution d'HCl 0.1N. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.18 (1H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH), 4.35 (1H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH), 4.14 (2H, dq, $J = 6.8 \text{ Hz}$ et 2.4 Hz , CH_2), 1.62 (2H, m, CH_2), 1.53 (3H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH_3), 1.50 (3H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3), 1.32 (4H, m, CH_2), 0.90 (3H, t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3) ppm.

MS (IC): 255.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Synthèse de II.4



Le bisMPA, pour acide 2,2'-bis(hydroxyméthyl) propanoïque, (1 g, 7.5 mmol), le benzaldéhyde (0.76 mL, 7.5 mmol) et l'acide méthanesulfonique (97 μL , 1.5 mmol) sont mis en solution dans 10 mL de toluène puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2h30 (le mélange devient blanc et épais). Le solvant est évaporé sous vide, puis une solution de NaHCO_3 10% et de l'éther diéthylique sont ajoutés jusqu'à complète dissolution du résidu. La phase aqueuse est récupérée et quelques gouttes d'acide acétique glacial sont

ajoutées. Après un fort dégagement gazeux, le produit **II.4** précipite. Il est filtré, rincé à l'eau et séché au rotavapor. Il est obtenu avec un rendement de 75%.

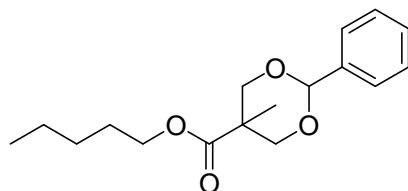
^1H RMN (δ , Acétone d_6 , 300.1 MHz) : 7.41 (2H, m, CH), 7.32 (3H, m, CH), 5.52 (1H, s, CH), 4.56 (2H, dd, $J = 11.4$ Hz, CH_aH_b), 3.74 (2H, dd, $J = 11.4$ Hz, CH_aH_b), 1.05 (3H, s, CH_3) ppm.

^{13}C RMN (δ , Acétone d_6 , 75.5 MHz) : 176.2 (CO), 140.0 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (CH), 102.1 (CH), 74.2 (CH_2), 42.8 (C), 18.4 (CH_3) ppm.

MS (EI): 221 $[\text{M}-1]^+$.

Synthèse de II.5

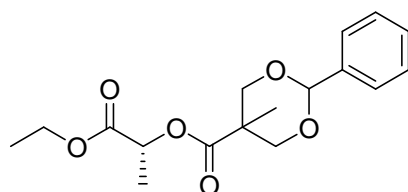
Le bisMPA protégé **II.4** (200 mg, 0.9 mmol), l'alcool (0.8 mmol), le DPTS (72 mg, 0.24 mmol) et une pointe de spatule de DMAP sont mis en suspension dans 2 mL de dichlorométhane. Le DCC (200 mg, 0.97 mmol) est ensuite ajouté (solubilisation du milieu réactionnel) et le mélange est agité la nuit à température ambiante. La dicyclohexyle urée formée est filtrée et la phase organique obtenue est lavée une fois avec H_2O , deux fois avec une solution d'HCl 0.1N et enfin avec une solution saturée de NaCl, puis elle est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée.



II.5a

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.43 (2H, m, CH), 7.33 (3H, m, CH), 5.45 (1H, s, CH), 4.66 (2H, m, CH_aH_b), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2), 3.64 (2H, m, CH_aH_b), 1.69 (2H, m, CH_2), 1.34 (4H, m, CH_2), 1.03 (3H, s, CH_3), 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3) ppm.

MS (EI): 291 $[\text{M}-1]^+$.



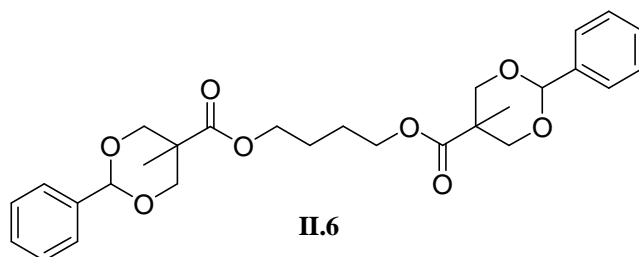
II.5b

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.45 (2H, m, CH), 7.32 (3H, m, CH), 5.45 (1H, s, CH), 5.18 (1H, q, $J = 7.1$ Hz, CH), 4.68 (2H, m, CH_aH_b), 4.18 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 3.71-3.61 (2H, m, CH_aH_b), 1.53 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.24 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 1.10 (3H, s, CH_3) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 173.2 (CO), 170.5 (CO), 137.8 (C), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 101.7 (CH), 73.3 (CH_2), 73.2 (CH_2), 68.9 (CH), 61.2 (CH_2), 42.2 (C), 17.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 13.9 (CH_3) ppm.

MS (EI): 322 $[\text{M}]^+$.

Synthèse de II.6



II.6

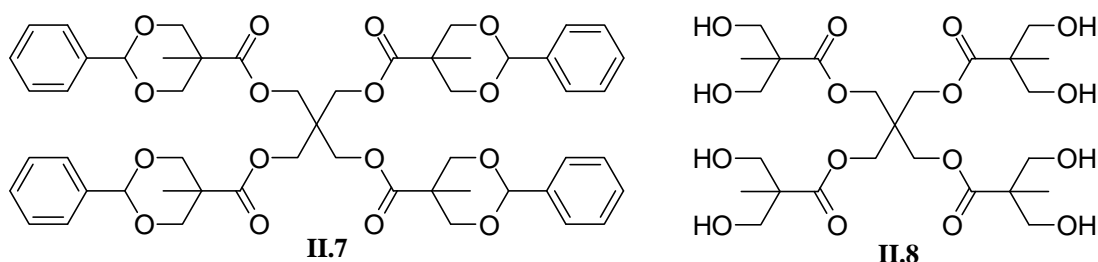
Le bisMPA protégé **II.4** (526 mg, 2.37 mmol), le 1,4-butanediol (100 μ L, 1.13 mmol), le DPTS (199 mg, 0.68 mmol) et une pointe de spatule de DMAP sont mis en suspension dans 4 mL de dichlorométhane. Le DCC (559 mg, 2.71 mmol) est ensuite ajouté (solubilisation du milieu réactionnel) et le mélange est agité la nuit à température ambiante. La dicyclohexyle urée formée est filtrée et la phase organique récupérée est lavée une fois avec H_2O , deux fois avec une solution d'HCl 0.1N et enfin avec une solution saturée de NaCl, puis elle est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 80%.

1H RMN (δ , $CDCl_3$, 300.1 MHz) : 7.41 (4H, m, CH), 7.30 (6H, m, CH), 5.44 (2H, s, CH), 4.64 (4H, m, CH_aH_b), 4.21 (4H, t, $J = 5.9$ Hz, CH_2), 3.63 (4H, m, CH_aH_b), 1.78 (4H, t, $J = 5.9$ Hz, CH_2), 1.01 (6H, s, CH_3) ppm.

^{13}C RMN (δ , $CDCl_3$, 75.5 MHz) : 172.6 (CO), 137.7 (C), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 126.2 (CH), 101.8 (CH), 73.6 (CH_2), 64.6 (CH_2), 42.5 (C), 25.3 (CH_2), 17.9 (CH_3) ppm.

HRMS (ESI) : Calculé pour $C_{28}H_{34}O_8$ $[M+H]^+$, 499.2332; mesuré 499.2356

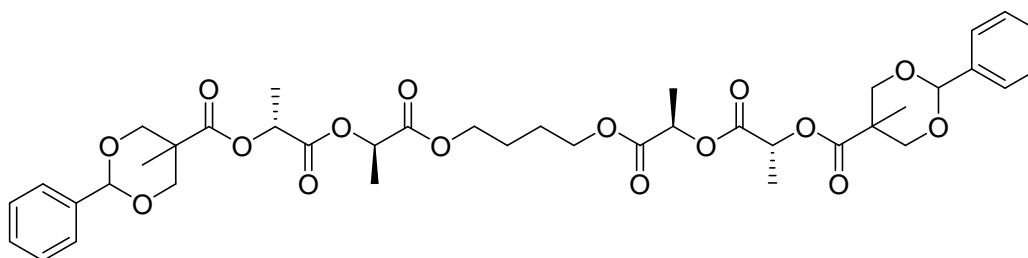
Synthèses de II.7 et II.8



Le mode opératoire utilisé pour la synthèse de **II.6** est appliqué avec le pentaérythritol comme alcool de départ. La déprotection du substrat **II.7** se fait sur une nuit en présence de Pd/C 10% dans un mélange 50/50 $CH_2Cl_2/MeOH$, sous atmosphère d'hydrogène et à température

ambiante. Les analyses par RMN ^1H et ^{13}C et par spectrométrie de masse sont en accord avec la littérature.^[1]

Synthèse de II.9



II.9

Le *L*-lactide (1.5 g, 10.4 mmol) et le 1,4-butanediol (440 μL , 4.97 mmol) sont dissouts dans 10.5 mL de dichlorométhane fraîchement distillé ($[\text{L}]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et l'acide méthanesulfonique (129 μL , 1.99 mmol) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à 0°C (jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H). Toujours à froid, la DMAP (243 mg, 1.99 mmol), puis le bisMPA protégé **II.4** (2.3 g, 10.4 mmol) et le DPTS (880 mg, 2.98 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Le DCC (2.2 g, 10.7 mmol) est ensuite ajouté (solubilisation du milieu réactionnel) et le mélange est agité la nuit à 0°C . La dicyclohexyle urée formée est filtrée et la phase organique obtenue est lavée une fois avec H_2O , deux fois avec une solution d'HCl 0.1N et enfin avec une solution saturée de NaCl. Elle est ensuite séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée pour conduire au produit **II.9** avec un rendement de 70%.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.45 (4H, m, CH), 7.33 (6H, m, CH), 5.45 (2H, s, CH), 5.23 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH), 5.13 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, CH), 4.68 (4H, m, CH_2H_b), 4.15 (4H,

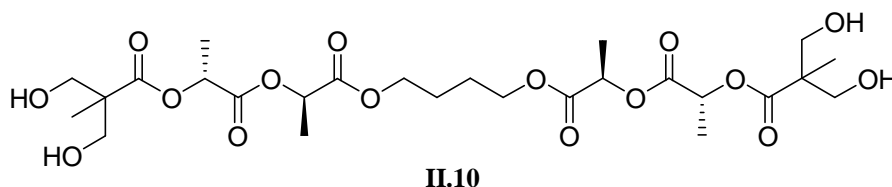
^[1] U. Annby, M. Malmberg, B. Pettersson, N. Rehnberg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3217

m, CH_{2but}), 3.67 (4H, m, CH_{aH_b}), 1.70 (4H, m, CH_{2but}), 1.61 (6H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.50 (6H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.10 (6H, s, CH₃) ppm.

¹³C RMN (δ , CDCl₃, 75.5 MHz) : 173.4 (CO), 170.3 (CO), 170.2 (CO), 141.4 (C), 129.03 (CH), 128.2 (CH), 126.3 (CH), 101.9 (CH), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 69.1 (CH_{lac}), 68.8 (CH_{lac}), 64.8 (CH_{2b}), 42.4 (C), 25.04 (CH_{2b}), 17.8 (CH₃), 16.8 (CH₃), 16.7 (CH₃) ppm.

HRMS (ESI) : Calculé pour C₄₀H₅₀O₁₆ [M+NH₄]⁺, 804.3443; mesuré 804.3455

Synthèse de II.10



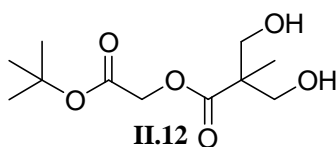
Le substrat protégé **II.9** (470 mg) et le Pd/C (47 mg, 10% en masse) sont mis en suspension dans 10 mL de dichlorométhane et 10 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est purgé puis mis sous hydrogène. Le mélange est agité la nuit, sous H₂, à température ambiante et pression atmosphérique. Le milieu réactionnel est filtré sur célite puis évaporé. Le diol déprotégé est obtenu avec un rendement de 80%.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300.1 MHz) : 5.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH), 5.15 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH), 4.17 (4H, m, CH_{2but}), 3.90 (4H, m, CH_{aH_b}-OH), 3.70 (4H, m, CH_{aH_b}-OH), 1.71 (4H, m, CH_{2but}), 1.61 (6H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.53 (6H, d, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 1.17 (6H, s, CH₃) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 175.2 (CO), 171.0 (CO), 170.1 (CO), 69.6 (CH), 68.4 (CH), 67.5 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 67.2 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 64.9 (CH_2), 64.7 (C), 25.0 (CH_2), 16.8 (CH_3), 16.8 (CH_3), 16.7 (CH_3) ppm.

HRMS (ESI) : Calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_{16}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 611.2551; mesuré 611.2549

Synthèse de II.12 et adduit avec le L-lactide

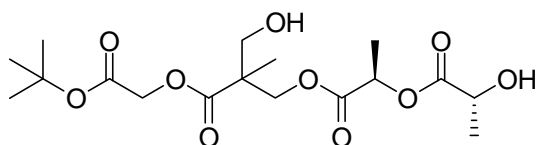


Le bisMPA (5 g, 37 mmol) et l'hydroxyde de lithium (monohydraté) (1.64 g, 39 mmol) sont mis en suspension dans 20 mL d'éthanol puis le milieu réactionnel est agité une heure à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est dissout dans 20 mL de DMF et le tert-butyl bromoacétate (5.5 mL, 37 mmol) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité la nuit à 75°C puis de l'acétate d'éthyle est ajouté. Le mélange est lavé trois fois avec une solution aqueuse saturée de NaCl, la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient dichlorométhane/méthanol de 100/0 à 95/5) pour conduire au dihydroxy ester **II.12** avec un rendement de 45%.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 4.63 (2H, s, CH_2), 3.82 (4H, m, CH_2), 1.48 (9H, s, CH_3), 1.19 (3H, s, CH_3) ppm.

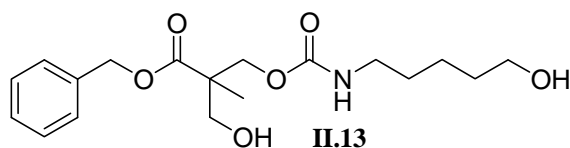
^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 175.05 (CO), 167.8 (CO), 83.6 (C), 67.5 (CH_2), 60.9 (CH_2), 50.3 (C) 28.0 (CH_3), 16.9 (CH_3) ppm.

HRMS (ESI) : Calculé pour $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 249.1338; mesuré 249.1352

Adduit avec le lactide

Le L-lactide (150 mg, 1.05 mmol) et le diol **II.12** (234 mg 0.94 mmol) sont dissouts dans 1 mL de dichlorométhane fraîchement distillé ($[L]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$) et le mélange est refroidi à 0°C. L'acide méthane sulfonique (12.3 μL , 0.19 mmol) est ensuite ajouté et le milieu réactionnel est agité 24 heures à 0°C (jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par spectroscopie RMN ^1H). Quelques gouttes de diisopropyléthylamine sont ajoutées pour neutraliser le catalyseur puis le milieu réactionnel est lavé par une solution d'HCl 0.1N. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.17 (1H, m, CH_{lac}), 4.60 (2H, s, CH_2), 4.46 (1H, m, CH-OH), 4.39-4.31 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.77-3.67 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 1.54-1.50 (6H, m, CH_3), 1.47 (9H, s, CH_3), 1.25 (3H, m, CH_3) ppm.

Synthèse de II.13

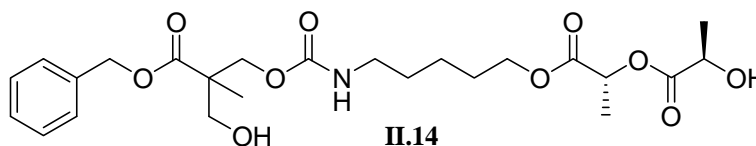
L'aminopentanol (500 mg, 4.8 mmol) et le carbonate (250 mg, 1 mmol) sont mis en solution dans 2.5 mL de dichlorométhane et le milieu réactionnel est agité la nuit à température ambiante. La phase organique est lavée trois fois avec une solution d'HCl 0.1 N puis séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée pour conduire au produit **II.13**, relativement propre.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.34 (5H, m, CH), 5.17 (2H, s, CH_2), 4.77 (1H, br s, NH), 4.28 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OCO}$), 3.71-3.61 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.16 (2H, m, CH_2NH), 1.53 (4H, m, CH_2), 1.39 (2H, m, CH_2), 1.20 (3H, s, CH_3) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 174.4 (CO), 157.0 (CO), 135.8 (C), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 66.5 (CH_2), 65.9 (CH_2), 64.3 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 62.4 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 48.8 (C), 40.9 ($\text{CH}_2\text{-NH}$), 32.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 22.9 (CH_2), 17.5 (CH_3) ppm.

HRMS (ESI) : Calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 354.1917; mesuré 354.1941

Synthèse de II.14



^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.33 (5H, m, CH), 5.15 (2H, s, CH_2), 5.09 (1H, m, CH_{lac}), 4.99 (1H, br s, NH), 4.34 (1H, m, CH-OH), 4.24-4.12 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-O}_{\text{carb}}$ et $\text{CH}_2\text{-O}_{\text{ester}}$), 3.66 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.14 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$), 1.65 (2H, m, CH_2), 1.52-1.44 (8H, m, CH_3 et CH_2), 1.36 (2H, m, CH_2) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 175.1 (CO), 174.3 (CO), 170.3 (CO), 156.8 (CO), 135.7 (C), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 69.4 (CH_{lac}), 66.6 (CHOH), 66.4 ($\text{CH}_2_{\text{benz}}$), 65.8 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{carb}}$), 65.1 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{ester}}$), 64.2 (CH_2OH), 48.7 (C), 40.7 (CH_2N), 29.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 22.8 (CH_2), 20.3 (CH_3), 17.4 (CH_3), 16.7 (CH_3) ppm.

MS (IC): 498.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Chapitre III :

Polymérisation du lactide par ouverture de cycle catalysée par
un couple Bisulfonamide/Amine tertiaire

1. Introduction bibliographique

1.1 Les catalyseurs organiques bifonctionnels

Les bases de l'organocatalyse ont été établies il y a presque un siècle par la synthèse énantiosélective de cyanohydrines catalysée par la quinine.^[1] Pourtant, le domaine de la catalyse non métallique ne s'est réellement développé que depuis une dizaine d'années. Les nombreux catalyseurs organiques décrits dans cette courte période ont notamment joué un rôle primordial dans le développement de la synthèse asymétrique.^[2-7] Deux grandes familles peuvent être définies selon le mode d'activation des substrats par le catalyseur : formation d'une liaison covalente (comme pour la proline et ses dérivés, Fig.1, a) ou activation de manière non covalente, par liaisons hydrogène faibles (Fig.1, b) ou formation de paires d'ions.

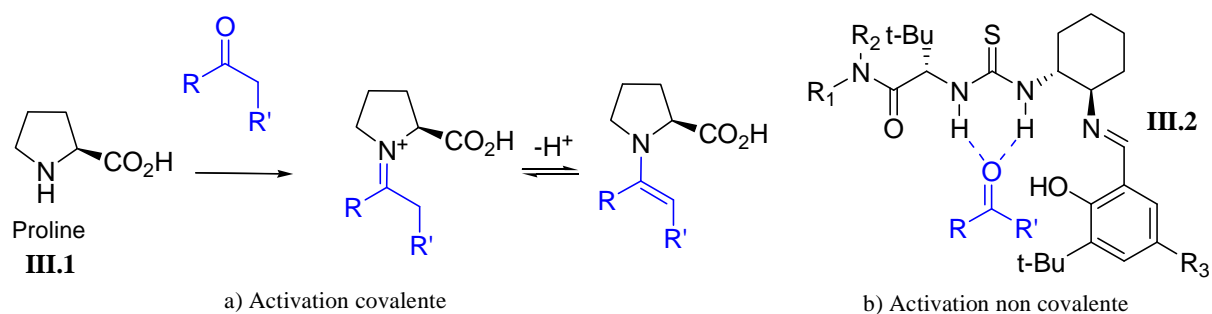
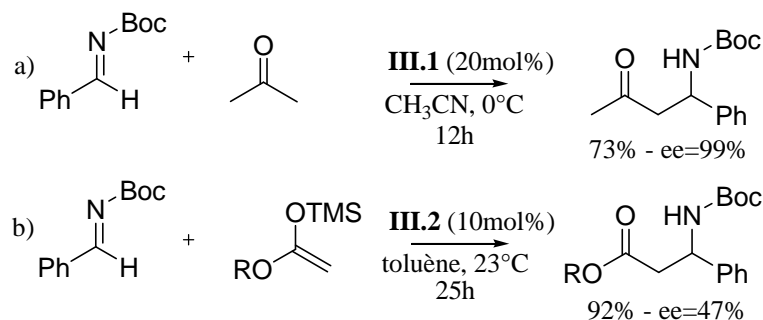


Figure 1 : Activation covalente (a) ou non covalente (b) d'un substrat

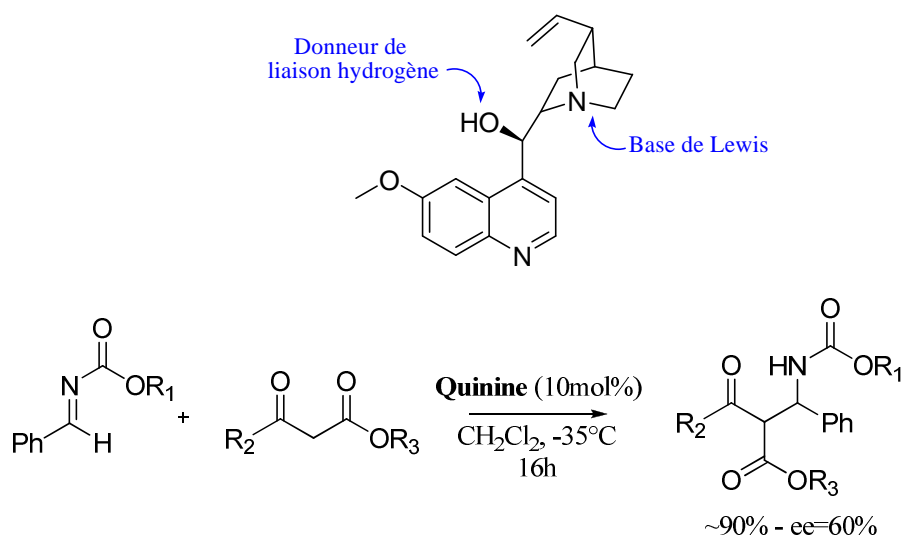
Ces deux modes d'action peuvent être mis en jeu pour catalyser une même réaction. Par exemple, lorsque ces catalyseurs sont utilisés dans une réaction de type Mannich (condensation d'un énolate sur une imine), la (*S*)-proline **III.1** (Fig.2, a) active la cétone par la formation d'une énamine donnant ainsi au dérivé carbonyle un caractère nucléophile. Au contraire, dans le cas de la thiourée de Jacobsen **III.2**, il y a activation de l'imine par liaisons hydrogène faibles exacerbant le caractère électrophile de celle-ci (Fig.2, b). Dans les deux cas, il y a ensuite addition du deuxième substrat sur l'espèce activée. Lorsque ce substrat n'est pas très réactif, la réaction est longue voire impossible. Les conditions de réaction doivent donc être durcies (chauffage, quantité de catalyseur importante...) aux dépens d'un possible contrôle stéréochimique.

Figure 2 : Exemples d'utilisation de la (*S*)-proline ou de la thiourée dans des réactions de Mannich^[8, 9]

Par conséquent, ces catalyseurs doux ne sont pas applicables à une large gamme de réactions. En effet, comme ils interagissent avec le nucléophile ou l'électrophile, l'activation d'un seul des deux réactifs n'est pas suffisante pour permettre la réaction. Pour augmenter la réactivité, le nucléophile et l'électrophile peuvent donc être activés simultanément. C'est ce que permet un catalyseur bifonctionnel en combinant sur un même squelette un site donneur de liaison hydrogène et un site base de Lewis ou de Brønsted. Ces groupements sont positionnés de manière à ce qu'il n'y ait pas d'interaction entre eux.

Nous nous intéresserons plus particulièrement au mode d'action non covalent, plus approprié à la polymérisation par ouverture de cycle.

La quinine, un composé bifonctionnel d'origine naturelle, est l'un des exemples les plus connus (Fig.3). Elle a été efficacement utilisée en organocatalyse à partir de 1981 mais les catalyseurs comportant un tel squelette cinchonine n'ont réellement été dérivés et employés comme catalyseurs bifonctionnels qu'à partir des années 2000.

Figure 3 : La quinine : catalyseur bifonctionnel naturel – Exemple d'utilisation dans une réaction de Mannich^[10]

Depuis le début des années 2000, de nombreuses autres molécules chirales ont été utilisées : biaryle, oxazoline, diaminocyclohexyl ... La fonction base de Lewis permettant d'activer le nucléophile est le plus souvent une base de Brønsted type amine tertiaire.^[11] La fonction donneur de liaison hydrogène, permettant d'activer l'électrophile, varie beaucoup plus^[12] : il peut s'agir de motifs simples comme un alcool (Fig.4, a) ou une amine primaire, ou de motifs plus complexes comme des acides phosphoriques (ou phosphoramides, Fig.4, b), des guanidines (ou guanidinium, Fig.4, c), des thiourées (Fig.4, d) et parfois des triflamides (ou aryl sulfonamides).

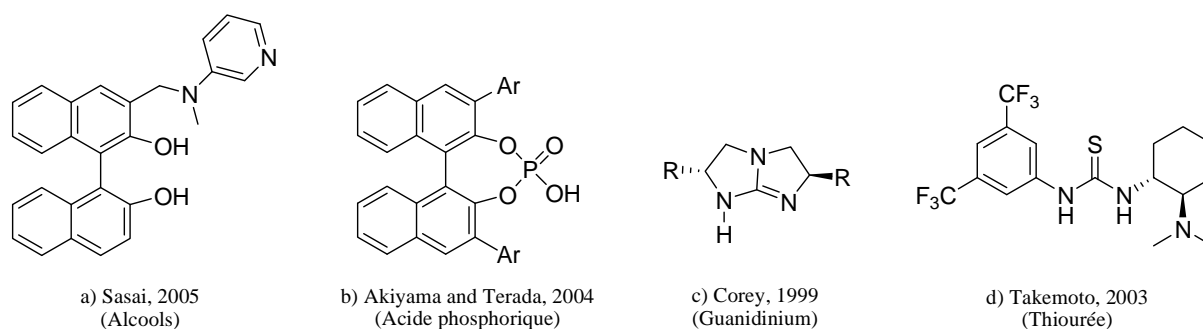


Figure 4 : Exemples de motifs introduits en organocatalyse

Une grande variété d'organocatalyseurs a donc été synthétisée et appliquée par de nombreux groupes en à peine dix ans, ce qui a permis le renouveau de très nombreuses réactions de la chimie organique, notamment en versions énantiosélectives (additions de Michaël, hétéro

Diels-Alder, Aldol, Strecker...) ; les réactions de transestérification en font partie. Ces avancées ont donc facilité le développement de la polymérisation par ouverture de cycle de diverses lactones, sans métaux.

1.2 Catalyse organique pour la polymérisation de lactones

Ces cinq dernières années, outre les catalyseurs acides, nucléophiles ou basiques (cf. chapitre I), différents organocatalyseurs ont été décrits pour la polymérisation par ouverture de cycle de lactones.^[13-16] Des molécules bifonctionnelles telles que les guanidines (notamment la TBD, triazabicyclodécène) ou les thiourées comportant une amine tertiaire, se sont révélées efficaces en ROP (Fig.5).

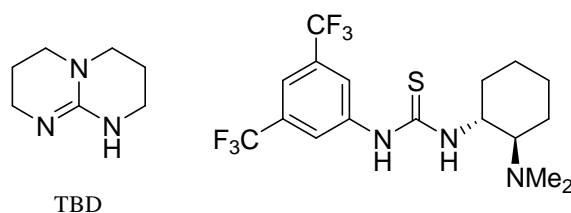


Figure 5 : Catalyseurs bifonctionnels utilisés en ROP de lactones

La TBD est très active en polymérisation par ouverture de cycle. Ce catalyseur permet de polymériser 100 équivalents de lactide en quelques secondes, 100 équivalents de δ -valérolactone en quelques minutes et 100 équivalents d' ϵ -caprolactone en quelques heures (Tableau 1). Des polymères de polymolécularités étroites sont obtenus ($I_p < 1.20$).^[17, 18]

monomer	catalyst (%) ^a	[M] ₀ /[I] ₀	solvent	time (h)	conv (%) ^b	M_n (g mol ⁻¹) ^c	PDI ^c
L-LA	0.1	100	CH ₂ Cl ₂	20 s	99	24 200	1.19
L-LA	0.1	500	CH ₂ Cl ₂	1 min	95	62 600	1.11
δ -VL	0.5	25	C ₆ D ₆	0.2	90	3 800	1.06
δ -VL	0.5	50	C ₆ D ₆	0.25	88	7 000	1.05
δ -VL	0.5	100	C ₆ D ₆	0.5	91	14 500	1.09
δ -VL	0.3	200	C ₆ D ₆	0.5	77	16 500	1.12
ϵ -CL	0.5	50	C ₆ D ₆	5	76	8 200	1.10
ϵ -CL	0.5	100	C ₆ D ₆	8	72	16 900	1.16
ϵ -CL	0.5	200	C ₆ D ₆	8	52	20 800	1.16
β -BL	10	100	C ₆ D ₆	72	0		

^a Percentage relative to monomer. ^b Measured by ¹H NMR. ^c Measured by GPC in THF.

Tableau 1: Polymérisation de lactones par la TBD^[18]

Des études théoriques indiquent que la TBD agit de manière bifonctionnelle pour la ROP du lactide : elle active par liaisons hydrogène faibles à la fois le monomère et l'alcool (Fig.6, (2)).^[19, 20]

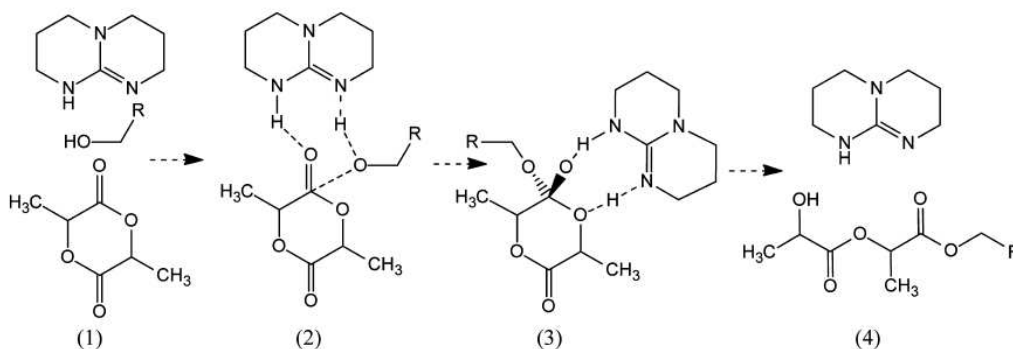


Figure 6 : Activation bifonctionnelle du lactide par la TBD^[20]

La TBD étant très active non seulement pour la ROP de lactones (obtention d'un PLA de DP = 500 en une minute), mais aussi pour des réactions sur les fonctions ester de la chaîne polyester, un contrôle précis de la fin de la polymérisation est nécessaire pour neutraliser le catalyseur et ainsi prévenir les transestérifications. De plus, la grande basicité de la TBD rend peu compatible ce catalyseur avec des monomères ou amorceurs fonctionnalisés. Des catalyseurs plus doux ont donc été développés.

Dans cette optique, Waymouth et Hedrick ont décrit la polymérisation du lactide^[21, 22] catalysée par la thiourée de Takemoto **III.3** (comportant une amine tertiaire dans son squelette, Fig.7), utilisée précédemment pour catalyser des réactions type additions de Michaël.^[23]

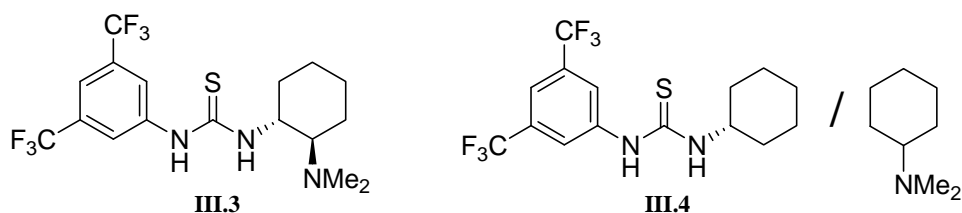


Figure 7 : Thiourées utilisées par Hedrick et Waymouth pour la ROP du lactide

L'équivalent bimoléculaire de la structure **III.3** permet d'illustrer le caractère bifonctionnel du catalyseur. Lorsque la thiourée **III.4** est utilisée seule, il n'y a plus de polymérisation et lorsque la diméthylcyclohexylamine est employée seule, la ROP est plus lente, ce qui met en avant le caractère bifonctionnel de l'activation. De plus, la thiourée **III.3** et la thiourée **III.4** associée à la diméthylcyclohexylamine présentent la même activité. Les deux fonctions donneur de liaisons hydrogène et base de Lewis n'ont donc pas besoin d'être portées par le même squelette. L'inhibition de la réaction par des solvants coordinants, tels que le THF ou le DMF, illustre enfin l'activation par interactions faibles (liaisons hydrogène) des substrats.

Des polylactides de tailles variées et contrôlées peuvent être synthétisés, en solution dans du dichlorométhane (Tableau 2).

[M]/[I]	time ^a (h)	conv % ^b	DP ^{b,c}	M _n GPC ^d	PDI ^d
20	24	97	21	5200	1.08
50	32	98	53	12300	1.05
100	48	97	103	23000	1.05
200	105	98	215	42000	1.05
500	144	95	<i>e</i>	<i>e</i>	<i>e</i>

^a With 5 mol % of **1**; [LA] = 1 M in CH₂Cl₂. ^b Determined by ¹H NMR. ^c Degree of polymerization. ^d Determined by gel permeation chromatography. ^e Not soluble in THF.

Tableau 2 : Polymérisation du Lactide par la thiourée **III.3**^[21]

A titre d'exemple, un PLA de DP = 100 ([L]₀/[I]₀/[**III.3**]₀ 100/1/5) amorcé au 4-pyrènebutanol est obtenu, de manière contrôlée, en 48 heures à température ambiante avec plus de 97% de conversion en monomère. Le caractère vivant de la polymérisation a également été prouvé par une expérience d'extension de chaîne ou « second feed ». Il est surtout important de noter la faible polymolécularité des PLA obtenus (Ip < 1.08), mettant en avant l'absence de réactions de transestérification.

Ceci s'explique en partie par le type d'activation mis en jeu : un mécanisme bifonctionnel faisant intervenir des interactions faibles a en effet été proposé pour la ROP (Fig.8), par analogie avec le travail de Berkessel sur la résolution cinétique dynamique d'azalactones.^[24, 25]

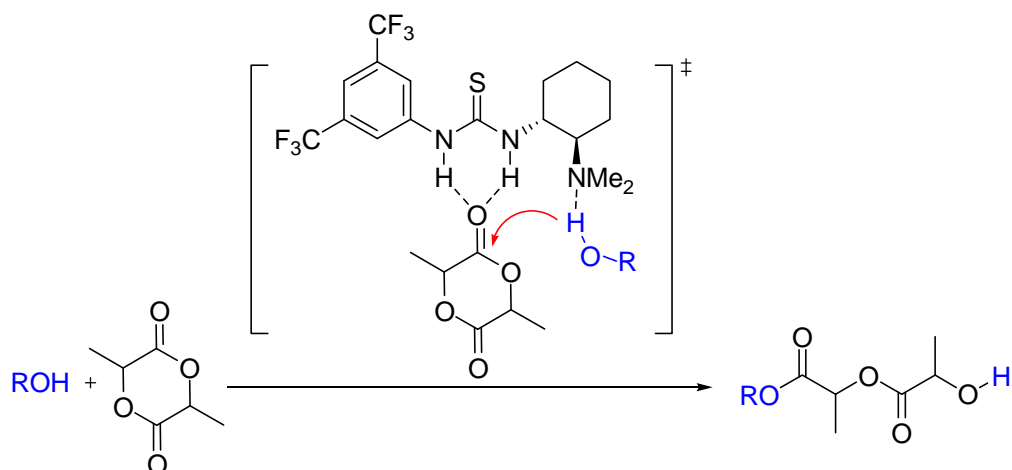


Figure 8 : Mécanisme d'activation proposé par Hedrick et Waymouth pour la ROP du lactide

Le mécanisme proposé sur la base d'études expérimentales et théoriques (par DFT)^[26] fait intervenir une double activation par liaisons hydrogène faibles : la thiourée permet l'activation par deux liaisons H de l'électrophile (ici le carbonyle du lactide) alors que simultanément l'amine tertiaire basique active par une liaison H le nucléophile (ici l'alcool amorçant ou propageant). Hedrick et Waymouth ont également montré expérimentalement que l'affinité de la thiourée pour une forme cisoïde d'un ester (comme dans le monomère) est beaucoup plus forte que pour sa forme transoïde (ester du polymère). Par conséquent, l'activation par deux liaisons hydrogène du lactide par la thiourée est beaucoup plus favorable que celle du polymère, ce qui prévient les transestérifications et explique les faibles dispersités obtenues.^[22]

Afin d'optimiser le système catalytique décrit, la structure du catalyseur a ensuite été modifiée. Le système monomoléculaire (thiourée et amine tertiaire sur le même squelette, comme dans **III.3**) a tout d'abord été étudié. La longueur de l'espaceur entre le donneur et l'accepteur de liaison hydrogène a été modulée et il est apparu que plus ces deux fonctions sont éloignées (donc plus la structure est flexible), plus l'activité diminue : les interactions intramoléculaires sont alors sûrement plus fortes que les interactions catalyseur-substrat.

Les auteurs ont ensuite tiré profit de la modularité de la version bimoléculaire (comme avec **III.4**) pour varier la thiourée ou l'amine tertiaire. Différentes substitutions du groupement aryle porté par la thiourée ont été effectuées, mais la meilleure activité a toujours été obtenue lorsque le groupement aryle est substitué par des groupes électroattracteurs (type CF_3), comme dans le cas de **III.4**. En ce qui concerne l'amine tertiaire, la spartéine s'est révélée être

la meilleure base, associée à la thiourée **III.4**, pour la ROP du lactide (Fig.9).^[22] En effet, un polymère de DP = 100 ($[L]_0/[I]_0/[III.4]_0/[Spartéine]_0$ 100/1/10/5), amorcé au 4-pyrènebutanol, est obtenu de manière contrôlée ($I_p = 1.06$) avec plus de 99% de conversion en monomère en deux heures (contre 48h avec la *N*-diméthylaminopyridine). Il est cependant important de remarquer que lorsque du *L*-lactide est polymérisé, il y a environ 4% d'épimérisation des centres stéréogènes.

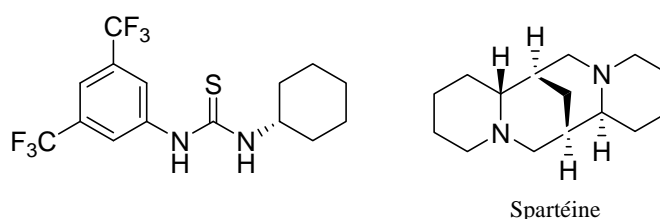


Figure 9 : Couple le plus actif pour la ROP du lactide

Le système le plus actif, appelé « système thiourée optimisé », est donc le couple thiourée **III.4**/spartéine. L'activation par liaisons hydrogène, couplée à des conditions de réaction douces (en solution à température ambiante), rend compatible l'utilisation d'amorceurs fonctionnalisés. Ce système se place donc comme un bon catalyseur pour accéder à des architectures macromoléculaires plus complexes.^[22, 27]

Ce système n'étant cependant actif qu'avec le lactide, des bases plus fortes ont été utilisées, toujours par Waymouth et Hedrick, pour polymériser les autres lactones.^[18] Ainsi, lorsque la DBU (Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undécane, Fig.10, a) ou le MTBD (N-7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène, Fig. 10, b) sont utilisés avec la thiourée **III.4**, l' ϵ -caprolactone et la δ -valérolactone peuvent être polymérisés en quelques heures, de manière contrôlée. Ce système catalytique reste cependant inactif avec la β -butyrolactone.

Le même mécanisme de double activation par liaisons hydrogène est proposé : la thiourée active la lactone alors que la base active simultanément l'alcool amorçant ou propageant. Il est à remarquer que pour le lactide, lorsque ces bases sont utilisées, l'ajout de la thiourée n'est plus nécessaire.

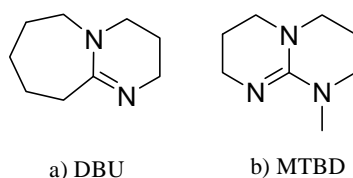


Figure 10 : Amidine et guanidines utilisées en ROP de lactones

Même si les temps de réaction sont plus longs, le système catalytique thiourée **III.4**/spartéine est largement préféré pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide. Des polymères très bien contrôlés sont en effet obtenus dans des conditions douces sans risque de transestérifications en fin de polymérisation.

1.3 Les sulfonamides et bisulfonamides en catalyse

Les catalyseurs portant des fonctions sulfonamides sont beaucoup moins rencontrés en organocatalyse que les thiourées, alors que les groupements $-\text{SO}_2\text{-NH}-$ sont de bons candidats pour former des liaisons hydrogène faibles.^[28, 29]

L'introduction d'un motif sulfonamide en catalyse bifonctionnelle s'est faite très récemment (seulement à partir de 2004) : il s'agit de monosulfonamides ($-\text{NH-SO}_2\text{-Ar}$) ou de monotriflamides ($-\text{NH-SO}_2\text{-CF}_3$), utilisés principalement pour la catalyse bifonctionnelle asymétrique. Ce motif est employé dans ces cas là en association avec un motif pyrrolidine^[30-36] ou apparenté^[37, 38] (Fig.11, a), une amine primaire (Fig.11, b)^[39], une oxazoline (Fig.11, c)^[40] ou une thiourée (Fig.11, d).^[41, 42]

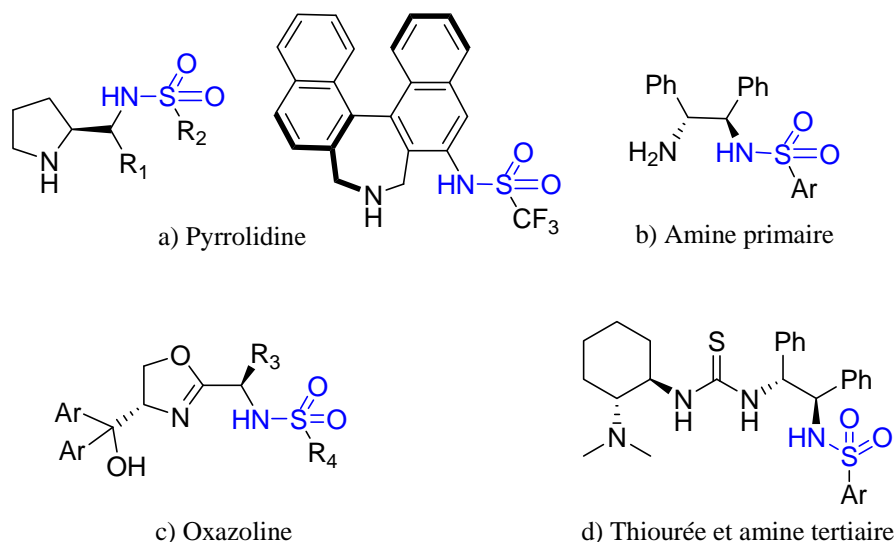
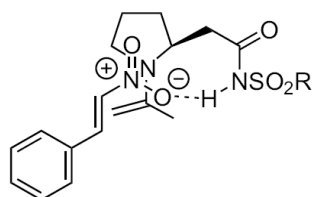
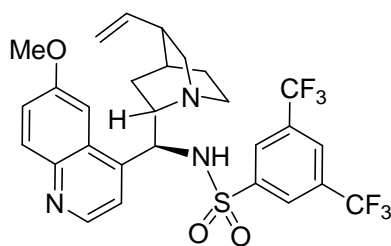


Figure 11 : Exemple de motifs « monosulfonamide » utilisés en catalyse bifonctionnelle asymétrique

Dans ce type de catalyse, un des substrats est par exemple activé par la pyrrolidine et le sulfonamide est seulement employé pour orienter judicieusement dans l'espace l'approche du deuxième réactif induisant ainsi une plus grande stéréosélectivité. Par exemple, lorsque l'acétone réagit avec le β -nitrostyrène, l'activation principale correspond à la formation d'un intermédiaire énamine avec l'amine secondaire (Fig.12). Ensuite, l'interaction secondaire entre les groupements sulfonamide et nitro guide l'approche du styrène vers l'énamine, induisant un meilleur contrôle de la stéréochimie du produit formé.

Figure 12 : Etat de transition proposé dans la réaction de l'acétone avec le β -nitrostyrène^[35]

Le premier catalyseur bifonctionnel associant une fonction sulfonamide et une base de Lewis a été décrit par Song en 2008 en catalyse énantiosélective de désymétrisation d'anhydrides par méthanolyse (Fig. 14).^[43, 44] Un squelette cinchonine est utilisé, comportant déjà une amine tertiaire, et le sulfonamide est greffé sur le carbone chiral central (**III.5**, Fig.13).



III.5

Figure 13 : Catalyseur bifonctionnel comportant une fonction sulfonamide

Les phénomènes d'autoaggrégations avec ce catalyseur **III.5** sont faibles, ce qui favorise l'interaction catalyseur / substrat à activer.

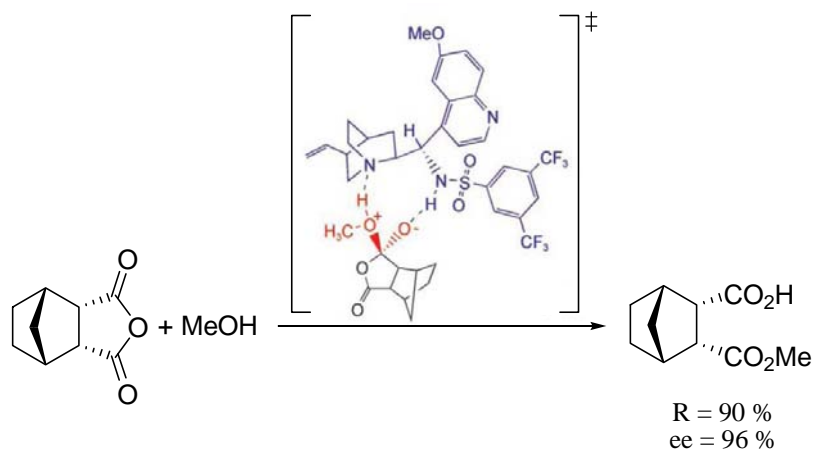


Figure 14 : Stabilisation bifonctionnelle de l'intermédiaire réactionnel^[43]

Le mécanisme d'activation proposé par Song s'appuie sur des calculs théoriques (par DFT). L'état de transition le plus stable correspond à une activation bifonctionnelle par le catalyseur : le NH stabilise le groupement alcoolate et l'amine tertiaire de la quinuclidine stabilise l'oxonium (Fig.14).

Le même type de catalyseur (substitutions différentes sur l'aryle du sulfonamide) a été utilisé en 2009 par le groupe de Lu pour catalyser de manière énantiosélective l'addition de Michaël de β -cétoesters sur des nitro oléfines.^[45] Un même modèle d'activation identique à celui de Song est proposé.

Les motifs bisulfonamides ont été encore moins utilisés en catalyse, qu'il s'agisse de fonctions triflamides ou aryles sulfonamides. L'emploi en organocatalyse asymétrique de

bistriflamides, décrites jusqu'alors comme ligands de métaux, a été proposé pour la première fois en 2005 par Jørgensen^[46] et Mikami^[47] dans des réactions de type additions de Friedel-Crafts et d'hétéro Diels-Alder, respectivement (Fig.15). Les structures décrites comportent un squelette chiral (diphényléthyle, cyclohexyle ou binaphtyle) qui séparent les deux fonctions triflamides.

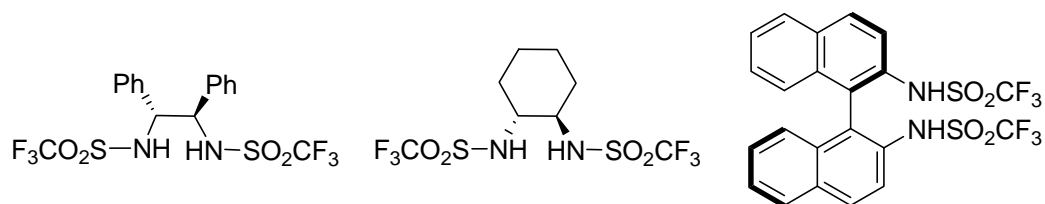


Figure 15 : Triflamides utilisés par les groupes de Jørgensen et Mikami

Dans les deux cas, quel que soit le catalyseur triflamide utilisé, les rendements obtenus sont faibles pour des temps de réaction relativement longs (au moins un jour). De plus, les excès énantiomériques ne sont pas élevés ($ee < 50\%$). Ces faibles activités et stéréosélectivités expliquent peut être le peu d'intérêt porté à ces structures par la suite.

Mikami propose tout de même un modèle mécanistique d'activation du substrat, en s'appuyant sur des études en RMN ^1H ^[47], dans lequel le catalyseur active la cétone par deux liaisons hydrogène (Fig.16).

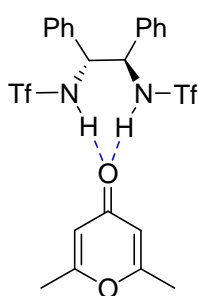


Figure 16 : Modèle d'activation d'un carbonyle par un bistriflamide proposé par Mikami^[47]

Il est à ce stade important de remarquer que ces catalyseurs bistriflamides jouent seulement le rôle de donneur de liaison hydrogène. Aucun groupement base de Lewis n'est présent dans la molécule. Les réactions pour lesquelles ces catalyseurs sont utilisables sont donc limitées.

De manière similaire, le motif bisulfonamide a été très peu utilisé en tant que catalyseur. En 1999, pour la première fois, Crabtree et Kavallieratos utilisent un tel système pour catalyser la synthèse d'une imine à partir d'un aldéhyde et d'une amine, avec le bisulfonamide **III.7**(Fig.17).^[48] En version catalysée, la réaction est six fois plus rapide.

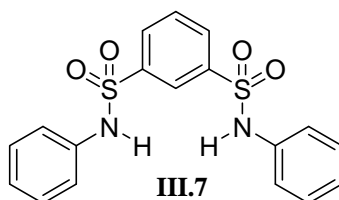


Figure 17 : Bisulfonamide utilisé par Crabtree en 1999

Le mode d'activation est proposé par analogie avec les travaux précédemment réalisés par le même groupe pour le piégeage d'halogénures.^[49] Il a été montré, par des études en solution, que les ions sont piégés par les deux liaisons NH du bisulfonamide. Il est supposé que le même état intervient pour la catalyse de formation de l'imine (Fig.18).

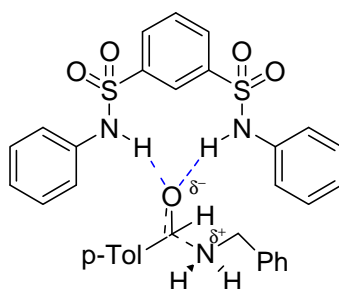


Figure 18 : Etat de transition proposé pour l'activation par double liaison hydrogène d'un aldéhyde par un bisulfonamide

Ce n'est que début 2009 que l'utilisation des bisulfonamides en catalyse bifonctionnelle a été décrite dans la littérature. Les catalyseurs utilisés par Brenner comportent une fonction donneur de liaisons hydrogène et une amine tertiaire (Fig.19) pour la catalyse de réactions asymétriques type additions de Michaël de composés 1,3-dicarbonylés sur des nitro-oléfines.^[50]

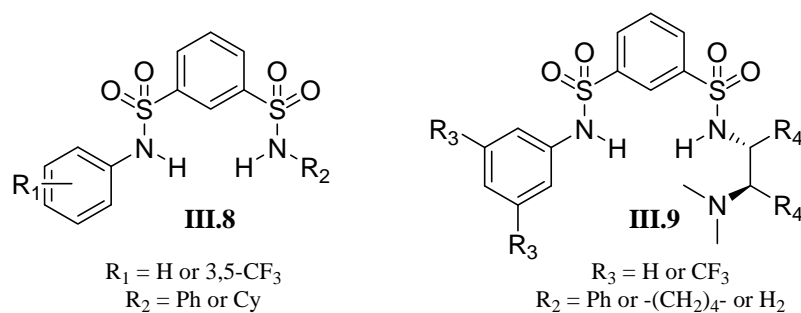


Figure 19 : Catalyseurs bisulfonamide décrits par Brenner

Les catalyseurs bisulfonamides de type **III.8** ne catalysent la réaction qu'en présence de triéthylamine. En effet, la seule activation par liaisons hydrogène par le sulfonamide ne suffit pas. Par contre, les systèmes **III.8**/triéthylamine et **III.9** ont une activité supérieure à leurs équivalents monosulfonamides.

Lorsque l'amine tertiaire est portée par le squelette bisulfonamide (**III.9**), l'ajout de triéthylamine n'est plus nécessaire. Cependant, les vitesses de réaction diminuent légèrement. En contrepartie, cette approche monomoléculaire permet d'introduire un squelette asymétrique sur le catalyseur, conduisant à un contrôle de la stéréochimie du produit formé ($20\% < ee < 72\%$).

Brenner s'appuie sur la perte d'activité observée dans les solvants polaires et coordinants pour proposer un mode d'activation par liaisons hydrogène. De plus, dans le cas de catalyseurs où l'amine tertiaire est directement liée au sulfonamide (type **III.9**), les protons des NH sont équivalents en RMN ^1H , ce qui suggère un échange de proton dû à une interaction intramoléculaire entre les NH sulfonamide et l'amine tertiaire. Le mécanisme d'activation mis en jeu n'est pas détaillé de manière plus précise.

Les résultats décrits par Brenner soulèvent donc des questions. En effet, on peut se demander quel est le mécanisme d'activation. Les deux NH interviennent-ils dans l'activation du substrat et si oui, comment ?

Enfin un système catalytique permettant une activation multicentre de ce type ne serait-il pas un très bon candidat pour la ROP de lactones ? Dans cette optique nous avons préparé une famille de catalyseur donneurs de liaisons hydrogène et nous avons évalué leur activité, en combinaison avec une amine tertiaire, pour la polymérisation du lactide.

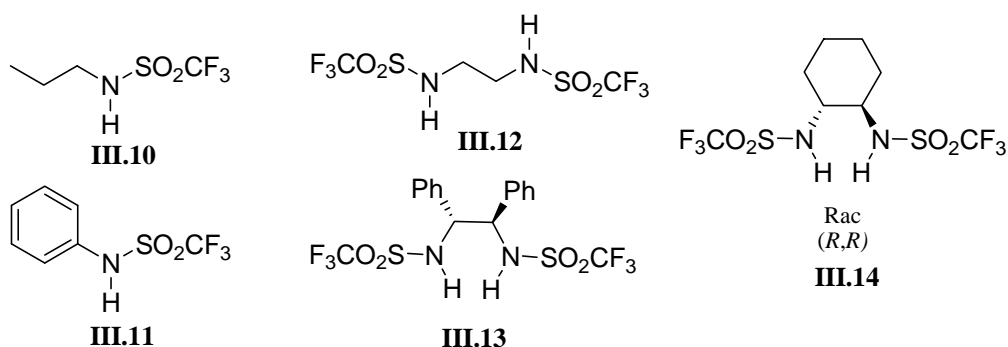


Figure 21 : Catalyseurs triflamides préparés

Il est à noter que le bistriflamide à espaceur cyclohexyle **III.14** a tout d'abord été préparé sous sa forme racémique mais il était très peu soluble dans les solvants utilisés (notamment le dichlorométhane). Sa forme énantiopure (*R,R*) s'est elle révélée plus soluble dans les solvants utilisés et a donc été préférentiellement employée.

En parallèle, des catalyseurs aryle sulfonamides moins acides ont également été préparés (pour comparaison, $pK_{a_{\text{PhNHSO}_2\text{CF}_3}} = 4.45$ et $pK_{a_{\text{PhNHSO}_2\text{Ph}}} = 9.10$).^[54, 55] Ils sont obtenus en une étape à partir du dérivé chlorure de sulfonyle correspondant (en deux étapes pour le butyle **III.12** car seul le sel de l'acide sulfonique^[56] correspondant est commercial, Fig.22). Ils sont isolés après chromatographie sur gel de silice avec des rendements compris entre 60 et 90%.

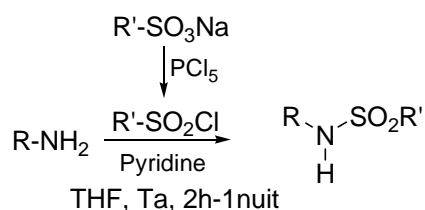


Figure 22 : Schéma de synthèse des sulfonamides

Comme pour les catalyseurs triflamides, des monosulfonamides alkyle ou aryle ont été préparés (Fig.23). Des bisulfonamides avec des espaceurs flexibles ou rigides ont également été synthétisés : lien propyle **III.18**, phényle **III.7** ou biphényle **III.19**. Lorsque l'espaceur aromatique est utilisé, la substitution du groupement phényle du sulfonamide a également été variée (cf. **III.20** et **III.21**).

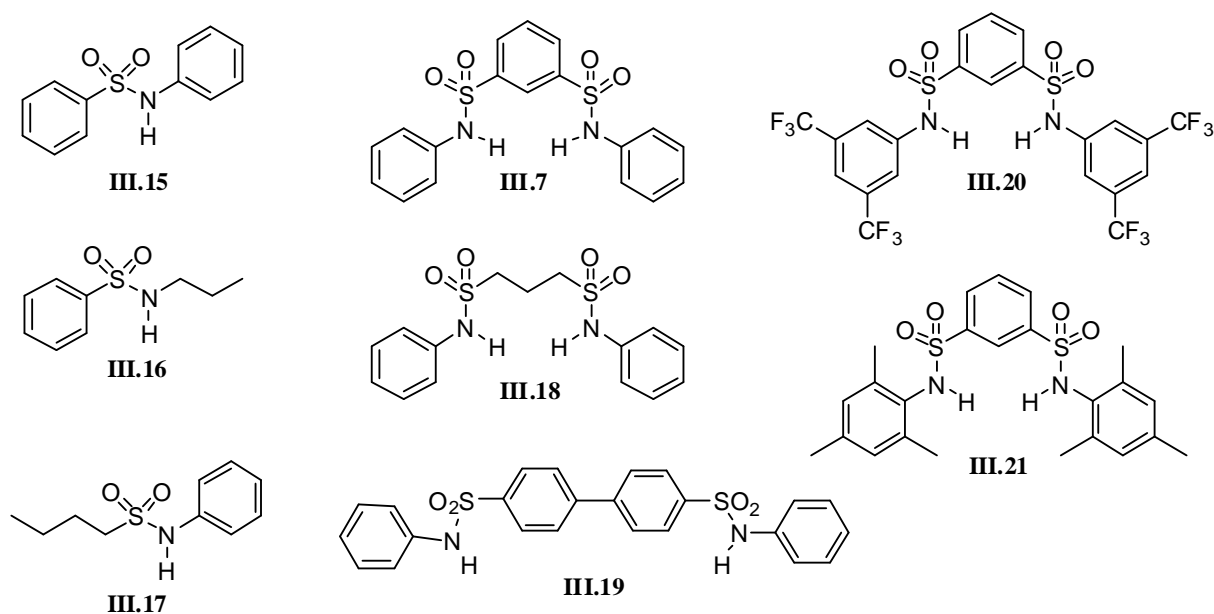


Figure 23 : Catalyseurs sulfonamides préparés

Tous ces catalyseurs ont été synthétisés avec de bons rendements en modifiant des modes opératoires de la littérature. En effet les synthèses précédemment décrites utilisent le DMF, solvant très difficile à éliminer pour ces produits bisulfonamides : le solvant est sûrement chélaté entre les NH des deux sulfonamides. Le THF a donc été préféré comme solvant de synthèse. Les catalyseurs ont été complètement caractérisés par RMN ^1H , ^{13}C (et ^{19}F pour **III.20**), spectrométrie de masse, point de fusion et analyses élémentaires, notamment pour les nouvelles structures **III.20** et **III.21**. Un soin particulier a été apporté à leur séchage, toute trace d'eau étant à éviter pour obtenir une polymérisation contrôlée.

Le catalyseur **III.19** n'a pas été utilisé par la suite car il est insoluble dans le dichlorométhane (solvant de polymérisation).

Pour les études du mécanisme de la polymérisation détaillées par la suite au paragraphe 3.3, des bisulfonamides ont également été préparés sous une forme monométhylée (Fig.24). Ils ne comportent donc qu'un seul NH.

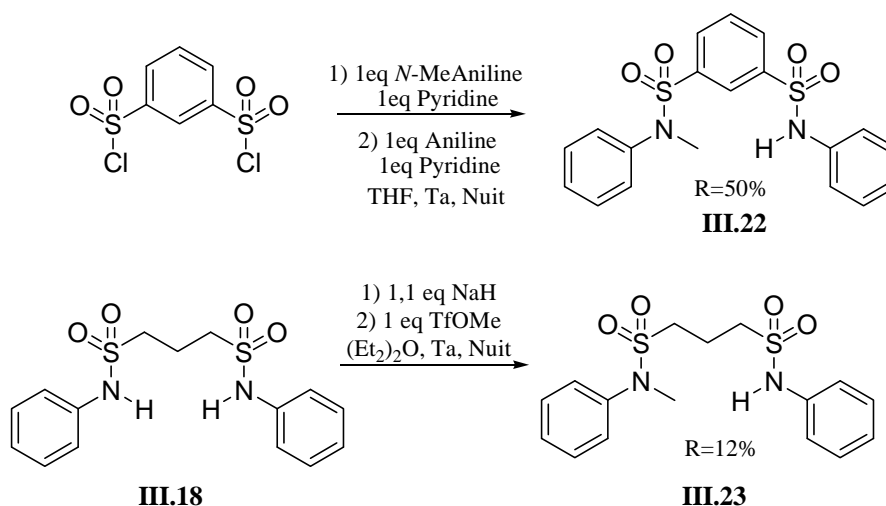


Figure 24 : Synthèse des bisulfonamides monométhylés

Dans le cas de l'espaceur rigide, le catalyseur **III.22** a été préparé à partir du bischlorure de sulfonyle. Un équivalent de *N*-méthyle aniline est additionné en premier au milieu réactionnel puis dans un deuxième temps un équivalent d'aniline est ajouté. Le produit de mono méthylation est obtenu majoritairement (proportions bisulfonamide/monométhylé/diméthylé 0.33/1/0.33) et il peut être isolé avec un rendement de 50%.

Dans le cas de l'espaceur flexible, le produit monométhylé **III.23** est obtenu directement par méthylation du bisulfonamide **III.18**. A petite échelle, le produit de monométhylation est majoritaire mais lorsque la réaction a été répétée à plus grande échelle, il était minoritaire (proportions bisulfonamide/monométhylé/diméthylé 0.4/0.2/0.4). Après purification par chromatographie sur gel de silice le produit est isolé avec un rendement de 12%. L'optimisation de la réaction n'a pas été réalisée.

Pour les deux catalyseurs **III.22** et **III.23**, la méthylation est confirmée par spectroscopie RMN ¹H. Un nouveau singulet correspondant au signal du CH₃ est observé respectivement à 3.09 ppm et 3.21 ppm, ce qui correspond au déplacement décrit dans la littérature pour le signal d'un groupement méthyle dans un motif R-N(CH₃)-SO₂Ph.^[57] De plus, les signaux des NH n'intègrent plus que pour 1H au lieu de 2H.

2.2 Identification d'un couple sulfonamide/amine tertiaire

Afin d'identifier rapidement les catalyseurs les plus actifs en polymérisation par ouverture de cycle du lactide, différentes polymérisations ont été menées avec les conditions standards suivantes : utilisation de *D,L*-lactide et de pentan-1-ol comme amorceur, dans des proportions $[L]_0/[Amorceur]_0/[Catalyseur]_0/[AmineTertiaire]_0$ 5/1/1/1, dans du dichlorométhane anhydre à $T = 26^\circ\text{C}$ et avec une concentration initiale en monomère $[L]_0 = 1 \text{ mol/L}$. Les seuls paramètres qui varient sont donc les structures du catalyseur sulfonamide ou de l'amine.

Ces catalyseurs ont tous été testés, seuls, en catalyse de polymérisation par ouverture de cycle du lactide, mais ils se sont révélés inactifs. Au bout de 24 heures de réaction dans les conditions fixées précédemment aucune conversion du monomère n'est observée par RMN ^1H .

L'activation du monomère par liaisons hydrogène faibles ne suffit pas pour catalyser la ROP du lactide. L'interaction n'étant pas assez forte pour qu'il y ait polymérisation, une amine tertiaire a été ajoutée au milieu réactionnel pour augmenter ainsi la nucléophilie de l'amorceur.

Les polymérisations avec l'amine seule ont par conséquent aussi été effectuées pour comparaison (Tableau 3). Différents amines tertiaires ont été utilisées. La DMAP, la spartéine, la diisopropyléthylamine (DIEA) et la diméthylcyclohexylamine (CyNMe_2) sont commerciales. La di(diméthylamino)cyclohexyle ($\text{Cy(NMe}_2)_2$) est synthétisée selon un protocole décrit dans la littérature.^[58]

DIEA	CyNMe_2	$\text{Cy(NMe}_2)_2$	Spartéine	DMAP
	7h15 - 45%	7h15 - 42%	7h15 - 27%	7h15 - 68%
24h - 20%	21h30 - 75%	21h30 - 96%	22h - 93%	21h30 - 95%

Tableau 3 : Polymérisations avec l'amine tertiaire seule : ratios 5/1/0/1

Ces amines tertiaires sont ensuite étudiées en présence d'un catalyseur triflamide et sulfonamide.

Il y a effectivement polymérisation juste en présence d'une base de Lewis mais plus lentement qu'en association avec les triflamides (Tableaux 4 et 5) ou les sulfonamides (Tableau 6). Par exemple avec la *N,N*-diméthyl cyclohexylamine, après 7h de réaction, seulement 45% de conversion sont atteints alors qu'en combinaison avec les triflamides et sulfonamides, les conversions sont presque toutes totales. Ceci met d'ores et déjà en évidence la caractère bifonctionnel du système catalytique.

Différents couples triflamides/amine tertiaire ont ensuite été testés pour la ROP de 5 équivalents de lactide par rapport à l'amorceur. Des PLA ont été obtenus dans des temps de réaction variables selon le système catalytique utilisé.

L'activité des triflamides a tout d'abord été comparée sans varier la base de Lewis utilisée (Tableau 4). Dans le système thiourée non optimisé d'Hedrick, la *N,N*-diméthyl cyclohexylamine est l'amine tertiaire principalement utilisée. Par conséquent chaque triflamide sera comparé en présence de cette base. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

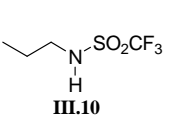
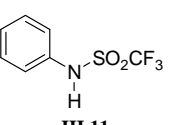
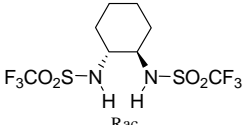
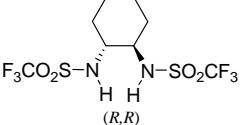
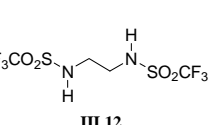
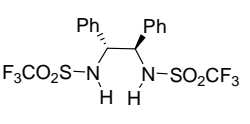
 III.10	 III.11	 III.14 Rac	 III.14 (<i>R,R</i>)	 III.12	 III.13
3h - 63% 5h - 84%	3h - 3% 19h - 17% 72h - 51%	3h - 21% 19h - 77%	1h40 - 52% 3h - 70% 5h - 98%	3h - 53% 5h - 72%	3h - 4% 19h - 24% 72h - 64%

Tableau 4 : Activité des couples triflamides/*NMe₂Cy* pour la ROP de 5 équivalents de lactide.

Le catalyseur le plus actif semble être le bistriflamide à espaceur cyclohexyle **III.14** énantiopur. En effet, au bout de 3h, 70% de conversion sont obtenus. Le bistriflamide à espaceur éthyle **III.12** présente une activité moindre mais du même ordre de grandeur (53%) alors que les bistriflamides à espaceur diphenyléthyle **III.13** et cyclohexyle racémique **III.14** sont moins actifs (respectivement 4% et 21%). Cette baisse d'activité peut s'expliquer en partie par le manque de solubilité de ces catalyseurs. Il est à noter que le propyle monosulfonamide **III.10** présente une activité tout à fait remarquable puisqu'elle est comparable à son équivalent bistriflamide. Le phényle monosulfonamide **III.11** est quant à lui le moins actif en ROP (3% de conversion en 3h). L'association donneur de liaison hydrogène / amine tertiaire est peut être trop forte.

L'influence de l'amine tertiaire a ensuite été étudiée sur le propyle monotriflamide **III.10** et sur le cyclohexyle bistriflamide **III.14** (*R,R*), toujours pour la synthèse de PLA de DP=5 (Tableau 5).

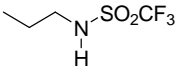
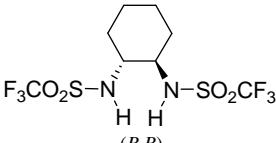
Amine tertiaire	DMAP	Spartéine	DIEA	Me ₂ NCy	(Me ₂ N) ₂ Cy
 III.10	2h - 67% 4h - 90%	2h - 71% 4h - 88%	2h - 60 % 4h - 76%	2h - 51% 4h - 73%	2h - 35% 4h - 58%
 III.14	3h - 14 % 7h - 54 %	2h - 46 % 3h - 60 % 7h > 95 %	3h - 38 % 7h > 95 %	2h - 56 % 3h - 70 % 5h - 98 %	

Tableau 5 : Variation de l'amine tertiaire pour les catalyseurs **III.10** et **III.14**

Pour ces catalyseurs, l'influence de la base sur l'activité du système catalytique est faible. En effet, avec le monotriflamide **III.10**, la DMAP, la spartéine, la DIEA et la *N,N*-diméthylcyclohexylamine ont des activités relativement proches (entre 50 et 70% de conversion en 2h). Seule l'utilisation de la di(*N,N*-diméthylamine)cyclohexyle Cy(NMe₂)₂ diminue la vitesse de polymérisation (35% de conversion en 2h). Cette dernière n'a donc pas été testée avec le bistriflamide **III.14**.

Pour ce bistriflamide **III.14**, la diméthylcyclohexylamine est la base permettant d'obtenir la meilleure activité (en 3h, 70% de conversion). La spartéine présente une activité plus modérée mais du même ordre de grandeur (60% de conversion). L'utilisation de la DIEA ou de la DMAP ralentit notablement la polymérisation (en 3h, respectivement 38% et 14% de conversion) alors qu'avec le monosulfonamide **III.10**, elles étaient très actives. Les interactions triflamides / amines tertiaires sont vraisemblablement plus ou moins fortes et le couple catalytique est donc plus ou moins actif. La DMAP et la diméthylcyclohexylamine CyNMe₂ semblent borner la fenêtre d'activité avec le mono et bis triflamide utilisé ci-dessus. Par conséquent, pour le screening des sulfonamides ces deux amines tertiaires sont utilisées (Tableau 6).

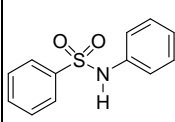
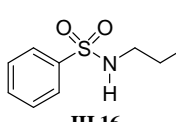
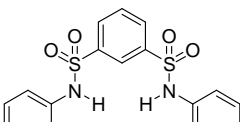
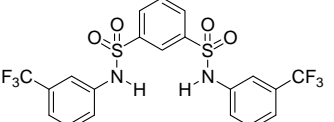
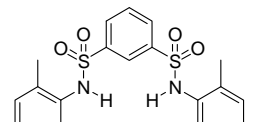
	 III.15	 III.16	 III.7	 III.20	 III.21
CyNMe ₂	1h - 24 % 4h - 53% 8h - 78%	1h - 10% 4h - 33% 8h - 57%	1h - 24% 4h - 68% 8h - 84%	1h - 9% 4h - 20% 8h - 37%	
DMAP	2h - 71% 3h - 84 %		1h - 57 % 2h - 77 % 3h - 93 %	1h - 27 % 2h - 46 % 3h - 56 %	1h - 34 % 2h - 46 % 3h - 57%

Tableau 6 : Activité des couples bisulfonamides/NMe₂Cy pour la ROP de 5 équivalents de lactide

La comparaison des deux monosulfonamides **III.15** et **III.16** permet déjà de mettre en évidence la meilleure activité des sulfonamides N-aryle par rapport au sulfonamide N-alkyle. Le monosulfonamide aryle **III.15** et son équivalent bisulfonamide **III.7** sont plus actifs que les autres catalyseurs.

Cependant, les bisulfonamides substitués sur le cycle aromatique sont moins actifs. Dans le cas du catalyseur **III.20**, les groupements CF₃, électroattracteurs, exacerbent l'acidité du NH. L'interaction catalyseur/amine tertiaire est plus forte et les catalyseurs sont moins disponibles

pour activer le lactide et l'alcool. Dans le cas du bisulfonamide **III.21**, l'encombrement stérique du catalyseur est probablement responsable de la baisse d'activité.

Le bisulfonamide **III.7** semble donc être le plus actif des catalyseurs sulfonamides, que l'amine tertiaire employée soit la DMAP ou la diméthylcyclohexylamine CyNMe₂. Avec les thiourées, l'activité augmente significativement lorsque la spartéine est utilisée comme accepteur de liaison hydrogène. Par conséquent, le système bisulfonamide **III.7**/spartéine a été testé et comparé aux autres systèmes bisulfonamide **III.7**/amine tertiaire (Tableau 7).

DMAP	CyNMe ₂	Spartéine
1h - 57 %	1h - 24 %	1h - 31 %
2h - 77 %		2h - 44 %
3h - 93 %	3h - 56 %	3h - 54 %
	5h - 77 %	5h - 73 %

Tableau 7 : Variation de l'amine tertiaire pour le catalyseur **III.7**

La spartéine ne permet pas d'obtenir un système catalytique plus actif, et ce quel que soit le rapport **III.7**/amine tertiaire. Il apparaît donc que la DMAP associée au bisulfonamide est le meilleur couple catalytique pour la ROP du lactide.

Lorsque les triflamides sont comparés aux bisulfonamides, on s'aperçoit que les activités sont proches. Comme les polymères préparés sont relativement courts (DP = 5), la comparaison sur des cinétiques de polymérisation n'est pas très discriminante. Des tendances d'activité sont tout de même établies et il semble que le meilleur couple catalytique soit la combinaison bisulfonamide **III.7**/DMAP. Le squelette bisulfonamide présente de plus un avantage structural majeur : il est plus versatile et l'espaceur entre les sulfonamides peut être modifié à partir de précurseurs peu chers... Par conséquent, toute une famille de catalyseurs peut être envisagée pour la ROP du lactide. Le catalyseur bisulfonamide **III.7** sera donc préféré pour la suite et le couple catalytique bisulfonamide **III.7**/DMAP sera étudié plus particulièrement.

2.3 Etude de la polymérisation avec le couple bisulfonamide/DMAP

Pour étudier plus précisément la ROP du lactide avec le couple catalytique bisulfonamide **III.7**/DMAP, des polymères de taille fixée par le ratio initial monomère/amorceur, avec des indices de polymolécularité faible, ont été synthétisés (Tableau 8). Les polymérisations sont toujours effectuées dans le dichlorométhane à $T = 26^{\circ}\text{C}$, avec $[\text{L}]_0 = 1 \text{ mol/L}$ et le pentan-1-ol comme amorceur.

Entrée	$[\text{L}]_0/[\text{PentOH}]_0$	$[\text{PentOH}]_0/[\text{Bisulfo}]_0/[\text{DMAP}]_0$	Temps de réaction	Conv.	DP_{RMN}	M_n (SEC)	M_w/M_n
1	10	1/1/1	13h	> 98%	9.3	2021	1.11
2	30	1/10/10	23h (9h30 80%)	> 95%	35	6194	1.07
3	50	1/10/10	39h	> 95%	50	9616	1.07
4	75	1/10/10	72h	> 95%	67	14071	1.06
5	100	1/10/10	156h	> 96%	84	17674	1.07

Tableau 8 : Polymérisation du *D,L*-lactide pour différents DP visés

Les polymères sont obtenus après plusieurs heures, voire plusieurs jours, de réaction. Les vitesses de polymérisation sont peu élevées mais les polymères obtenus sont très bien définis. En effet, les indices de polymolécularité sont très faibles puisqu'ils sont inférieurs ou égaux à 1.11. Cela laisse supposer qu'il y a très peu de transesterification, même en fin de polymérisation.

Le polymère de $\text{DP} = 10$ est choisi comme modèle pour l'étude de la polymérisation. Un tel polymère est obtenu, dans les conditions précédemment décrites, en environ neuf heures de réaction (Fig.25).

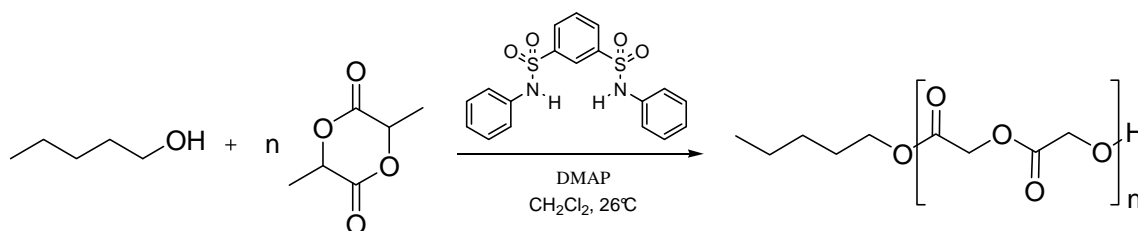


Figure 25 : Polymérisation du *D,L*-Lactide amorcée au pentan-1-ol (système catalytique : bisulfonamide **III.7** / DMAP)

La bonne incorporation de l'amorceur est tout d'abord vérifiée par spectroscopie RMN ^1H (Fig.26). Le CH_2OH du pentanol résonne sous forme d'un triplet à 3.6 ppm. Lorsque l'alcool qui amorce a réagi avec un lactide, un ester de pentyle est obtenu et le signal correspondant au CH_2 (f) est déblindé vers 4.1 ppm (Fig.26). De plus, vers 4.36 ppm le quadruplet correspondant au méthine de l'extrémité alcool du polymère (a) intègre pour 1 proton pour un signal du CH_2 pentylique (f) qui intègre pour 2 protons. Il y a donc eu incorporation complète de l'alcool lors de la polymérisation, et cet amorçage semble exclusif. En effet en cas d'amorçage à l'eau par exemple, une extrémité acide carboxylique est obtenue. L'intégrale du signal de l'extrémité alcool du polymère (a) serait supérieure à celle du signal du CH_2 de l'amorceur pentylique (f) divisé par 2 : $\int_{\text{CH}_a} > \int_{\text{CH}_2f}/2$.

L'intégration des signaux des CH (a') du polymère (1H par unité lactique) plus l'intégration du CH terminal (a) par rapport à l'intégration du signal du CH_2 de l'amorceur (f) permet de vérifier le degré de polymérisation (DP) obtenu. Sur le spectre reporté Fig.26 on a bien $\int_{\text{CH}_2} = 2$ et $\int_{\text{CH}_a} + \int_{\text{CH}_{a'}} = 1.02 + 18.12 = 19.14$. Le polymère a donc un DP moyen de 9.6 ce qui confirme l'amorçage exclusif par l'alcool.

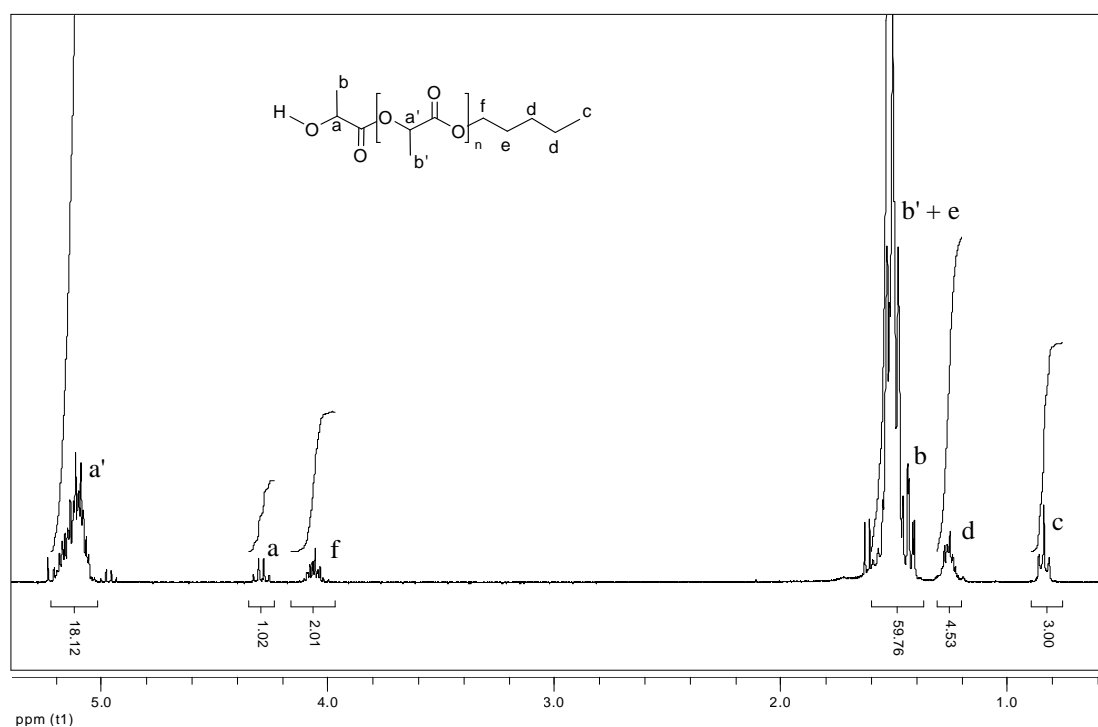


Figure 26 : Spectre RMN ^1H d'un polymère de DP = 10

Afin de confirmer ces observations, une analyse de spectrométrie de masse, par électrospray en mode d'ionisation positif (sans fragmentation), du polymère a été effectuée. Le spectre suivant est obtenu (Fig.27). Des pics de masses correspondant aux formules $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}[\text{COCH}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n\text{H.M}$ (où M est ammonium ou sodium) sont détectés.

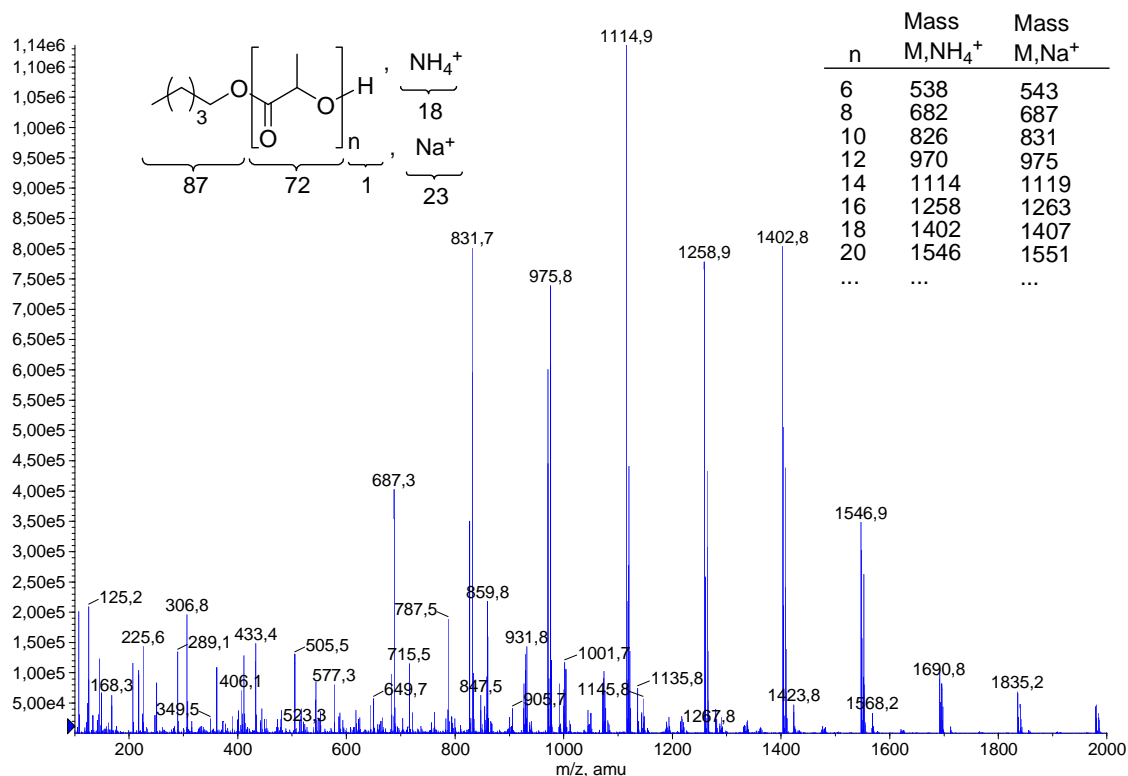


Figure 27 : Electrospray d'un polymère de DP = 10

Sur ce spectre, seules des chaînes amorcées au pentanol sont détectées, ce qui confirme l'amorçage exclusif de la polymérisation par le pentanol. De plus, les polymères obtenus présentent tous un nombre pair d'unités lactiques. En effet, chaque fois qu'un lactide est ouvert, deux unités lactiques sont incorporées. L'absence de nombre impair d'unités lactiques démontre l'absence de transestérification pendant et à la fin de la polymérisation. La polymérisation semble donc bien contrôlée.

De plus, la réaction peut être laissée telle quelle en fin de polymérisation sans que des modifications importantes du polymère soient obtenues (pas d'augmentation ou diminution du M_n , pas d'augmentation de l'indice de polymolécularité...). En effet, pour un polymère de DP = 60, à 92 % de conversion un polymère de $M_n = 11876$ est obtenu avec un $M_w/M_n = 1.07$. Le polymère est de nouveau analysé 15 heures plus tard (plus de 99% de conversion) : $M_n =$

12995 et $M_w/M_n = 1.09$. La masse et l'indice de polydispersité ont très peu évolué. Cela montre qu'en fin de polymérisation il n'est pas nécessaire de neutraliser immédiatement le catalyseur, contrairement à des systèmes plus actifs tels que la DBU ou la TBD.

Par analogie avec les systèmes thiourée, l'absence de transestérification peut s'expliquer par la plus grande affinité du catalyseur avec l'ester cyclique (forme cisoïde) qu'avec l'ester linéaire (forme transoïde) de la chaîne lactique.^[22] Par conséquent le catalyseur active préférentiellement le monomère et non le polymère, ce qui prévient les transestérifications et conduit à des polymolécularités très étroites.

Le système de polymérisation a ensuite été étudié plus précisément. Tout d'abord le caractère contrôlé de la polymérisation a été montré. Pour cela, il a été vérifié que la longueur de chaîne des polymères pouvait être fixée par le ratio monomère/amorceur initial (Fig.28).

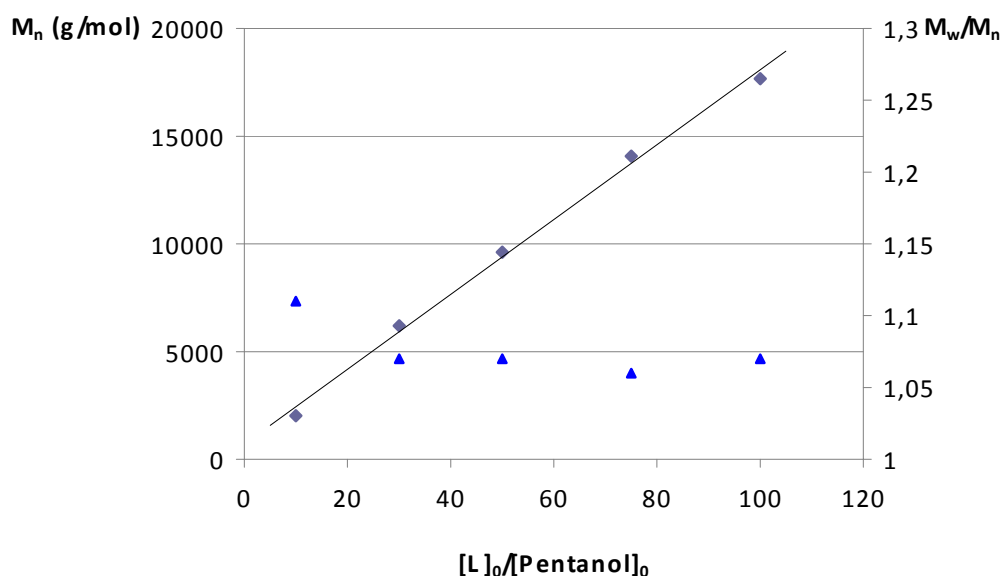
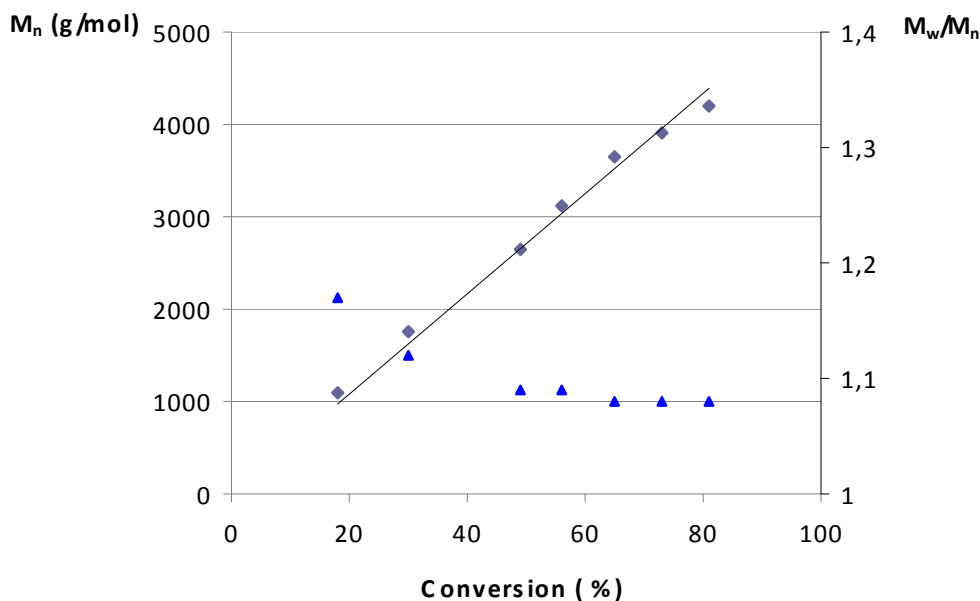


Figure 28 : Corrélation linéaire entre le M_n et le ratio monomère/amorceur initial

En traçant $M_n = f([L]_0/[Pentanol]_0)$, on voit que la masse du polymère est directement reliée au ratio monomère/amorceur fixé au début de la polymérisation. Par conséquent, des polymères de masse contrôlée peuvent être obtenus en ajustant le rapport initial monomère/amorceur. Et quelle que soit la longueur de chaîne fixée, l'indice de polymolécularité reste étroit ($I_p < 1.11$).

Figure 29 : Croissance du M_n en fonction de la conversion

L'étape d'amorçage semble plus rapide que l'étape de propagation puisque la masse moyenne en nombre augmente proportionnellement à la conversion du monomère (Fig.29). Toutes les chaînes grandissent donc en même temps. Ce résultat laisse supposer une cinétique d'ordre 1 en monomère, ce qui sera confirmé au paragraphe 3.1.

Toutes ces caractéristiques montrent que la ROP du lactide catalysée par le couple bisulfonamide **III.7**/DMAP est une polymérisation contrôlée.^[59] Il a de plus été montré, par une expérience d'extension de chaînes ou « second feed » que la polymérisation est vivante.

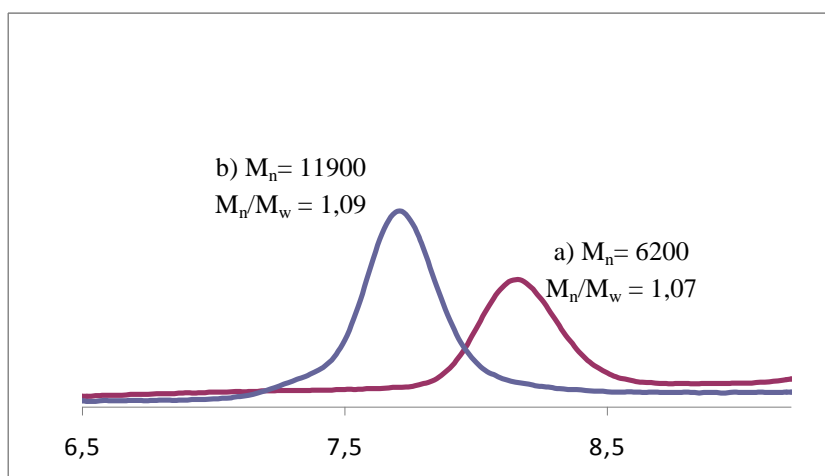


Figure 30 : Chromatogrammes obtenus par SEC lors de l'expérience de second feed

Un premier polymère de DP = 30 est préparé. En fin de polymérisation, un polymère de $M_n = 6200$ g/mol est obtenu, toujours avec un indice de polymolécularité étroit, $M_w/M_n = 1.07$ (Fig.30, courbe a). 30 équivalents de lactide sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. Le monomère est à nouveau consommé, mettant en évidence l'absence d'étape de terminaison dans la polymérisation. Un polymère dont la masse a bien doublé ($M_n = 11900$ g/mol, Fig.30, courbe b) est obtenu avec un indice de polymolécularité toujours étroit ($M_n/M_w = 1.09$). On peut donc conclure que la polymérisation est vivante.^[60]

Il a été montré que la ROP du lactide catalysée par le couple bisulfonamide **III.7**/DMAP est une polymérisation contrôlée et vivante. Des polymères de taille fixée par le ratio monomère/amorceur initial peuvent être obtenus. De plus, l'extrémité alcool formée étant toujours active en fin de polymérisation, la formation de copolymères ou la fonctionnalisation de l'hydroxyle peuvent être envisagées.

Enfin aucune trace d'épimérisation n'a été détectée au cours de la polymérisation. En effet, la base tertiaire utilisée étant la DMAP, il pourrait y avoir des modifications de la configuration absolue du centre stéréogène des unités lactiques. Une polymérisation sur un DP = 100 a été effectuée avec du *L*-lactide et la tacticité du polymère obtenu a été vérifiée. Il est à noter qu'aucune différence de cinétique n'est observée entre la polymérisation du *D,L*-lactide ou du *L*-lactide.

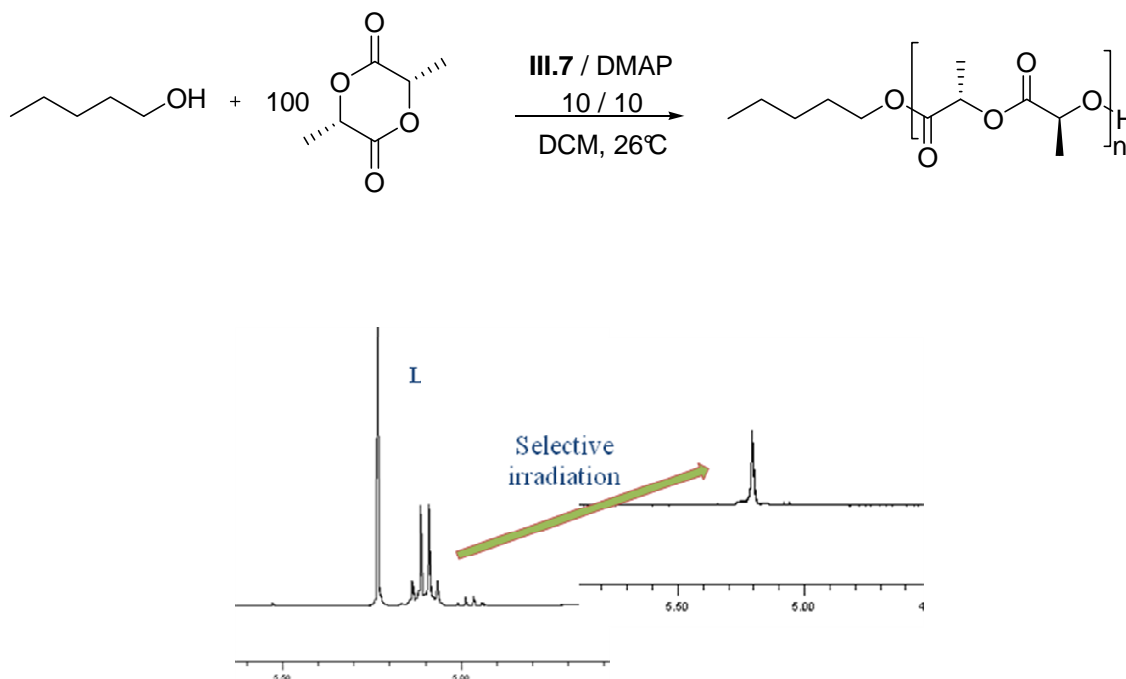


Figure 31 : Irradiation sélective des CH₃ polymères pour détecter les éventuelles épimérisations.

Le polymère obtenu a été analysé par RMN ^1H (Fig.31).^[61-63] Le signal des CH_3 polymères obtenus est irradié à la fréquence de résonance des méthyles afin de masquer les couplages $\text{CH}-\text{CH}_3$.

Il est reporté dans la littérature que lors de l'homodécouplage des signaux singulets différents sont obtenus pour les CH de la chaîne polymère selon que l'enchaînement des centres stéréogènes est S, S, S ou S, R, S... Dans notre cas, un seul signal singulet est détecté, ce qui met en évidence un seul type d'enchaînement des unités lactiques et donc la non épimérisation des centres stéréogènes pendant la polymérisation. Un polymère complètement isotactique est obtenu.

En conclusion, le couple bisulfonamide **III.7**/DMAP identifié après un screening de triflamides, de sulfonamides et d'amines tertiaires, s'est révélé un système catalytique bifonctionnel doux pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide. Les temps de réaction sont relativement longs comparés au système thiourée (environ trois fois plus longs que le système thiourée non optimisé d'Hedrick).^[21] Il faut environ 48h pour préparer un polymère de $\text{DP} = 100$ avec le couple thiourée **III.4**/DMAP contre 156h pour le couple bisulfonamide **III.7**/DMAP. Cependant les polymères sont obtenus avec un très bon contrôle : les indices de polymolécularité sont très étroits, mettant en évidence l'obtention d'une population très bien définie. Enfin, la polymérisation étant vivante et contrôlée, il peut être envisagé de préparer des copolymères ou de fonctionnaliser l'extrémité de chaîne : amorceur pour de la polymérisation radicalaire ou de la ROMP (ring opening metathesis polymerization), greffage de principes actifs ...

Cependant, d'un point de vue plus fondamental, la question de l'activation du monomère par le bisulfonamide se pose. En effet, ce système catalytique est peut être moins actif que les systèmes thiourées car, non seulement les fonctions sont différentes, mais le système est aussi plus flexible. Dans le cas du piégeage d'halogénures par le bisulfonamide **III.7**, il a également été montré que des complexes de stœchiométrie 1:1 et 2:1 pouvaient être obtenus.^[49] Les deux sulfonamides étant relativement éloignés dans l'espace, dans notre cas, y a-t-il activation du monomère par une ou deux liaisons hydrogène (Fig.32, mécanisme A ou B) ? Y a-t-il modification de l'acidité du NH qui active le monomère par des interactions $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}$ intramoléculaires^[29] (Fig.32, mécanisme C) ?

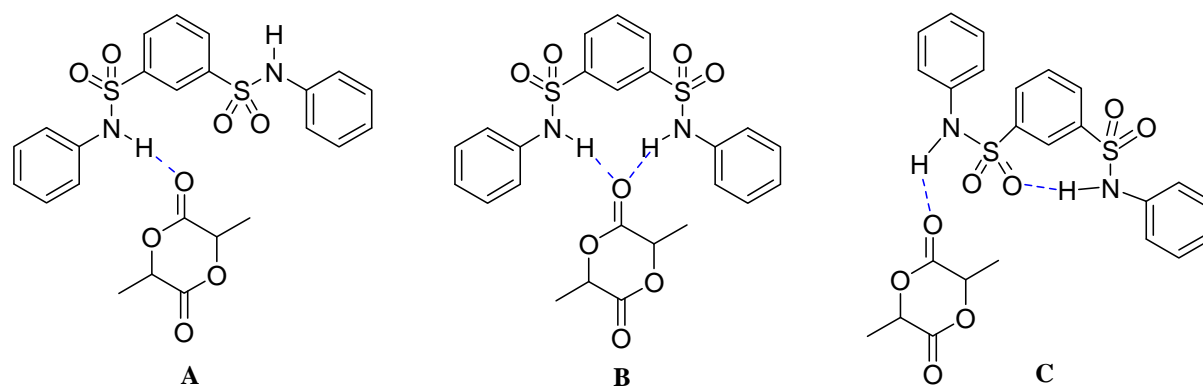


Figure 32 : Mécanismes envisageables pour l'activation du lactide par le bisulfonamide
Pour répondre à ces questions, le mode d'activation a été étudié par plusieurs méthodes.

3. Etude du mode d'activation du monomère par les bisulfonamides

3.1 Etude cinétique de la ROP catalysée par le couple bisulfonamide III.7/DMAP

Des études cinétiques sur la ROP catalysée par le couple **III.7/DMAP** sont tout d'abord menées afin d'appréhender un peu mieux le mécanisme d'activation du monomère.

L'utilisation pour la polymérisation de différents solvants permet dans un premier temps de mettre en évidence l'activation du monomère par liaisons hydrogène. Des polymères de DP = 10 sont préparés dans un solvant apolaire (le toluène), dans un solvant polaire non coordonnant (le dichlorométhane) et dans un solvant polaire coordonnant (tel que le THF). Les réactions sont comparées pour $[L]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$ et pour $[L]_0 = 0.2 \text{ mol.L}^{-1}$ car le lactide est peu soluble dans le toluène. La cinétique des polymérisations est suivie par spectroscopie RMN ^1H et la conversion semilogarithmique du lactide, $\ln(1/(1-\text{conversion}))$, en fonction du temps est tracée (Fig.33).

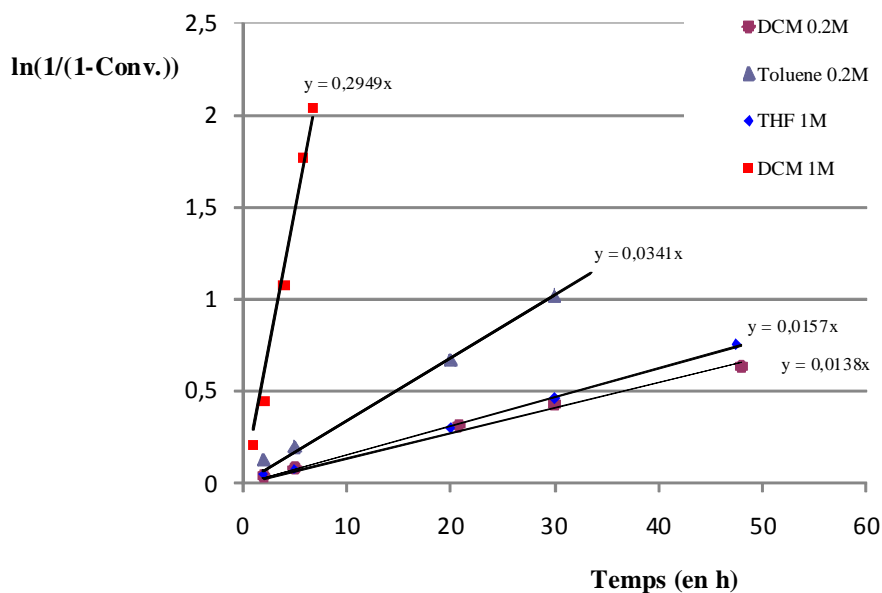


Figure 33 : Comparaison des vitesses de polymérisation dans différents solvants pour différentes concentrations

Des droites sont obtenues pour toutes les cinétiques : un ordre 1 en lactide est donc vérifié dans tous les solvants (ce qui corrèle avec le bon contrôle de la polymérisation décrit au paragraphe 2.3).

En comparant les polymérisations à $[L]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$, il apparaît que la réaction dans le tétrahydrofurane est possible mais défavorisée par rapport à celle dans le dichlorométhane ($k_{\text{obs(DCM)}}/k_{\text{obs(THF)}} = 18$). Les interactions catalyseur/solvant sont plus fortes dans le THF que le dichlorométhane, le substrat est donc plus faiblement activé et la réaction est plus lente. En comparant les manipulations à $[L]_0 = 0.2 \text{ mol.L}^{-1}$, il apparaît que la réaction est favorisée dans le toluène par rapport au dichlorométhane ($k_{\text{obs(DCM)}}/k_{\text{obs(Toluène)}} = 0.4$). Les interactions catalyseur/solvant sont cette fois-ci plus faibles dans le toluène et la réaction est plus rapide.

En résumé, la polymérisation est favorisée dans les solvants apolaires non coordinants et est défavorisée dans les solvants polaires coordinants. Ces observations mettent par conséquent en avant l'activation par liaisons hydrogène faibles du substrat. Pour essayer de déterminer plus précisément encore le mode d'activation, la loi de vitesse de la polymérisation est déterminée.

Elle doit être de la forme $v = k_p \cdot [\text{SystCat}]^\alpha \cdot [L]^\beta$ ou $v = k_{\text{obs}} \cdot [L]^\beta$ avec $k_{\text{obs}} = k_p \cdot [\text{SystCat}]^\alpha$. D'après les premières études de cinétique effectuées dans les différents solvants, il semble que l'ordre en lactide est de 1 (donc $\beta = 1$). Ceci est tout de même confirmé sur plus de tests. Des polymères de DP=10 sont préparés avec des concentrations initiales en monomère qui varient de 0.2 mol.L^{-1} à 1.8 mol.L^{-1} (limite de solubilité du lactide dans le dichlorométhane). Les conversions semilogarithmiques du lactide en fonction du temps sont tracées pour chaque concentration initiale en lactide (Fig.34).

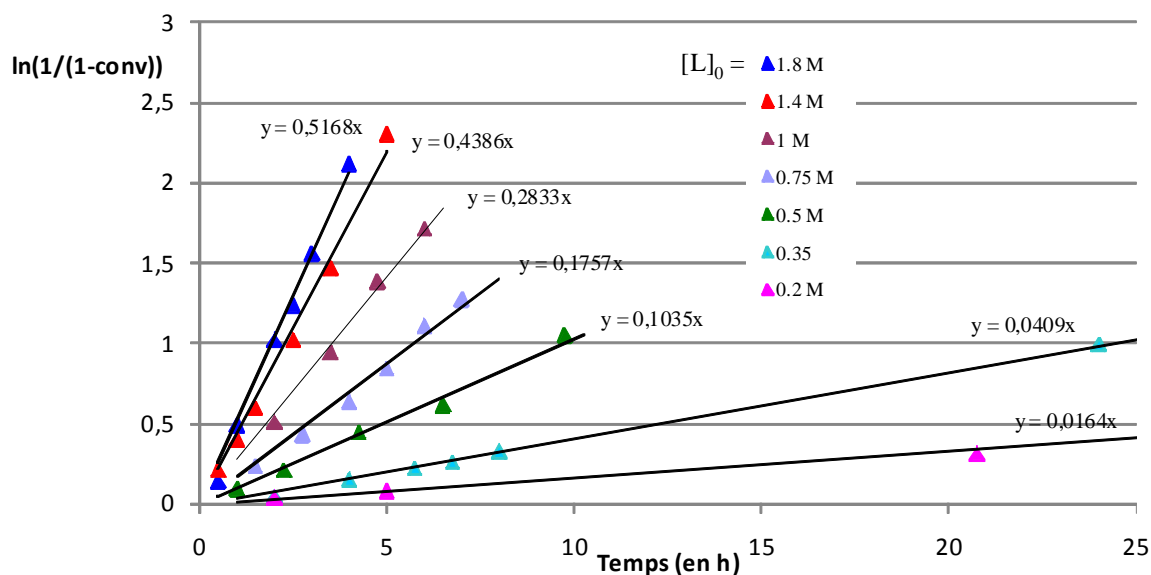
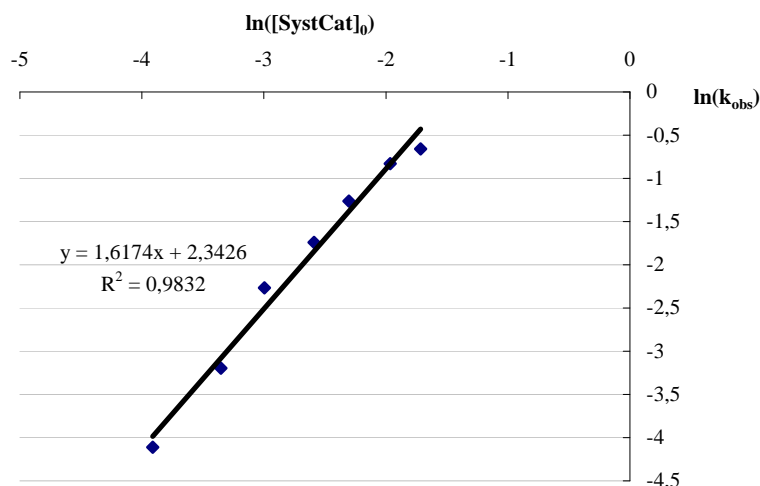


Figure 34 : Cinétiques obtenues pour différentes $[L]_0$
pour des ratios $[L]_0/[PentOH]_0/[Bisulfo\ III.7]_0/[DMAP]_0$ 10/1/1/1

Des droites sont obtenues pour toutes les concentrations en lactide $[L]_0$; L'ordre en monomère est donc bien de 1 quelle que soit la concentration initiale. Nous avons tiré profit de ces tracés pour évaluer l'ordre en système catalytique (couple bisulfonamide/DMAP), même si le système est vraisemblablement plus complexe car bimoléculaire.

Les k_{obs} sont donc relevés pour chaque $[SystCat]$. Effectivement la constante observée k_{obs} est dépendante de la concentration en système catalytique : $k_{obs} = k_p \cdot [SystCat]_0^\alpha$ soit $\ln(k_{obs}) = \ln(k_p) + \alpha \cdot \ln([SystCat])$. Afin de déterminer l'ordre en système catalytique, cette loi est tracée (Fig.35). Comme pour toutes les polymérisations le ratio lactide/système catalytique est de 10/1, la concentration initiale en système catalytique est celle du lactide divisée par dix : $[SystCat] = 0.1 \cdot [L]_0$.

Figure 35 : Tracé du k_{obs} en fonction de $[\text{SystCat}]_0$.

Une droite de pente 1.6 est obtenue, ce qui signifie que l'ordre en système catalytique est de 1.6 ($\alpha=1.6$). De plus, elle coupe l'axe des abscisses pour $\ln(k_{\text{obs}})=\ln(k_p)=2.34$, soit $k_p=10.38 \text{ min}^{-1} \cdot \text{L}^{1.6} \cdot \text{mol}^{-1.6}$. La loi de vitesse de la polymérisation est donc de la forme :

$$v = k_p \cdot [\text{SystCat}]^{1.6} \cdot [\text{L}] \text{ avec } k_p = 10.38 \text{ min}^{-1} \cdot \text{L}^{1.6} \cdot \text{mol}^{-1.6}.$$

Il semble donc que l'ordre en monomère est de 1 et l'ordre en système catalytique est de 1.6. Ce résultat ne permet pas de tirer de conclusions quant au mode d'activation : il confirme juste la complexité du système étudié.

Afin de comprendre le mode d'activation du lactide par ces interactions faibles, des études du complexe bisulfonamide/lactide en solution et à l'état solide ont été alors envisagées.

3.2 Etudes des adduits bisulfonamide **III.7**/Lactone

Pour déterminer comment le lactide est activé par ces liaisons hydrogène, un diagramme de Job peut être utilisé.^[64]

Une telle méthode, aussi appelée « méthode de variations continues », est utile dans la détermination de la stœchiométrie d'une réaction type $\alpha A + \beta B \rightleftharpoons A_\alpha B_\beta$. Pour étudier un tel équilibre, des solutions de A et B sont préparées, sachant que la concentration molaire de A

plus B reste constante ($[A]_0 + [B]_0 = M$) alors que la ratio $[A]_0/[B]_0$ est modifié. Le volume de ces solutions est gardé constant. Il peut alors être montré que la concentration de $A_\alpha B_\beta$, $[A_\alpha B_\beta]$, est maximale lorsque le ratio molaire de A par rapport à B est égal à α/β . Par conséquent, lorsque la concentration de $A_\alpha B_\beta$ (ou une propriété qui varie linéairement avec la concentration) est tracée en fonction de $x = [B]_0 / ([A]_0 + [B]_0)$, une courbe ayant un maximum pour $x = \beta / (\alpha + \beta) = 1 / (1 + \beta/\alpha)$ est obtenue. La propriété étudiée, qui doit varier avec la complexation, peut être le déplacement chimique en RMN d'un groupe caractéristique, la fréquence de vibration en IR d'une fonction...

La méthode de Job a souvent été utilisée pour déterminer la stœchiométrie de complexes formés par des liaisons hydrogène faibles lors de l'association d'un catalyseur et d'un substrat^[65], en reconnaissance moléculaire dans des micelles^[66] ou dans le piégeage d'ions.^[49]

Une telle méthode a notamment été utilisée par Crabtree pour montrer la stœchiométrie des complexes formés lors du piégeage d'halogénures par le bisulfonamide **III.7** dans le dichlorométhane (Fig.36). La valeur suivie est le déplacement chimique en RMN ^1H du NH ou du CH en ortho des deux sulfonamides. Le δ mesuré est ensuite ramenée à la concentration en complexe $[\text{RX}^-]$. Pour les anions I^- , Br^- et Cl^- , un maximum est obtenu pour une fraction molaire $x = 0.5 = 1 / (1 + \beta/\alpha)$. Par conséquent $\alpha = \beta = 1$ et le complexe formé a une stœchiométrie 1:1. Dans le cas des ions fluorures, le complexe formé peut aussi avoir une stœchiométrie 2:1.^[49]

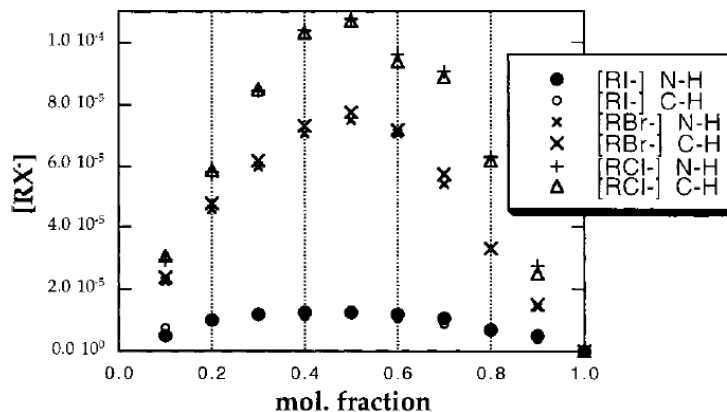
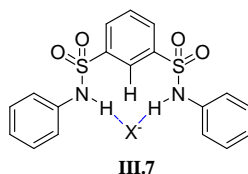


Figure 36 : Diagrammes de Job utilisés par Crabtree pour déterminer la stoechiométrie des complexes bisulfonamide/halogénures piégés^[49]

Afin de déterminer la stoechiométrie du complexe d'activation formé dans notre cas, nous avons appliqué la même méthode avec A = Bisulfonamide et B = Lactide. Les spectres RMN ^1H ont tout d'abord été effectués dans le chloroforme deutéré anhydre en mélangeant différents volumes des solutions de A et B préparées à la même concentration. Ainsi, la concentration totale est constante, $[A]_0 + [B]_0 = 5.2 \text{ mmol/L}$ (le bisulfonamide n'étant pas très soluble, il n'est pas possible de concentrer plus). Les spectres ^1H pour différentes fractions molaires sont ensuite effectués et les déplacements chimiques du NH et du CH en ortho des deux sulfonamides sont mesurés. Afin de compenser les effets de concentration sur les déplacements chimiques du NH et du CH, le spectre ^1H du bisulfonamide seul est également systématiquement effectué et le δ^{libre} est mesuré pour chaque $[B]_0$. Les résultats obtenus sont reportés sur le graphique ci-dessous (Fig.37).

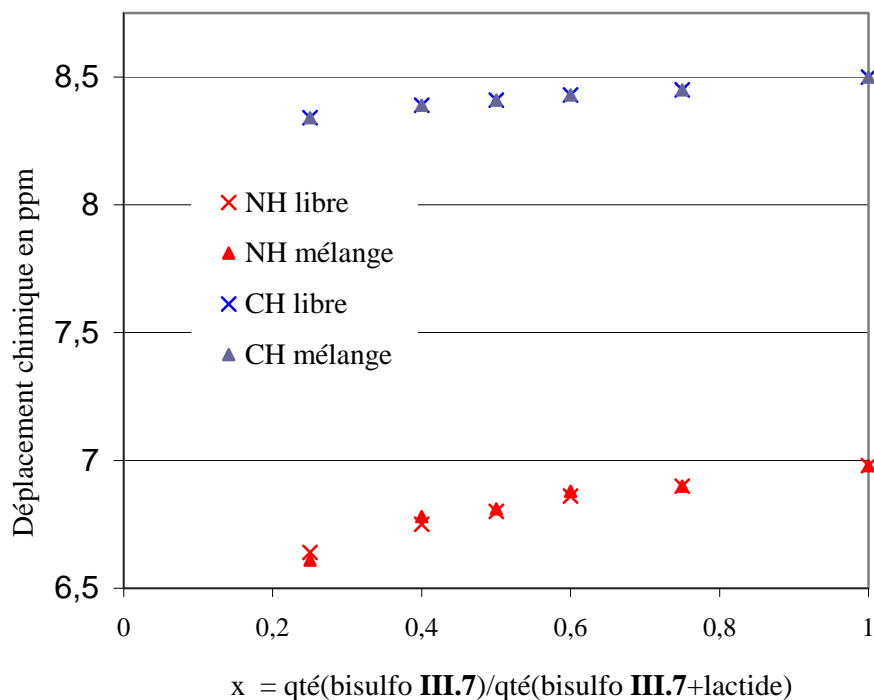


Figure 37 : Déplacements chimiques observés en RMN ^1H pour le bisulfonamide **III.7** seul ou en présence de lactide.

Il est tout de suite remarqué que les déplacements chimiques du NH et du CH (δ^{libre}) sont modifiés avec la dilution. Cependant, aucune variation n'est observée avec l'augmentation de la quantité de lactide ($\delta^{\text{libre}} = \delta^{\text{mélange}}$). L'association entre le catalyseur bisulfonamide et le lactide est vraisemblablement trop faible pour qu'on puisse l'observer dans ces conditions.

Les mêmes tests ont été répétés dans l'acétonitrile deutéré (meilleure solubilité du bisulfonamide ; on se place à 78 mmol/L). Dans ce solvant le signal du NH est plus déblindé ($\delta_{\text{NH}} = 8.02$ ppm). Aucune variation de déplacement chimique avec la dilution ou l'ajout de lactide (donc complexation) n'est observée. L'interaction bisulfonamide/solvant est cette fois-ci peut-être trop forte par rapport à celle bisulfonamide/lactide pour que l'on voit une interaction catalyseur/monomère.

Enfin, des essais ont été menés en infra rouge dans le chloroforme. Les variations de fréquence de vibration du C=O du lactide en présence ou non de bisulfonamide sont de l'ordre de grandeur de l'erreur sur la mesure : $\nu_{\text{C=O}} = 1770.2-1770.6 \text{ cm}^{-1}$. Il en est de même avec la bande du N-H : $\nu_{\text{N-H}} = 3020.2-3024.1 \text{ cm}^{-1}$.

En conclusion, quelle que soit la propriété étudiée, déplacement chimique en RMN ^1H ou fréquence de vibration en IR, aucune variation significative n'est observée entre le bisulfonamide (ou le lactide) seul et le bisulfonamide en présence de lactide. Par conséquent, il n'est pas possible de tracer un diagramme de Job. L'association bisulfonamide-lactide est trop faible pour être étudiée avec cette méthode.

Faute de pouvoir montrer l'existence de l'adduit en solution, des essais ont été effectués pour isoler à l'état solide un complexe de type bisulfonamide-dérivé carbonylé. Des tests de co-cristallisation ont été menés dans différents solvants (carbonylés ou non) et en présence de plusieurs monomères (lactide, δ -valérolactone et ϵ -caprolactone). Le bisulfonamide cristallisant très bien tout seul, une seule structure contenant à la fois le bisulfonamide et un dérivé carbonylé a été obtenue.

En effet, un adduit entre le bisulfonamide et la δ -valérolactone a été caractérisé à l'état solide, par diffraction des rayons X. Cette structure ne montre pas une double activation du carbonyle par les deux NH des sulfonamides. Cependant, il y a bien présence d'une liaison hydrogène entre le NH d'un sulfonamide et le C=O ($d = 2.04\text{\AA}$) de la δ -valérolactone mais aussi entre l'atome d'oxygène du même sulfonamide et le NH d'un sulfonamide ($d = 2.21\text{\AA}$) porté par un autre catalyseur.

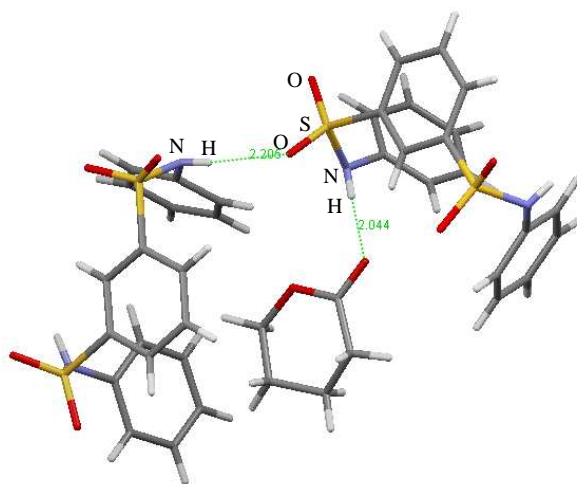


Figure 38 : Structure du complexe bisulfonamide/ δ -valérolactone obtenue par diffraction des rayons X

Cette structure est représentative d'un agencement à l'état solide et paraît complexe pour être présente en solution. Il est donc fort peu probable qu'un tel intermédiaire intervienne. Cependant, la question d'une modification de l'acidité du NH (qui active le monomère) par une autre liaison hydrogène formée sur le S=O adjacent se pose réellement (cf Fig.39, proposition de mécanisme C).

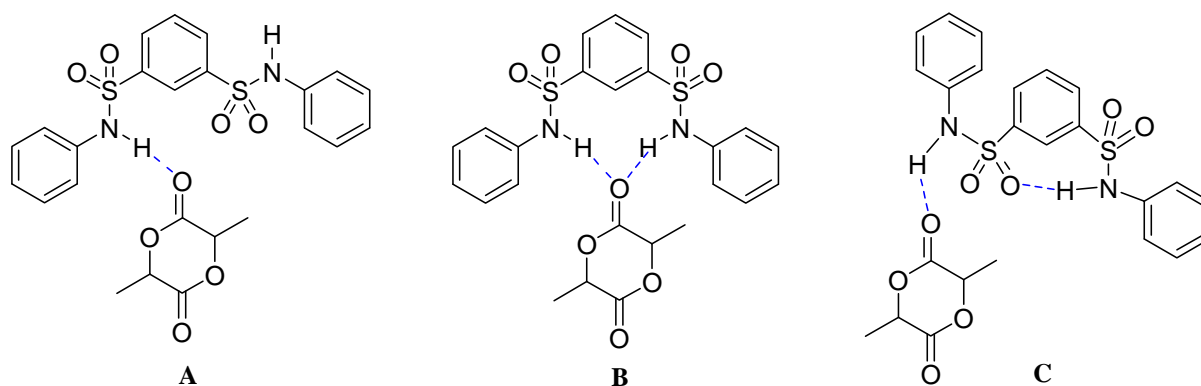


Figure 39 : Mécanismes envisageables pour l'activation du lactide par le bisulfonamide

Comme les études à l'état solide ou en solution pour tracer un diagramme de Job n'ont pas apporté les réponses attendues, des études comparatives de cinétique (donc d'activité) ont été effectuées en utilisant des catalyseurs sulfonamides de diverses structures.

3.3 Mise en évidence de la coopérativité des deux NH

Toujours dans le but de proposer un mode d'activation du monomère par le bisulfonamide, de nouvelles cinétiques de polymérisation ont été comparées (dans des conditions identiques) pour les catalyseurs bisulfonamide à espaceur rigide **III.7** ou flexible **III.18** et leurs équivalents monosulfonamides, **III.15**, **III.17**, **III.22**, **III.23**, dont la préparation a été décrite au paragraphe 2.1 (Fig.40).

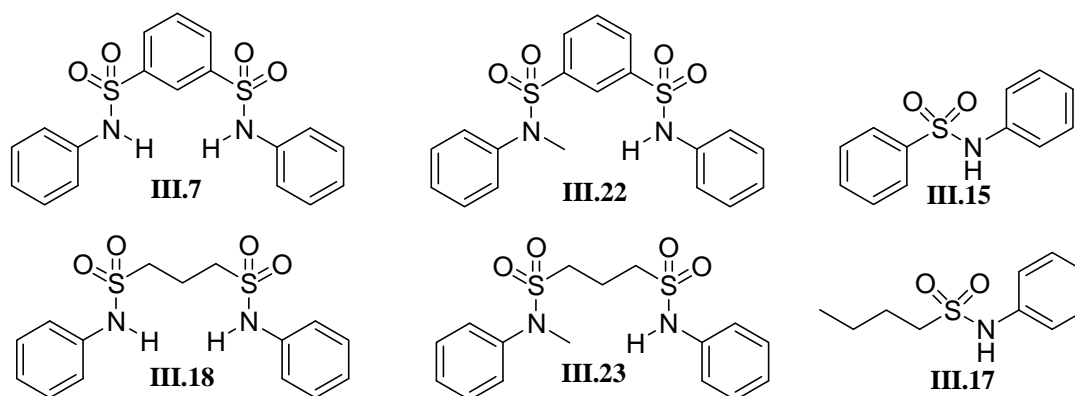


Figure 40 : Catalyseurs mono et bis sulfonamides utilisés pour l'étude de coopérativité

Les catalyseurs sont tous utilisés pour synthétiser un polymère de DP=10 dans le dichlorométhane à 26°C et avec une concentration initiale en lactide de 1 mol/L. Les polymérisations sont effectuées avec les différents mono et bisulfonamides en utilisant systématiquement 2 groupements NH pour 1 groupement amine tertiaire N. C'est à dire que le ratio catalyseur/DMAP est de 1/1 dans le cas des bisulfonamides et de 2/1 dans le cas des monosulfonamides. Les variations d'activité qui peuvent être observées ne sont donc pas dues à des différences de rapport lactide/groupement NH, mais à un mode d'activation du monomère qui se trouve modifié selon la structure du catalyseur.

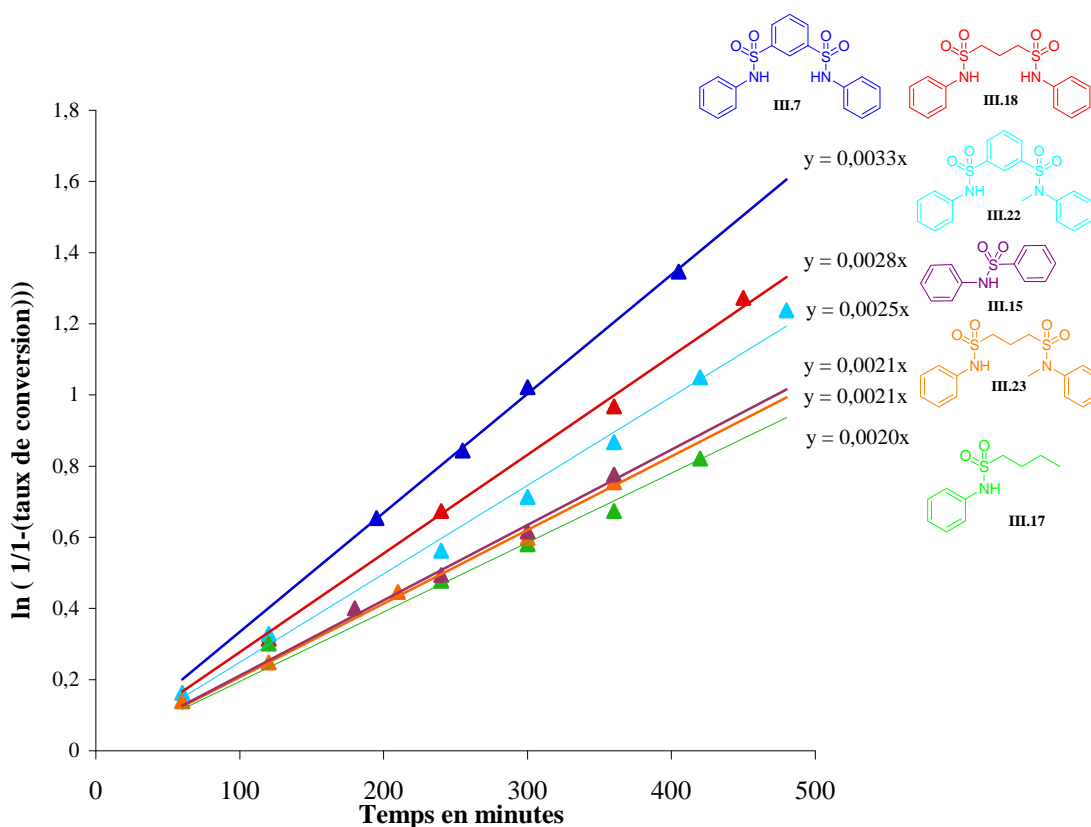


Figure 41 : Conversion semi-logarithmique du lactide en fonction du temps

Pour tous les catalyseurs, des cinétiques d'ordre 1 en lactide sont obtenus.

En comparant les constantes de vitesse k_{obs} (c.a.d. pente de la droite) obtenues pour chaque catalyseur (Fig. 41), il apparaît tout de suite que les bisulfonamides **III.7** et **III.18** sont plus actifs ($k_{\text{obsIII.7}}=0.0033 \text{ min}^{-1}$ et $k_{\text{obsIII.18}}=0.0028 \text{ min}^{-1}$) que les monosulfonamides **III.15** et **III.17** ($k_{\text{obsIII.15}}=0.0021 \text{ min}^{-1}$ et $k_{\text{obsIII.17}}=0.0020 \text{ min}^{-1}$). Il semble donc bénéfique que les deux NH soient portés par le même catalyseur. En comparant les trois sulfonamides à espaceur rigide, on s'aperçoit que le monométhylé **III.22** est plus actif que le monosulfonamide **III.15** ($k_{\text{obsIII.22}} = 0.0025 \text{ min}^{-1}$ alors que $k_{\text{obsIII.15}} = 0.0021 \text{ min}^{-1}$). Le groupement sulfonamide en méta exacerbe donc par effets inductifs l'acidité du NH. Cependant, le monométhylé **III.22** ($k_{\text{obsIII.22}} = 0.0025 \text{ min}^{-1}$) reste moins actif que le bisulfonamide **III.7** ($k_{\text{obsIII.7}} = 0.0033 \text{ min}^{-1}$) : les effets inductifs ne semblent donc pas expliquer à eux seuls la bonne activité du bisulfonamide **III.7**. Cette première observation est renforcée lorsqu'on compare les trois catalyseurs flexibles. Le monosulfonamide **III.17** et le monométhylé **III.23** (pas d'effet inductif à travers la chaîne alkyle) présentent des activités

similaires ($k_{\text{obsIII.17}} = 0.0020 \text{ min}^{-1}$ et $k_{\text{obsIII.23}} = 0.0021 \text{ min}^{-1}$) et sont moins bons que le bisulfonamide **III.18** ($k_{\text{obsIII.18}} = 0.0028 \text{ min}^{-1}$).

Il apparaît donc en première approche, que les deux NH doivent être portés par le même catalyseur pour que l'activation du monomère soit la meilleure possible. De plus, ce gain d'activité n'est pas imputable à des effets inductifs d'un groupement sulfonamide sur l'autre (même s'ils peuvent jouer). Les deux NH coopèrent donc pour activer simultanément un monomère, mais de quelle manière (Fig.39, mécanisme B ou C) ?

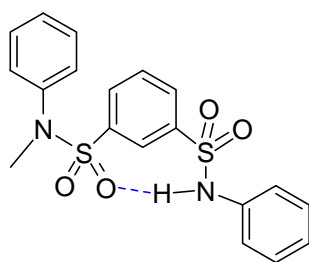


Figure 42 : Interaction intramoléculaire possible pour **III.23**

La comparaison des droites de cinétique obtenues précédemment pour les catalyseurs monosulfonamides et monométhylés flexibles permet de répondre à la question du mode d'activation. En effet, si le mode d'action C était vérifié, lorsque la polymérisation est effectuée avec le monométhylé **III.23**, l'interaction intramoléculaire (Fig.42) défavoriserait l'activation du monomère et une cinétique plus lente qu'avec le monosulfonamide **III.17** devrait être observée, ce qui n'est pas le cas ($k_{\text{obsIII.23}}=0.0021 \text{ min}^{-1}$ et $k_{\text{obsIII.17}}=0.0020 \text{ min}^{-1}$). Le mode d'action B semble donc le plus probable.

On peut maintenant proposer le mode d'activation suivant pour le monomère : les deux NH du bisulfonamide coopèrent pour activer simultanément le groupement carbonyle d'un lactide.

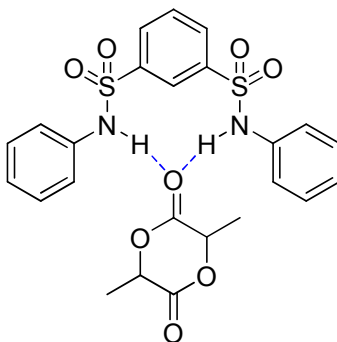


Figure 43 : Mode d'activation du lactide par le bisulfonamide **III.7**

4. Conclusions et perspectives

Un nouveau système organocatalytique bifonctionnel a été identifié pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) du lactide. Des études comparatives d'activité permettent de proposer le mode d'activation suivant : les deux NH du bisulfonamide coopèrent pour activer simultanément par liaisons hydrogène un lactide, alors qu'en même temps l'amorceur protique est activé également par une liaison hydrogène avec l'amine tertiaire (dans notre cas la DMAP).

Un tel mécanisme peut être représenté par le schéma suivant (Fig.44).

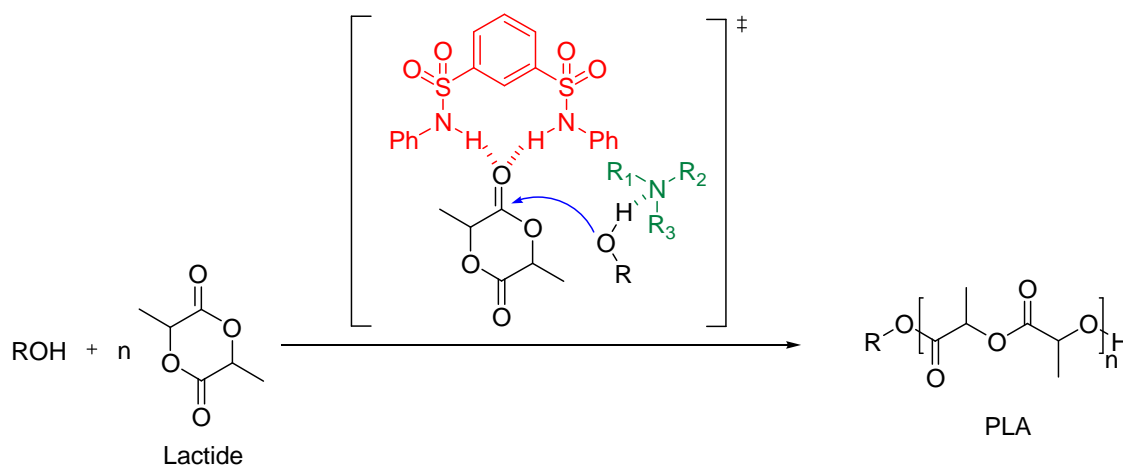


Figure 44 : Schéma récapitulatif de l'activation du monomère et de l'alcool lors de la ROP du lactide

Nous avons tiré profit de ce mode d'activation en préparant des PLA de manière contrôlée et vivante dans des conditions de réaction douces (en solution à 26°C). Les temps de réaction restent par conséquent relativement longs. Un tel système est applicable à la ROP du lactide énantiopur ou racémique, mais sans stéréocontrôle particulier dans ce dernier cas.

En effet, nous nous sommes posés la question d'une possible polymérisation stéréocontrôlée du *D,L*-lactide soit en utilisant le bisulfonamide **III.7** et la spartéine (amine chirale) soit en présence d'un bisulfonamide plus encombré (**III.20** et **III.21**) et de la DMAP. En effet, en utilisant un catalyseur encombré, il peut être envisagé qu'une induction stéréochimique intervienne par l'extrémité de chaîne du polymère.^[63, 67] Les mêmes expériences d'irradiations

sélectives, en RMN ^1H , que celles décrites au paragraphe 3.1 ont été alors effectuées sur des polymères de $\text{DP} = 100$ obtenus.

L'irradiation sélective à la fréquence du signal correspondant aux CH_3 du polymère conduit dans tous les cas à un système complexe de singulets, indiquant l'obtention de polymères complètement atactiques. Le P_m est calculé et des valeurs proches de 0.5 sont obtenues, confirmant l'absence de stéréocontrôle pendant la polymérisation.^[22] La plus grande induction stéréochimique est obtenue lorsque le bisulfonamide **III.21** (encombré par le mésityle) est obtenu ($P_m = 0.54$).

Pour avoir un stéréocontrôle, un squelette asymétrique peut donc être envisagé à la place du cycle aromatique : un motif cinchonine serait un bon candidat car il pourrait amener la chiralité et il possède déjà une amine tertiaire pour jouer le rôle de base de Lewis. Dans cette optique, le sulfonamide **III.5** a été préparé, selon un mode opératoire décrit dans la littérature (Fig.45).^[43] Cette structure ne présente cependant qu'un seul sulfonamide et le caractère basique de l'amine tertiaire est plus fort ($\text{pK}_{\text{a}}^{\text{quinuclidine}} = 11.0$ $\text{pK}_{\text{a}}^{\text{DMAP}} = 9.2$). Il est à noter qu'en solution deux produits en équilibre sont observés : il peut s'agir de deux rotamères ou d'un mélange monomère/dimère (le ratio des deux produits change avec la température et le solvant utilisé). Malgré ces observations le catalyseur est utilisé en polymérisation du *D,L*-lactide : son activité reste sans grande surprise très faible. Lorsqu'un polymère de $\text{DP} = 10$ (ratio lactide/pentanol/catalyseur 10/1/1) est préparé, au bout de 8h il y a seulement 10% de conversion (avec le bisulfonamide **III.7**, conversion > 90%).

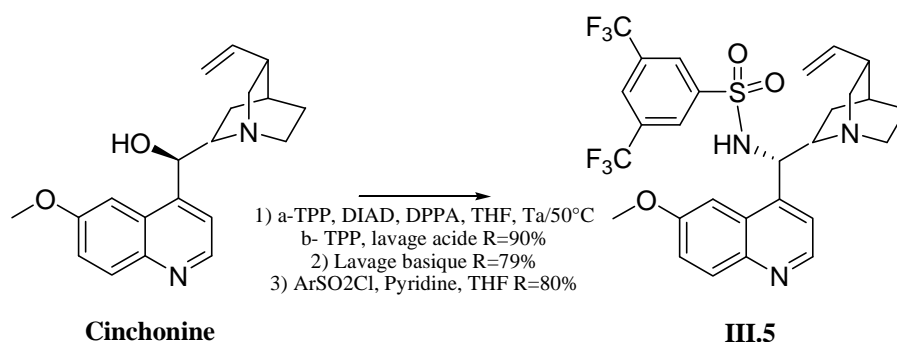


Figure 45 : Synthèse du sulfonamide à squelette cinchonine

Un tel catalyseur n'est donc peut être pas le plus approprié. Des versions triflamides peuvent être envisagées, mais l'interaction sulfonamide/quinuclidine risque d'être renforcée (Fig.46,

a). Des versions bisulfonamides chiraux symétriques ou non apparaissent comme une bonne alternative (Fig.46, b et c), la synthèse du catalyseur c) ayant déjà été décrite par Brenner.^[50] En effet, il est bénéfique d'avoir coopérativité des deux NH pour augmenter l'activité. De tels catalyseurs encombrés permettraient peut être aussi de s'affranchir des formes dimères ou rotamères présentes en solution. Toujours dans l'approche monomoléculaire, un squelette de type binaphtyl peut être envisagé (Fig.46, d). Un système thiourée similaire a déjà été utilisé par Wang en 2005 dans des réactions de Baylis-Hillman.^[68]

Enfin une approche bimoléculaire reste peut être la plus simple, n'importe quelle amine chirale pouvant être greffée sur le bisulfonamide (Fig.46, e). Un tel catalyseur peut ensuite être utilisé en association avec la DMAP ou tout autre amine tertiaire (chirale comme la spartéine ou non).

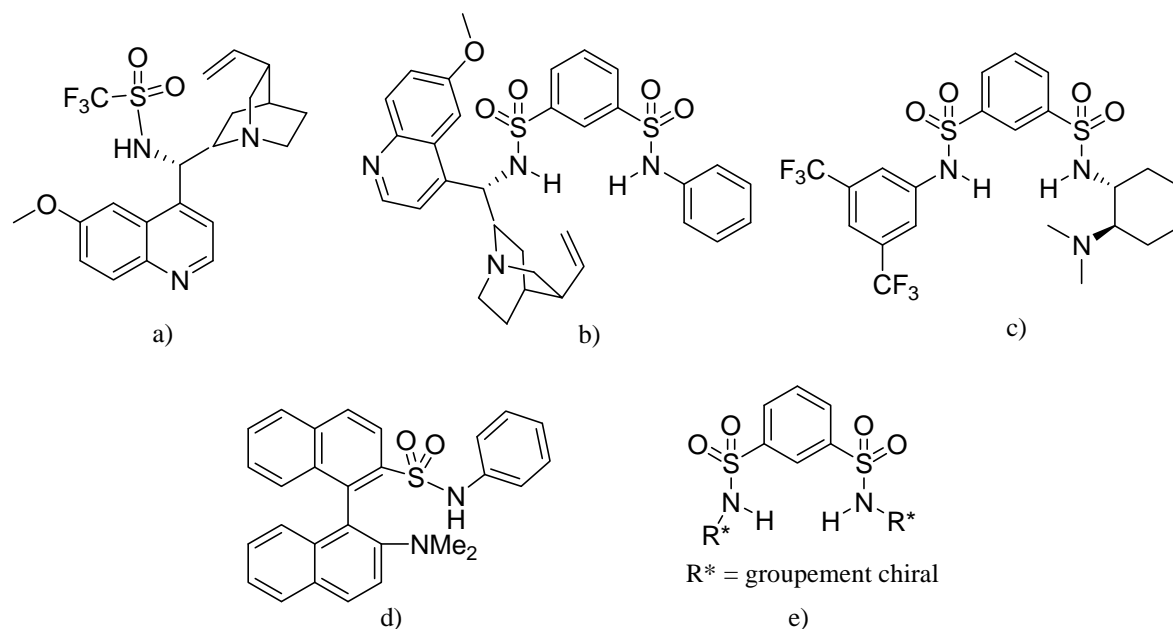


Figure 46 : Catalyseurs sulfonamides chiraux envisageables

Des catalyseurs bifonctionnels combinant un donneur et un accepteur de liaisons hydrogène ne sont peut être pas parmi les catalyseurs les plus actifs pour la ROP de lactones mais ce sont ceux qui offrent la plus grande compatibilité fonctionnelle. Leur champ d'application est donc très large, ce qui laisse penser que de nouvelles fonctions donneuses de liaison hydrogène devraient être utilisées pour catalyser les polymérisations. Très récemment notamment, des monoalcools et diols hexafluorés, donc acides, ont été utilisés en combinaison avec une amine tertiaire dans la ROP d'ester cycliques et de carbonates.^[69]

Références

- [1] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochemische Zeitschrift* **1912**, *46*, 7.
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.
- [3] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [4] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- [5] B. List, J. W. Yang, *Science* **2006**, *313*, 1584.
- [6] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- [7] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.
- [8] J. W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609.
- [9] A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- [10] S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256.
- [11] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- [12] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- [13] N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813.
- [14] D. Bourissou, S. Moebis-Sanchez, B. Martín-Vaca, *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 775.
- [15] O. Dechy-Cabaret, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, in *Handbook of Ring-Opening Polymerization* (Ed.: Wiley-VCH), Dubois, P.; Coulembier, O.; Raquez, J.-M., **2009**, pp. 255.
- [16] A. P. Dove, in *Handbook of Ring-Opening Polymerization* (Ed.: Wiley-VCH), Dubois, P.; Coulembier, O.; Raquez, J.-M., **2009**, pp. 357.
- [17] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556.

- [18] B. G. G. Lohmeijer, R. C. Pratt, F. Leibfarth, J. W. Logan, D. A. Long, A. P. Dove, F. Nederberg, J. Choi, C. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8574.
- [19] L. Simon, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9656.
- [20] A. Chuma, H. W. Horn, W. C. Swope, R. C. Pratt, L. Zhang, B. G. G. Lohmeijer, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, J. E. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749.
- [21] A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798.
- [22] R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, P. N. P. Lundberg, A. P. Dove, H. Li, C. G. Wade, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, *39*, 7863.
- [23] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- [24] A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807.
- [25] A. Berkessel, S. Mukherjee, F. Cleemann, T. N. Muller, J. Lex, *Chem. Commun.* **2005**, 1898.
- [26] R.-X. Zhu, R.-X. Wang, D.-J. Zhang, C.-B. Liu, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 157.
- [27] F. Nederberg, E. Appel, J. P. K. Tan, S. H. Kim, K. Fukushima, J. Sly, R. D. Miller, R. M. Waymouth, Y. Y. Yang, J. L. Hedrick, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1460.
- [28] D. A. Adsmund, D. J. W. Grant, *J. Pharm. Sci.* **2001**, *90*, 2058.
- [29] T. Kato, H. Masu, H. Takayanagi, E. Kaji, K. Katagiri, M. Tominaga, I. Azumaya, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8458.
- [30] W. Wang, J. Wang, H. Li, L. X. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7235.
- [31] J. Wang, H. Li, Y. Mei, B. Lou, D. Xu, D. Xie, H. Guo, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5678.
- [32] E. Bellis, K. Vasilatou, G. Kokotos, *Synthesis* **2005**, 2407.

- [33] L. Zu, J. Wang, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077.
- [34] A. Hartikka, A. T. Slosarczyk, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron-Asymmetry* **2007**, *18*, 1403.
- [35] E. Tsandi, C. G. Kokotos, S. Kousidou, V. Ragoussis, G. Kokotos, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1444.
- [36] B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037.
- [37] T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408.
- [38] T. Kano, Y. Hato, A. Yamamoto, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197.
- [39] Y. D. Ju, L. W. Xu, L. Li, G. Q. Lai, H. Y. Qiu, J. X. Jiang, Y. X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6773.
- [40] S. Rajaram, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5473.
- [41] C. J. Wang, Z. H. Zhang, X. Q. Dong, X. J. Wu, *Chem. Commun.* **2008**, 1431.
- [42] C. J. Wang, X. Q. Dong, Z. Q. Zhang, Z. Y. Xue, H. L. Teng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606.
- [43] S. H. Oh, H. S. Rho, J. W. Lee, J. E. Lee, S. H. Youk, J. Chin, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872.
- [44] S. H. Youk, S. H. Oh, H. S. Rho, J. E. Lee, J. W. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.* **2009**, 2220.
- [45] J. Luo, L.-W. Xu, R. A. S. Hay, Y. Lu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 437.
- [46] W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566.
- [47] T. Tono, K. Mikami, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6355.
- [48] K. Kavallieratos, R. H. Crabtree, *Chem. Commun.* **1999**, 2109.
- [49] K. Kavallieratos, C. M. Bertao, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675.
- [50] P. G. McGarraugh, S. E. Brenner, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 449.
- [51] S. Pikul, E. J. Corey, *Organic Syntheses Coll.* **1998**, *9*, 67.
- [52] R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61.

- [53] A. Natarajan, Y. Guo, F. Harbinski, Y.-H. Fan, H. Chen, L. Luus, J. Diercks, H. Aktas, M. Chorev, J. A. Halperin, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4979.
- [54] R. D. Trepka, J. W. Belisle, J. K. Harrington, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1094.
- [55] M. Thakur, A. Thakur, P. V. Khadikar, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 203.
- [56] R. Jüschke, D. Velayutham, P. Sartori, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 145.
- [57] J. D. Wilden, L. Geldeard, C. C. Lee, D. B. Judd, S. Caddick, *Chem. Commun.* **2007**, 1074.
- [58] S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335.
- [59] K. Matyjaszewski, *J. Phys. Org. Chem.* **1995**, *8*, 197.
- [60] O. W. Webster, *Science* **1991**, *251*, 887.
- [61] J. E. Kasperczyk, *Macromolecules* **1995**, *28*, 3937.
- [62] T. R. Jensen, L. E. Breyfogle, M. A. Hillmyer, W. B. Tolman, *Chem. Commun.* **2004**, 2504.
- [63] A. P. Dove, H. Li, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Culkin, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Chem. Commun.* **2006**, 2881.
- [64] V. M. S. Gil, N. C. Oliveira, *J. Chem. Ed.* **1990**, *67*, 473.
- [65] T. Hirano, S. Ishii, H. Kitajima, M. Seno, T. Sato, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 50.
- [66] J. S. Nowick, J. S. Chen, G. Noronha, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7636.
- [67] L. Zhang, F. Nederberg, J. M. Messman, R. C. Pratt, J. L. Hedrick, C. G. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12610.
- [68] J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293.

- [69] O. Coulembier, D. P. Sanders, A. Nelson, A. N. Hollenbeck, H. W. Horn, J. E. Rice, M. Fujiwara, P. Dubois, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5170.

Partie expérimentale

Procédure générale de polymérisation.

Le lactide (LA) (500 mg, 3.47 mmol, 10 equiv) et les catalyseurs (1 équivalent de sulfonamide et 1 équivalent d'amine tertiaire), sont dissouts dans 3.5 mL de dichlorométhane ($[LA]_0 = 1 \text{ mol.L}^{-1}$). L'amorceur, le pentan-1-ol (38 μL , 0.35 mmol, 1 équivalent), est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est agité à 26 °C jusqu'à consommation totale du lactide, contrôlée par RMN ^1H .

$^1\text{H RMN}$ (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 5.19-5.13 (18H, m, OCHCH_3), 4.36 (1H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$, HOCHCH_3), 4.13 (2H, m, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.67-1.47 (59H, m, $\text{OCHCH}_3 + \text{CH}_2$), 1.34–1.25 (4H, m, CH_2), 0.90 (3H, s, CH_3) ppm.

$\text{DP}_{\text{RMN}} = 9.6$

SEC (THF): $M_n = 2021$, $M_w/M_n = 1.11$.

Procédure générale de synthèse des triflamides $\text{RNHSO}_2\text{CF}_3$.

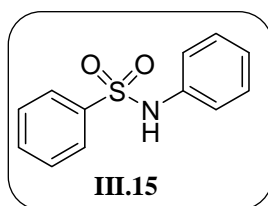
A un mélange d'amine (1 équivalent, 3 mol.L^{-1}) et de triéthylamine (1.1 équivalents pour les monotriflamides ou 2.1 équivalents pour les bistriflamides) dans le dichlorométhane anhydre à 0°C, est ajouté lentement une solution d'anhydride trifluorométhanesulfonique (1.1 équivalents ou 2.1 équivalents, 3 mol.L^{-1}) dans le dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à 0°C, puis, après remontée à température ambiante, une solution aqueuse saturée de NaCl est ajoutée. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont jointes, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et évaporées. Le résidu brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

Les analyses par spectroscopie RMN ^1H des triflamides préparés sont identiques à celles de la littérature.^[1-3]

Procédure générale de synthèse des sulfonamides RNHSO₂R'.

A un mélange d'un équivalent d'amine RNH₂ et d'un équivalent de pyridine dans le THF (1.8 mol.L⁻¹), un équivalent de chlorure de sulfonyle R'SO₂Cl est ajouté. Le milieu est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale des réactifs, contrôlée par CCM ou RMN ^1H . Le solvant est évaporé sous vide et le brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient CH₂Cl₂/MeOH).

Catalyseur III.15



Rendement : 90%

^1H RMN (δ , CDCl₃, 300.1 MHz) : 7.96 (2H, d, $^3J = 7.7$ Hz, CH), 7.73-7.68 (1H, m, CH), 7.63-7.58 (2H, m, CH), 7.43-7.39 (2H, m, CH), 7.31-7.23 (3H, m, CH), 7.03 (1H, s, NH) ppm.

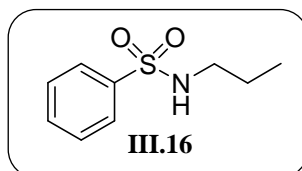
^{13}C RMN (δ , CDCl₃, 75.5 MHz) : 139.0 (C), 136.4 (C), 133.1 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (CH), 125.5 (CH), 121.7 (CH) ppm.

MS (EI) : 233 [M]⁺.

Analyse Élémentaire: Calculé pour C₁₂H₁₁NO₂S C 61.78%, H 4.75%, N 6.00%. Mesuré C 61.86%, H 4.50%, N 5.97%.

T_f = 110.5-112.0°C.

Catalyseur III.16



Rendement : 95%

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.38-7.32 (2H, m, CH), 7.21-7.15 (3H, m, CH), 6.31 (1H, s, NH), 3.12-3.06 (2H, m, CH_2), 1.86-1.75 (2H, m, CH_2), 1.48-1.36 (2H, m, CH_2), 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_3) ppm.

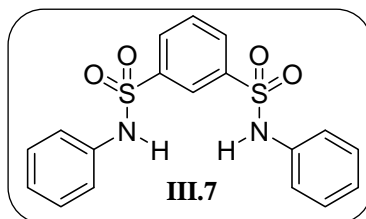
^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 137.1 (C), 129.5 (CH), 124.8 (CH), 120.3 (CH), 51.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 21.3 (CH_2), 13.4 (CH_3) ppm.

MS (EI) : 213 $[\text{M}]^+$.

Analyse Élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ C 56.31%, H 7.09%, N 6.57%. Mesuré C 55.72%, H 7.27%, N 6.42%.

Procédure générale de synthèse de bisulfonamide $\text{R}'(\text{SO}_2\text{NHR})_2$. A un mélange de deux équivalents d'amine RNH_2 et deux équivalents de pyridine en solution dans du THF (1 mol.L $^{-1}$) est ajouté un équivalent de bischlorure de sulfonyle $\text{R}'(\text{SO}_2\text{Cl})_2$. Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à conversion totale de la réaction suivie par spectroscopie RMN ^1H . Le solvant est évaporé sous vide et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

Catalyseur III.7^[4]



Rendement : 80%

¹H RMN (δ , CD₃OD, 300.1 MHz) : 8.16 (1H, t, $J = 1.5$ Hz, CH), 7.86 (2H, dd, $J = 7.8$ et 1.5 Hz, CH), 7.55 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, CH), 7.21-6.97 (10H, m, CH) ppm.

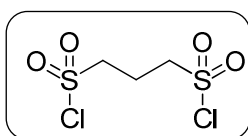
¹³C RMN (δ , CD₃OD, 75.5 MHz) : 142.3 (C), 138.3 (C), 132.0 (CH), 131.0 (CH), 130.3 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 122.6 (CH) ppm.

MS (EI) : 388 [M]⁺.

Analyse Élémentaire: Calculé pour C₁₈H₁₆N₂O₄S₂ C 55.65%, H 5.15%, N 7.21%. Mesuré C 56.13%, H 3.82%, N 7.21%.

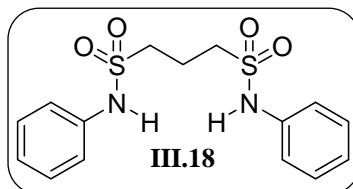
T_f = 157°C.

Catalyseur III.18



Synthèse du précurseur bis chlorure de sulfonyle :^[5] le sel de sodium de l'acide propane bisulfonique (5 g, 20.2 mmol) et le PCl₅ (18 g, 86.5 mmol) sont mélangés et chauffés à 110°C jusqu'à obtention d'un liquide jaune. De la glace est ajoutée au milieu réactionnel (dégagement gazeux) puis un peu de dichlorométhane. La phase organique est évaporée et le

liquide obtenu cristallise sous forme d'un solide blanc, lavé une fois avec de l'eau et deux fois avec du cyclohexane. Le bis chlorure de sulfonyle est isolé avec un rendement de 88%.



Rendement : 75%

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.35 (4H, m, CH), 7.27 (2H, m, CH), 7.23-7.18 (4H, m, CH), 7.04 (2H, s, NH), 3.32-3.27 (4H, t, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 2.41-2.36 (2H, qt, $J = 7.2$ Hz, CH_2) ppm.

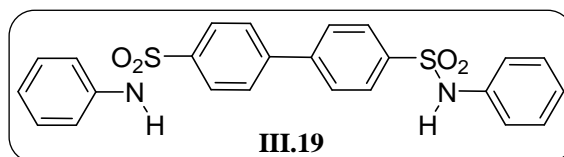
^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 136.4 (C), 129.8 (CH), 125.7 (CH), 121.2 (CH), 48.8 (CH_2), 18.1 (CH_2) ppm.

MS (EI) : 354 $[\text{M}]^+$.

Analyse Élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ C 50.83%, H 5.12%, N 7.90%. Mesuré C 51.01%, H 4.74%, N 7.85%.

Mp = 129.8-131.6°C.

Catalyseur III.19



Rendement : 45%

^1H RMN (δ , CD_3OD , 300.1 MHz) : 7.83 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, CH), 7.72 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, CH), 7.24-7.02 (10H, m, CH) ppm.

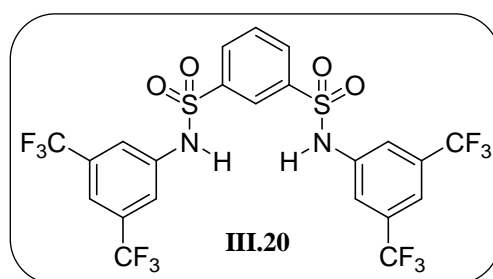
^{13}C RMN (δ , CD_3OD , 75.5 MHz) : 144.8 (C), 140.9 (C), 138.9 (C), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 125.9 (CH), 122.4 (CH) ppm.

MS (EI) : 464 $[\text{M}]^+$.

Analyse Élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ C 63.01%, H 5.49%, N 5.65%. Mesuré C 62.04%, H 4.19%, N 5.92%.

$T_f = 228^\circ\text{C}$.

Catalyseur III.20



Rendement : 60%

^1H RMN (δ , CD_3OD , 300.1 MHz) : 8.21 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, CH), 8.03 (2H, dd, $J = 7.7$ et 1.7 Hz, CH), 7.74 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, CH), 7.60 (2H, s, CH), 7.58 (4H, s, CH) ppm.

^{13}C RMN (δ , CD_3OD , 75.5 MHz) : 142.2 (C), 140.6 (C), 133.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$ Hz, C), 132.5 (CH), 132.1 (CH), 126.6 (C), 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.6$ Hz, CF_3), 120.9 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz, CH), 118.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz, CH) ppm.

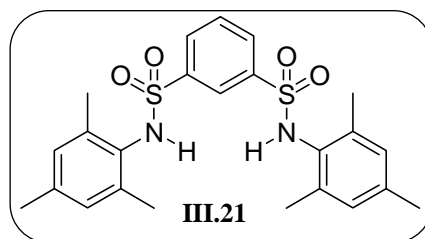
^{19}F RMN (δ , CD_3OD , 282.4 MHz) : -63.2 ppm.

MS (CI) : 678 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Analyse Élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ C 40.01%, H 1.83%, N 4.24%. Mesuré C 40.38%, H 1.26%, N 4.19%.

$T_f = 159.0\text{-}159.6^\circ\text{C}$.

Catalyseur III.21



Rendement : 70%

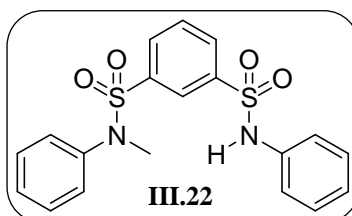
^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 8.58 (1H, t, $J = 1.7$ Hz, CH), 7.83-7.80 (2H, q, $J = 7.8$ et 1.7 Hz, CH), 7.51 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, CH), 6.84 (4H, s, CH), 6.71 (2H, s, NH), 2.25 (6H, s, CH_3), 2.00 (12H, s, CH_3) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 142.6 (C), 138.1 (C), 137.5 (C), 131.1 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (C), 125.9 (CH), 20.9 (CH_3), 18.7 (CH_3) ppm.

MS (EI) : 233 $[\text{M}]^+$.

Analyse Élémentaire: Calculé pour $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ C 60.99%, H 5.97%, N 5.93%. Mesuré C 60.90%, H 5.91%, N 5.85%.

$T_f = 197.9\text{-}199.5^\circ\text{C}$.

Synthèse du sulfonamide monométhylé III.22

A un mélange d'un équivalent de pyridine (1.47 mL, 18 mmol) et d'un équivalent de N-méthyl aniline (1.97 mL, 18 mmol) en solution dans le THF (50 mL) est ajouté un équivalent de 1,3-bisulfonyle chlorure de benzène (5g, 18 mmol). Après deux heures à température ambiante, un équivalent d'aniline (1.66 mL, 18 mmol) et un équivalent de pyridine (1.47 mL, 18 mmol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité la nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide et le produit obtenu est redissout dans du CH₂Cl₂, lavé avec HCl 0.1N puis avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium, filtré et réévaporé. Les produits obtenus (0.33/1/0.33 nonméthylé / monométhylé / diméthylé) sont séparés par chromatographie sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 95/5) pour donner le produit **III.22** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 50%.

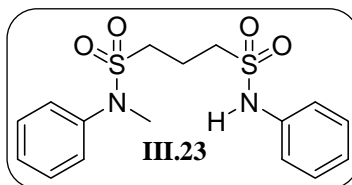
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300.1 MHz): 8.09 (1H, t, CH), 7.94-7.91 (1H, m, CH), 7.60-7.56 (1H, m, CH), 7.49 (1H, m, CH), 7.29-7.26 (6H, m, CH), 7.09 (1H, m, CH), 7.06 (1H, m, CH), 6.98-6.94 (2H, m, CH), 6.84 (1H, br s, NH), 3.09 (3H, s, CH₃) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 140.7 (C), 140.2 (C), 138.0 (C), 135.7 (C), 131.9 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.2 (CH), 122.1 (CH), 38.4 (CH_3) ppm.

HRMS DCI (CH_4): Calculé pour 403.0786 (-1.7;-4.2); Mesuré 403.0769 ($\text{M}+\text{H}^+$ - $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$).

$T_f = 162.0\text{-}162.6$ °C.

Synthèse du sulfonamide monométhylé **III.23**.



Sous une atmosphère inerte d'argon, 1.1 équivalents de NaH (206 mg, 8.6 mmol, après trois lavages avec du pentane sec pour enlever l'huile) sont ajoutés à une solution d'un équivalent de bisulfonamide **4** (2.75 g, 7.8 mmol) dans 110 mL d'éther diéthylique anhydre. Après 30 minutes à température ambiante, un équivalent de triflate de méthyle (880 μL , 7.8 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est agité la nuit à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide et le produit obtenu est redissout dans du CH_2Cl_2 , lavé deux fois avec HCl 1N, puis une fois avec une solution saturée de sel, séché sur sulfate de sodium, filtré et rééaporé. Le solide obtenu (mélange 0.4/0.2/0.4 nonméthylé/monométhylé/diméthylé) est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) pour donner le produit **III.23** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 12%.^{1'}

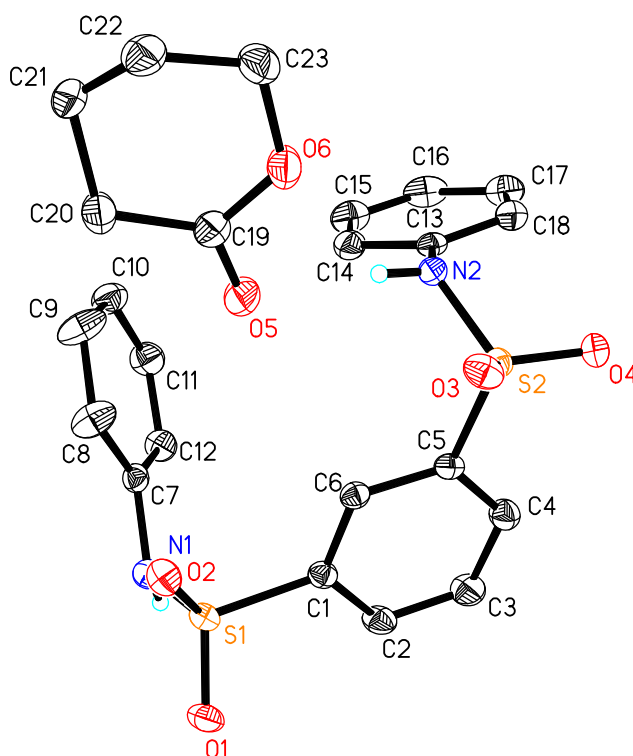
^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 7.34 (1H, br s, NH), 7.27 (4H, m, CH), 7.24-7.19 (3H, m, CH), 7.16-7.13 (2H, m, CH), 7.08 (1H, m, CH), 3.21 (3H, s, CH_3), 3.13 (4H, m, CH_2), 2.23 (2H, m, CH_2) ppm.

^{13}C RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 140.9 (C), 136.6 (C), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (CH), 125.3 (CH), 120.8(CH), 49.4 (CH_2), 47.1 (CH_2), 38.6 (CH_3), 18.0 (CH_2) ppm.

HRMS DCI (CH_4) : Calculé pour 369.0943 (1.4;-3.8) ; Mesuré 369.0957 ($\text{M}+\text{H}^+$ - $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$).

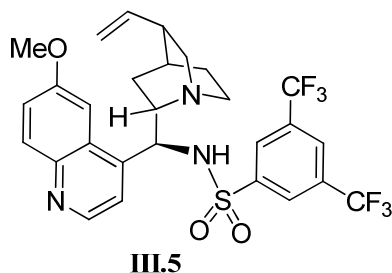
$T_f = 93.6\text{-}94.2\text{ }^\circ\text{C}$

Données cristallographiques de l'adduit bisulfonamide III.7/ δ -valérolactone



Identification code	aurelie5m	
Empirical formula	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₆ S ₂	
Formula weight	488.56	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)/n	
Unit cell dimensions	a = 9.1051(16) Å	α = 90°.
	b = 17.917(3) Å	β = 92.424(3)°.
	c = 13.797(3) Å	γ = 90°.
Volume	2248.8(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.443 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.281 mm ⁻¹	
F(000)	1024	
Crystal size	0.90 x 0.80 x 0.60 mm ³	
Theta range for data collection	5.10 to 26.37°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -22 ≤ k ≤ 22, -17 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	17722	
Independent reflections	4549 [R(int) = 0.0209]	
Completeness to theta = 26.37°	98.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	0.8497 and 0.7863	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4549 / 0 / 306	
Goodness-of-fit on F ²	1.035	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0332, wR2 = 0.0884	
R indices (all data)	R1 = 0.0378, wR2 = 0.0925	
Largest diff. peak and hole	0.714 and -0.302 e.Å ⁻³	

Synthèse du sulfonamide III.5



Le catalyseur est synthétisé en trois étapes selon les procédures décrites dans la littérature.^[6, 7]

Les analyses par spectroscopie RMN ^1H et ^{19}F , dans le DMSO deutéré à 110°C, sont identiques à celles reportées. A température ambiante, dans le DMSO, le MeOD et le CDCl_3 , deux produits en équilibre sont observés, dans des proportions différentes.

^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz): -63.10 et -63.12 ppm en proportion 1:1.

Références

- [1] R. Ostwald, P.-Y. Chavant, H. Stadtmueller, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4143.
- [2] E. J. Corey, D.-H. Lee, S. Sarshar, *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *61*, 3.
- [3] R. Hilgraf, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 61.
- [4] K. Kavallieratos, C. M. Bertao, R. H. Crabtree, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1675.
- [5] R. Jüschke, D. Velayutham, P. Sartori, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 145.
- [6] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- [7] S. H. Oh, H. S. Rho, J. W. Lee, J. E. Lee, S. H. Youk, J. Chin, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7872.

Chapitre IV :

Synthèse et étude d'un agent chiral de dérivation :
le NaphtOCA

1. Introduction bibliographique

1.1 Les agents chiraux de dérivation : principe et design

Simultanément au domaine de l'organocatalyse, la synthèse asymétrique s'est beaucoup développée ces dernières années, que ce soit pour des applications en chimie moléculaire ou dans le domaine pharmaceutique. Cela a par conséquent stimulé la mise au point de méthodes rapides, précises et peu onéreuses de détermination de l'excès énantiomérique et de la configuration absolue de centres chiraux présents dans les molécules.

Plusieurs méthodes ont été développées, présentant chacune des avantages et inconvénients. Le plus courant est l'utilisation d'une méthode analytique type HPLC, pour laquelle l'emploi d'une colonne comportant une phase chirale est nécessaire. Elle permet de séparer des produits chiraux et de quantifier l'excès énantiomérique du mélange. Cependant, la mise au point des conditions d'analyse peut être longue, et surtout, une telle technique ne permet d'attribuer la configuration absolue que si le produit est déjà connu. Pour l'étude d'une nouvelle structure, une méthode analytique comme l'HPLC sera donc peu appropriée.

Une seconde méthode envisageable, en particulier pour la détermination de la configuration absolue, est une technique physique de diffraction des rayons X. Une telle méthode permet en effet de déterminer la structure d'une nouvelle molécule, si celle-ci est solide et cristallise sous forme de monocristaux. Dans ce cas, la position relative des atomes peut être déterminée, et donc leur configuration absolue, à condition qu'il y ait sur la molécule un atome lourd ou un autre centre chiral dont la configuration est connue. Cette technique peut donc être très efficace mais elle est peu générale.

En 1959, Cram remarque que les différentes conformations en solution de diastéréoisomères influencent les déplacements chimiques mesurés en RMN ^1H de certains signaux caractéristiques.^[1] Mislow et Raban ont alors exploité ce résultat, dans les années soixante, pour la mise au point d'une nouvelle technique générale d'attribution de la configuration absolue, ne nécessitant pas d'appareillage spécial. Ils associent l'utilisation d'un agent chiral

de dérivation et une analyse par résonance magnétique nucléaire RMN. Leur technique n'est pas parfaite car il y a racémisation au cours des études mais les bases sont jetées.^[2] La technique sera réellement développée à la fin des années soixante par Mosher.^[3] Le principe est donc de coupler une molécule chirale, disponible sous ses deux formes énantiomériquement pures, à la molécule dont on veut déterminer la configuration absolue. Des diastéréoisomères sont obtenus et ils présentent alors des signatures différentes en RMN (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ...). L'excès énantiomérique peut alors être mesuré et, si la molécule chirale a été judicieusement choisie, la configuration absolue peut être attribuée en comparant les spectres RMN des deux diastéréoisomères (par exemple, dans le cas des alcools ou des amines primaires α-chirales, le substrat sera dérivé sous forme respectivement d'un ester ou d'un amide).

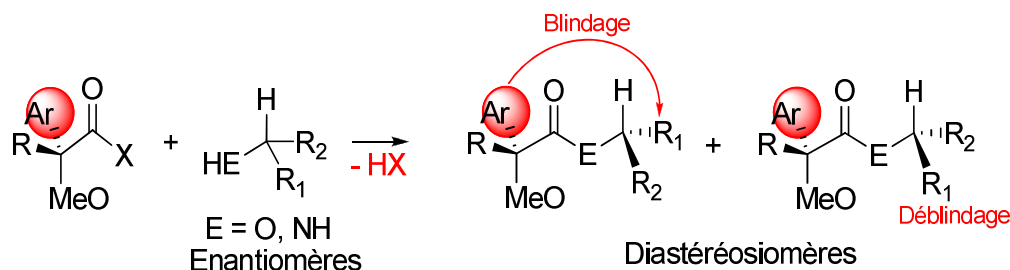


Figure 1 : Schéma de principe des CDA

Une telle molécule, présentant un centre asymétrique et permettant de dériver une molécule chirale, est appelée « agent chiral de dérivation » ou CDA (Chiral Derivatizing Agent). Elle comporte généralement des groupements aux fonctions bien spécifiques :

- Un groupement fonctionnel pour lier de manière covalente le substrat à dériver (par exemple (Fig.1) un acide carboxylique (X=OH) ou un chlorure d'acide (X=Cl), dans le cas des alcools ou des amines primaires α-chirales,)
- Un groupement polaire ou encombrant pour favoriser une conformation (par exemple le groupe méthoxy sur la figure 1)
- Un groupement capable d'induire un effet anisotropique, orienté dans l'espace, qui affecte de manière sélective le groupe R₁ ou R₂ du substrat. Les déplacements chimiques en RMN de R₁ et R₂ seront alors blindés ou déblindés. Dans l'exemple de la figure 1, lorsque le groupement R₁ sera du même côté que le groupement aromatique, son déplacement chimique en RMN sera déplacé vers les champs forts (δ plus faible) et le signal apparaîtra blindé.

Par conséquent, pour l'un des diastéréoisomères un signal apparaîtra plus blindé que sur l'autre diastéréoisomère. Ce groupe (blindé) est donc en regard du groupement aromatique et la configuration du carbone asymétrique qui le porte peut alors être déduite. La comparaison des spectres RMN des deux dérivés permet donc de déterminer la configuration absolue du substrat étudié. La différence de déplacements chimiques pour un même groupe R_1 des deux diastéréoisomères est quantifiée par $\Delta\delta^{RS}(R_1) = \delta_R(R_1) - \delta_S(R_1)$. Pour tous les substrats à dériver, si $\Delta\delta^{RS}(R_1) > 0$ alors $\Delta\delta^{RS}(R_2) < 0$ et inversement.

Les premiers CDA à avoir été utilisés sont l'agent de Mosher^[4, 5] ou MTPA (MethoxyTrifluoroPhenylacetic Acid) et le MPA (MethoxyPhenylacetic Acid) décrit par Trost (Fig.2).^[6, 7] Ces agents sont classiquement utilisés pour dériver des alcools ou des amines primaires α -chiraux. Dans notre cas nous nous intéresserons particulièrement aux amines. Dans ces exemples, la fonction de couplage est un acide carboxylique, le groupe fixant la conformation est un méthoxy et le groupe induisant un effet anisotropique est un phényle.

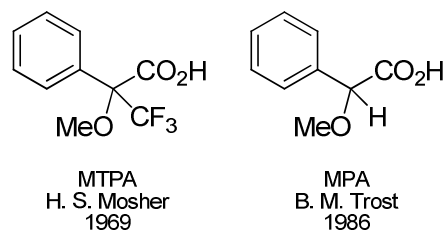
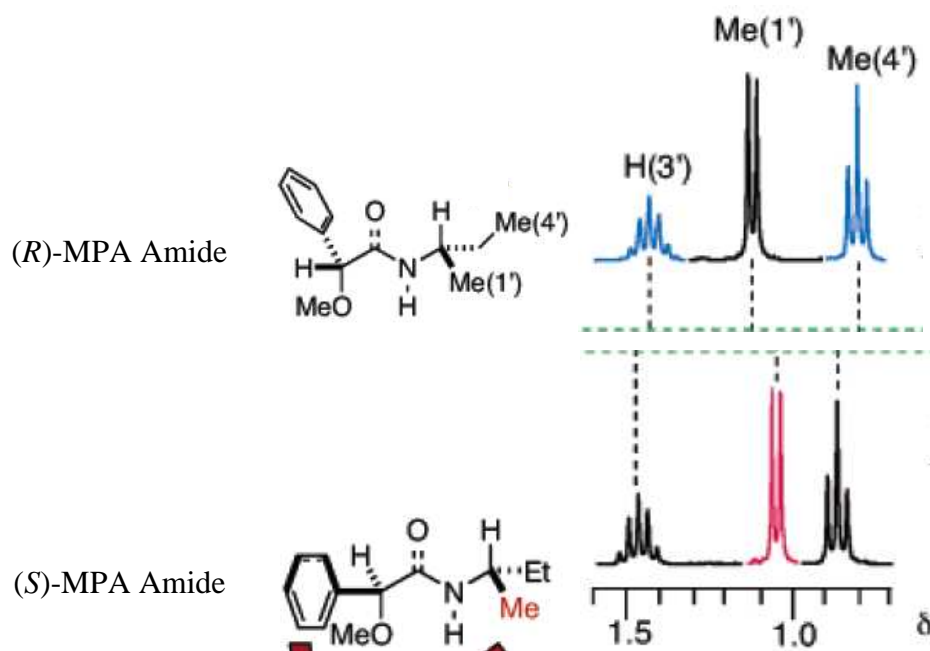


Figure 2 : Premiers agents de dérivation décrits

Dans le cas du MPA par exemple, lorsqu'il est utilisé pour dériver la (*S*)-butan-2-amine, il est supposé que la conformation prédominante en solution est celle dans laquelle le groupement méthoxy, le carbonyle et le NH sont dans un même plan, avec le C=O et le C-OMe en position antipériplanaire (Fig.3). Ainsi, lorsque la butan-2-amine est couplée au (*S*)-MPA, le groupement phényle est en regard du méthyle, qui subit l'effet anisotropique de l'aromatique. Le doublet du CH_3 apparaît alors blindé ($\delta = 1.06$ ppm) par rapport au doublet ($\delta = 1.11$ ppm) du produit de couplage de la butan-2-amine et du (*R*)-MPA.^[8]

Figure 3 : Dérivation de la butan-2-amine par le MPA^[8]

Pour la dérivation d'amines, le MPA et le MTPA sont indifféremment utilisés puisqu'ils mènent généralement au même résultat. Le MTPA, où l'atome d'hydrogène H du MPA est remplacé par un groupement CF₃, présente l'avantage d'avoir une sonde pour la RMN du ¹⁹F et permet un accès direct à l'excès énantiomérique. Les temps de réaction des couplages avec les CDA sont du même ordre de grandeur (de quelques heures à plusieurs jours) et les $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenus varient généralement de 0.01 ppm à 0.2 ppm quel que soit le substrat dérivé. Ces faibles écarts sont dus à l'équilibre en solution entre au moins trois conformères.^[3] En conséquence, les groupements portés par l'amine changent d'environnement en fonction des conformations : pour une même configuration, ils sont parfois en regard du phényle du MPA ou MTPA, et parfois non. Le déplacement chimique mesuré correspond à une moyenne entre les déplacements chimiques où l'effet anisotrope est présent et ceux où il n'y a pas d'effet, et par conséquent les δ mesurés pour deux diastéréoisomères sont proches et les $\Delta\delta^{\text{RS}}$ faibles. Ils ne sont parfois pas suffisants pour attribuer avec certitude la configuration absolue du substrat dérivé.

Par exemple, lorsque le MTPA est utilisé pour dériver la bornyle amine (Fig.4), trois conformères sont en équilibre en solution^[3] : une conformation synpériplanaire sp1 (le C=O et le C-CF₃ sont du même côté du plan) et deux conformations antipériplanaire ap1 et ap3 (le C=O et le C-CF₃ sont opposés) qui se différencient par la position du phényle. Dans le cas de la conformation sp1, la plus stable d'après des calculs théoriques, le déplacement chimique du

groupement méthyle 10' (en regard du phényle) apparaît blindé par rapport à celui obtenu dans ap3 ou ap1. Cependant en solution, les trois formes sont présentes et le déplacement chimique mesuré sera une moyenne des δ qui seraient obtenus pour chaque conformation seule.

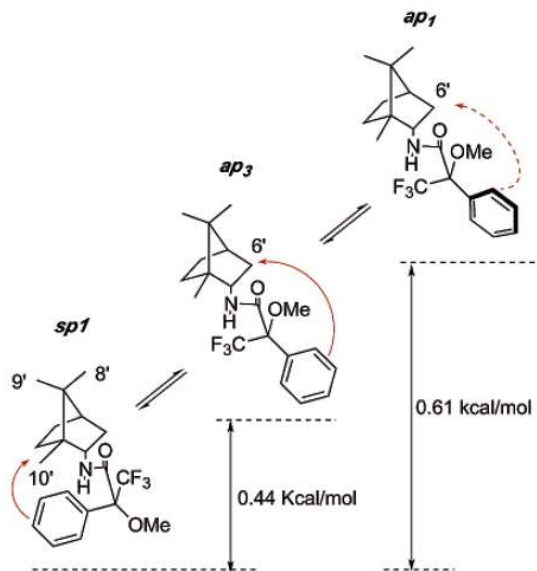


Figure 4 : Conformères en équilibre lors de la dérivation de la bornyle amine par le MTPA^[3]

Il apparaît donc déjà qu'il est très important que les deux diastéréoisomères formés présentent des conformations prédominantes indépendantes si possible du produit dérivé. Par conséquent des efforts ont ensuite été faits pour augmenter non seulement la réactivité des CDA mais aussi leur efficacité en diminuant le nombre de conformations possibles.

En 1996, l'équipe de Najera, s'inspirant des travaux d'Heumann sur la dérivation d'alcools^[9], décrit l'utilisation d'acides aryles lactiques (ROAL pour (*R*)-O-Aryllactic Acid) pour la dérivation d'amines primaires chirales (Fig.5, a).^[10] Cependant cet agent de dérivation n'est synthétisé que sous sa forme (*R*) car les auteurs utilisent uniquement les formes naturelles énantiopures des acides lactiques. Il faut par conséquent dériver l'amine sous ses deux formes chirales. Cette méthode est donc peu généralisable. En 1998, Harada et *al.* proposent l'utilisation d'un CDA dont le squelette est complètement modifié: le FDPEA (1-fluoro-2,4-dinitrophényl-5-(*R,S*)-phényléthylamine, Fig.5, b).^[11] Dans ce cas, la fonction de couplage est un atome de fluor, permettant de former la liaison covalente par substitution nucléophile aromatique. Les écarts de déplacements chimiques sont meilleurs que ceux obtenus avec le

MPA ou le MTPA mais très peu d'exemples sont décrits. De plus, la structure du CDA étant très différente, pour une même amine dérivée, les groupements dont le signal RMN est modifié pour le FDPEA ne sont pas les mêmes que ceux modifiés par le MPA/MTPA. Cet agent est donc rarement utilisé.

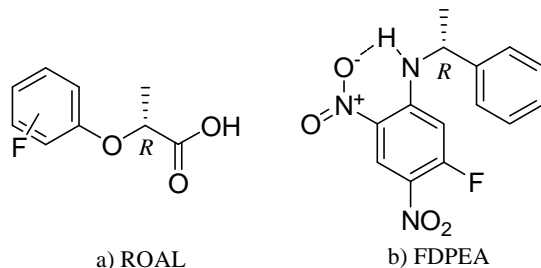


Figure 5 : Structure du ROAL et du FDPEA

Il faudra attendre le début des années 2000, et surtout l'appui de la chimie théorique, pour que la description de nouveaux CDA plus efficaces et généralisables soit reportée.

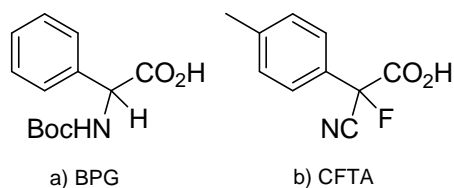


Figure 6 : Agents de dérivation décrits dans les années 2000

C'est ce qui a été fait par Riguera en 1999 avec l'utilisation du BPG (Boc-PhénylGlycine, Fig6, a).^[12] Le groupement méthoxy du MPA est remplacé par un carbamate plus encombré. Lors de la dérivation d'amines, seulement deux conformations des BPG amides sont en équilibre. En effet, une seule position pour le groupement phényle est possible (contrairement au MTPA, Fig.4). Il y a donc juste équilibre entre la forme synpériplanaire et la forme antipériplanaire. De plus, le groupement phényle est particulièrement bien orienté et les effets d'anisotropie induits sont importants (Fig.7). Des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ compris entre 0.02 ppm et 0.4 ppm sont obtenus.

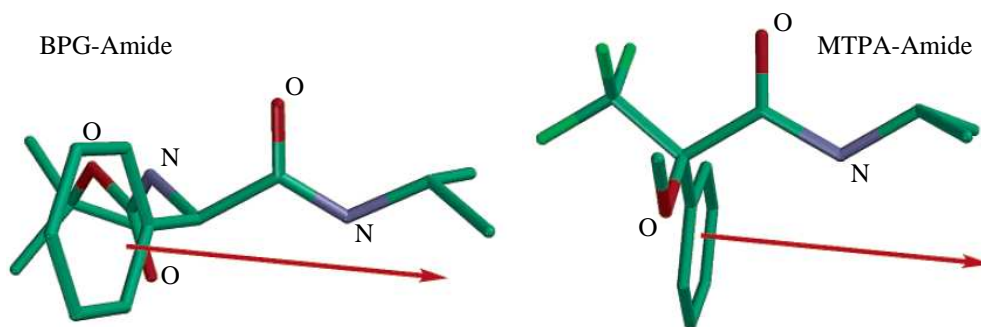


Figure 7 : Orientation principale du phényle dans le BPG-Amide et le MTPA-Amide
(pour plus de clarté, les H ont été omis)

En 2000, Takeuchi introduit à son tour le CFTA (α -Cyano- α -Fluoro-*p*-Tolylacetic Acid, Fig.6, b)^[13, 14], pour lequel des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ du même ordre de grandeur que le BPG sont obtenus. Le groupement cyano permet lui aussi de réduire le nombre de conformations en équilibre en solution.

Pour tous ces agents, la clé du succès réside dans la formation prédominante d'une conformation en solution et ce quel que soit le substrat dérivé. Dans la plupart des travaux rapportés par la suite, les recherches ont essentiellement eu pour but de favoriser une seule conformation.

1.2 Importance de la conformation

Généralement, les adduits obtenus par réaction d'une amine avec un CDA précédemment décrit (MTPA, MPA, BPG ou CFTA) présentent une conformation majoritairement antipériplanaire décalée (Fig.8).^[3]

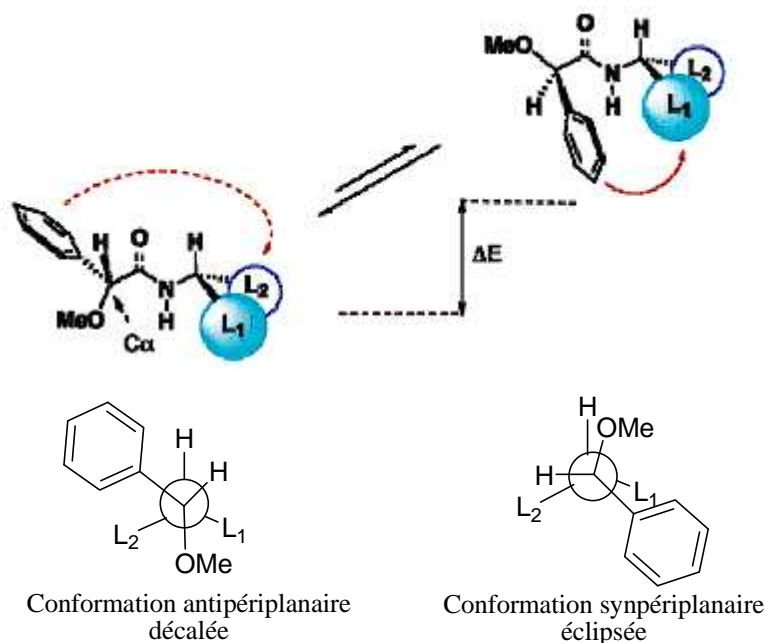


Figure 8 : Conformations décalée et éclipsée obtenues avec le MPA en projection de Newman^[3]

La conformation majoritaire en solution est une conformation décalée. Le groupement phényle n'est donc pas totalement en regard du groupe L_2 ; l'effet anisotropique ressenti par L_2 est diminué. Pour obtenir un CDA plus efficace, la stratégie a donc été de figer une conformation éclipsée.

En 2006, Riguera *et al.* proposent d'ajouter des sels de baryum(II) à la solution d'amide MPA préparée pour l'analyse RMN (Fig.9).^[8] Le Ba^{2+} est complexé entre les atomes d'oxygène des groupements méthoxy et carbonyle. Une telle complexation force le positionnement des groupement méthoxy et carbonyle en conformation synpériplanire et donc éclipsée.

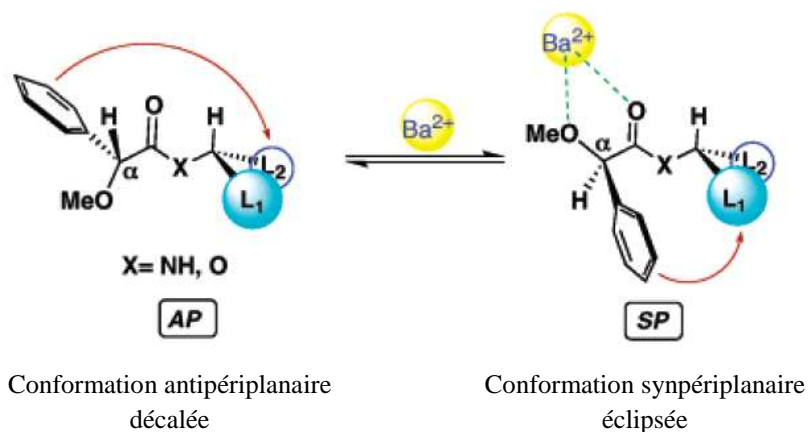


Figure 9 : Changement de conformation lors de l'ajout de sels de baryum (II)^[8]

Le phényle se retrouve alors en vis à vis direct avec le groupement L₁, qui subit pleinement l'effet anisotropique et apparaît plus blindé. Les différences de déplacements chimiques sont alors significativement augmentées.

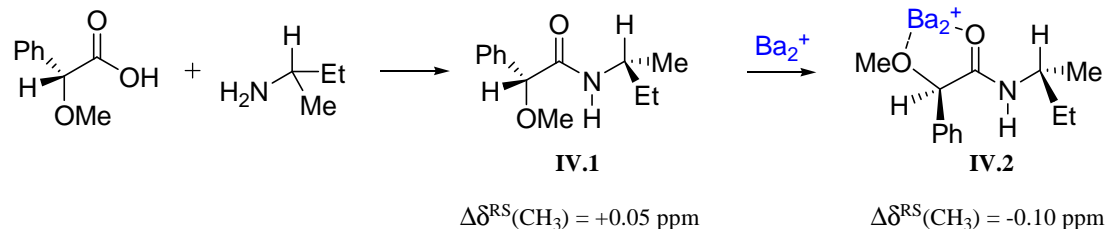


Figure 10 : Dérivation de la butan-2-amine avec le MPA puis ajout de sels de baryum (II) dans CD₃CN

Dans l'exemple de la dérivation de la butan-2-amine avec le MPA, un écart de 0.05 ppm est observé en RMN ¹H entre les doublets du méthyle des deux diastéréoisomères **IV.1** (Fig. 10). Lorsque des sels de baryum sont ajoutés, la conformation passe de décalée à éclipsée et l'écart $\Delta\delta^{\text{RS}}$ est doublé ($\Delta\delta^{\text{RS}} = -0.10 \text{ ppm}$). La conformation étant inversée, un changement de signe du $\Delta\delta^{\text{RS}}$ est bien observé. L'ajout de sels de baryum, et donc le blocage de cette conformation de **IV.2**, permet d'augmenter significativement l'efficacité du CDA.

Plus récemment, Choi a proposé l'utilisation d'une liaison hydrogène intramoléculaire pour bloquer une conformation (Fig.11).^[15] Il utilise la N-NitroPhényl Proline ou NPP comme agent de dérivation d'amines primaires.

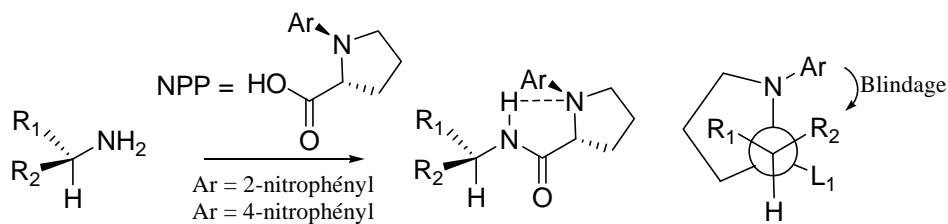


Figure 11 : Le NPP et son mode d'action

La conformation obtenue ici est une conformation décalée bloquée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le H du NH et l'azote de la proline. Le groupement induisant une anisotropie (le phényle) est ici porté par un atome d'azote non aligné avec l'axe C_{chiral}-N-C=O. La géométrie de l'azote permet alors d'avoir le phényle en vis à vis direct du groupement R₂. Lorsque le NPP est utilisé pour dériver la butan-2-amine, l'écart le plus important jamais décrit entre les doublets des CH₃ est obtenu puisque $\Delta\delta^{\text{RS}} = -0.23 \text{ ppm}$.

Il apparaît donc avec ces deux exemples que l'efficacité des CDA peut être améliorée en bloquant judicieusement une conformation. Une liaison H intramoléculaire apparaît comme une méthode de choix, facile à mettre en oeuvre. Dans cet esprit, il peut même être envisagé de remplacer le groupement méthoxy du MPA ou MTPA par un hydroxyle pour avoir formation d'une liaison H intramoléculaire, bloquant ainsi une conformation éclipsée de ce 2-hydroxyamide (Fig. 12).

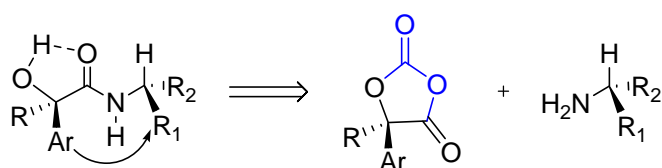


Figure 12 : Proposition de nouvel agent de dérivation

Un tel produit pourrait être obtenu par réaction d'un agent d'acylation comme un *O*-Carboxy-Anhydride (OCA) avec l'amine à dériver.

1.3 Les *O*-Carboxy-Anhydrides : OCA

Les motifs *O*-Carboxy-Anhydrides (OCA) ou 1,3-dioxolane-2,4-diones sont connus depuis les années cinquante. Il s'agit d'analogues oxygénés des NCA (*N*-Carboxy-Anhydride), connus pour donner accès par ROP, et perte d'une molécule de CO₂, à des polypeptides.^[16, 17] Les OCAs et les NCAs sont obtenus par phosgénation cyclisante de l'hydroxy acide ou de l'acide correspondant (Fig. 13).

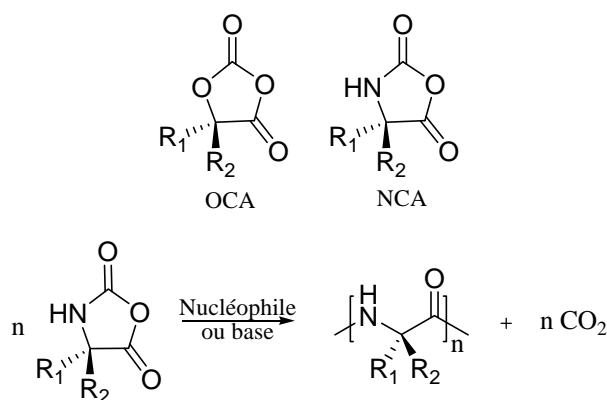


Figure 13 : Motifs *O*-CarboxyAnhydrides et *N*-CarboxyAnhydrides
Obtention de polypeptides à partir des NCA

Les OCA se sont donc révélés très réactifs vis à vis des alcools en présence de DMAP. Ils sont aussi très réactifs vis à vis des amines.^[26] En effet, en quelques secondes, à température ambiante, un hydroxyamide peut être obtenu sans agent de couplage par simple attaque nucléophile de l'amine sur le lacOCA. Dans notre équipe, la (*R*)- α -méthylbenzylamine est ainsi utilisée pour contrôler rapidement la pureté optique du L-lacOCA (Fig.16).

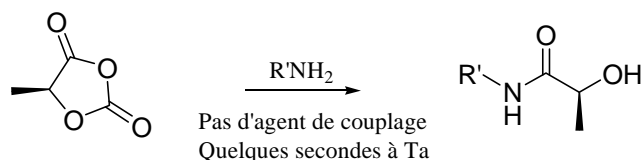


Figure 16 : Réaction d'une amine avec le lacOCA

Nous avons donc voulu tirer profit de cette grande réactivité pour la mise au point d'un nouvel agent de dérivation, dont les substituants ont été choisis selon les conditions mentionnées au paragraphe 1.1. Ces travaux ont été effectués en collaboration avec Olivier Thillaye du Boullay.

2. Synthèse et mode d'action du NaphtOCA

2.1 Synthèse racémique et énantio pure

L'agent de dérivation cible est le (1-Naphtyl)(trifluorométhyl) *O*-Carboxy Anhydride, que l'on appellera par la suite NaphtOCA (Fig.17).^[27] Les groupements portés par le CDA ont été choisis par analogie avec l'acide de Mosher (le MTPA).

Il comporte bien sûr le motif OCA, permettant de former très rapidement et quantitativement une liaison covalente avec l'amine à dériver. La perte d'une molécule de CO₂ permet la libération d'une fonction hydroxyle (susceptible de former une liaison hydrogène intramoléculaire). Le groupement CF₃ peut quant à lui servir de sonde pour la RMN du ¹⁹F. Enfin le groupement naphthyle induit l'effet anisotropique recherché. Pour des raisons de synthèse, un groupement naphthyle a été préféré à un groupement phényle (l'équivalent Ph-OCA n'étant pas solide, il est plus difficile à purifier). Son influence sur l'efficacité du CDA sera discutée par la suite.

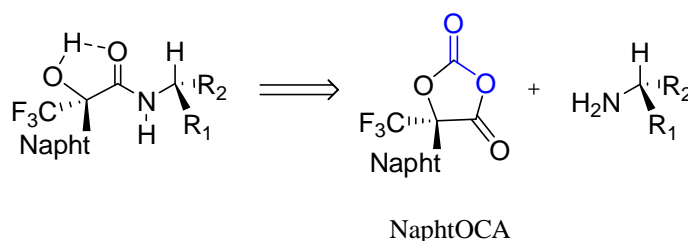


Figure 17 : Design d'un nouveau CDA

Dans un premier temps la synthèse racémique du NaphtOCA a été effectuée selon les modes opératoires habituellement utilisés dans l'équipe. L'utilisation de ce NaphtOCA avec une amine énantio pure a permis l'étude du mode d'action du CDA pour valider l'approche choisie. Dans un second temps, le NaphtOCA a été préparé sous une forme énantio pure. Il a ensuite été utilisé pour dériver toute une série d'amines primaires chirales.

Le NaphtOCA racémique est préparé en trois étapes de synthèse à partir de l'éthyl trifluoropyruvate, produit commercial (Fig.18). Par réaction avec le magnésien du 1-bromonaphtalène, l'hydroxy ester **IV.3** est obtenu avec 84% de rendement. La saponification

donne accès à l'hydroxy acide **IV.4** de manière quantitative^[28]. La cyclisation en présence de DIEA supportée (sur une résine polystyrène) avec du diphosgène permet l'obtention de l'OCA.

La phosgénation cyclisante se fait en deux temps : il y a d'abord réaction de l'alcool avec le diphosgène pour former un intermédiaire chloroformiate $OC(=O)Cl$, qui à son tour réagit en présence d'une base faible avec l'acide carboxylique pour conduire au motif O-CarboxyAnhydride.

Après recristallisation dans le pentane, le NaphtOCA est obtenu pur sous forme d'une poudre cristalline blanche avec un rendement de 68%. La structure cyclique est confirmée par le spectre obtenu par RMN ^{13}C : il y a un quadruplet du carbone quaternaire à 87.6 ppm et surtout deux signaux CO à 145.1 et 160.4 ppm correspondant respectivement aux CO carbonate et anhydride.

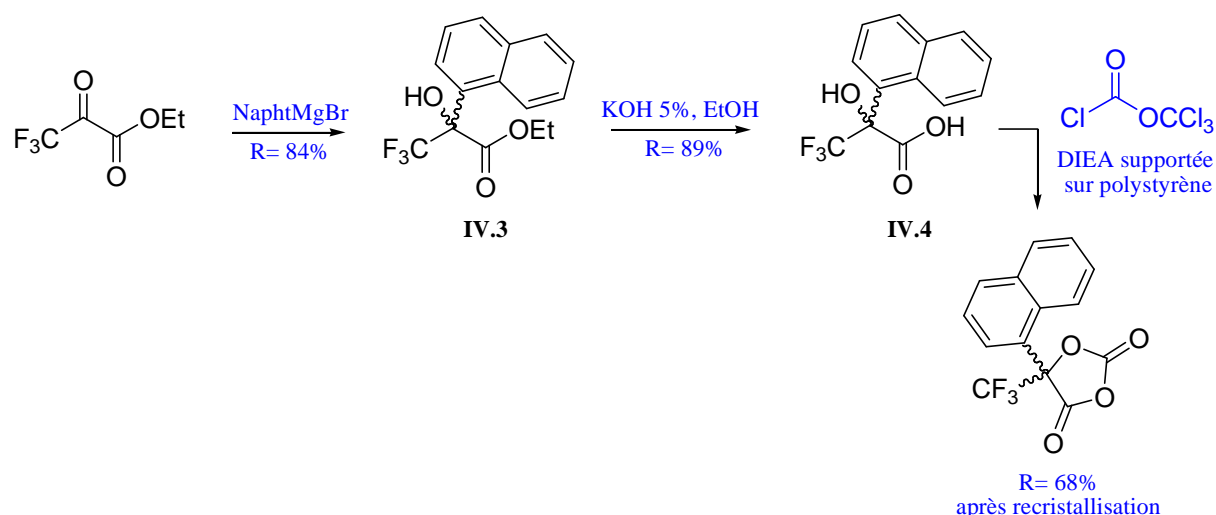


Figure 18 : Synthèse du NaphtOCA racémique

Pour la synthèse du NaphtOCA énantiopur, deux stratégies ont été testées en parallèle. D'une part, une nouvelle voie de synthèse a été envisagée, faisant intervenir des diastéréoisomères séparables par chromatographie. D'autre part, une séparation des deux énantiomères de l'hydroxy acide a été testée par cristallisations fractionnées en présence d'une amine chirale énantiopure.

La première stratégie vise à obtenir un hydroxy ester sous forme de diastéréoisomères séparables, grâce à l'utilisation d'une copule chirale comme un groupement menthyle, introduit à la place du groupement éthyle (Fig.19).

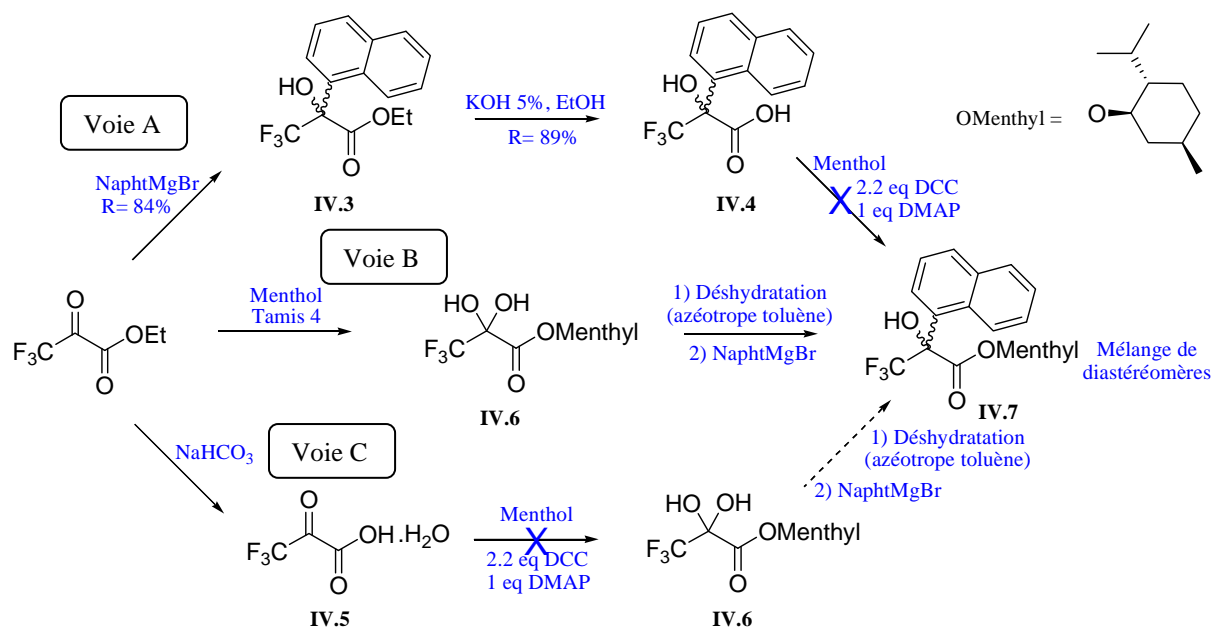


Figure 19 : Synthèse de l'hydroxy ester menthylique

Plusieurs voies ont été envisagées pour l'obtention de l'hydroxy ester de menthyle **IV.7**. La voie A semblait la plus directe car elle utilisait l'hydroxy acide **IV.4** déjà obtenu lors de la synthèse du NaphtOCA racémique. Cependant, aucune méthode de couplage de l'acide carboxylique **IV.4** et du menthol ne s'est révélée concluante. Le groupement CF_3 modifie la réactivité de l'alcool et le groupement naphthyle, encombrant, gêne le couplage avec le groupement menthyle, lui aussi volumineux. Dans les voies B et C, l'ordre des réactions est alors inversé. Le groupement menthyle est d'abord introduit puis le magnésien permet le greffage du naphthyle. De plus, cette stratégie pouvait peut-être permettre d'obtenir un contrôle stéréochimique lors de la formation de l'alcool. Il a été en effet montré que l'addition du magnésien du 1-bromo naphthalène sur le menthyle pyruvate se faisait préférentiellement par la face Si, conduisant au mélange des deux diastéréoisomères dans un ratio 60:40.^[29]

Le céto ester portant le groupement menthyle **IV.6** a toujours été isolé sous forme d'hydrate, ce qui montre une fois de plus la particularité de la chimie des produits fluorés. Il peut être obtenu soit par couplage de l'acide carboxylique **IV.5** et du menthol (Voie C, Fig.19), mais les réactions ne sont pas propres (dégradation du produit), soit par transestérification de l'éthyle trifluoropyruvate (Voie B, Fig.19). Cette dernière voie s'est révélée être la plus intéressante.

Après 24 heures au reflux du toluène en présence de tamis 4 Å, l'ester de menthyle **IV.6** peut être isolé relativement propre. Le produit étant sensible à l'oxygène, la seconde étape est réalisée directement sans purification du céto ester hydraté. Après déshydratation par reflux

azéotropique dans le toluène, le magnésien du bromonaphtalène est additionné. L'hydroxy ester de menthyle **IV.7** est obtenu sous forme d'un mélange 60/40 des deux diastéréoisomères avec un rendement, après purification, de 35% sur les deux étapes. Ces deux produits ne sont pas séparables par flash chromatographie sur gel de silice mais, par contre, ils peuvent être séparés par HPLC préparative en phase inverse (phase C18, éluant CH₃CN/H₂O). Les produits ayant des temps de rétention très proches et étant présents en quantité similaire, les rendements en produits énantiopurs isolés sont relativement faibles. L'hydrolyse est ensuite effectuée avec un rendement de 80%. Cette synthèse est donc viable d'un point de vue pratique mais elle est coûteuse en terme de matières et de techniques de purification. La deuxième stratégie de dédoublement par cristallisation a donc été privilégiée.

Le mélange racémique d'hydroxy acide **IV.4** obtenu lors de la synthèse du NaphtOCA racémique est de nouveau utilisé : il est cocristallisé en présence de (*R*)- α -méthylbenzylamine (Fig.20). Les sels de l'hydroxy acide et de la benzylamine cristallisent dans le propan-2-ol avec un excès énantiomérique de 50%. Après deux autres recristallisations dans les mêmes conditions, les sels sont obtenus énantiopurs. Un lavage acide permet d'obtenir l'hydroxy acide avec un excès énantiomérique de plus de 99.5% et un rendement de 15%.

Les eaux mères obtenues lors des recristallisations successives sont lavées avec une solution d'HCl puis évaporées, et les cocristallisations sont répétées avec la (*S*)- α -méthylbenzylamine. Le second énantiomère de l'hydroxyacide est alors isolé sous forme énantiopure, selon un protocole équivalent au précédent, avec un rendement de 30%.

Après phosgénéation dans les conditions habituelles, le (*S*)-NaphtOCA et le (*R*)-NaphtOCA sont obtenus purs. Cette synthèse a été effectuée en parallèle de l'étude décrite au paragraphe B.2, ce qui nous a permis d'attribuer les configurations absolues des OCA obtenus.

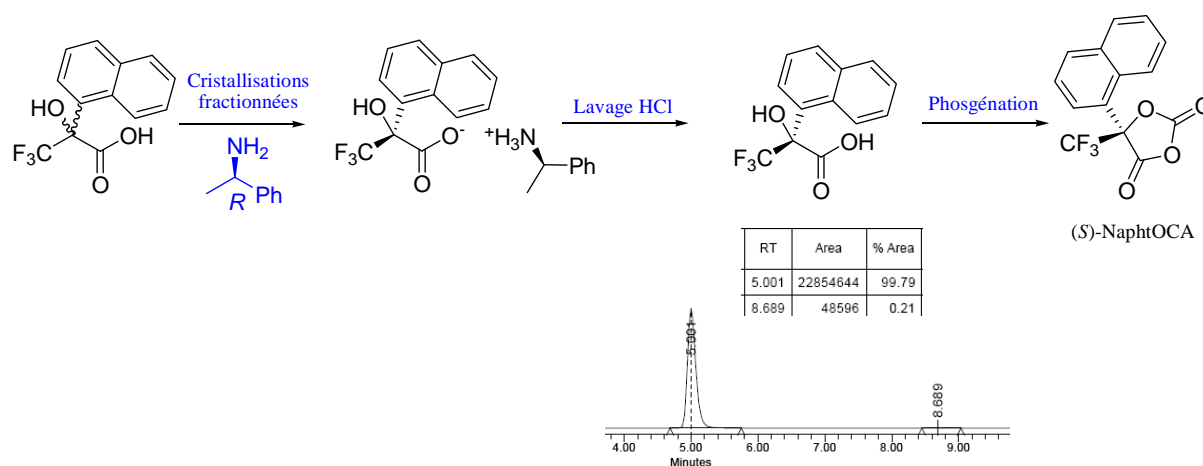
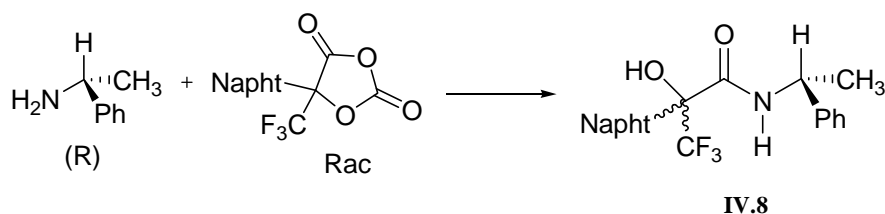


Figure 20 : Séparation des énantiomères de l'hydroxy acide par recristallisations fractionnées

Le NaphtOCA peut donc être synthétisé avec de bons rendements, en quelques étapes, sous forme racémique ou énantiopure.

2.2 Etude du mode d'action du NaphtOCA

L'efficacité du NaphtOCA en tant qu'agent chiral de dérivation a tout d'abord été testée avec le NaphtOCA racémique et une amine chirale énantiopure, la (*R*)- α -méthylbenzylamine (Fig.21). Le NaphtOCA est mis en solution dans du dichlorométhane à froid et deux équivalents d'amine sont ajoutés. Après quelques secondes, la réaction est quantitative. L'analyse du mélange obtenu par RMN ^1H montre que l'on a bien les deux produits **IV.8** dans les mêmes proportions et que leurs signaux présentent des écarts de déplacements chimiques très importants.

Figure 21 : Réaction de la (*R*)- α -méthylbenzylamine avec le rac NaphtOCA

Les signaux des CH_3 , doublets caractéristiques, présentent un écart en RMN ^1H de 0.26 ppm. Pour les autres CDA, cet écart est au maximum de 0.21 ppm.^[3] Il semble donc qu'un effet anisotrope important modifie le déplacement chimique des CH_3 . Une attribution plus précise des signaux des diastéréoisomères permet de montrer une différence de déplacement chimique allant jusqu'à 0.58 ppm pour les protons en ortho du phényle !

La RMN du ^{19}F ne permet pas de séparer significativement les diastéréoisomères ($\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{CF}_3) < 1\text{ppm}$). Elle est donc moins discriminante que le ^1H et ne sera pas discutée. Il est tout de même important de noter qu'elle permet une mesure rapide de l'excès énantiomérique.

Pour expliquer les grands écarts $\Delta\delta^{\text{RS}}$ mesurés, la structure des diastéréoisomères est tout d'abord confirmée. Pour cela, les deux produits sont séparés par chromatographie flash sur gel de silice et l'un des deux est cristallisé. Une analyse par diffraction des rayons X permet tout

d'abord d'attribuer la configuration absolue du carbone qui porte l'alcool (Fig.22). Il s'agit du diastéréoisomère (*S,R*). Le deuxième produit est donc (*R,R*).

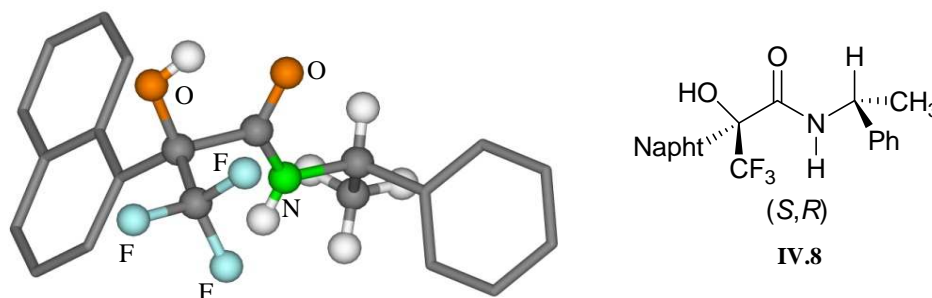


Figure 22 : Structure obtenue par diffraction des rayons X de l'adduit (*S,R*)

Cette étude à l'état solide met également en avant la conformation adoptée par l'adduit formé : l'amide est de configuration *Z*, le NH et le CH sont quasiment antipériplanaires. Ces résultats sont en corrélation avec ce qui est généralement obtenu pour les autres CDA. L'expérience et la théorie ont effectivement montré qu'une conformation *Z* antipériplanaire est la plus stable possible.^[12, 30]

Cette structure met surtout en évidence la présence du même côté du plan, donc en position synpériplanaire, du OH et du CO, l'angle de torsion étant seulement de 13.6°. Ces mesures montrent la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire. La conformation qui en résulte est une conformation éclipsée. Le naphthyle et le groupement CH₃ sont donc face à face ; l'effet anisotropique ressenti par le groupement en regard du naphthyle (ici sur l'adduit (*S,R*), le CH₃) est donc maximal.

Cette étude à l'état solide est une première mise en évidence de la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui bloque une conformation éclipsée. Cependant, les études RMN sont toutes effectuées en solution. Il est donc nécessaire de confirmer qu'elle est aussi la conformation prépondérante en solution.

L'analyse des spectres RMN ¹H des adduits (*S,R*) et (*R,R*) obtenus permettent de mesurer la constante de couplage entre le NH ($\delta=5.97$ ppm et $\delta=5.69$ ppm respectivement) et le CH voisin ($\delta=5.15$ ppm et $\delta=5.09$ ppm respectivement). Le ³*J* obtenu est de 8.0 Hz. Cette valeur est caractéristique d'une conformation antipériplanaire du NH de l'amide et du CH voisin (en général pour une conformation antipériplanaire ³*J*=7.0-9.0 Hz).^[10, 31]

Il est à noter que le signal du H de l'hydroxyle est très fin (largeur à mi-hauteur du signal de ~ 2 Hz) et que son déplacement ($\delta=5.37$ ppm et $\delta= 5.28$ ppm) ne varie pas avec la dilution (la même observation est effectuée par analyse infrarouge, $\nu_{\text{OH}}=3421$ cm^{-1}). Cette constatation est cohérente avec l'engagement du proton de l'alcool dans une liaison hydrogène intramoléculaire.

Des analyses RMN bidimensionnelles multinoyaux ont ensuite été effectuées sur les produits (*S,R*) et (*R,R*) seuls en solution (Fig.23). Tout d'abord une étude NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) permet de mettre en évidence les corrélations ^1H - ^1H par effet Overhauser, donc dans l'espace. Une expérience complémentaire de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ HOESY est effectuée. Il s'agit d'une expérience NOE identique mais avec des hétéronoyaux (corrélations ^{19}F - ^1H).

L'analyse par RMN NOESY met en évidence des corrélations spatiales entre (Fig.23) :

- le H péri du naphthyle et le CH_3 pour l'adduit (*S,R*)
- le H péri du naphthyle et le H ortho du phényle pour l'adduit (*R,R*).

Les études HOESY montrent quant à elles des corrélations entre :

- le CF_3 et le ^1H ortho du phényle pour l'adduit (*S,R*)
- le CF_3 et le CH_3 pour l'adduit (*R,R*).

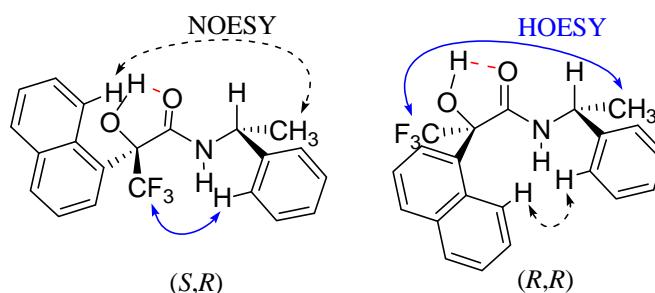


Figure 23 : Corrélations NOE observées par expériences NOESY et $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ HOESY

Les analyses RMN sont donc en faveur d'une conformation synpériplanaire dans laquelle les liaisons $\text{O}-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ se trouvent dans un même plan. Ces résultats, couplés avec les premières observations effectuées par RMN ^1H et la structure déterminée par diffraction des rayons X,

mettent en évidence la présence d'une conformation synpériplanaire bloquée par une liaison hydrogène intramoléculaire aussi bien en solution qu'à l'état solide.

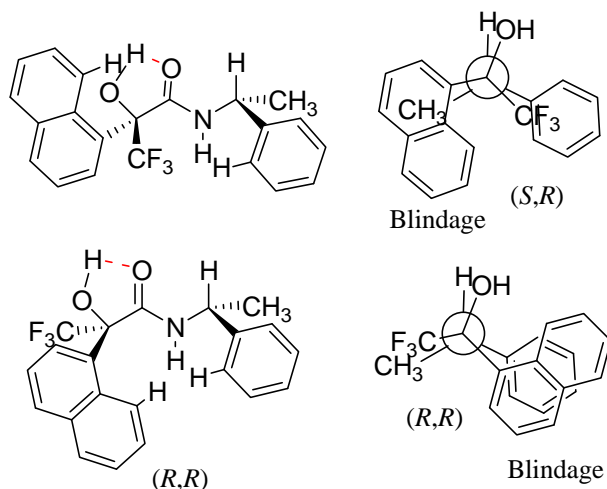
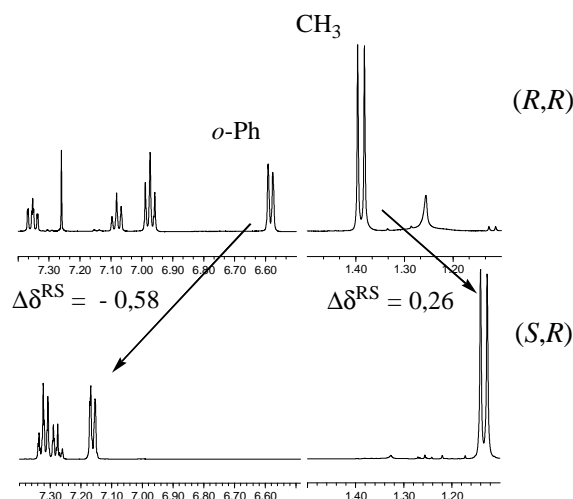


Figure 24 : Conformations éclipsées obtenues pour l'adduit (S,R) et l'adduit (R,R)

Une telle conformation permet ainsi d'éclipser complètement les groupements portés par l'amine avec ceux de l'acide (Fig.24). Dans le cas de l'adduit (S,R), le méthyle est complètement masqué par le naphthyle. Il subit donc pleinement l'effet anisotrope du naphthyle et son déplacement chimique est blindé. Dans le cas de l'adduit (R,R), le méthyle est éclipsé par le CF₃, il n'y a donc pas d'effet anisotrope et son déplacement chimique n'est pas modifié. C'est bien ce qui est observé puisque pour l'adduit (R,R) $\delta_{\text{CH}_3} = 1.39$ ppm et pour l'adduit (S,R) $\delta_{\text{CH}_3} = 1.16$ ppm et donc $\Delta\delta^{\text{RS}} = 0.26$ ppm (Fig.25).

Le même raisonnement peut être tenu avec le H en ortho du phényle de l'amine. Dans le cas de l'adduit (S,R), le H en ortho du phényle est éclipsé par le CF₃. Il ne subit donc pas d'effet anisotrope et son déplacement chimique n'est pas modifié. Dans le cas de l'adduit (R,R), le H ortho est complètement masqué par le naphthyle, il subit donc pleinement l'effet anisotrope du groupe aromatique et son déplacement chimique est blindé. C'est bien ce qui est observé puisque pour l'adduit (S,R) $\delta_{\text{H}_o} = 7.19$ ppm et pour l'adduit (R,R) $\delta_{\text{H}_o} = 6.58$ ppm, et donc $\Delta\delta^{\text{RS}} = -0.58$ ppm (Fig.25).

Figure 25 : Spectres RMN ^1H des adduits (R,R) et (S,R)

Les grands $\Delta\delta^{\text{RS}}$ observés semblent donc s'expliquer par la présence de la liaison hydrogène intramoléculaire. Il a tout de même été vérifié que cette augmentation de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ par rapport aux autres CDA n'était pas due à l'utilisation d'un groupement naphthyle à la place d'un phényle. En effet, Riguera et *al.* ont montré en 1995 que la nature de l'aromatique sur l'agent AMA (AnthrylMethoxyacetic Acid, un dérivé du MPA) pouvait modifier l'effet anisotropique obtenu lors de la dérivation d'alcools.^[32] Ainsi, un blindage beaucoup plus important est obtenu en remplaçant un groupement phényle par un groupement naphthyle. Cependant, un tel effet n'est pas général car il n'est pas observable avec les amines.^[30]

Pour évaluer l'influence du naphthyle sur les $\Delta\delta^{\text{RS}}$ observés en l'absence de liaison hydrogène entre les groupements hydroxyle et carbonyle, l'équivalent naphthyle du MTPA a été préparé à partir de l'hydroxy ester d'éthyle **IV.3** préalablement obtenu dans la synthèse du NaphtOCA (Fig.26). L'alcool est méthylé, puis l'acide carboxylique **IV.10** est libéré par saponification avec un rendement de 86%.

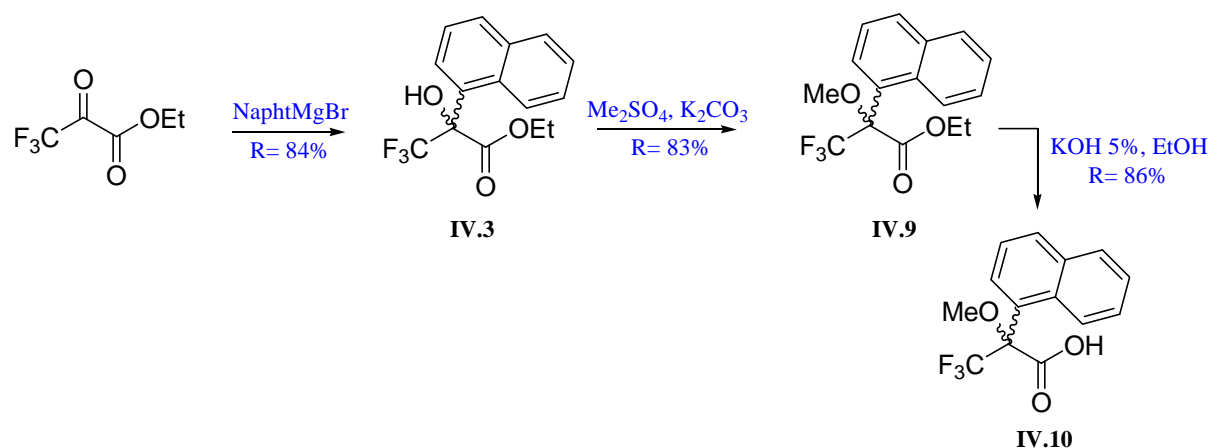
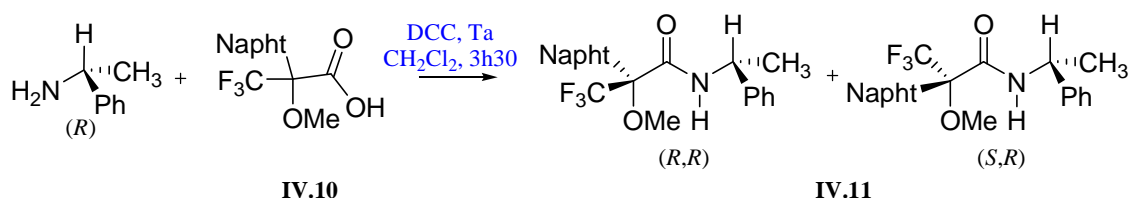
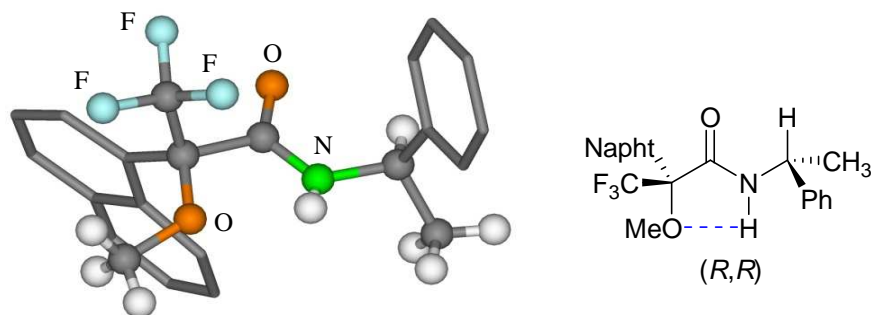


Figure 26 : Synthèse de l'équivalent naphthyle du MTPA

Le « naphthyle MTPA » racémique **IV.10** obtenu a ensuite été couplé avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine en présence de dicyclohexyl carbodiimide (DCC) (Fig.27).

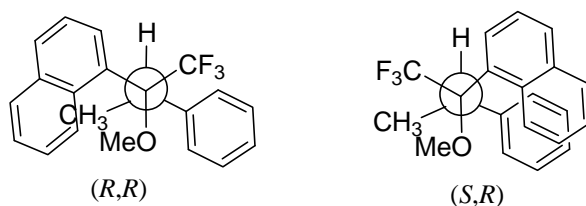
Figure 27 : Couplage du « naphthyle MTPA » et de la (*R*)- α -méthylbenzylamine

Le couplage du méthoxy ester racémique **IV.10** et de l'amine chirale donne accès à deux diastéréoisomères **IV.11** dont l'écart entre les déplacements chimiques des deux méthyles en RMN ¹H est très faible ($\Delta\delta^{RS} = 0.01$ ppm). Il est même nul pour les hydrogènes en position ortho du phényle. Une grande différence d'efficacité est donc observée entre le NaphtOCA et le « naphthyle MTPA ». Pour attribuer les configurations absolues des carbones asymétriques, les diastéréoisomères sont séparés par flash chromatographie. Un des deux produits est cristallisé et sa structure est déterminée par diffraction des rayons X (Fig.28). Il s'agit du diastéréoisomère (*R,R*).

Figure 28 : Structure obtenue par diffraction des rayons X de l'adduit (*R,R*)

Cette étude à l'état solide met de nouveau en avant la conformation adoptée à l'état solide par l'adduit formé. L'amide est toujours de conformation *Z*, et le NH et le CH sont encore antipériplanaires. Ce résultat est confirmé par l'étude en RMN ^1H puisque la constante de couplage entre le CH et le NH est de 8.1 Hz pour l'adduit (*R,R*) et de 8.4 Hz pour l'adduit (*S,R*).

Sur la structure obtenue à l'état solide, les groupements carbonyle et méthoxy sont en position antipériplanaire et une liaison intramoléculaire entre le NH et l'oxygène du méthoxy est présente. La conformation prépondérante est donc une conformation décalée. Cette conformation est vraisemblablement prépondérante aussi en solution. En effet, le déplacement chimique du NH est d'environ 7.4 ppm pour les deux adduits (contre 5.97 et 5.69 ppm dans le cas des adduits avec le NaphOCA). Cette valeur est typique des NH engagés dans une liaison hydrogène intramoléculaire.^[7] Lorsque les adduits sont représentés en vue de Newman, on voit bien que les conformations adoptées sont décalées (Fig.29).

Figure 29 : Conformations décalées obtenues pour l'adduit du naphthyle MTPA et de la (*R*)- α -méthylbenzylamine

Le groupement naphthyle n'est donc plus en vis-à-vis direct avec le CH_3 ou le phényle de l'amine. L'effet anisotrope ressenti est alors réduit et les variations de déplacements chimiques observées sont faibles, voire nulles. Effectivement dans le cas de l'adduit (*S,R*)

$\delta_{\text{CH}_3} = 1.59$ ppm et pour l'adduit (*R,R*) $\delta_{\text{CH}_3} = 1.60$ ppm. De même, aucune modification du déplacement chimique du H en ortho du phényle n'est observée.

Cette expérience met d'autant plus en avant le rôle primordial que joue la liaison hydrogène intramoléculaire dans l'activité du NaphtOCA

2.3 Conclusion

Le NaphtOCA peut donc être synthétisé de manière rapide sous forme racémique et énantiopure. La réaction du NaphtOCA avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine permet la formation en quelques secondes d'une liaison covalente, avec la libération simultanée d'une fonction hydroxyle. Cet alcool permet alors la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui bloque la molécule dans une conformation éclipsée. L'effet anisotropique du naphthyle est alors maximal sur le groupement en regard et un fort blindage du signal correspondant est observé (Fig.30). Lorsque cette liaison hydrogène est supprimée, la conformation majoritaire est décalée et de faibles variations de déplacements chimiques sont mesurées.

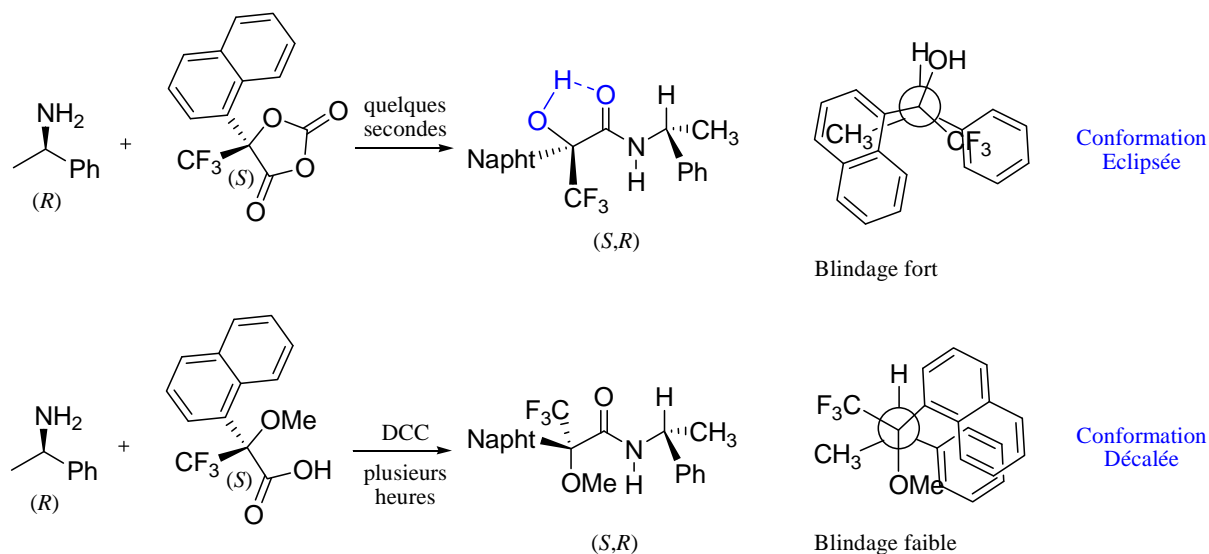


Figure 30 : Schéma récapitulatif : rôle primordial de la liaison hydrogène intramoléculaire formée avec le NaphtOCA

Le principe d'action du NaphtOCA a donc été prouvé avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine. Il est un très bon agent de dérivation pour cette amine, mais qu'en est-il avec d'autres amines primaires α -chirales ? Le principe de blocage de la conformation éclipsée par la liaison hydrogène intramoléculaire est-il valable pour d'autres amines ?

3. Généralisation à d'autres amines primaires

3.1 Dérivation d'amines primaires α -chirales

Pour éprouver l'efficacité du NaphtOCA, des amines primaires α -chirales énantio-pures de structures variées et de configuration connue ont été couplées avec l'agent de dérivation racémique et l'agent de dérivation énantio-pur (*S*).

Dans le premier cas, un mélange des deux diastéréoisomères est obtenu. Dans le second cas, un diastéréoisomère seul est isolé : la configuration absolue des carbones asymétriques des produits de départ étant connue, la configuration du diastéréoisomère est elle aussi connue. Les spectres RMN ^1H du mélange de diastéréoisomères et du diastéréoisomère seul sont alors comparés et le déplacement chimique de chaque signal est attribué. Les valeurs des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ ($\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_1) = \delta_{\text{R}}(\text{R}_1) - \delta_{\text{S}}(\text{R}_1)$) sont calculées pour des signaux caractéristiques de chaque amine (Fig.31).

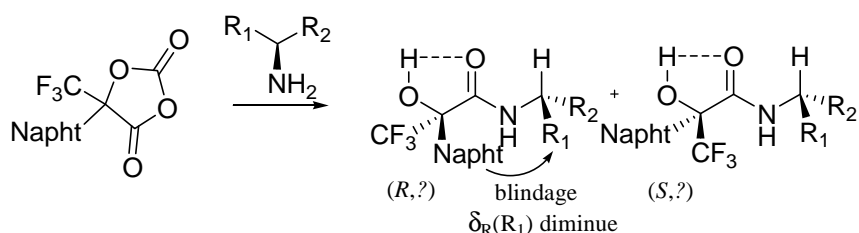
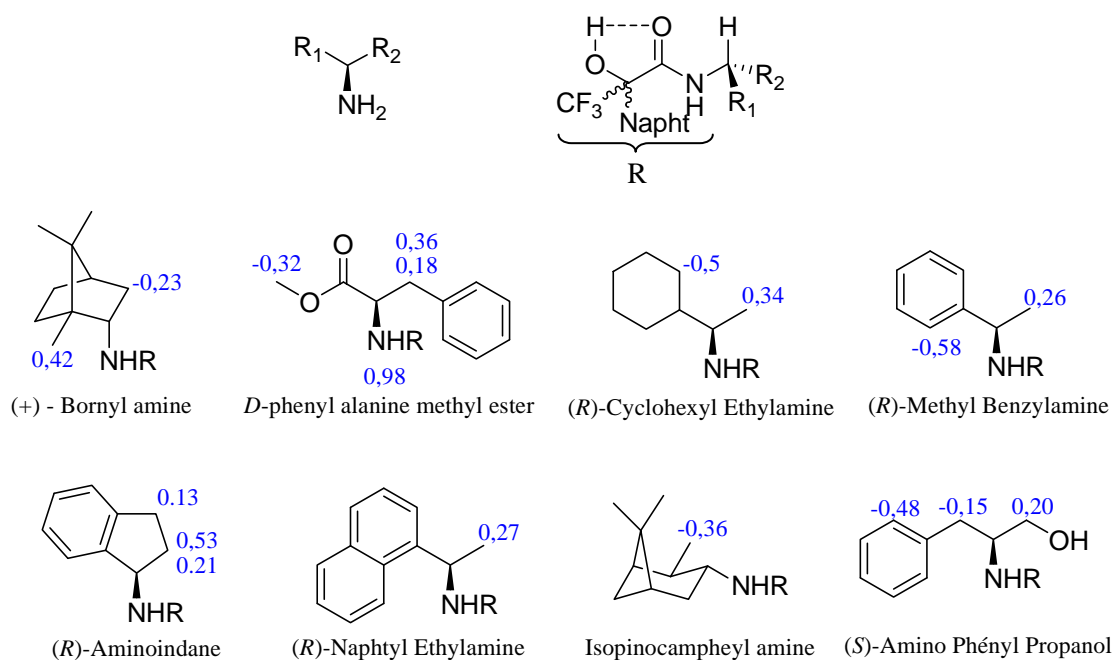


Figure 31 : Schéma réactionnel entre le NaphtOCA et une amine chirale

Pour chaque amine, si le modèle décrit précédemment est vérifié, le groupement R_1 sera en vis à vis direct du naphthyle lorsque le NaphtOCA est de configuration (*R*). Par conséquent, dans ce cas là le déplacement du groupement R_1 apparaîtra blindé par rapport au signal de R_1 dans l'adduit (*S,?*) obtenu à partir du (*S*)-NaphtOCA. Pour chaque amine, il doit donc y avoir $\delta_{\text{R}}(\text{R}_1) < \delta_{\text{S}}(\text{R}_1)$ soit $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_1) < 0$ et $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_2) > 0$.

Il est à noter que si la liaison hydrogène intramoléculaire ne se forme pas, il y a libre rotation autour de la liaison C-C et il y a possibilité d'obtenir une conformation décalée. On a alors $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_1) > 0$ et $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_2) < 0$.

On regardera avec attention non seulement la valeur des $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_1)$ et $\Delta\delta^{\text{RS}}(\text{R}_2)$ obtenus mais aussi la concordance des signes entre les différentes amines (Fig.32).

Figure 32 : Dérivation d'amines de structures variées et valeurs des $\Delta\delta^{RS}$ mesurées

La réaction entre l'OCA et l'amine est quantitative et très rapide quel que soit le substrat. Il est également à noter qu'en l'absence d'agent de couplage la réaction est sélective des amines vis à vis des alcools. En effet, aucune trace de réaction entre l'alcool de l'aminopropanol et l'OCA n'est observée.

Pour tous les substrats, les $\Delta\delta^{RS}(R_1)$ mesurés sont négatifs et les $\Delta\delta^{RS}(R_2)$ sont positifs. Par conséquent quelle que soit l'amine utilisée, le modèle proposé avec la (R)- α -méthylbenzylamine est respecté. Il y a bien formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire qui favorise une conformation éclipsée, et ce, même lorsqu'une fonction hydroxyle est présente dans la molécule, comme dans le cas de l'aminopropanol. En effet, on a toujours un déplacement chimique du NH dans la zone des NH non engagés dans une liaison hydrogène ($\delta_{NH} = 5.7$ ppm) et un signal pour l'hydroxyle très fin à 5.18 ppm, comme pour les autres amines. Le deuxième OH n'est quant à lui pas obtenu sous forme d'un signal défini.

De plus, pour toutes les amines les écarts de déplacements chimiques sont très significatifs. L'efficacité du NaphtOCA ne semble pas être dépendante de la structure de l'amine. En effet,

elle peut être substituée par des groupements aliphatiques ou cycliques, aromatiques ou non, encombrés ou non. Le NaphtOCA est donc un très bon agent de dérivation des amines primaires α -chirales. Il est donc maintenant important de le positionner par rapport aux autres CDA.

3.2 Positionnement par rapport aux CDA décrits

Pour comparer l'efficacité du NaphtOCA aux autres CDA déjà écrits, le plus simple est de comparer les $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenus avec chaque CDA sur des amines identiques. Pour cela, le NaphtOCA sera comparé aux CDA les plus utilisés (le MPA et le MTPA), mais aussi à des CDA plus récemment décrits (le BPG et le NPP dont, on le rappelle, l'efficacité est basée sur une liaison hydrogène intramoléculaire) (Fig.33).

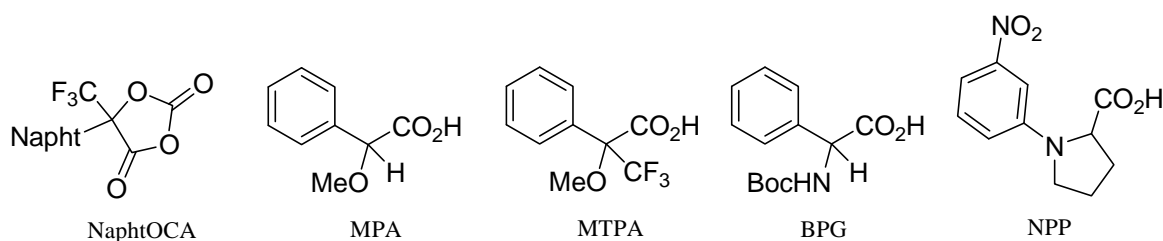


Figure 33 : Comparaison du NaphtOCA à des CDA connus : le MPA, le MTPA, le BPG et le NPP

Pour chaque amine, les différences de déplacements chimiques obtenues avec le NaphtOCA sont comparées avec celles décrites dans la littérature.

Les mesures de $\Delta\delta^{\text{RS}}$ (en ppm) sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 1).^[3]

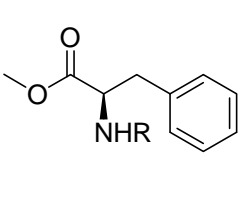
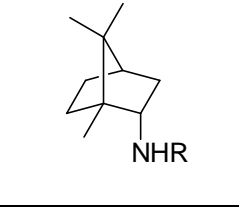
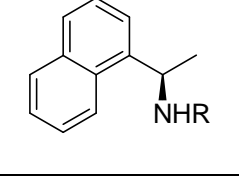
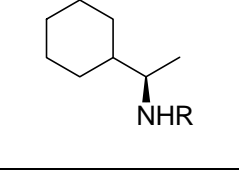
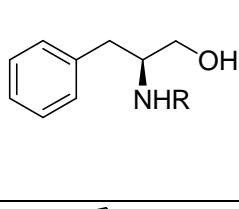
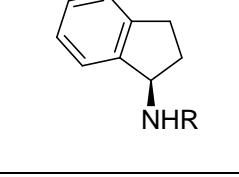
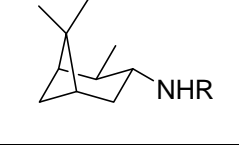
		MPA	MTPA	BPG	NPP	NaphtOCA
	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$	-0.07	0.02	0.11	0.23	-0.32
	$\Delta\delta(\text{CH}_2)$	0.08	-0.09 / -0.08	-0.18 / -0.07	-0.19 / 0.05	0.36 / 0.18
	$\Delta\delta(\text{H}_0)$	0.19	-0.25	-0.4	-0.46	0.98
	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$	-0.19	0.078	0.22	0.32	0.42
	$\Delta\delta(\text{CH}_2)$	0.08	-0.07	-0.05	-0.15	-0.23
	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$	-0.12		0.168	0.23	0.27
	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$			0.135		0.34
	$\Delta\delta(\text{CH}_2\text{OH})$		0.05		0.19 / 0.17	0.2
	$\Delta\delta(\text{CH}_2)$		-0.03		-0.12 / 0.09	-0.15
	$\Delta\delta(\text{H}_0)$				-0.36	-0.48
	$\Delta\delta(\text{CH}_2)$			-0.25 / -0.09		0.53 / 0.35
	$\Delta\delta(\text{CH}_2)$			0.41		-1.10
	$\Delta\delta(\text{CH}_3)$			-0.17		-0.36

Tableau 1 : Comparaison des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenus pour différentes amines et différents CDA

Une première comparaison rapide permet de mettre en évidence la plus grande efficacité du NPP et du NaphtOCA par rapport au MPA, MTPA et BPG. En effet, des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ beaucoup plus significatifs sont obtenus avec le NPP et le NaphtOCA : généralement, ils doublent par rapport aux $\Delta\delta^{\text{RS}}$ obtenus avec le BPG, et ils quadruplent même par rapport aux MPA et

MTPA. Les signaux peuvent donc être attribués très facilement et les risques d'erreur sont minimes. Il est important de remarquer que ces deux agents sont les seuls qui bloquent une conformation par liaison H intramoléculaire.

Ces résultats confirment donc l'importance d'avoir une conformation bloquée par une liaison hydrogène intramoléculaire.

De plus, le NaphtOCA permet d'obtenir des $\Delta\delta^{\text{RS}}$ encore supérieurs à ceux du NPP, déjà très efficaces. Effectivement, des écarts de déplacement chimique allant jusqu'à 1 ppm peuvent être obtenus (avec l'aminoindane et la phénylalanine par exemple). Cette meilleure efficacité peut être expliquée par la conformation des adduits obtenus (Fig.34). Dans le cas du NPP, le groupement anisotrope est porté un peu plus loin de l'amine que dans le cas du NaphtOCA. Le phényle n'est pas non plus forcément orienté vers R_2 . L'effet anisotropique ressenti par le groupe R_2 est donc plus faible dans le cas du NPP que dans le cas du NaphtOCA.

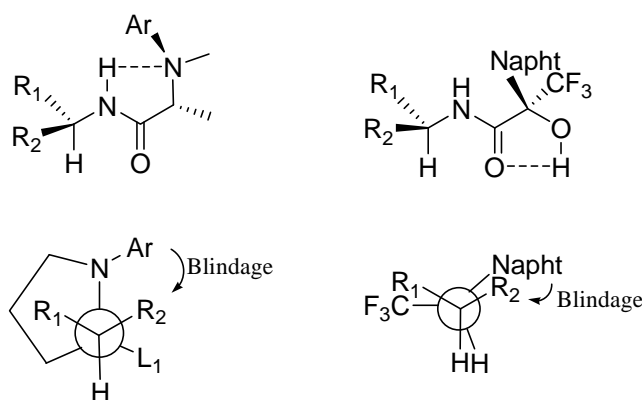


Figure 34 : Conformation des adduits obtenus par réaction d'une amine avec le NPP et le NaphtOCA

3.3 Conclusions / Perspectives

Un nouvel agent de dérivation a donc été synthétisé en trois étapes de manière racémique et énantiopure à partir d'un produit disponible commercialement. L'OCA préparé forme en quelques secondes, sans agent de couplage, une liaison covalente avec l'amine primaire α -chirale à dériver et libère une fonction alcool. Une liaison hydrogène intramoléculaire se forme alors entre les groupements carbonyle et hydroxyle, bloquant ainsi la conformation de l'amide obtenu. L'interaction hydrogène favorise parfaitement un conformère en position

synpériplanaire éclipsée et permet un effet anisotrope maximal. Les écarts de déplacements chimiques sont alors très élevés et la configuration de l'amine primaire peut être déterminée sans équivoque.

Le NaphtOCA apparaît donc aujourd'hui comme un très bon agent de dérivation des amines primaires α -chirales.

Il serait intéressant d'étendre cette étude aux alcools, en présence d'un catalyseur type DMAP. Cependant, il n'est pas possible de le faire directement car lors de l'ouverture du NaphtOCA par l'alcool à dériver, un nouvel alcool est libéré qui peut à son tour réagir de nouveau sur le motif OCA ... et il y a alors polymérisation. Pour diminuer notamment la réactivité de l'hydroxyle généré, une première alternative pourrait être de modifier les groupements CF_3 et/ou naphtyle. L'utilisation d'un méthyle au lieu d'un CF_3 permettrait peut être de libérer un alcool tertiaire plus nucléophile mais aussi moins acide, donc peut être moins réactif en présence d'une amine tertiaire (Fig.35). Une seconde alternative serait d'utiliser un catalyseur moins actif, défavorisant ainsi la polymérisation.

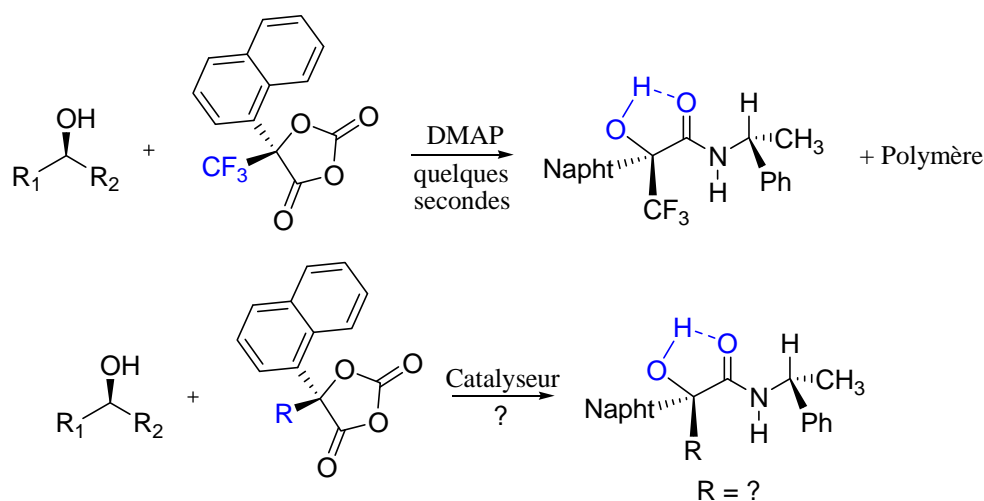


Figure 35 : Extension du NaphtOCA à la dérivation d'alcools ?

Références

- [1] D. Parker, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441.
- [2] M. Raban, K. Mislow, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 4249.
- [3] J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17.
- [4] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [5] J. A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.
- [6] B. M. Trost, J. L. Belletire, S. Godleski, P. G. McDougal, J. M. Balkovec, J. J. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370.
- [7] B. M. Trost, R. C. Bunt, S. R. Pulley, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202.
- [8] R. Garcia, J. M. Seco, S. A. Vazquez, E. Quiñoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1119.
- [9] A. Heumann, R. Faure, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1276.
- [10] R. Chinchilla, L. R. Falvello, C. Najera, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7285.
- [11] K.-I. Harada, Y. Shimizu, K. Fujii, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6245.
- [12] J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4669.
- [13] Y. Takeuchi, M. Segawa, H. Fujisawa, K. Omata, S. N. Lodwig, C. J. Unkefer, *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 4617.
- [14] T. Takahashi, A. Fukuishima, Y. Tanaka, Y. Takeuchi, K. Kabuto, C. Kabuto, *Chem. Commun.* **2000**, 787.
- [15] H. C. Ahn, K. Choi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3853.
- [16] T. J. Deming, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 3011.
- [17] H. R. Kricheldorf, *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 5752.
- [18] L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870.

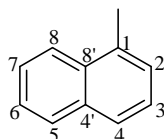
- [19] P. A. Grieco, J. L. Collins, E. D. Moher, T. J. Fleck, R. S. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6078.
- [20] I. J. Smith, B. J. Tighe, *Macromol. Chem. Phys.* **1981**, *182*, 313.
- [21] H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, *Polym. Bull.* **1983**, *9*, 276.
- [22] F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712.
- [23] O. Thillaye du Boullay, E. Marchal, B. Martín-Vaca, F. P. Cossío, D. Bourissou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16442.
- [24] C. Bonduelle, B. Martín-Vaca, Fernando P. Cossío, D. Bourissou, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5304.
- [25] O. Thillaye du Boullay, C. Bonduelle, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Chem. Commun.* **2008**, 1786.
- [26] P. Sinaÿ, *Carb. Res.* **1971**, *16*, 113.
- [27] O. Thillaye du Boullay, A. Alba, F. Oukhatar, B. Martín-Vaca, D. Bourissou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4669.
- [28] G. Blay, I. Fernandez, A. Marco-Aleixandre, B. Monje, J. R. Pedro, R. Ruiz, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8565.
- [29] S. H. A. Ichikawaa, A. Sugioc, S. Kuwaharac, M. Watanabec, N. Harada *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 4075.
- [30] S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1538.
- [31] G. Helmchen, R. Ott, K. Sauber, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *37*, 3873.
- [32] S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504.

Partie expérimentale

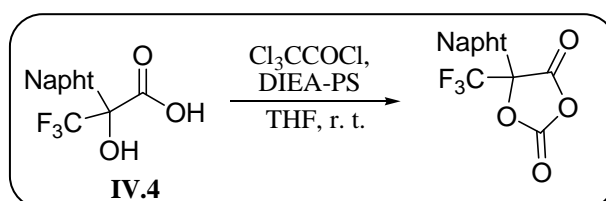
Ce travail a été effectué conjointement avec un post-doctorant (Olivier Thillaye du Boullay). Dans le but de décrire le projet dans son ensemble, toutes les manipulations sont rapportées ici. Olivier, s'est intéressé à la synthèse du NaphtOCA racémique et énantio pur par cristallisations fractionnées ainsi qu'aux manipulations avec l'hydroxyacide méthylé **IV.10**.

Les composés **IV.3** et **IV.4** ont été préparés selon des procédures décrites dans la littérature.^[1]

La numérotation choisie pour décrire le groupement naphthyle par RMN est la suivante :



Synthèse du *rac*-NaphtOCA ou *rac*-5-naphthyl-5-trifluorométhyl-[1,3]-dioxolane-2,4-dione



De la diisopropyléthylamine supportée sur polystyrène, PS-DIEA, (7.00 g, 21.0 méquiv) est ajoutée à une solution, préalablement refroidie à 0°C, d'hydroxyacide **IV.4** (2.82 g, 10.44 mmol) dans 30 mL de THF anhydre. Une solution de diphosgène (1.25 mL, 10.44 mmol) dans 10 mL de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte pendant 30 minutes. Après 1 heure à cette température, la PS-DIEA est filtrée et lavée avec 3x10 mL de THF. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile transparente. Ce brut est trituré dans 20

^[1] Blay, G.; Fernandez, I.; Marco-Aleixandre, A.; Monje, B.; Pedro, J.R.; Ruiz, R. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8565

mL de pentane à -78°C . Le surnageant est enlevé et le résidu est repris dans 20 mL de pentane à température ambiante. L'OCA précipite à -18°C sous forme d'une poudre blanche (2.10 g, 68%).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz): -74.8 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz): 8.44 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J = 8.1$ et 1.7 Hz), 7.69–7.51 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz): 160.4 (C=O), 145.1 (C=O), 134.9 (C), 133.6 (CH), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 125.2 (CH), 124.3 (CH), 120.8 (CF₃, q, $^1J_{\text{C-F}} = 287$ Hz), 120.1 (C), 87.6 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 34$ Hz) ppm.

IR (CCl_4): 1257, 1825, 1896 cm^{-1} .

$T_f = 50 - 52^{\circ}\text{C}$.

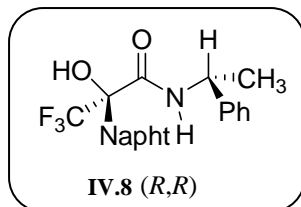
Analyse élémentaire : calculé C% 56.77, H% 2.40 ; mesuré C% 56.27, H% 2.24

Synthèse de IV.8

Une solution de 100 mg de NaphtOCA racémique (0.34 mmol) dans 2 mL de dichlorométhane anhydre est refroidie à 0°C et la (*R*)- α -méthylbenzylamine (87 μL , 0.68 mmol) est ajoutée au mélange. La réaction est agitée 30 minutes, diluée avec 10 mL de dichlorométhane puis lavée deux fois avec 5 mL d'HCl 2N et une fois avec une solution saturée de sel. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire au mélange 1/1 des diastéréoisomères avec un rendement de 48%. Les deux produits

sont séparés par chromatographie sur gel de silice (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 95/5) puis caractérisés.

Composé IV.8 (R,R)



$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 376.5 MHz) : -73.2 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 500.1 MHz) : 7.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H_8), 7.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H_4), 7.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H_5), 7.83 (1H, m, H_2), 7.51–7.47 (2H, m, H_3 et H_6), 7.35 (1H, m, H_7), 7.08 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{para Ph}}$), 6.97 (2H, m, $\text{H}_{\text{méta Ph}}$), 6.58 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{ortho Ph}}$), 5.69 (1H, d br, $J = 8.0$ Hz, NH), 5.28 (1H, s, OH), 5.09 (1H, dq, $J = 8.0$ et 6.9 Hz, CH), 1.39 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH_3) ppm.

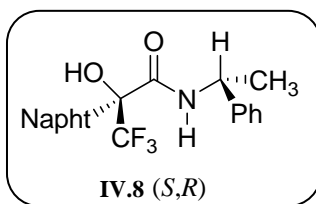
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 125.7 MHz) : 167.8 (C=O), 141.0 (C), 134.5 (C), 131.2 (C), 131.0 (CH), 129.1 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.5 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 124.4 (CH), 79.3 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 25.0$ Hz), 50.2 (CH), 21.1 (CH_3) ppm.

IR (CCl_4): 3421, 1695, 1513 cm^{-1} .

$T_f = 115^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.18$ (90/10 Ether de pétrole/Acétate d'éthyle).

$[\alpha]_D^{23} +70.1$ (c 0.97 in CHCl_3).

Composé IV.8 (S,R)

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 376.5 MHz) : -72.5 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 500.1 MHz) : 8.14 (1H, m, H_8), 7.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H_4), 7.93 (1H, m, H_5), 7.89 (1H, m, H_2), 7.59 – 7.53 (2H, m, H_6 et H_7), 7.49 (1H, dd, $J = 8.8$ et 8.5 Hz, H_3), 7.37 – 7.29 (3H, m, H_{meta} et H_{para} Ph), 7.19 (2H, d, $J = 7$ Hz, H_{ortho} Ph), 5.97 (1H, d br, $J = 8.0$ Hz, NH), 5.37 (1H, s, OH), 5.15 (1H, dq, $J = 8.0$ et 7.0 Hz, CH), 1.16 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 125.7 MHz) : 165.4 (C=O), 142.2 (C), 134.3 (C), 131.4 (C), 131.3 (CH), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C), 127.5 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH, $^4J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 126.0 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 292.0$ Hz), 124.0 (CH), 5.6 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 54.7 (CH), 21.0 (CH_3) ppm.

IR (CCl_4): 3421, 1691, 1514 cm^{-1} .

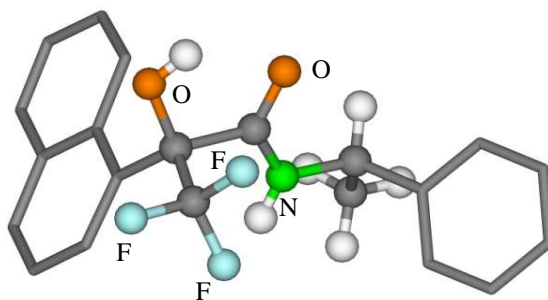
$T_f = 127 - 128^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.13$ (90/10 Ether de pétrole/Acétate d'éthyle).

$[\alpha]_D^{23} -60.0$ (c 1.03 in CHCl_3).

Analyse élémentaire : calculé C% 67.56, H% 4.86, N% 3.75 ; mesuré C% 67.47, H% 4.57, N% 3.71

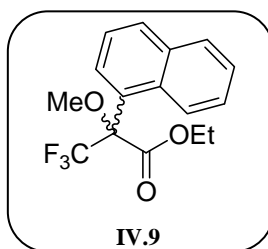
Données cristallographiques :



Identification code	od04m	
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N O ₂	
Formula weight	373.36	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	a = 8.5521(11) Å	a = 90°.
	b = 11.1926(15) Å	b = 90.428(2)°.
	c = 9.6514(13) Å	g = 90°.
Volume	923.8(2) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.342 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.106 mm ⁻¹	
F(000)	388	
Crystal size	0.4 x 0.5 x 0.5 mm ³	
Theta range for data collection	2.11 to 26.42°.	
Index ranges	-9<=h<=10, -8<=k<=14, -12<=l<=11	
Reflections collected	5396	
Independent reflections	3067 [R(int) = 0.0142]	
Completeness to theta = 26.42°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical	
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.836751	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3067 / 1 / 250	
Goodness-of-fit on F ²	1.040	

Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0299, wR2 = 0.0719
R indices (all data)	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0747
Absolute structure parameter	0.1(6)
Largest diff. peak and hole	0.183 and -0.140 e.Å ⁻³

Synthèse de IV.9

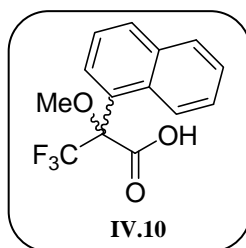


Le sulfate de diméthyle (2.0 mL, 21.10 mmol) et le carbonate de potassium (1.00 g, 6.71 mmol) sont ajoutés à 2 g d'hydroxy ester **IV.3** (2.00 g, 6.71 mmol) en solution dans 30 mL d'acétone. Le mélange est chauffé au reflux pendant deux heures puis les sels sont filtrés et le solvant est évaporé sous pression réduite. 100 mL d'éther de pétrole sont ajoutés et la solution est lavée trois fois avec 50 mL d'eau, puis une solution saturée de sel. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide pour conduire à une huile incolore avec un rendement de 83% (1.74 g).

¹⁹F{¹H} RMN (δ, CDCl₃, 282.4 MHz) : -69.1 (s) ppm.

¹H RMN (δ, CDCl₃, 300.1 MHz) : 8.26 (1H, m, CH), 7.93 – 7.87 (2H, m, CH), 7.810 (1H, m, CH), 7.52–7.47 (3H, m, CH), 4.43 – 4.15 (2H, m, CH₂), 3.34 (3H, s, OCH₃), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₃) ppm.

¹³C{¹H} RMN (δ, CDCl₃, 75.5 MHz) : 167.1 (C=O), 134.0 (C), 131.2 (C), 130.8 (CH), 129.1 (CH), 127.7 (C), 127.2 (CH, q, J = 11.4 Hz), 126.5 (CH), 126.0, 124.6 (CF₃, q, ¹J_{C-F} = 311.0 Hz), 124.0 (CH), 85.5 (C, q, ²J_{C-F} = 27.0 Hz), 62.8 (CH₂), 54.6 (OCH₃, q, ¹J_{C-F} = 6.6 Hz), 13.7 (CH₃) ppm.

Synthèse de IV.10

Le composé **IV.9** (1.70 g, 5.44 mmol) est dissout dans 20 mL d'une solution de KOH dans l'éthanol (5%). Le mélange est chauffé la nuit à 60°C, puis la solution est concentrée, mise dans de l'eau (100 mL) et lavée avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est récupérée, acidifiée avec 20 mL d'HCl 2N froid puis extraite trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution saturée de sel, séchées sur sulfate de sodium puis filtrées et concentrées sous pression réduite. L'huile visqueuse est triturée dans de l'éther de pétrole pour conduire à une poudre blanche (1.34 g, 86%)

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : -68.9 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 8.03 (1H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.56-7.50 (3H, m), 3.34 (3H, s) ppm.

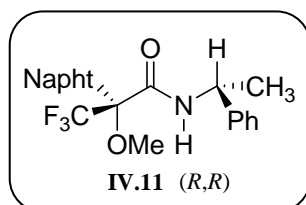
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) : 169.5 (C=O), 134.2 (C), 313.4 (CH), 131.1(C), 129.4 (CH), 128.4 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 12$ Hz), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.3 (CH), 125.6 (C), 124.7 (CH), 123.8 (CF₃, q, $^1J_{\text{C-F}} = 292$ Hz), 123.5 (CH), 85.0 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz), 54.9 (CH₃) ppm.

MS (EI) : 284 (41), 239 (72), 215 (23), 177 (88), 155 (100), 142 (66).

$T_f = 128\text{-}131^\circ\text{C}$.

Synthèse de IV.11

Une solution de DCC (110 mg, 0.55 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane est refroidie à 0°C et une solution de l'acide carboxylique **IV.10** (140 mg, 0.50 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1h30 à froid puis la (*R*)- α -méthylbenzylamine (60 μ L, 0.50 mmol) est ajoutée. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le mélange est dilué avec 10 mL de dichlorométhane puis lavé deux fois avec une solution d'HCl 2N et une fois avec une solution saturée de sel. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane) pour conduire au mélange 1/1 des diastéréoisomères avec un rendement de 37%. Les deux produits sont séparés par chromatographie sur gel de silice (Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 95/5) puis caractérisés.

Composé IV.11 (*R,R*)

¹⁹F{¹H} RMN (δ , CDCl₃, 282.4 MHz) : -68.3 (s) ppm.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300.1 MHz) : 8.25 (1H, m, H₇), 7.92-7.87 (2H, m, H₄ et H₈), 7.80 (1H, m, H₂), 7.53-7.47 (3H, m, H₃, H₅ et H₉), 7.40-7.28 (6H, m, Ph, NH), 5.20 (1H, dq, $J = 8.1$ et 6.9 Hz, CH), 3.26 (3H, s, CH₃), 1.60 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃) ppm.

¹³C{¹H} RMN (δ , CDCl₃, 75.5 MHz) : 165.4 (C=O), 142.2 (C), 134.3 (C), 131.4 (C), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (2 CH), 127.5 (C), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 126.0 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CF₃, q, $^1J_{C-F} = 292.0$ Hz), 124.0 (CH), 85.6 (C, q, $^2J_{C-F} = 25.7$ Hz), 54.7 (CH₃), 49.0 (CH), 21.0 (CH₃) ppm.

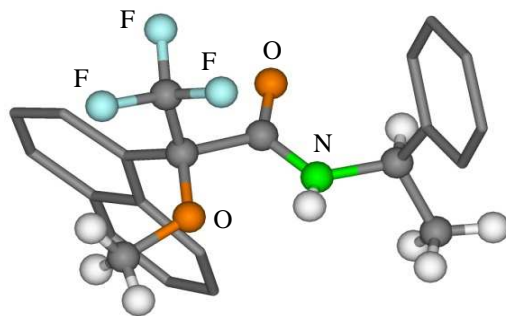
$T_f = 110-111^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.18$ (90/10 Ether de pétrole/Acétate d'éthyle).

Analyse élémentaire : Calculé C% 68.21, H% 5.21, N% 3.6 ; mesuré : C% 68.30, H% 4.83,

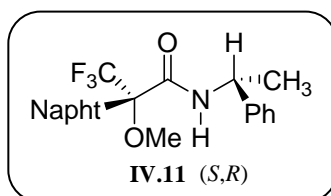
N% 3.61

Données cristallographiques :



Identification code	otb02m	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N O ₂	
Formula weight	387.39	
Temperature	173(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 12.333(3) Å	∠ = 90°.
	b = 16.695(4) Å	∠ = 90°.
	c = 18.865(4) Å	∠ = 90°.
Volume	3884.4(14) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.325 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.104 mm ⁻¹	
F(000)	1616	
Crystal size	0.5 x 0.5 x 0.6 mm ³	
Theta range for data collection	5.11 to 24.11°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 13, -19 ≤ k ≤ 19, -17 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	18762	

Independent reflections	6109 [R(int) = 0.1369]
Completeness to theta = 24.11°	98.7 %
Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6109 / 0 / 528
Goodness-of-fit on F ²	0.732
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0457, wR2 = 0.0541
R indices (all data)	R1 = 0.1438, wR2 = 0.0706
Absolute structure parameter	-0.3(7)
Largest diff. peak and hole	0.136 and -0.146 e.Å ⁻³

Composé IV.11 (S,R)

¹⁹F{¹H} RMN (δ, CDCl₃, 282.4 MHz): -68.5 (s)ppm.

¹H RMN (δ, CDCl₃, 300.1 MHz): 7.92 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, H₈), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H₄), 7.85-7.75 (2H, m, H₂ et H₅), 7.50-7.33 (8H, m, Ph, H₃, H₅ et NH), 7.14 (1H, m, H₇), 5.23 (1H, dq, *J* = 8.4 et 6.9 Hz, CH), 3.21(3H, s, CH₃), 1.59 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃) ppm.

¹³C{¹H} RMN (δ, CDCl₃, 75.5 MHz): 165.3 (C=O), 142.3 (C), 134.1 (C), 131.2 (C), 130.7 (CH), 130.2 (C), 129.1 (CH), 128.7 (2 CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CF₃, q, ¹*J*_{C-F} = 292.0 Hz), 124.0 (CH), 85.3 (C, q, ²*J*_{C-F} = 25.0 Hz), 54.6 (CH₃), 48.8 (CH), 20.7 (CH₃) ppm.

IR(CCl₄): 3422, 1703, 1540 cm⁻¹.

MS (EI): 387 (3), 344 (3), 239 (100), 155 (21), 142 (22), 84 (86)

T_f = 104-105°C.

R_f = 0.21 (90/10 Ether de pétrole/Acétate d'éthyle)

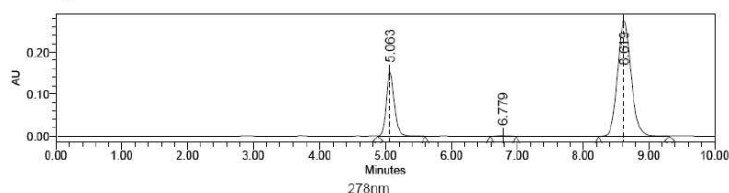
Dédoublément de l'hydroxy acide IV.4

Les excès énantiomériques sont déterminés par HPLC avec une colonne chirale chiralcel-AD avec pour éluant un mélange 80/20 Hexane (0.05% TFA)/Propan-2-ol à un débit de 1 mL/min (détection UV à 278 nm).

L'hydroxy acide **IV.4** (6.00 g, 22.2 mmol) est dissout dans 60 mL de propan-2-ol et la (*S*)- α -méthylbenzylamine (2.86 mL, 22.2 mmol) est ajoutée. Le sel d'ammonium correspondant cristallise sur la nuit à température ambiante. Les cristaux sont filtrés, lavés avec du propan-2-ol et séché sous vide pour conduire à 2.1 g d'une poudre blanche (ee = 50.2% par HPLC, chromatogramme C2). Le solide est recristallisé de nouveau dans le propan-2-ol (20 mL) et 1.7 g de sel (ee = 99.4% par HPLC, chromatogramme C3) sont isolés. Une troisième recristallisation conduit à 1.35g de sel avec un ee > 99.9% (chromatogramme C4).

$T_f = 198^\circ\text{C}$.

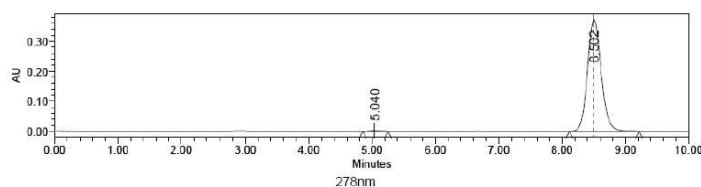
Chromatogram C2



Pureté et comparaison avec la librairie

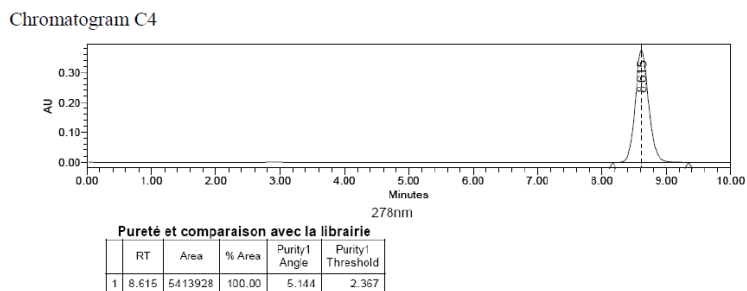
	RT	Area	% Area	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	5.063	1290968	24.78	0.496	0.512
2	6.779	10973	0.21	3.950	4.898
3	8.619	3907941	75.01	2.546	1.623

Chromatogram C3



Pureté et comparaison avec la librairie

	RT	Area	% Area	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	5.040	18959	0.34	3.406	3.266
2	8.502	5575735	99.66	4.938	2.490



L'hydroxy acide énantiopur est obtenu après lavage avec une solution d'HCl puis extraction dans l'éther diéthylique. La phase organique est évaporée et 0.93 g d'un solide blanc est isolé avec un excès énantiomérique de 99.9% (rendement de 15.5% à partir de **IV.4**).

$T_f = 110-111^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{23} -27.8^\circ$ (c 1.05 dans CHCl_3).

Les eaux mères de la première cristallisation sont concentrées et l'hydroxy acide est récupéré après lavage acide avec une solution d'HCl et extraction dans l'éther diéthylique. 4.81 g de **IV.4** énantiomériquement enrichi sont obtenus. Après dissolution dans 50 mL de propan-2-ol, 1 équivalent de (*R*)- α -méthylbenzylamine (2.30 mL) est ajouté. Le sel d'ammonium correspondant cristallise sur la nuit à froid. Les cristaux sont filtrés, lavés avec du propan-2-ol froid et séché sous vide pour conduire à 2.7g de cristaux blancs (ee = 92.0% par HPLC, chromatogramme C6). Le solide est recristallisé de nouveau dans le propan-2-ol (30 mL) et 2.1g de sel (ee = 98.8% par HPLC, chromatogramme C7) sont isolés.

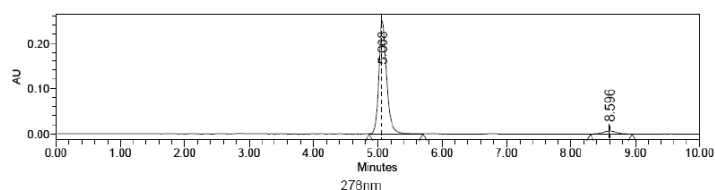
$T_f = 198^\circ\text{C}$.

L'hydroxy acide énantiopur est obtenu après lavage avec une solution d'HCl puis extraction dans l'éther diéthylique. La phase organique est évaporée et 1.48 g d'un solide blanc est isolé avec un excès énantiomérique de 99.6% (rendement de 31% à partir de **IV.4**)

$T_f = 110-111^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D^{23} + 27.4^\circ$ (c 1.16 dans CHCl_3)

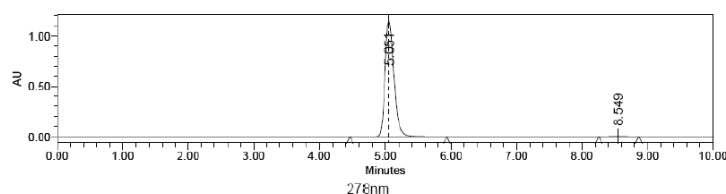
Chromatogram C6



Pureté et comparaison avec la librairie

	RT	Area	%Area	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	5.068	2099644	95.98	1.420	1.524
2	8.596	88036	4.02	0.619	0.862

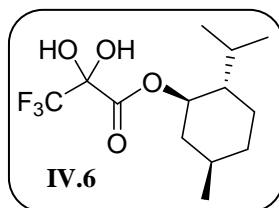
Chromatogram C7



Pureté et comparaison avec la librairie

	RT	Area	%Area	Purity1 Angle	Purity1 Threshold
1	5.051	10690276	99.43	14.863	3.950
2	6.549	61655	0.57	1.481	1.920

Synthèse de IV.6



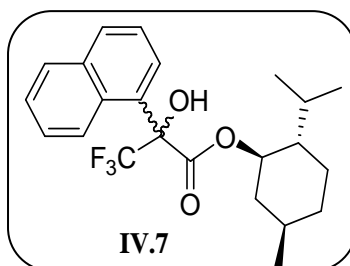
Le (-)-menthol (3.8 g, 24.4 mmol) et la DMAP (3.0 g, 24.4 mmol) sont dissouts sous atmosphère inerte d'argon dans 200 mL de toluène sec, contenant du tamis 4 Å préalablement activé. L'éthyltrifluoropyruvate (3.9 mL, 29.4 mmol) est ajouté et le milieu réactionnel est chauffé la nuit au reflux. Le milieu est filtré sous argon dans 100 mL d'une solution d'HCl 1N dégazée. La phase toluène est lavée une fois de plus avec 100 mL d'une solution d'HCl 1N puis le toluène est évaporé. L'intermédiaire **IV.6**, instable, est obtenu sous forme d'un hydrate engagé directement dans l'étape suivante.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : -82.9 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz): 4.87 (1H, td, $J = 4.5$ et 11.0 Hz, CH), 2.03 (1H, m, CH), 1.87 (1H, m, CH), 1.73 (2H, m, CH), 1.54 (2H, m, CH), 1.12 (2H, m, CH), 0.93 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.91 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.90 (1H, m, CH), 0.76 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz): 166.5 (C=O), 121.0 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 286.9$ Hz), 90.4 ($\text{C}(\text{OH})_2$, q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.9$ Hz), 80.0 (CH), 46.7 (CH), 40.1 (CH_2), 34.0 (CH_2), 31.5 (CH), 25.9 (CH), 23.1 (CH_2), 21.9 (CH_3), 20.7 (CH_3), 15.9 (CH_3) ppm.

Synthèse de IV.7



Préparation du Grignard :

531 mg (22.1 mmol) de magnésium sont mis en suspension dans 40 mL d'éther diéthylique sec. Le 1-bromonaphtalène (3.08 mL, 22.08 mmol) et un cristal d'iode sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à température ambiante (léger chauffage au départ pour amorcer la réaction) jusqu'à consommation du magnésium.

Le produit **IV.6** est séché par azéotrope au toluène. Quand tout est déshydraté (contrôle par spectroscopie RMN ^{19}F , $\Delta\delta = 6$ ppm), le milieu réactionnel est refroidi à -80°C et le magnésien est lentement additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante puis il est versé sur un mélange H_2O -glace. Trois extractions de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle sont effectuées. Les phases organiques sont regroupées, lavées avec une solution

saturée de sel, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient éther de pétrole/acétate d'éthyle). Le rendement sur les deux étapes est de 35%.

Les deux diastéréoisomères peuvent être séparés par HPLC préparative : colonne hyperprep C18 250 x 21,5 μm , éluant $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 80/20 à 20 mL/min.

^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : Deux diastéréoisomères -72.46 (s, min, 36%), -72.57 (s, maj, 64%) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.1 MHz) : 8.16 (1H, m, CH), 7.88 (2H, m, CH), 7.77 (1H, m, CH), 7.47 (3H, m, CH), 4.84 (0.64H, td, $J = 4.4$ et 10.9 Hz, CH_{maj}), 4.65 (0.36H, td, $J = 4.4$ et 10.9 Hz, CH_{min}), 4.54 (0.64H, s, OH_{maj}), 4.52 (0.36H, s, OH_{min}), 2.03 (0.36H, m, CH), 1.81 (0.64H, m, CH), 1.65 (2H, m, CH), 1.42-1.12 (4H, m, CH), 0.90-0.80 (5.67H, m, CH_3), 0.75-0.70 (3.35H, m, CH_3), 0.45 (0.64H, m, CH) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75.5 MHz) (diastéréoisomère majoritaire) : 170.1 (C=O), 134.4 (C), 130.9 (C), 130.6 (CH), 129.1 (CH) 128.8 (C), 126.6 (CH), 126.1 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 125.8 (CH), 124.5(CH), 124.4 (CH), 123.7 (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}=288$ Hz), 80.0 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 29.0$ Hz), 79.4 (CH), 46.3 (CH), 39.3 (CH_2), 33.7 (CH_2), 31.2 (CH), 25.2 (CH), 22.5 (CH_2), 21.7 (CH_3), 20.7 (CH_3), 15.3 (CH_3) ppm.

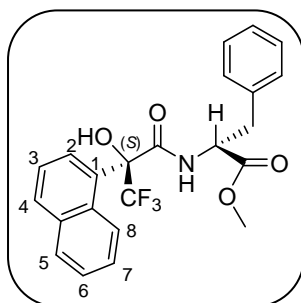
Mode opératoire général pour la dérivation d'amines

Une solution de dichlorométhane (1 mL) de (*S*)-NaphtOCA ((*R*)-NaphtOCA dans le cas de l'amine indane) (100 mg, 0.34 mmol) est refroidie à 0°C et l'amine (0.68 mmol) est ajoutée en une fois au mélange. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes, puis il est dilué avec 10 mL de dichlorométhane, lavé deux fois avec une solution d'HCl 2N (5 mL), une solution saturée de sel et séché sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est rapidement purifié sur silice (dichlorométhane 100%) pour donner le produit attendu.

Le même protocole est suivi avec le (*S*), (*R*) ou *rac*-NaphtOCA.

$\Delta\delta^{\text{RS}}$ ($\delta^{\text{R}} - \delta^{\text{S}}$) est déterminé en comparant le spectre RMN ^1H des adduits obtenus par réaction de l'amine avec le *rac*-NaphtOCA et ceux obtenus par réaction de l'amine avec le NaphtOCA énantiopur (*S* ou *R*).

(S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl)-N-(R-phenylalanine methyl ester)-propionamide



^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : -72.7 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 500.1 MHz) : 8.13 (1H, m, H_8), 7.99 – 7.95 (2H, m, H_4 et H_5), 7.78 (1H, m, H_2), 7.56 – 7.53 (2H, m, H_6 et H_7), 7.47 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, H_3), 6.99 – 6.95 (1H, td, $J = 1.1$ et 7.5 Hz, H_{para}), 6.77 – 6.74 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, H_{meta}), 6.02 (1H, br d, $J = 8.2$ Hz, NH), 5.99 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H_{ortho}), 5.15 (1H, s, OH), 4.96 (1H, m, CH), 3.67 (3H, s, CH_3), 2.97 (1H, dd, $J = 5.1$ et 13.8 Hz, CH_2), 2.63 (1H, dd, $J = 5.1$ et 13.8 Hz, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 125.7 MHz) : 170.1 (C=O), 168.0 (C=O), 134.8 (C), 134.0 (C), 131.2 (C), 131.1 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 126.5 (2 CH), 124.7 (2 CH), 123.7 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 80 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.1$ Hz), 53.7 (CH), 52.5 (CH_3), 37.5 (CH_2) ppm.

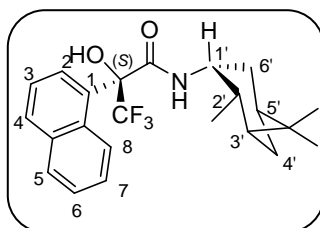
HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 454.1290; déterminé 454.1242.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -61.5 (c 0.94 dans CHCl_3).

$T_{\text{f}} = 118 - 119^\circ\text{C}$.

$R_{\text{f}} = 0.44$ (CH_2Cl_2).

(S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl) N-((1'R,2'R,3'R,5'S)Isopinocampheyl)-propionamide



^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz): -72.9 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.2 MHz): 8.05 (1H, m, H_8), 7.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H_4), 7.89 – 7.82 (2H, m, H_5 et H_2), 7.51 – 7.46 (3H, m, H_6 , H_7 et H_3), 5.37 (1H, br d, $J = 8.7$ Hz, NH), 5.33 (1H, s, OH), 4.27 (1H, m, CH), 2.31 (1H, m, $\text{H}_{6'a}$), 2.22 (1H, m, $\text{H}_{4'a}$), 1.75 (1H, s, H_3'), 1.71 (1H, s, H_5'), 1.62 (1H, m, H_2'), 1.14 (3H, s, CH_3), 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 0.99 (3H, s, CH_3), 0.86 (1H, m, $\text{H}_{6'b}$), 0.45 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, $\text{H}_{4'b}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 166.0 (C=O), 134.6 (C), 131.2 (CH), 131.0 (C), 129.2 (CH), 128.6 (C), 127.1 (CH), 126.6 (CH, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.3 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 78.9 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz), 50.0 (CH), 47.5 (CH), 45.5 (CH), 41.2 (CH), 38.4 (C), 35.5 (CH_2), 35.2 (CH_2), 28.0 (CH_3), 23.3 (CH_3), 20.5 (CH_3) ppm.

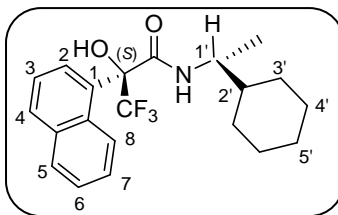
HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 428.1850; déterminé 428.1813.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -24.7 (c 0.9 dans CHCl_3).

$T_f = 154 - 155^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.58$ (CH_2Cl_2).

(S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl)-N-((R)-1'-cyclohexyl-ethyl)-propionamide



^{19}F RMN (δ CDCl_3 , 282.4 MHz): -72.6 (s) ppm.

^1H RMN (δ CDCl_3 , 300.2 MHz): 8.05 (1H, m, H_8), 7.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H_4), 7.85 (2H, m, H_5 et H_2), 7.51 – 7.46 (3H, m, H_6 , H_7 et H_3), 5.36 (1H, s, OH), 5.27 (1H, br d, $J = 8.4$ Hz, NH), 3.83 (1H, m, CH), 1.70 (2H, m, CH_2), 1.58 (2H, m, CH_2), 1.17 – 1.09 (4H, m, CH et CH_2), 0.90 – 0.80 (3H, m, CH_2), 0.63 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ CDCl_3 , 75 MHz): 167.8 (C=O), 134.5 (C), 131.1 (CH), 131.0 (C), 129.1 (CH), 128.7 (C), 127.0 (CH), 126.5 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.2 (CH), 124.6 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz), 78.9 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.9$ Hz), 51.7 (CH), 42.6 (CH), 29.2 (CH_2), 28.4 (CH_2), 26.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 17.2 (CH_3) ppm.

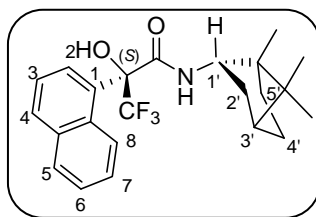
HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 402.1687; déterminé 428.1657.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -55.2 (c 0.46 dans CHCl_3).

$T_{\text{f}} = 111 - 112^\circ\text{C}$.

$R_{\text{f}} = 0.52$ (CH_2Cl_2).

(S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl) N-((R)-bornyl)-propionamide



^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : -72.8 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.2 MHz) : 8.14 (1H, m, H_8), 7.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H_4), 7.86 (2H, m, H_5 et H_2), 7.49 (3H, m, H_6 , H_7 et H_3), 5.45 (1H, br d, $J = 8.8$ Hz, NH), 5.29 (1H, s, OH), 4.13 (1H, m, CH), 2.30 (1H, m, $\text{H}_{2'a}$), 1.59 – 1.53 (3H, m, $\text{H}_{3'}$ et $\text{H}_{4'}$), 0.84 (3H, s, CH_3), 0.77 (1H, m, $\text{H}_{2'b}$), 0.68 (3H, s, CH_3), 0.64 (1H, dd, $J = 4.3$ et 13.6 Hz, $\text{H}_{5'a}$), 0.36 (3H, s, $\text{CH}_3\gamma_{\text{NH}}$), 0.07 (1H, m, $\text{H}_{5'b}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75 MHz) : 168.4 (C=O), 134.5 (C), 131.2 (CH), 131.1 (C), 129.2 (CH), 128.8 (C), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 125.1 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.1$ Hz), 79.5 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.8$ Hz), 55.6 (CH), 49.6 (C), 48.1 (C), 44.6 (CH), 37.3 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.8 (CH_2), 19.5 (CH_3), 18.5 (CH_3), 13.2 (CH_3) ppm.

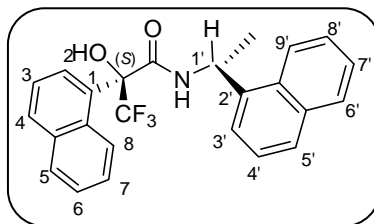
HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 428.1798; trouvé 428.1813.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -20.3 (c 0.74 dans CHCl_3).

$T_f = 145 - 146^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.56$ (CH_2Cl_2).

(S)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl) N-((R)-1'-naphtyl-ethyl)-propionamide



^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz): -72.5 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.2 MHz): 8.04 (1H, m, H_8), 7.96 – 7.87 (4H, m, H_4 , H_5 , H et H), 7.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, $\text{H}_{5'}$), 7.63 (1H, m, H_2), 7.43 (4H, m, H_6 , H_7 , H, et H), 7.29 (2H, m, H_3 et $\text{H}_{4'}$), 7.15 (1H, m, $\text{H}_{3'}$), 5.79 (1H, m, CH), 5.70 (1H, br d, $J = 8.1$ Hz, NH), 5.21 (1H, s, OH), 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 167.6 (C=O), 135.6 (C), 133.8 (C), 131.2 (CH), 131.0 (C), 130.8 (C), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (C), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (C), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 123.9 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.3$ Hz), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 79.5 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 28.0$ Hz), 46.8 (CH), 19.2 (CH_3) ppm.

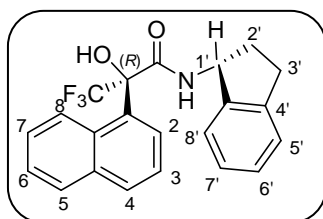
HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 446.1361; trouvé 446.1344.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -123.8 (c 0.53 dans CHCl_3).

$T_f = 150 - 151^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2).

(R)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-naphthyl)-N-((R)-2',3'-dihydro-1H-inden-1-yl)-propionamide



^{19}F RMN (δ , CDCl_3 , 282.4 MHz) : -72.6 (s) ppm.

^1H RMN (δ , CDCl_3 , 300.2 MHz) : 8.22 (1H, m, H_8), 7.90 (2H, m, H_4 et H_5), 7.80 (1H, m, H_2), 7.60 (2H, m, H_3 et H_6), 7.43 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H_7), 7.08 (2H, m, $\text{H}_{6'}$ et $\text{H}_{5'}$), 6.77 (1H, m, $\text{H}_{7'}$), 5.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{8'}$), 5.69 (1H, br d, $J = 8.3$ Hz, NH), 5.47 (1H, m, CH), 5.34 (1H, s, OH), 2.82 (2H, m, $\text{H}_{3'}$), 2.60 (1H, m, $\text{H}_{2'a}$), 1.69 (1H, ddq, $J = 0.8, 8.9$ et 13.0 Hz, $\text{H}_{2'b}$) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (δ , CDCl_3 , 75 MHz) : 168.4 (C=O), 143.1 (C), 141.3 (C), 134.6 (C), 131.3 (CH), 131.2 (C), 129.4 (CH), 128.3 (C), 128.1 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH, q, $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 126.3 (CH), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 124.4 (CH), 124.0 (CF_3 , q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.2$ Hz), 123.8 (CH), 79.5 (C, q, $^2J_{\text{C-F}} = 27.9$ Hz), 56.1 (CH), 33.5 (CH_2), 30.1 (CH_2) ppm.

HRMS (ESI) calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 408.1204; trouvé 408.1187.

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +79.8$ (c 0.62 dans CHCl_3).

$R_f = 0.51$ (CH_2Cl_2).

Conclusion générale :

Les polyesters et notamment ceux à base d'acides lactique et glycolique, PLGA, sont de plus en plus utilisés dans le monde industriel. En effet, l'acide lactique (et donc le PLA) est issu de la biomasse et les polymères obtenus sont biodégradables et bioassimilables. Par conséquent, les enjeux écologiques prenant de l'importance, ces propriétés ont motivé la mise au point de nouvelles synthèses dans des conditions douces et en absence de substances métalliques toxiques et également le développement de nouvelles applications.

Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique cherche aujourd'hui à élargir le champ d'application de ce type de polymères. Dans le cas notamment de médicaments à libération prolongée, de nouvelles formulations ont été envisagées avec l'emploi d'oligomères PLA fluides. La mise au point d'un tel support de médicament nécessitant à la fois le savoir-faire de galénistes et de chimistes, le projet a été réalisé en collaboration entre l'équipe LBPB à Toulouse et le centre de recherche en galénique d'Ipsen Pharma à Barcelone. Le développement d'un nouvel excipient pharmaceutique demande de nombreuses années et comprend différents stades pour passer du fondamental à l'application : pendant ce travail de thèse, tous les aspects n'ont donc pas pu être abordé mais certains points plus ou moins appliqués ont pu être étudiés.

D'une part, des oligomères PLA fluides ont été préparés par ouverture de cycle du lactide amorcée par un alcool aliphatique en présence d'un catalyseur acide (HOTf) selon une synthèse préalablement mise au point dans l'équipe (Fig.1). La caractérisation chimique (amorçage, longueur de chaîne, quantité d'extrémité acide...) et physico-chimique (T_g, viscosité...) de ces polymères est rapportée au **chapitre I**. Des formulations ont été testées dans des conditions *in-vitro* et *in-vivo* par Ipsen Pharma, ce qui a permis d'évaluer les premières relations structure de l'oligomère/effet retard observé. La longueur de l'amorceur incorporé, la masse du PLA ou le ratio lactide/glycolide semblent influencer la fluidité de l'oligomère obtenu mais pas l'effet retard observé lors de l'encapsulation de peptides. Il paraît également possible de moduler ces deux paramètres par la stéréochimie du monomère. Afin de développer le projet, il a aussi été montré que les polymères sont stables sur deux ans au congélateur et qu'ils sont bien tolérés *in-vivo*. Enfin, le transfert du procédé de synthèse a été effectué avec le pilote de l'école de chimie de Montpellier.

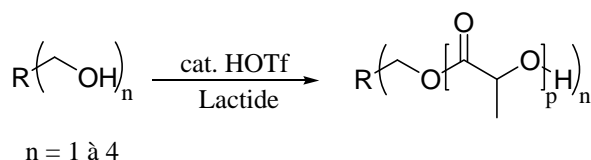


Figure 1 : Synthèse d'oligomères PLA fluides de forme linéaire ou étoile par ROP du lactide catalysée par l'acide triflique

En amont, afin d'élargir le panel d'excipients disponibles pour la formulation prolongée de principes actifs, des matrices PLA d'architectures différentes ont été décrites dans le **chapitre II**. Des oligomères PLA de forme étoilée ont été préparés par ouverture de cycle du lactide grâce à l'utilisation d'un polyol comme amorceur (Fig.1) et d'acide trifluorométhanesulfonique (HOTf) comme catalyseur. En utilisant un catalyseur basique tel que la DBU, il a été montré que la synthèse de PLA linéaires amorcés par une amine primaire (dodécylamine) ou secondaire (diéthanolamine) est possible (Fig.2), permettant ainsi également la préparation d'oligomères étoile à partir d'amorceurs multifonctionnels (alcools et amines).

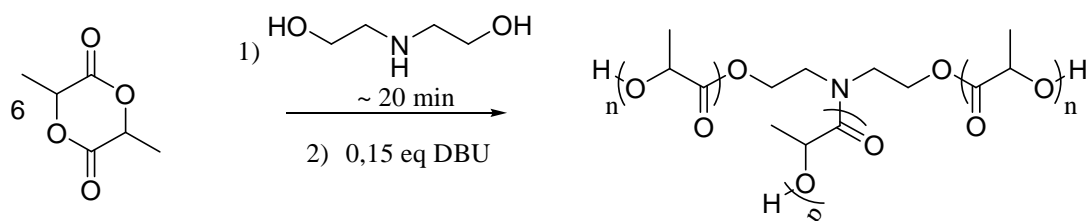


Figure 2 : Schéma de synthèse d'un PLA à cœur ester et amide

Par ailleurs, le comportement particulier de l'acide méthanesulfonique (AMS) vis-à-vis du lactide a été utilisé pour mettre au point l'étape clé en vue de la synthèse de dendrimères à unités lactiques : en présence d'un excès de monomère, il est possible d'ouvrir proprement un seul lactide par un alcool primaire. Il y a ainsi introduction d'un motif lactide et libération de la fonction réactive pour l'étape de couplage successive avec l'unité divergente. La déprotection de cette dernière donne accès à la première génération du dendrimère (Fig.3). La proximité des deux alcools n'a cependant pas permis de préparer le deuxième génération : il y a croissance sur un seul des $\text{CH}_2\text{-OH}$.

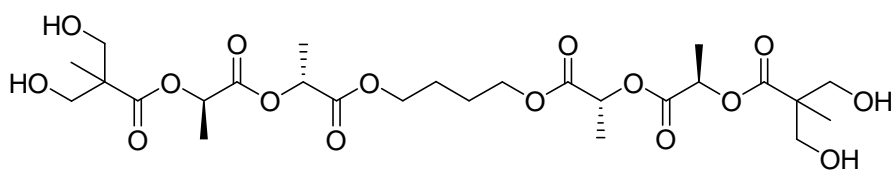


Figure 3 : Synthèse de la première génération du dendrimère à unités "lactide"

Toujours dans le but d'accéder à des macrostructures PLA complexes, la synthèse des polymères à partir d'amorceurs fonctionnalisés peut être intéressante. Pour cela, des catalyseurs doux sont nécessaires : dans cette optique un nouveau système de catalyseurs organiques combinant bisulfonamide/amine tertiaire pour la ROP du lactide a été décrit dans le **chapitre III**. Le bon contrôle de la polymérisation permet d'obtenir des PLA très bien définis ($I_p < 1,1$) en quelques heures ou jours. Des études comparatives d'activité de monosulfonamides et bisulfonamides d'espaces variées permettent de proposer le mode d'activation suivant : les deux NH du bisulfonamide coopèrent pour activer simultanément par liaisons hydrogène un lactide, alors qu'en même temps l'amorceur protique est activé par une liaison hydrogène avec l'amine tertiaire (par exemple la DMAP).

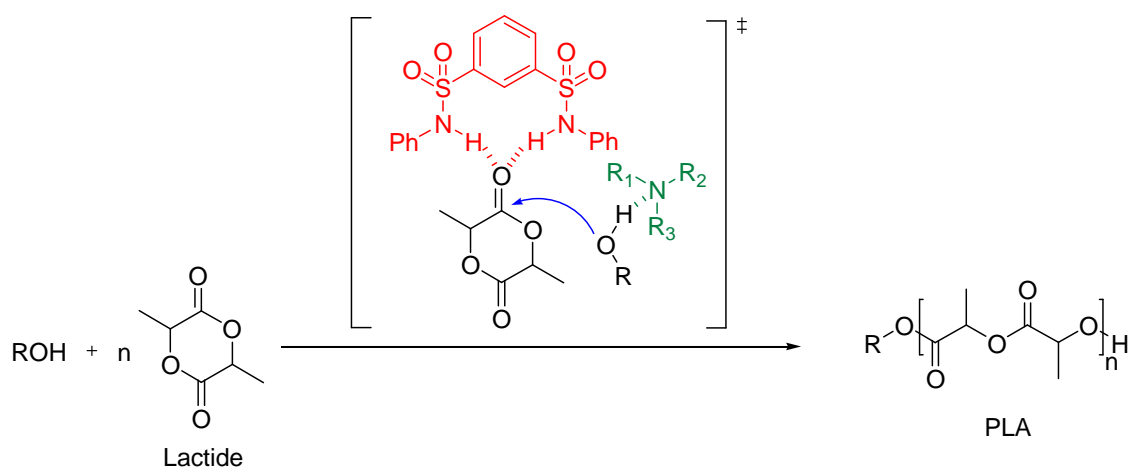


Figure 4 : Schéma récapitulatif de l'activation du monomère et de l'alcool lors de la ROP du lactide pour le système bisulfonamide/amine tertiaire

Enfin, dans un tout autre registre, un nouvel agent chiral de dérivation (CDA), le NaphtOCA, a été décrit dans le **chapitre IV** afin de déterminer la configuration absolue d'amines primaires α -chirales (Fig.5). En quelques secondes, le NaphtOCA réagit avec le substrat à dériver, libérant ainsi une fonction hydroxyle capable de former une liaison hydrogène intramoléculaire avec le C=O de l'amide et bloquant ainsi la molécule dans une conformation éclipsée. L'effet anisotrope du naphthyle est alors maximal sur le groupement en regard et un fort blindage du signal correspondant est observé par spectroscopie RMN ^1H . La généralisation à une série d'amines primaires α -chirales de structures variées permet de montrer la plus grande efficacité du NaphtOCA par rapport aux CDA déjà décrits. Cet agent peut donc être utilisé pour attribuer sans équivoque la configuration absolue d'amines primaires α -chirales.

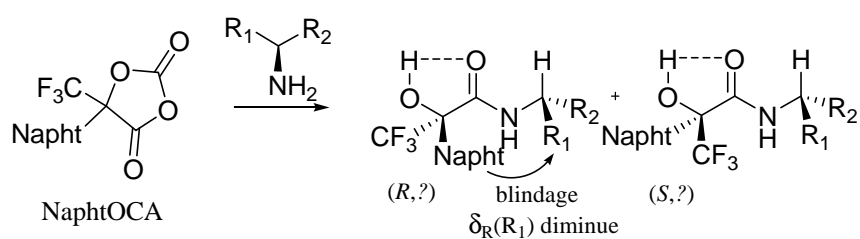


Figure 5 : Réaction entre le NaphtOCA et une amine chirale

Organocatalyzed ring opening polymerization: biodegradable polymer synthesis towards pharmaceutical applications

This work is in line with a collaboration between the galenical centre of Ipsen Pharma based in Barcelona (Spain) and the LHFA in Toulouse. New PLGA supports have been synthesized by organocatalysis at Toulouse and then formulated by Ipsen Pharma.

In the **first chapter**, the synthesis of PLGA oligomers using an acidic catalyst is described, as well as multiple analytical techniques to determine the chemical and physico-chemical properties of the polymers. In order to better apprehend the results observed in formulation, some structure/activity relationship studies have been performed. The scale up of the polymerizations was also investigated, as well as the stability and tolerance of the polymers.

In the **second chapter**, acidic or basic catalysts were used to synthesize hyperbranched macromolecular systems (star shape or dendrimer), still by ring opening of lactide and using multifunctional initiators (alcohols and/or amines).

In the **third chapter**, a new bifunctional catalytic system consisting of a triflamide or sulfonamide, as hydrogen bond donor, and a tertiary amine, as hydrogen bond acceptor was screened and applied to the ROP of lactide. A bis-sulfonamide-DMAP couple is preferred for the preparation of well controlled PLA under mild conditions. Moreover, a range of mono-sulfonamide and bis-sulfonamide with different spacers were synthesized to undergo kinetic studies and determine the way of action of the catalyst. The two NH groups were shown to activate the monomer cooperatively, while the protic initiator is activated by the DMAP.

In the **fourth chapter**, a new chiral derivatizing agent (CDA), named NaphtOCA, is synthesized and applied to the absolute configuration assignment of an α -chiral primary amine by ^1H NMR spectroscopy. The NaphtOCA reacts immediately with an amine, without any coupling agent used, to generate an amide and an hydroxyl group. The way of action of this effective CDA was fully investigated.

**Catalyse organique de polymérisation par ouverture de cycle :
Synthèse de polymères biodégradables à visée pharmacologique**

Thèse présentée et soutenue par **Aurélié ALBA**

le **12 novembre 2009** à **Toulouse**

Directeurs de thèse : **Blanca Martín-Vaca** et **Didier Bourissou**
Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, UMR CNRS 5069
118, Route de Narbonne, 31062 TOULOUSE Cedex 9 – France

Discipline : Chimie Moléculaire

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre d'une collaboration entre le centre de recherche en galénique d'Ipsen Pharma basé à Barcelone et le LHFA à Toulouse. De nouveaux supports poly(acide lactique) ou PLA ont été synthétisés par catalyse organique au LHFA puis utilisés en formulation par Ipsen Pharma.

Dans un **premier chapitre**, nous détaillerons la synthèse et la caractérisation d'oligomères de PLA par ouverture de cycle (ROP) du lactide en présence d'un catalyseur acide. L'étude physico-chimique des polymères sera reliée aux applications en pharmacologie. Un système catalytique acide ou basique sera décrit dans un **deuxième chapitre** pour la synthèse de nouveaux systèmes macromoléculaires hyperbranchés (architecture étoile ou dendrimère) à partir d'amorceurs multifonctionnels (alcools et/ou amines). Une nouvelle famille d'organocatalyseurs bifonctionnels doux pour la ROP du lactide est décrite dans un **troisième chapitre** : un motif bisulfonamide et une amine tertiaire sont utilisés respectivement comme donneurs et accepteurs de liaison hydrogène pour activer le monomère et l'alcool. Une attention particulière est portée au mode d'activation du lactide par le bisulfonamide.

Enfin, dans le **quatrième chapitre**, la mise au point d'un nouvel agent chiral de dérivation, le NaphtOCA, et son utilisation pour la détermination de la configuration absolue d'amines primaires α -chirales sont décrites. Son mode d'action original est notamment identifié.

Mots-clés : Catalyse organique, polymérisation par ouverture de cycle, PLA, bisulfonamide, catalyse acide, lactide, liaison hydrogène, agent chiral de dérivation, formulation
