



# 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 *Estefanía PIEDRA-ARRONI*

Le 11 juin 2013

**Titre :** *Nouvelle approche duale métallique/organique pour la catalyse de polymérisation d'esters cycliques: du concept de coopérativité vers la synthèse de polyesters à architectures originales.*

---

### JURY

*Daniel TATON, Professeur de l'université de Bordeaux (Rapporteur)*

*Christophe THOMAS, Professeur à Chimie ParisTech (Rapporteur)*

*Christophe BOISSON, Directeur de recherche C.N.R.S. à Lyon*

*Remi CHAUVIN, Professeur de l'université de Toulouse*

*Abderrahmane AMGOUNE, Chargé de recherche C.N.R.S. à Toulouse*

*Didier BOURISSOU, Directeur de recherche C.N.R.S. à Toulouse*

---

**Ecole doctorale :** *Science de la matière*

**Unité de recherche :** *Laboratoire d'hétérochimie fondamentale et appliquée*

**Directeur(s) de Thèse :** *Abderrahmane AMGOUNE et Didier BOURISSOU*

**Rapporteurs :** *Daniel TATON et Christophe THOMAS*



**You shoot me down but I won't fall,**

**I'm Titanium**

*David Guetta, Titanium*



**A mis maravillosos padres,**

**A mi increíble hermano,**

**Y a Noël, mi amor.**



## Remerciements/Agradecimientos

Je voudrais tout d'abord remercier Prof. Daniel Taton, Prof. Christophe Thomas, Dr. Christophe Boisson et Prof. Remi Chauvin pour avoir accepté de juger ce travail et pour les échanges effectués lors de la soutenance.

Un MERCI spécial à Cathérine Ladavière pour la fameuse MALDI-TOF, le cauchemar de ma thèse, qui est devenu rêve à la fin.

Merci Maryse et Olivier V. Le laboratoire ne serait pas aussi bien sans vous !

Je voudrais ensuite remercier Didier et Abder pour m'avoir donné l'opportunité de faire cette thèse avec eux. Didier, je prendrai avec moi ta rigueur scientifique. Merci pour ta patience avec les « *MALDI en cours* » et les « *problème de manip* » que j'ai dû mettre dix mille fois dans mes fiches...et merci pour la liberté que tu m'as laissé dans les projets. Abder, j'ai changé la polisse à Arial puisque tu n'aimes pas Times New Roman...Je ne pourrai jamais assez te remercier... tu m'as appris beaucoup de choses, j'ai grandi grâce à toi, tu m'as laissé beaucoup de liberté, tu as eu toujours beaucoup de confiance en moi, tu m'as même appris à faire des belles présentations et à être pé-da-go-qui-que ! Mais tu n'as pas seulement été mon encadrant (puisque tu n'aime pas le mot *chef*) mais aussi mon psychologue. Tu as été toujours optimiste, même si les résultats n'étaient pas bons, tu ne m'as jamais laissé tomber, tu m'as toujours motivée lorsque j'étais découragée... et puis, tu es toujours de bonne humeur, toujours avec le sourire, toujours en train de faire de blagues... c'est vraiment un plaisir de travailler avec toi. Tu vas me manquer énormément... Tu me manques déjà !

Merci Rinoi, pour être toujours disponible pour nous, pour parler de façon claire et avec honnêteté et pour ta bonne humeur (quand tu n'es pas occupée avec la chimie !). Blanca, me has enseñado mucho en los groups meetings, siempre con una idea o una pregunta interesante, gracias! Un autre MERCI au dernier arrivé des chefs, Julien alias Batman ! Je t'ai beaucoup chambré des le début, mais tu sais que c'est juste une blague, et que je t'apprécie beaucoup. Ta super bonne humeur, tes blagues et les discussions autour des super-héros vont me manquer beaucoup. Un dernier merci pour ton aide avec le word!

Maintenant un moment dur, les remerciements aux gens du labo, j'ai rencontré des personnes merveilleuses qui vont vraiment me manquer...

Fethi, mon pote du labo, et plus que ça, mon premier ami à Toulouse. Tu m'as toujours aidé, tu ne m'as jamais dit *non*. En dehors du labo t'as également été à mon côté, et on s'est bien amusé : les piques-niques à côté de la Garonne, les voyages en Espagne, la plage, les soirées football, les soirées cocktail... T'es vraiment une des meilleurs personnes que j'ai connu, t'as un grand cœur, ne change pas, je te souhaite tout le bonheur du monde, et je te remercie pour être mon ami. Un grand MERCI à ta belle femme, ma chère Kahena, qui m'a toujours écouté et conseillé, et qui m'a ouvert les portes de sa maison, je t'attends à la Méditerranée cet été... avec la belle Kami.

Jérôme, le tarbais, un autre vrai ami que j'ai rencontré à la ville rose. Je t'adore, tu le sais, je te le dis souvent. Merci pour les bons moments au labo et en dehors. J'ai dû te chercher mille fois pour me plaindre des manips qui ne marchaient pas, pour faire une pause (super-héros ou pas) sur la cursive ou tout simplement pour rigoler, et tu as toujours été là. T'es, de plus, mon partenaire de dance dans les soirées. J'adore ta bonne

humeur, tes blagues et ta vitalité, qui m'ont accompagné pendant presque 4 ans, MERCI. En dehors du labo on a profité de beaucoup de bons moments ensemble, à Vic, à San Sebastián, à Tarbes ou à Toulouse, je te remercie vraiment, ces moments vont être toujours avec moi... et je suis sûr qu'ils nous restent beaucoup de bons moments à passer ensemble !

C'est un an après mon arrivée à Toulouse qu'elle arrive au labo, ma petite Aline, une véritable amie que j'ai eu le plaisir de rencontrer. S'il y a une personne au labo qui sait exactement le nombre de fois que j'ai dit « *j'en peux plus* » ou « *j'en ai marre* » c'est bien toi, Aline. Toutes les fois que j'ai été dégoûtée, tous les mauvais moments, toutes les manip ratées, tous les coups de déprime... tu as été toujours là, tu m'as aidé, tu m'as soulagé, tu m'as motivé énormément... si j'ai réussi à persévérer, à continuer et à ne pas laisser tomber, c'est, en une bonne partie, grâce à toi, et je ne pourrai jamais oublier ça. En dehors du labo t'as également été une excellente copine ! Tu vas vraiment me manquer, avec tes blagues super drôles (que seulement je comprends...), tes super imitations, et tes expressions mémorables (« *si on peut plus rigoler dans ce monde brute !* », « *c'est l'hôpital qui se fout de la charité ?* », « *oh ! macarelle !* »). T'inquiète pas, je resterai toujours en contact avec toi, et je t'attends à Tarragona ! Te quiero !

Merci également aux autres personnes que j'ai rencontré qui m'ont aidé pendant ma thèse :

Olivier T., merci pour ton aide avec la SEC, la synthèse de l'OCA, les conseils de chimie et également les conseils sur le vin blanc doux de Gaillac et sur les endroits les plus beaux du Sud-Ouest !! J'ai passé beaucoup de bons week-ends grâce à tes conseils ! MERCI !

Pauline, même si notre départ a été un peu dur au début (juste parce que j'ai cassé environ 50 tubes de RMN pendant ma première semaine...) on a passé beaucoup de bons moments au labo et en dehors, merci !

Eric, always happy, thank you for spreading this happiness with us. Chris, always ready to share a beer in the Melting Pot, thank you! Susana, tu sonrisa y tu acento andaluz me hicieron la llegada al grupo más agradable, gracias!

Thibault, mon coussin, "*lé bréton*", plein de bons moments passés ensemble, au labo (surtout pour te moquer de mon accent) ou en dehors (*Troadec ! Ta gueule !*). T'as été sans doute le moteur du labo, t'as organisé beaucoup de choses qui ont servi à unir les gens du labo, et puis la bonne ambiance du labo est grâce à toi, MERCI. Ne change pas, t'es super, je t'apprécie vraiment.

Marc, le petit Marcus, je t'adore ! ça a été vraiment un plaisir de te connaître, j'espère que tu vas avoir 5 minutes de temps en temps pour m'envoyer un mail, et puis, je t'attends à Tarragona !

Hélène, toujours souriante, toujours prête à faire la fête, merci ! Nico T., Romain, Etienne, merci pour la bonne ambiance au labo et en soirée ! Nico L., toujours content, j'aime vraiment ta façon de voir le monde, reste comme ça, et merci pour les bons moments partagés au labo. Olivier B., suit up ! Merci pour ton amitié, ta bonne humeur, tes blagues... Tu nous as beaucoup manqué !! Faouzi, t'es vraiment adorable, j'ai apprécié énormément ta compagnie au labo, merci ! Dimitri et Manue, hola chicos !

Merci pour votre bonne humeur ! Amparo, guapa ! gracias por tu compañía en el labo, tu sonrisa ilumina! Ángela, irradias dulzura y alegría, gracias por tu amistad. Johannes, you're very funny ! (Ah, non, Fanny it's me !) Thank you for your kindness and your happiness! Ferial, laplusjolie, mon partenaire de "Beautiful liar" et de "La tortura", merci pour ta bonne humeur permanente! Yannick, Yohan, Juliette, Jean-Noel, Issam, Mohamed, Max, Gwen, Lisa, Noel Ángel, Hoang, Norio... et d'autres que j'ai pu oublier, je suis ravie de vous avoir connu, merci pour la bonne ambiance au labo.

Mi estancia en Toulouse no habría sido la misma sin ellos... JordínG, hay un punto de inflexión en mi tesis con tu llegada, me ayudaste, me escuchaste, y me aconsejaste tanto! Eres una de las mejores personas que he conocido, y pasé unos momentos maravillosos gracias a ti, gracias de corazón, NorthStar! Richi!!! Qué gran compañía la tuya! Cuántas excursiones sin planificar, improvisando todo, cuántos momentos mágicos!! Me ha encantado conocerte y compartir muchos buenos momentos contigo, en Toulouse y fuera! Gracias también por las charlas de química, me ayudaste mucho a reflexionar sobre mi sistema... Xavi, el malo Disney, ahí reside tu encanto! Sólo tú entendías mis bromas de los Simpsons o Padre de familia! Muchos momentos felices y divertidos gracias a ti, espero pasar muchos más en Tarragona! Albertito Tito, el más joven del grupo! Cuántos buenos momentos, esas farturas en la ville rose!!! Espero seguir contando con tu amistad y compañía en Tarragona!!

Ellos no estuvieron directamente en mi periodo de tesis, pero mi pasión por la química es gracias a ellos, *los chavales*, que me instruyeron en este noble arte, con miles de consejos o con miles de *burradas*! Mariano, mi hermano adoptivo, el más loco del grupo, el *latin*... qué de buenos momentos pasados en el *pisazo* y fuera de él, aunque estemos lejos, tu amistad significa mucho para Noel y para mí. Javierín, el ciclón guaje y mi compañero *children*! gracias por todos esos buenos momentos en el labo y fuera! Frank, cuántas charlas sobre Asturias, historia y cuántos karaokes en el labo, y por supuesto, cuántos buenos momentos fuera de él! Eva, paisana, sobreviviendo conmigo entre estos locos, como una auténtica espartana!!! Javi y Lucia, compañeros de *farturas*!!! Gracias a todos los *Cadis*, y *Puxe Asturias*!!!!

Laura, gracias por tu amistad incondicional durante la carrera y después, aunque estemos lejos! Siempre volveremos a encontrarnos en Los Lagos, o en *El Abuelo*!

Mi mejor amiga, Reich, desde los 4 años y *pa'lante*! Gracias por estar siempre ahí, a pesar de la distancia! Cris!!! fiestera!!! gracias por todas las fiestas pasadas, y las futuras!!!

Gracias a Pepe, Mari y Nuri, por acogerme como parte de la familia y hacer mis visitas a Asturias más agradables.

Gracias a mi familia por estar siempre presentes incluso a 800 km de distancia! Mi madrina, Guille, las *brujis*, Susi y Juli, y por supuesto, Jorge y Abel, Pablo y Sonia, Pauli, Arse y Eva, mis *güelis*, los de Forcinas y los de Riberas, mi primi, María, Lore, mi primi mayor, Sarina y Alex... Os quiero a todos y os doy las gracias por quererme y por estar siempre presentes en mi vida!

Nunca habría podido ir a Toulouse y hacer esta tesis sin ellos, mis padres. Vosotros me habéis apoyado siempre, me habéis animado, me habéis escuchado y consolado en

los momentos duros. Y sobre todo, habéis aguantado como auténticos espartanos mi lejanía. Toda mi vida no será suficiente para agradeceros todo lo que os debo, os quiero infinitamente.

Mi hermano, el más grande, mi punto débil. Gracias por estar siempre ahí, por quererme tanto a pesar de mi partida a tierras galas. Sé que me he perdido muchos momentos de tu vida estos 4 años, y que no he podido estar a tu lado constantemente, como hubiera querido. Pero también sé que tú no tienes en cuenta eso, y que siempre has estado a mi lado, apoyándome e interesándote por mí. Gracias, te quiero infinitamente.

Finalmente, mi apoyo diario y constante, siempre a mi lado, tanto en los buenos como en los malos momentos, siempre confiaste en que lograría sacar el proyecto adelante. Mi mejor amigo, mi profesor de química particular, la persona que más quiero, la persona que me hace inmensamente feliz, el amor de mi vida, Noel. Gracias por todo, esta tesis es en mayor parte gracias a ti. Te seguiré allá donde vayas, y te estaré eternamente agradecida. Te quiero.

---

## Sommaire

Avant-propos. ....	1
Abréviations. ....	4
<i>Introduction générale.</i> ....	7
Introduction générale. ....	9
<i>Chapitre 1</i> .....	13
<i>Étude d'un système catalytique combinant un complexe de zinc cationique et une base organique pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide.</i> .....	13
I. Introduction. ....	15
1. Le PLA, un polymère biodégradable: Quelques généralités. ....	15
2. Méthodes de synthèse du poly(lactide). ....	16
a. ROP du lactide organocatalysée. ....	19
b. ROP du lactide initiée par des complexes métalliques. ....	25
c. Systèmes catalytiques combinant un complexe métallique et un composé organique. ....	55
3. Objectif du projet : combinaison d'un complexe métallique et d'un catalyseur organique pour une nouvelle approche en ROP du lactide. ....	59
II. Nouvelle approche duale pour la polymérisation de lactide. ....	60
1. Choix du système catalytique. ....	60
a. Synthèse et caractérisation du complexe métallique. ....	61
b. Choix du partenaire organique. ....	63
2. Polymérisation du rac-lactide par le système $[Zn]^+ / PMP$ .....	64
3. Étude du mode d'action du système $Zn^+ / PMP$ . ....	70
4. Influence du partenaire organique : variation de la base. ....	75
III. Étude détaillée du système dual. ....	77
1. Influence de la quantité d'alcool sur la masse molaire des PLA. ....	77
2. Influence de la nature de l'amorceur. ....	79
3. Influence du catalyseur : variation du centre métallique. ....	80
4. Influence de la variation du ratio $[Zn^+] / [PMP]$ sur l'activité. ....	83
5. Études sur le stéréocontrôle de la polymérisation. ....	86
IV. Conclusions et perspectives. ....	88
V. Partie expérimentale. ....	92
<i>Chapitre 2</i> .....	107
<i>Activation duale du lactide avec une paire de Lewis <math>Zn(C_6F_5)_2 /</math> base organique : synthèse contrôlée de PLA cycliques.</i> .....	107
I. Introduction. ....	109
1. Paires de Lewis en polymérisation d'oléfines polaires. ....	110
2. Objectif du projet : étude de l'effet coopératif entre un acide de Lewis et une base de Lewis en ROP du lactide. ....	114
II. Identification d'une paire de Lewis active pour la ROP. ....	114
1. Combinaison borane/base de Lewis. ....	114
a. Caractérisation de l'interaction $B(C_6F_5)_3$ /amine par spectroscopie RMN. ....	116
b. Choix de la combinaison $B(C_6F_5)_3$ /amine. ....	117
2. Réactivité du système $B(C_6F_5)_3/PMP$ en ROP du lactide. ....	119
a. Coopérativité $B(C_6F_5)_3/PMP$ pour la ROP du lactide en présence d'un amorceur protique: activation duale? .....	119

3.	Réactivité du système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .....	124
a.	Généralités sur le $Zn(C_6F_5)_2$ . ....	124
b.	Réactivité entre le $Zn(C_6F_5)_2$ et la PMP. ....	125
c.	Activité de la paire $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ en ROP du lactide. ....	127
III.	Étude de la ROP du lactide avec la paire $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . ....	128
1.	Influence du solvant sur la réactivité de la paire de Lewis $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ ....	128
2.	Coopérativité du système $Zn(C_6F_5)_2 / PMP$ . ....	131
a.	Réaction en absence d'un des partenaires. ....	131
b.	Variation du ratio $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .....	135
3.	État de l'art sur la synthèse de polymères cycliques par ROP. ....	136
a.	Catalyseurs organiques pour la synthèse de polyesters et polypeptoides cycliques. ....	137
b.	Complexes métalliques pour la synthèse de polyesters cycliques.....	147
c.	Synthèse de PLA cycliques par cyclisation post-polymérisation.....	149
4.	Étude de la structure des PLA obtenus par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .....	151
a.	Analyse RMN $^1H$ des PLA obtenus par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . ....	151
b.	Analyses MALDI-TOF des PLA obtenus par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . .	152
c.	Études comparatives des PLA linéaires/cycliques par SEC.....	155
5.	Étude du degré de contrôle de la polymérisation. ....	159
a.	Évolution des masses molaires avec le ratio lactide/paire.....	159
b.	Évolution de la masse molaire en fonction de la conversion. ....	161
c.	Expériences d'extension de chaîne.....	164
6.	Vers de nouvelles combinaisons : variation de la base de Lewis.....	165
a.	Des bases de Brønsted. ....	165
b.	Des bases nucléophiles. ....	166
7.	Hypothèses mécanistiques.....	173
IV.	Conclusions et perspectives.....	176
V.	Partie expérimentale. ....	178
	<i>Chapitre 3</i> .....	187
	<i>Application de la catalyse duale de ROP pour la synthèse de copolyesters cycliques.</i>	187
VI.	Introduction. ....	189
1.	Les copolymères des esters cycliques: importance, types et synthèse. ....	189
2.	Synthèse de copolyesters avec des systèmes métalliques. ....	193
3.	Synthèse de copolyesters par catalyse organique. ....	196
4.	Préparation de copolyesters cycliques.....	199
5.	Objectif. ....	202
VII.	ROP duale d'autres monomères avec le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .....	202
VIII.	Synthèse de copolymères cycliques à architecture contrôlée.....	209
1.	Copolymérisation in situ du lactide et de l' $\epsilon$ -CL par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . 210	
2.	Copolymérisation séquentielle lactide -> $\epsilon$ -CL par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . 215	
3.	Copolymérisation séquentielle $\epsilon$ -CL -> lactide par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ . 217	
4.	Analyse de la nature cyclique des copolymères PCL-PLA.....	220
a.	Synthèse d'un copolymère linéaire PCL-PLA par une approche organocatalytique.....	220

b. Analyses SEC des copolymères. ....	221
IX. Conclusions et perspectives. ....	223
X. Partie expérimentale. ....	226
<i>Conclusion générale</i> .....	233
Conclusion générale. ....	235



## **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 Abderrahmane Amgoune et Didier Bourissou.

### **Conditions générales de polymérisation**

Les solvants sont préalablement séchés, soit par distillation avant usage : le 2-méthyl-tetrahydrofurane (Me-THF) sur sodium, puis sur tamis moléculaire 4Å; soit avec un purificateur de solvant (système MBraun MB-SPS-800 muni de colonnes en silicagel de 60-100 mesh). Le lactide (Purac) est recristallisé deux fois dans toluène, puis sublimé deux fois sous vide à 50 °C. L' $\epsilon$ -caprolactone (99%) (Sigma-Aldrich) est séché deux jours sur CaH<sub>2</sub> à 50°C et distillé sous vide, à 100 °C, puis séché sur tamis moléculaire 4 Å. Les alcools (*néo*-pentanol, lactate d'éthyle, alcool benzylique) sont séchés sur sodium, distillés avant usage et conservés sur tamis moléculaire 4Å. Les amines sont séchées sur CaH<sub>2</sub>, puis distillées et séchées sur tamis moléculaire 4 Å.

Les réactions de polymérisation sont effectuées en boîte-à-gants.

### **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  $\delta$  en <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont rapportés en ppm par rapport à Me<sub>4</sub>Si comme standard externe. Les déplacements chimiques en <sup>19</sup>F sont rapportés en ppm par rapport à CF<sub>3</sub>COOH. Les déplacements chimiques en <sup>11</sup>B sont rapportés en ppm respectivement par rapport à BF<sub>3</sub>Et<sub>2</sub>O. 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 dispersités ( $M_w/M_n$ ) sont mesurées par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) à 35°C avec un système triple détection, équipé avec un Alliance Waters e2695, un détecteur de diffusion de la lumière «multiangle light scattering» (MALS, Wyatt Technology miniDAWN), un viscosimètre (Wyatt Technology Viscostar-II), et un détecteur de l'indice de réfraction (Waters 2414). La méthode MALS a été utilisée pour la détermination absolue des masses molaires moyennes des polyesters cycliques. THF (qualité HPLC) a été utilisé comme éluant, à un flux de 1 mL/min. Le chromatographe est équipé avec une pre-colonne Styragel (WAT054405), et deux colonnes Shodex (KF-802.5 and KF-804). Les calibrations sont effectuées avec des standards polystyrènes (400 – 100 000 g/mol). Les échantillons ont été préparés par dissolution des polymères (10 – 20 mg) dans 1 mL de THF, et le toluène a été utilisé comme « flow marker ». Les solutions ont été filtrées avec des filtres 0.45µm filters.

MALDI-TOF-MS : Les analyses des échantillons correspondant au Chapitre 1, ont été réalisées sur un spectromètre MALDI Micro MX<sup>TM</sup> Waters équipé d'un laser à 337nm. Une tension d'accélération de 20 kV est appliquée. Des spectres de masse de 1 000 tirs sont accumulés. L'échantillon de polymère est dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à une concentration de 1 mg/mL. L'agent de cationisation utilisé est NaI, dissout dans le méthanol à une concentration de 10 mg/ml. La matrice utilisée est du dithranol, dissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à une concentration de 10 mg/ml. Les solutions de matrice, de sel et de polymère sont mélangées respectivement dans des ratios volumiques de 3/1/1. La solution résultante

est spottée sur une cible MALDI en acier inox et séchée. Le spectre est enregistré en mode réflectron. Les corrections de ligne de base et les données analytiques sont traitées avec le logiciel MassLynx version 4.1. Les masses molaires moyennes en nombre  $M_n$  sont déterminées avec le logiciel Polymerix Software, Sierra Analytics, Version 2.0.0.

Les analyses des échantillons correspondants au deuxième chapitre, ont été effectuées à Lyon, par l'équipe de Catherine Ladavière sur un spectromètre Voyager-DE PRO (Applied Biosystems, Framingham, MA) équipé d'un laser à 337nm. Une tension d'accélération de 20 kV est appliquée. Des spectres de masse de 300 tirs sont accumulés. L'échantillon de polymère est dissout dans THF à une concentration de 1 mg/mL. L'agent de cationisation utilisé est NaI, dissout dans l'acétone à une concentration de 10 g/L. La matrice utilisée est du dithranol, dissout dans THF à une concentration de 10 g/L. Les solutions de matrice, de sel et de polymère sont mélangées respectivement dans des ratios volumiques de 5/5/45. La solution résultante est spottée sur une cible MALDI en acier inox et séchée. Le spectre est enregistré en mode linéaire.

**Abréviations.**

ACE	Active Chain End
AM	Activated Monomer
AMS	Acide méthanesulfonique
BBL	$\beta$ -butyrolactone
Bn	Benzyle
DBU	Diazabicyclo[5,4,0]-7-undécène
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DP	Degré de Polymérisation
DSC	Differential Scanning Calorimetry
$\epsilon$ -CL	$\epsilon$ -Caprolactone
LE	Ethyl lactate
Et	Ethyle
FLP	Frustrated Lewis Pair
HOTf	Acide trifluorométhanesulfonique
LA	Lactide
LPP	Lewis Pair Polymerization
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization– Time of Flight
Me	Méthyle
MeTHF	2-Méthyltetrahydrofurane
$M_n$	Masse molaire moyenne en nombre

MTBD	7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-1-ène
$M_w$	Masse molaire moyenne en poids
NHC	N-Hétérocyclique Carbène
OCA	<i>O</i> -Carboxyanhydride
PO	Oxyde de propylène
<i>néo</i> -PentOH	<i>néo</i> -pentanol
PCL	Poly(caprolactone)
PE	Poly(éthylène)
PEG	Poly(éthylèneglycol)
PHB	Polyhydroxybutyrate
Ph	Phényle
PLA	Poly(acide lactique)
PMP	1,2,2,5,5-pentaméthylpiperidine
PS	Poly(styrène)
PTMC	Poly(triméthylènegcarbonate)
PVC	Poly(chlorure de vinyle)
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROP	Ring Opening Polymerization
SEC	Size Exclusion Chromatography
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-1-ène
Tf	Trifluorométhanesulfonate
$T_g$	Température de transition vitreuse
TGA	ThermoGravimetric Analysis
THF	Tétrahydrofurane

*Abréviations.*

---

T <sub>m</sub>	Température de fusion
TMC	Triméthylènegcarbonate
TS	Transition State
TU	Thiourée

***Introduction générale.***



## Introduction générale.

L'utilisation de catalyseurs pour promouvoir des réactions chimiques a permis de faire des progrès spectaculaires en termes d'activité et de sélectivité pour un grand nombre de transformations organiques. Beaucoup de nouvelles réactions ont aussi été rendues possibles grâce à l'utilisation de catalyseurs. La catalyse est aujourd'hui omniprésente en chimie de synthèse. En fonction de la nature du catalyseur et des conditions de réactions, nous pouvons différencier entre la catalyse hétérogène et la catalyse homogène. Cette dernière, qui nous intéresse plus dans le cadre de cette thèse, met en jeu l'utilisation de deux grandes familles de catalyseurs. Historiquement, presque exclusivement les complexes métalliques ont été utilisés en catalyse organique, mais à partir des années 2000, les organocatalyseurs se sont aussi avérés être des systèmes catalytiques très intéressants en synthèse organique, offrant une approche complémentaire aux complexes métalliques.<sup>1</sup> Au cours de ces dernières années, le concept de catalyse duale qui consiste à combiner ces deux grandes familles de catalyseurs a été étudié en chimie organique.<sup>2</sup> L'objectif étant d'obtenir un système catalytique combinant les avantages des différents types de complexes de métaux de transition et de composés organiques, en palliant aussi les points négatifs de chaque partenaire. Des nombreuses études ont été faites pour réussir à optimiser la compatibilité des deux partenaires, donnant lieu à de nouvelles réactivités qui ne seraient pas possible avec un seul des composés. En 2006, Córdova *et al.*<sup>3</sup> ont décrit le

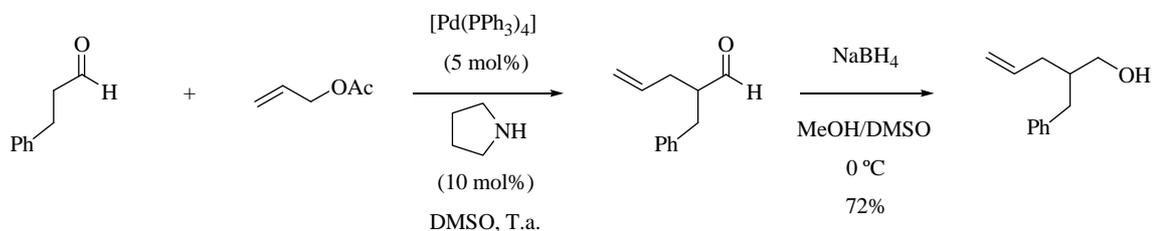
---

<sup>1</sup> (a) B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413–5415; (b) A. G. Doyle et E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5713–5743.

<sup>2</sup> Z. Du et Z. Shao, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 1337-1378.

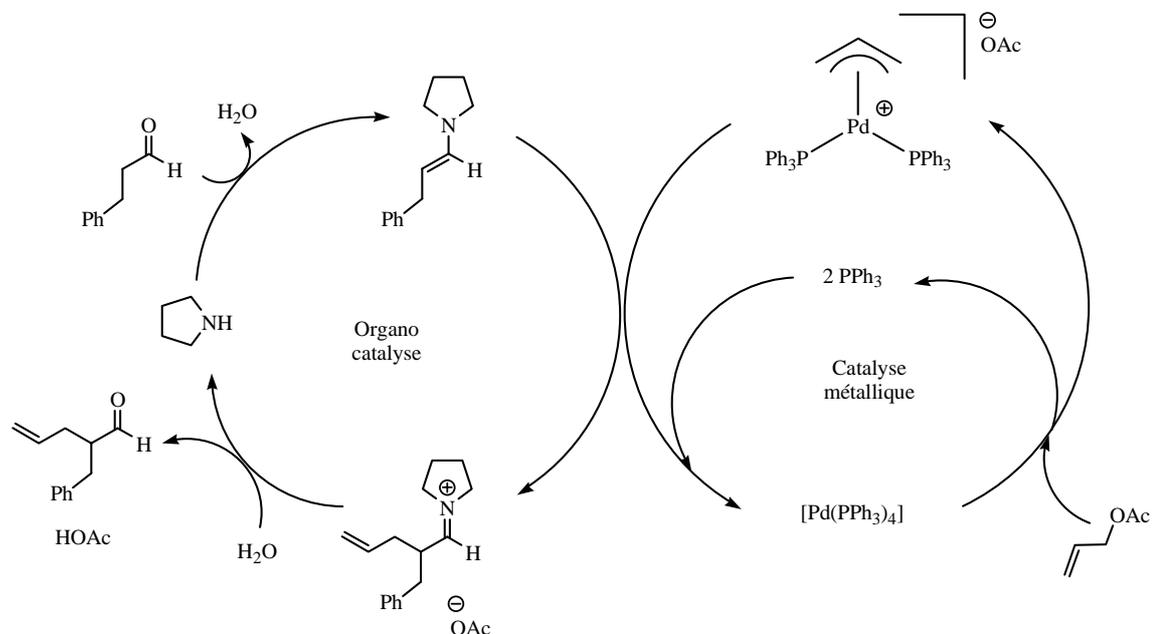
<sup>3</sup> I. Ibrahim et A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1952-1956.

premier exemple de catalyse duale en combinant la catalyse par le Pd et l'aminocatalyse. Il s'agit d'une  $\alpha$ -allylation d'aldéhydes chimiosélective qui utilise le complexe  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  comme catalyseur métallique et la pyrrolidine comme catalyseur organique (Schéma 1).



**Schéma 1. Combinaison des métaux de transition et d'aminocatalyseurs pour l'allylation  $\alpha$  des aldéhydes.**

Le mécanisme proposé met en jeu la formation *in situ* d'une énamine qui pourrait ensuite réagir avec le complexe allyle de palladium généré aussi *in situ* pour donner, après élimination réductrice et hydrolyse de l'intermédiaire, le produit désiré et régénérer le complexe de  $\text{Pd}^0$  et l'aminocatalyseur (Schéma 2).



**Schéma 2. Cycles catalytiques proposés pour l'allylation  $\alpha$  d'aldéhydes.**

Grace à cette stratégie de coopérativité entre deux systèmes catalytiques très différents, les auteurs ont pu activer un électrophile avec un complexe métallique, et en même temps, ils ont pu créer un nucléophile *in situ* qui a pu réagir avec le premier pour donner lieu à une nouvelle réactivité :  $\alpha$ -allylation d'aldéhydes avec l'acétate allylique.

Au cours des quatre dernières années, de nombreux exemples de catalyse duale ont émergé en combinant organocatalyseurs et catalyseurs métalliques pour la synthèse organique.<sup>4</sup>

En revanche dans le domaine de la catalyse de polymérisation, alors que les systèmes métalliques d'une part et les organocatalyseurs d'autre part se sont montrés très efficaces pour de nombreuses réactions de polymérisation, et plus particulièrement en catalyse de polymérisation par ouverture de cycle, cette *approche duale* organique/métallique n'a pas vraiment été étudiée. L'objectif de cette thèse a justement été d'appliquer cette approche duale à la catalyse de polymérisation par ouverture de cycle, en combinant des acides de Lewis métalliques et des bases organiques pour *l'activation coopérative* d'esters cycliques. Un point important était aussi de démontrer que cette nouvelle approche pouvait représenter une stratégie originale se différenciant des deux grandes familles de catalyseurs pour préparer des polymères biodégradables d'architectures particulières.

---

<sup>4</sup> C. C. J. Loh et D. Enders, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10212-12225.



## ***Chapitre 1***

***Étude d'un système catalytique combinant un complexe de zinc cationique et une base organique pour la polymérisation par ouverture de cycle du lactide.***



## I. Introduction.

### 1. Le PLA, un polymère biodégradable: Quelques généralités.

Les polymères dit de commodité, comme par exemple, le poly(chlorure de vinyle) (PVC), le poly(éthylène) (PE) ou le poly(styrène) (PS), sont très utilisés pour des applications très variées. Ils présentent de nombreux avantages tels que le faible coût des monomères de départ ainsi que de leur production, la facilité de synthèse des polymères et leurs propriétés physiques remarquables.<sup>5</sup> Cependant, ces matériaux présentent deux grands inconvénients : d'une part, ils sont issus de ressources d'origine fossile non renouvelables et, par conséquent, limitées.<sup>6</sup> Aujourd'hui, environ 7% du gaz et du pétrole est utilisé pour la synthèse de matériaux plastiques.<sup>5</sup> Les réserves de combustibles fossiles diminuent et le prix du pétrole augmente. D'autre part, le destin de ces polymères reste problématique,<sup>7</sup> puisqu'ils ne sont pas biodégradables et/ou ont des durées de vie très élevées (jusqu'à des millions d'années) et leur processus de recyclage est très coûteux. Ainsi, une alternative à ces matériaux implique d'abord l'utilisation de polymères biodégradables et ensuite, le développement de nouveaux processus catalytiques mettant en jeu des produits issus de ressources renouvelables. Ces polymères biodégradables doivent remplir les mêmes fonctions et présenter des

---

<sup>5</sup> M. J.-L. Tschan, E. Brulé, P. Haquette et C. M. Thomas, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 836-851.

<sup>6</sup> G. A. Olah, A. Goepfert et G. K. S. Prakash, *Beyond oil and Gas: The Methanol Economy*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2006, ISBN: 3-527-31275-7.

<sup>7</sup> O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca et D. Bourissou, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147-6176.

propriétés physiques similaires à celles des polymères non biodégradables à faible coût pour l'environnement.

Les polyesters sont une des grandes familles de polymères biodégradables considérées comme une alternative écologique. Parmi les plus utilisés, nous pouvons trouver le poly(lactide) (PLA). En effet, il s'agit d'un polymère issu de ressources renouvelables. L'acide lactique, précurseur du PLA, peut être obtenu par fermentation du sucre issu du maïs.<sup>7</sup> Dans certaines conditions, le PLA peut être dégradé en CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O et biomasse par l'action enzymatique de microorganismes ou par hydrolyse. Le maïs nécessite du CO<sub>2</sub> pour la croissance de la plante, fermant ainsi le cycle de vie du PLA. La biodégradation du PLA est aussi possible dans le corps humain, générant de l'acide lactique directement éliminé *via* le cycle de Krebs,<sup>8</sup> donc sans risque pour l'homme.

Toutes ces caractéristiques font du poly(lactide) un polymère idéal pour de nombreuses applications, tant dans le domaine de l'emballage alimentaire, que dans le domaine biomédical (les fils de suture, les agrafes ou les prothèses).<sup>9</sup>

## 2. Méthodes de synthèse du poly(lactide).

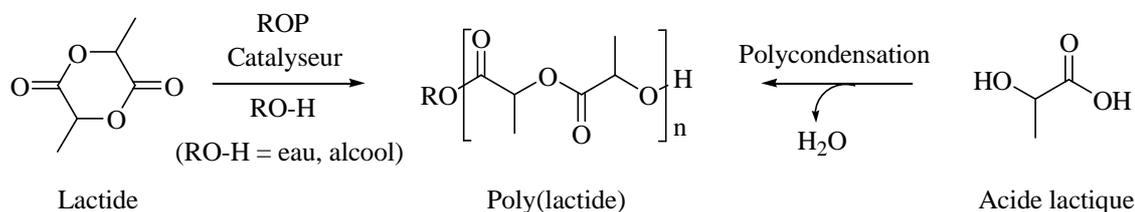
Deux stratégies ont été développées pour synthétiser le PLA:<sup>10</sup> (i) par polycondensation d' $\alpha$ -hydroxyacides et (ii) par polymérisation par ouverture de cycle

---

<sup>8</sup> A.-C. Albertsson et I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466-1486.

<sup>9</sup> (a) H. Oh, Y.-J. Wee, J.-S. Yun, S.H. Han, S. Jung et H.-W. Ryu, *Bioresour. Technol.*, **2005**, *96*, 1492-1498; (b) R. A. Gross et B. Kalra, *Science* **2002**, *297*, 803-807; (c) M. Jacoby, *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 30- 35 ; (d) A.-C. Albertsson et I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466-1486.

ou ROP (Ring-Opening Polymerization) du lactide (le dimère de l'acide lactique, Schéma 1).



### Schéma 1. Deux voies différentes de synthèse du PLA.

La polycondensation présente un grand inconvénient car il est nécessaire d'éliminer l'eau du milieu réactionnel. De plus, des conditions de réaction très drastiques (hautes températures, temps de réaction longs) sont nécessaires. Ces faits impliquent une perte de contrôle sur la microstructure du polymère. En revanche, la ROP du lactide (stratégie introduite par W. Carothers en 1932)<sup>11</sup> permet d'obtenir un polymère avec un très bon contrôle sur la masse molaire, sur la distribution de masses molaires, sur les extrémités de chaîne et sur la tacticité. Ce dernier paramètre est un point très important puisque la stéréochimie de la chaîne du polymère impacte considérablement les propriétés physiques et la vitesse de biodégradation du PLA. Par exemple, le PLA atactique (aucun ordre sur l'enchaînement des motifs dans le polymère) est un matériau complètement amorphe possédant une température de transition vitreuse ( $T_g$ ) proche de 45 °C et une vitesse de biodégradation rapide. Par contre, si les motifs de la chaîne du PLA sont enchaînés en gardant la même configuration pour les centres asymétriques (PLA

---

<sup>10</sup> O. Dechy-Cabaret, B. Martin-Vaca et D. Bourissou, *Handbook of Ring-Opening Polymerization-Polyesters from dilactones*, Chapitre 10, **2009**.

<sup>11</sup> W. H. Carothers, G. L. Dorough et F. J. Van Natta, *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 761-772.

isotactique), le polymère devient semi-cristallin avec une  $T_g$  de 60 °C et une vitesse de biodégradation plus lente.<sup>12</sup>

Par conséquent, la ROP reste la voie de synthèse la plus utilisée. La force motrice de la réaction est la libération de la tension de cycle du monomère. Dans le cas du lactide, il faut noter qu'il est un des rares exemples de lactones à six chaînons capables de polymériser, avec une enthalpie de polymérisation favorable d'environ -23 kJ/mol.<sup>13</sup> Ce comportement a été associé à la présence de deux groupements ester coplanaires en conformation bateau, très distordue.<sup>14</sup> Cependant, l'équilibre thermodynamique de la ROP, polymérisation-dépolymérisation, n'est pas totalement favorable, surtout à haute température ( $[\text{lactide}]_{\text{eq}} = 0.011 \text{ mol/L}$  à 20°C et 0.129 mol/L à 120°C).<sup>15</sup> D'où l'intérêt de développer des systèmes catalytiques qui puissent initier la polymérisation du lactide de façon efficace et contrôlée et dans des conditions douces.

Les critères pour une polymérisation contrôlée sont d'abord l'absence de réactions secondaires, une vitesse d'amorçage supérieure à la vitesse de propagation, le contrôle sur les tailles des polymères en jouant sur le ratio monomère/amorceur, des distributions de masses molaires étroites, et éventuellement, le contrôle sur l'architecture des polymères obtenus (stéréocontrôle). De plus, si la polymérisation ne présente pas de réactions de terminaison et si l'ajout de plus de monomère en fin de polymérisation donne lieu à la croissance de la chaîne polymérique, la polymérisation sera aussi vivante.

---

<sup>12</sup> M. Becker, R. J. Pounder et A. P. Dove, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, 31(22), 1923-1937.

<sup>13</sup> A. Duda et S. Penczek, *Macromolecules*, **1990**, 23, 1636-1639.

<sup>14</sup> G. J. Van Hummel et S. Harkema, *Acta Cryst.*, **1982**, B38, 1679-1681.

<sup>15</sup> Y. Wang et M. A. Hillmyer, *Macromolecules*, **2000**, 33, 7395-7403.

Deux grandes familles de catalyseurs ont été développées pour la ROP du lactide: les organocatalyseurs et les complexes (organo)métalliques. En préambule, il est important de noter que les systèmes organiques agissent vraiment comme catalyseurs pour la polymérisation, ils permettent la croissance de plusieurs chaînes de polymères de façon simultanée et peuvent même être recyclés en fin de polymérisation. En revanche, les systèmes (organo)métalliques agissent plutôt comme des amorceurs de polymérisation, ils restent dans la grande majorité des cas liés de façon covalente à la chaîne de polymère en croissance (un cas exceptionnel où les complexes métalliques jouent le rôle de catalyseurs sera discuté dans ce chapitre, la polymérisation par transfert de chaîne). Dans ce manuscrit nous utiliserons l'appellation « catalyseur » pour tous les systèmes organiques et (organo)métalliques, même si ces derniers agissent plutôt comme des amorceurs de polymérisation.

***a. ROP du lactide organocatalysée.***

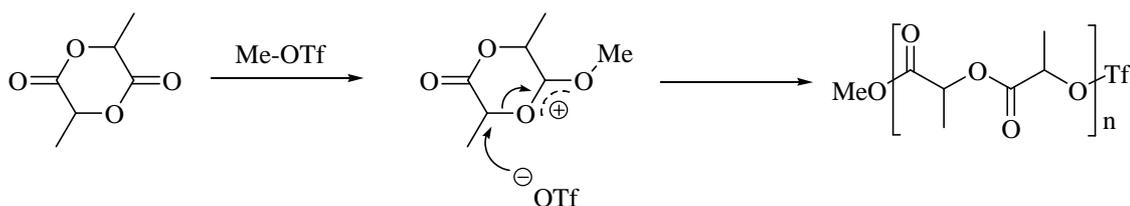
L'utilisation de catalyseurs organiques en ROP du lactide est relativement récente par rapport aux systèmes métalliques (début des années 2000). L'intérêt pour ces systèmes a été motivé par plusieurs raisons: le besoin d'avoir des polymères ne contenant pas de traces métalliques pour des applications dans le domaine biomédical et électronique, le développement de systèmes présentant une tolérance plus élevée aux groupements fonctionnels et une grande robustesse, le développement de systèmes simples et facile d'accès ou encore l'utilisation de systèmes vraiment catalytiques.

Les systèmes organiques qui ont ainsi été développés se sont avérés très efficaces pour la ROP et leur mode d'action se distingue très clairement de celui des systèmes métalliques.

Quatre modes d'action<sup>7,16</sup> ont ainsi été mis en lumière pour la ROP du lactide catalysée par des composés organiques: activation acide, nucléophile, basique et bifonctionnelle.

*i) Activation acide du monomère.*

Ce mode d'activation met en jeu l'attaque du monomère par un acide fort. Kricheldorf a décrit dans les années 80 l'utilisation de triflate de méthyle (MeOTf) pour la ROP du lactide.<sup>17</sup> La polymérisation se fait selon un mécanisme cationique. La RMN <sup>1</sup>H des PLA obtenus a révélé la présence de groupements méthyle en bout de chaîne. Ce fait suggère une rupture O-alkyle pour donner lieu à l'ouverture de cycle (Schéma 2).



**Schéma 2. ROP du lactide catalysée par MeOTf (rupture O-alkyle).**

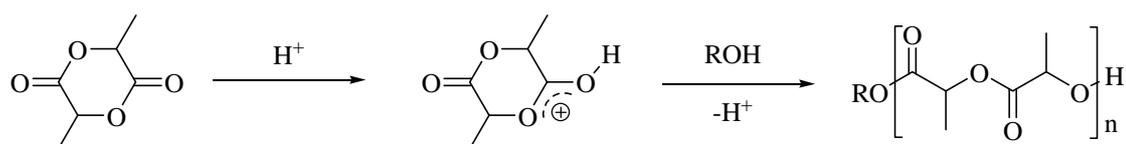
Par contre, la combinaison d'une espèce acide et d'un amorceur protique, comme l'eau ou un alcool (HX/ROH) génère des résultats différents. Le mécanisme proposé dans ce cas met en jeu l'activation du monomère par l'espèce acide, suivie de l'attaque nucléophile de l'amorceur protique sur le monomère activé. L'ouverture de ce premier équivalent de lactide génère un alcool qui peut ensuite réagir avec un deuxième

---

<sup>16</sup> N. E. Kamber, W. Jeong et R. M. Waymouth, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5813-5840.

<sup>17</sup> (a) H. R. Kricheldorf et R. Dunsing, *Makromol. Chem.*, **1986**, *187*, 1611-1625; (b) H. R. Kricheldorf et I. Kreiser, *Makromol. Chem.*, **1987**, *188*, 1861-1873.

équivalent de monomère pour promouvoir la polymérisation. Le caractère contrôlé de la polymérisation a été prouvé ainsi que le mécanisme de la réaction. L'ouverture du monomère s'effectue par coupure O-acyle (Schéma 3). Notre équipe a décrit, pour la première fois, la ROP du lactide catalysée par l'acide trifluorométhane sulfonique (acide triflique, HOTf) en présence d'un amorceur protique (eau, 2-propanol, 1-pentanol).<sup>18</sup> La polymérisation se fait à température ambiante dans le dichlorométhane et en quelques heures (entre 2h et 28h selon l'amorceur utilisé et le ratio lactide/amorceur). Des PLA de masses molaires entre 1 500 g/mol et 18 000 g/mol sont obtenus avec des distributions de masses molaires comprises entre 1.13 et 1.48.



**Schéma 3. ROP du lactide catalysée par un acide (HOTf, rupture O-acyle).**

*ii) Activation nucléophile du monomère.*

La polymérisation du lactide peut être également catalysée par une espèce nucléophile. De nombreuses polymérisations contrôlées de lactide catalysées par des pyridines (DMAP)<sup>19</sup>, des phosphines (P<sup>n</sup>Bu<sub>3</sub>)<sup>20</sup> ou des carbènes *N*- Hétérocycliques

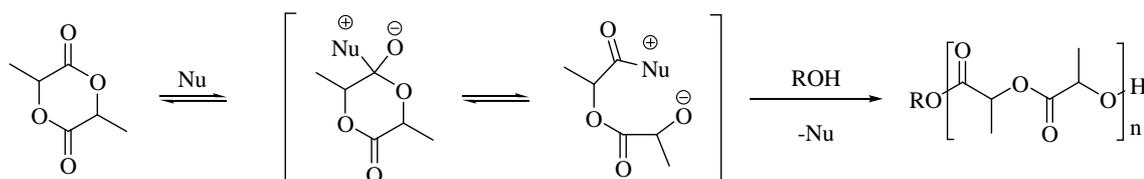
---

<sup>18</sup> D. Bourissou, B. Martin-Vaca, A. Dumitrescu, M. Graullier et F. Lacombe, *Macromolecules*, **2005**, 38, 9993-9998.

<sup>19</sup> F. Nederberg, E. F. Connor, M. Moller, T. Glauser et J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2712-2715.

<sup>20</sup> M. Myers, E. F. Connor, T. Glauser, A. Möck, G. Nyce et J. L. Hedrick, *J. Polym. Sci., Part A : Polym. Chem.*, **2002**, 40, 844-851.

(NHC)<sup>21</sup> ont été reportées par Hedrick *et al.* Dans ces types de polymérisation, le nucléophile attaque le carbonyle du monomère, ce qui induit l'ouverture de cycle. Le zwitterion généré est ensuite attaqué par l'amorceur protique, qui détermine la nature de l'extrémité de chaîne du PLA obtenu (typiquement un acide ou un ester), et le nucléophile est logiquement régénéré (Schéma 4).



**Schéma 4. ROP du lactide catalysée par un nucléophile.**

Le caractère contrôlé de la polymérisation a été mis en évidence avec tous ces catalyseurs nucléophiles. L'activité de ces organocatalyseurs à température ambiante peut varier entre quelques heures pour les pyridines (DMAP) et quelques minutes pour les carbènes. Les phosphines ne sont pas très actives, nécessitant de plusieurs heures à plusieurs jours en fonction des conditions de réaction (température, charge catalytique, solvant, concentration...). Les PLA obtenus présentent des masses molaires contrôlées avec des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n < 1.3$ ).

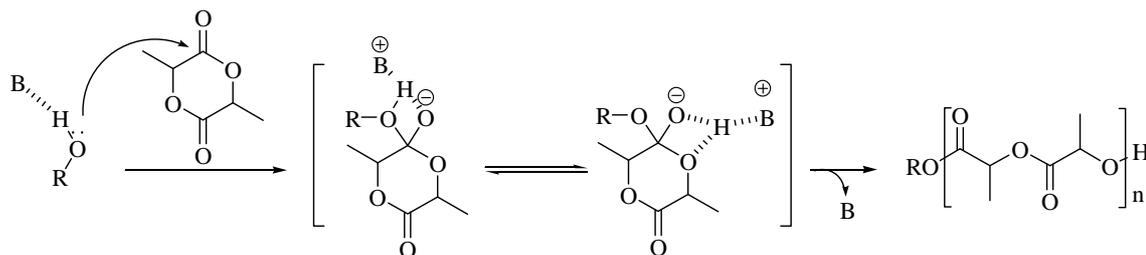
*iii) Activation basique de l'alcool amorceur / propageant.*

La ROP du lactide peut aussi être catalysée par une base forte (type amidine, comme le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène ou DBU, type guanidine, comme le 7-méthyle-

---

<sup>21</sup> E. F. Connor, G. W. Nyce, M. Myers, A. Möck et J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(6), 914-915.

1,5,7-triazabicyclo-[4.4.0]déc-5-ène ou MTBD,<sup>22</sup> ou encore, les phosphazènes<sup>23</sup>) en présence d'un amorceur protique. Dans ce cas ce n'est pas le monomère qui est activé mais l'alcool amorceur ou propageant. Avec cette activation, la nucléophilie de l'amorceur est augmentée, et l'ouverture de cycle est donc favorisée (Schéma 5).



**Schéma 5. ROP du lactide catalysée par une base.**

L'activité des bases à température ambiante peut varier entre quelques minutes et des heures en fonction de leur basicité. Les polymérisations sont bien contrôlées, un bon accord entre les valeurs expérimentales et théoriques des masses molaires est obtenu et une croissance linéaire de la conversion avec la masse molaire est observée.

Le quenchage du catalyseur est essentiel en fin de polymérisation pour éviter des réactions de transestérification indésirables et pouvoir ainsi obtenir des PLA avec des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n < 1.1$ ).

---

<sup>22</sup> (a) 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 et J. L. Hedrick, *Macromolecules*, **2006**, *39*, 8574-8583.

<sup>23</sup> L. Zhang, F. Nederberg, R. C. Pratt, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, et C. G. Wade, *Macromolecules* **2007**, *40*, 4154-4158.

iv) Activation bifonctionnelle à la fois sur le monomère et sur l'amorceur.

Si une base faible est utilisée, il n'y a que des interactions faibles avec l'alcool amorceur/propageant, ce qui ne rend pas suffisante l'activation et par conséquent, il est nécessaire d'activer de façon simultanée le monomère et l'alcool (Schéma 6). Cette double activation de type liaison hydrogène, à la fois sur le monomère et sur l'amorceur, est réalisée par de nombreux organocatalyseurs comme le 1,5,7-triazabicyclo-[4.4.0]déc-5-ène (TBD),<sup>24</sup> une combinaison thiourée-amine tertiaire<sup>25</sup>, bisulfonamide-amine tertiaire<sup>26</sup> ou même phénol-amine tertiaire.<sup>27</sup>

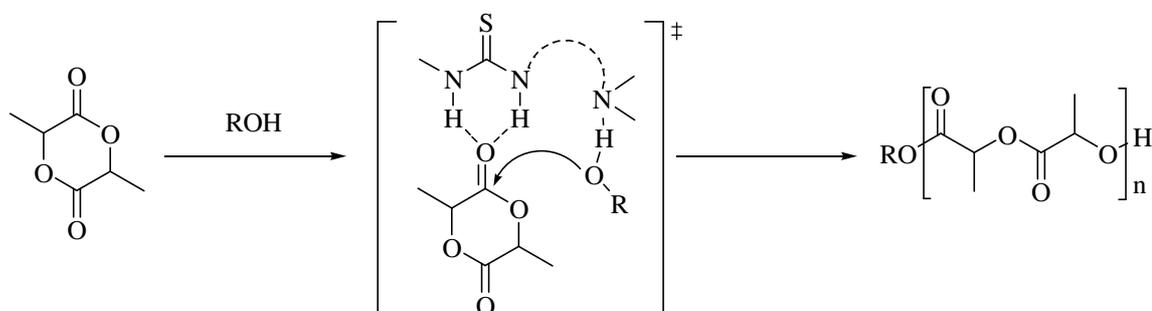


Schéma 6. ROP du lactide catalysée par le système thiourée / amine.

---

<sup>24</sup> (a) R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, R. M. Waymouth, et J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4556-4557; (b) 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 et J. E. Rice, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6749-6754.

<sup>25</sup> A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth et J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13798-13799.

<sup>26</sup> A. Alba, A. Schopp, A.-P. De Sousa Delgado, R. Cherif-Cheikh, B. Martín-Vaca et D. Bourissou, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2010**, *48*, 959-965.

<sup>27</sup> C. Thomas, F. Peruch, A. Deffieux, A. Milet, J.-P. Desvergne et B. Bibal, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 1049-1054.

Dans le cas de la combinaison thiourée-amine, le système le plus utilisé, le mécanisme proposé (Schéma 6) implique l'activation du monomère par la thiourée par liaison hydrogène, et l'activation de l'espèce amorceur par l'amine tertiaire, facilitant ainsi l'ouverture de cycle du lactide. Des expériences pour montrer la coopérativité de ce système ont été effectuées avec une thiourée et une amine tertiaire non liées. Le système s'est avéré actif seulement quand les deux composés sont présents dans le milieu réactionnel.

Ces polymérisations par activation bifonctionnelle sont bien contrôlées mais dans certains cas, l'activité n'est pas très élevée (entre quelques heures et quelques jours en fonction du système utilisé). Cependant, la variation des deux composés de façon séparée améliore énormément l'activité du système.

Ces systèmes organiques découverts relativement récemment continuent à susciter un intérêt croissant, mais ils restent beaucoup moins développés que les systèmes métalliques historiques, en raison de leur activité globalement plus faible et de la difficulté de contrôler la stéréosélectivité de la polymérisation.

#### ***b. ROP du lactide initiée par des complexes métalliques.***

Contrairement aux systèmes organiques, les systèmes métalliques fonctionnent quasi-exclusivement sur le même mode d'action ou mécanisme, la coordination puis l'insertion du monomère.<sup>7,28</sup> Dans ce type de polymérisation, l'espèce active est, en général, un complexe métal-alcoolate (M-OR) et dans des cas plus rares, un complexe

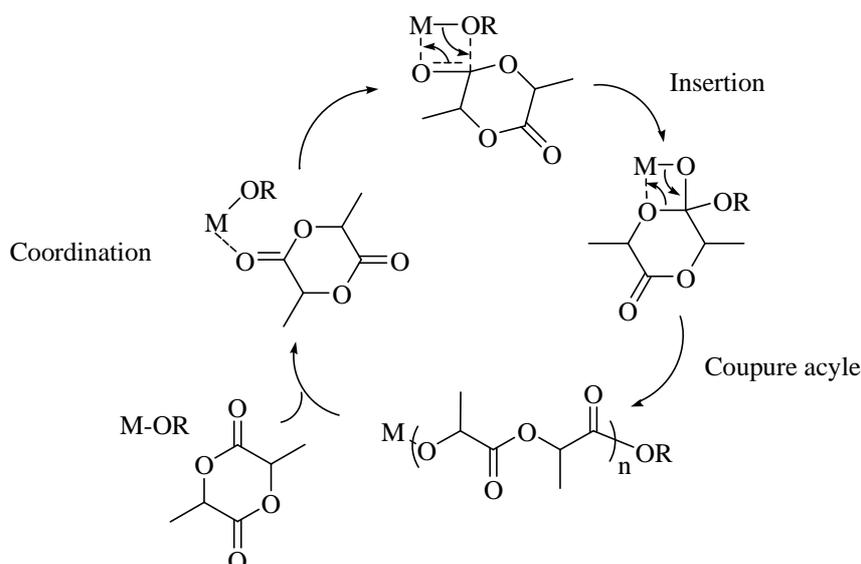
---

<sup>28</sup> (a) B. J. O'Keefe, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2215-2224; (b) J. Wu, T.-L. Yu, C.-T. Chen et C.-C. Lin, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 602-626.

métal-alkyle ou métal-amidure (M-R, R = alkyle, amidure). Plus récemment, des complexes cationiques ne présentant pas de groupement amorceur se sont aussi avérés actifs en polymérisation du lactide. Des exemples représentatifs de ces types de complexes seront illustrés dans cette partie ainsi que le mécanisme qui opère en ROP.

i) Mécanisme général par coordination-insertion : complexes M-OR.

Dans la plupart des cas en ROP du lactide catalysée par un complexe métallique, l'espèce active est un complexe métal-alcoolate, qui peut être généré *in situ*, par addition d'un complexe métallique et d'un alcool, ou bien pré-synthétisé. Un mécanisme de coordination-insertion en trois étapes est mis en jeu pour ce type de polymérisation (Schéma 7).

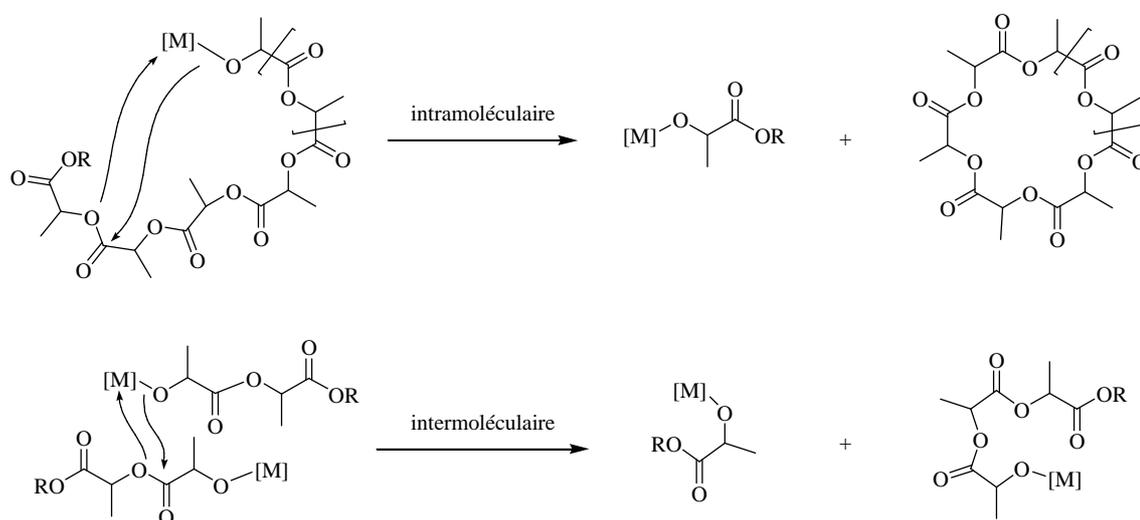


**Schéma 7. Mécanisme de coordination-insertion classique.**

La première étape est la coordination du lactide au centre métallique. Une attaque nucléophile du groupement alcoolate sur le carbonyle du lactide est ensuite possible, donnant lieu à une insertion « formelle » de la forme ouverte du monomère dans la liaison métal-alcoolate. Le « nouveau » métal-alcoolate créé est capable d'activer un

deuxième équivalent de lactide pour propager la chaîne de polymère. Une fois que tout le monomère est consommé, la liaison métal-alcoolate est hydrolysée générant une extrémité de chaîne alcool.

Dans ce type de polymérisation, le contrôle sur la distribution de masses molaires est défini par le ratio  $k_{\text{propagation}} / k_{\text{amorçage}}$ , mais aussi par les possibles réactions secondaires de transestérification, qui peuvent être intramoléculaires (réactions de « back-biting » qui donnent lieu à macrocycles et chaînes courtes de polymère) ou intermoléculaires (générant des redistributions des chaînes) (Schéma 8) .<sup>10,29</sup>



### Schéma 8. Réactions de transestérification intra- et intermoléculaires.

L'équilibre de polymérisation/dépolymérisation du monomère doit être pris en considération en tant que réaction de transestérification particulière.<sup>10</sup> Ces réactions secondaires peuvent accompagner les polymérisations catalysées par les métaux et entraînent la perte de contrôle sur la ROP par élargissement de la distribution de masses

---

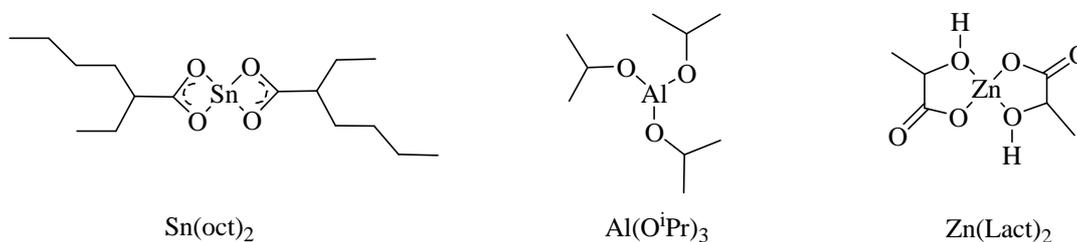
<sup>29</sup> M. H. Chisholm et E. E. Delbridge, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 1177–1183.

molaires ( $M_w/M_n$ ). L'importance de ces réactions dépend du type de catalyseur métallique utilisé.

De nombreux complexes métalliques de type M-OR opèrent par un mécanisme de coordination-insertion classique. Deux grandes familles de catalyseurs peuvent être définies selon le type de ligands qui entourent le centre métallique : les complexes homoleptiques (tous les ligands sont identiques) et les complexes hétéroleptiques (les ligands sont différents).

(1) Complexes homoleptiques.

Les catalyseurs métalliques les plus employés pour la ROP du lactide en industrie sont l'octanoate d'étain ( $\text{Sn}(\text{oct})_2$ ),<sup>30</sup> l'isopropoxyde d'aluminium ( $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ )<sup>31</sup> et le lactate de zinc ( $\text{Zn}(\text{Lact})_2$ )<sup>32</sup> (Figure 1).



**Figure 1. Catalyseurs métalliques utilisés en industrie pour la ROP du lactide.**

---

<sup>30</sup> (a) H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders et A. Stricker, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 702-709; (b) A. Kowalski, A. Duda et S. Penczek, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 7359-7370; (c) M. Ryner, K. Stridsberg, H. von Schenck, A.-C. Albertsson et M. Svensson, *Macromolecules*, **2001**, *34*, 3877-3881.

<sup>31</sup> H. von Schenck, M. Ryner, A.-C. Albertsson et M. Svensson, *Macromolecules*, **2002**, *35*, 1556-1562.

<sup>32</sup> G. Schwach, J. Coudane, R. Engel et M. Vert, *Polymer International*, **1998**, *46*, 177-182.

Ces catalyseurs homoleptiques présentent tout de même quelques inconvénients : ils nécessitent des conditions de réaction assez drastiques (hautes températures et temps de réactions longs) se traduisant par un faible contrôle de la polymérisation. Dans le cas de l'octanoate d'étain, il faut utiliser un alcool externe en tant que co-amorceur. Avec l'isopropoxyde d'aluminium il y a des phénomènes d'agrégation<sup>33</sup> du catalyseur, ce qui ralentit la polymérisation. Avec l'octanoate d'étain, une meilleure activité est observée (quelques heures vs quelques jours pour l'isopropoxyde d'aluminium) ainsi qu'une plus large distribution de masses molaires ( $M_w/M_n = 2$  vs 1.5).<sup>30,31</sup> Le lactate de zinc donne lieu à une polymérisation beaucoup plus contrôlée, mais avec une faible activité.<sup>32</sup>

Un autre inconvénient de ces catalyseurs est la présence de multiples sites d'amorçage, permettant ainsi la croissance de plus d'une chaîne polymérique par centre métallique. Cela provoque un rapprochement des chaînes, ce qui peut donner lieu à des réactions de transestérification (Schéma 8) se traduisant par une augmentation de la distribution de masses molaires ( $M_w/M_n$  compris entre 1.5 et 2).

Pour pallier ces désavantages, de nombreux efforts ont été consacrés au développement de catalyseurs métalliques plus performants présentant un seul site d'amorçage.

---

<sup>33</sup> A. Kowalski, A. Duda et S. Penczek, *Macromolecules*, **1998**, *31*, 2114-2122.

## (2) Complexes hétéroleptiques « single-site »

Le design de complexes de plus en plus sophistiqués par « habillage » du métal avec des ligands ancillaires particuliers a été très étudié ces dernières années.<sup>34</sup> Cette modification des ligands permet d'apporter une stabilisation électronique et stérique des complexes métalliques. Ces modulations vont influencer la stabilité des catalyseurs ainsi que leur activité en ROP, mais aussi le contrôle sur la polymérisation et souvent sur la stéréochimie du polymère obtenu. Ces complexes possèdent un seul site de coordination (single-site), et peuvent être représentés avec la formule générale  $L_nMX$ .  $L_n$  sont des ligands ancillaires. Ces ligands ne participent pas directement à la polymérisation mais ils peuvent modifier les propriétés du centre métallique (M) et impacter sur l'activité, le contrôle et la stéréosélectivité de la polymérisation. X est le groupement amorceur, dans ce cas (et la plupart des fois) un alcoolate.

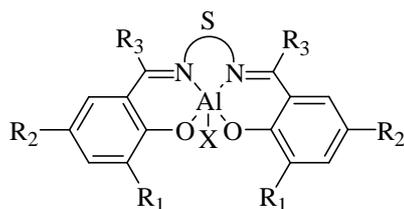
Les complexes d'aluminium de type SALEN<sup>35</sup> (Figure 2) constituent un exemple de catalyseur single-site très utilisé pour la ROP du lactide. Ces catalyseurs sont assez actifs (entre quelques heures et quelques jours en fonction des conditions de réaction) et souvent ils permettent la polymérisation stéréocontrôlée du monomère.<sup>36</sup>

---

<sup>34</sup> (a) B. J. O'Keefe, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 2215-2224; (b) J. Wu, T.-L. Yu, C.-T. Chen et C.-C. Lin, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 602-626; (c) M. J.-L. Tschan, E. Brulé, P. Haquette et C. M. Thomas, *Polym. Chem.* **2012**, 3, 836-851.

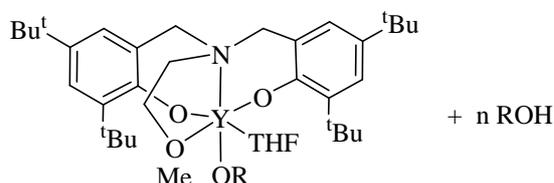
<sup>35</sup> Z. Zhong, P. J. Dijkstra et J. Feijen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41(23), 4510-4513.

<sup>36</sup> Z. Zhong, P. J. Dijkstra et J. Feijen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11291-11298.



**Figure 2. Structure générale d'un complexe type SALEN (S = espaceur, R = groupement alkyle, X = groupement amorceur alcoolate).**

Les complexes de type « single-site » sont en général assez sensibles à l'oxygène et/ou l'humidité. De plus, la présence d'un alcoolate directement lié au centre métallique implique un ratio catalyseur/amorceur fixe et par conséquent, la préparation des chaînes courtes de PLA implique d'augmenter la quantité de métal. Pour certains complexes de métaux de transition il est possible d'utiliser un alcool externe en quantité sur-stœchiométrique par rapport au complexe métallique, permettant l'utilisation de quantités catalytiques de métal (Figure 3).<sup>37</sup>



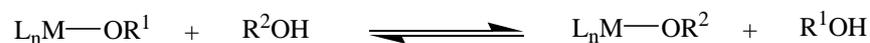
**Figure 3. Complexe d'yttrium décrit par Carpentier *et al.***

Ainsi, lorsqu'un excès d'alcool est utilisé, des polymères présentant des distributions de masses molaires étroites sont obtenus, avec des masses molaires proportionnelles au nombre d'équivalents d'alcool utilisé. L'espèce propageante de la polymérisation est un alcoolate labile susceptible de s'échanger en présence d'alcool, ainsi l'alcool externe se comporte comme un agent de transfert de chaîne réversible. Pendant la polymérisation

---

<sup>37</sup> A. Amgoune, C. Thomas et J.- F. Carpentier, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, 28, 693-697.

les chaînes alcoolates en croissance s'échangent très rapidement par rapport à la propagation ce qui permet un très bon contrôle sur la polymérisation (Schéma 9).



**R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = chaîne alcoolate en croissance**

### Schéma 9. Polymérisation du lactide avec transfert de chaîne.

Les complexes organométalliques comprenant des métaux biocompatibles (Ca, Mg, Zn) suscitent un intérêt très important pour le développement de polyesters.<sup>38</sup> En particulier, beaucoup d'efforts ont été consacrés à la synthèse et à l'utilisation de complexes à base de zinc.

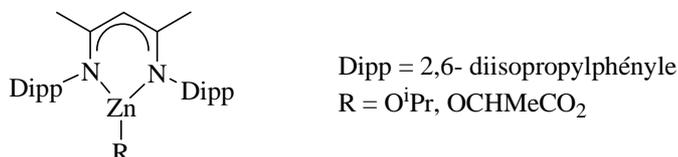
#### (3) Catalyseurs zinc-alcoolate (Zn-OR) single site pour la ROP du lactide.

Les complexes de zinc sont parmi les plus utilisés en ROP,<sup>34,38</sup> parce qu'ils combinent plusieurs aspects : le zinc est un métal biocompatible (la présence de traces de métal dans le PLA résultant n'est donc pas critique), les catalyseurs de zinc décrits dans la littérature présentent généralement une bonne activité pour la ROP du lactide, les polymérisations sont bien contrôlées et les voies d'accès aux différents complexes de zinc sont généralement assez simples.

---

<sup>38</sup> C. A. Wheaton, P. G. Hayes et B. J. Ireland, *Dalton Trans.*, **2009**, 4832-4846.

Un exemple très étudié de catalyseur de type Zn-OR pour la polymérisation du lactide concerne les complexes de  $\beta$ -diiminat (BDI) (Figure 4), reportés originalement par Coates *et al.*<sup>39</sup>

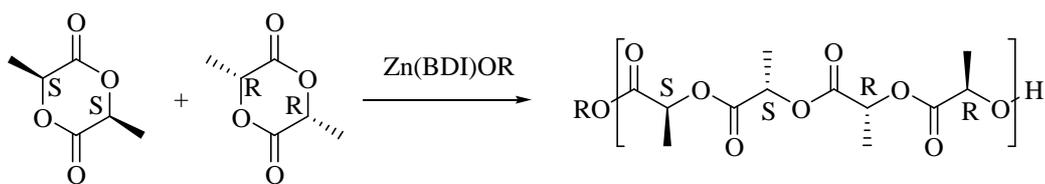


**Figure 4. Complexes Zn-OR type  $\beta$ -diiminat.**

Le complexe avec un groupement amorceur de type alcoolate (R = O<sup>i</sup>Pr) est très actif en polymérisation du lactide à 20° C. En effet, 200 équiv. de lactide peuvent être polymérisés (95% conversion) en 20 minutes par un équivalent de catalyseur avec un très bon contrôle ( $M_n = 37\,900$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.10$ ). De plus, il constitue le premier exemple d'un complexe métallique du groupe 12 capable de polymériser le lactide racémique avec un bon stéréocontrôle. Tous les PLA obtenus par ce système ont montré une structure hétérotactique ( $P_r = 0.90$ ), *i.e.* 90% des liaisons formées correspondent à des liaisons entre monomères *R,R* suivis des monomères *S,S* ou *vice versa* (Schéma 10). Les analyses par RMN <sup>1</sup>H et par MALDI-TOF ont montré la présence du groupement alcoolate lié de façon covalente à la chaîne du polymère (tandis que le ligand BDI reste lié au centre métallique), en accord avec un mécanisme classique de coordination-insertion.

---

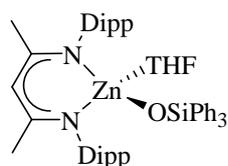
<sup>39</sup> M. Cheng, A. B. Attygalle, E. B. Lobkovsky et G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11583-11584.



**Schéma 10. Polymérisation stéréosélective du lactide (PLA hétérotactique) avec un complexe Zn(BDI)-OR.**

Dans des travaux postérieurs, Coates *et al.* ont reporté<sup>40</sup> la polymérisation du lactide avec le même complexe en faisant varier le groupement amorceur. L'utilisation de lactate de méthyle comme amorceur ( $R = \text{OCHMeCO}_2\text{Me}$ ) ne change presque pas l'activité (20 minutes, 97% conversion,  $M_n = 30\,500$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.14$ ). Les auteurs proposent aussi un mécanisme de coordination-insertion classique, ce qui donne lieu à des polymérisations bien contrôlées avec des masses molaires prévisibles et des distributions de masses molaires étroites.

Chisholm *et al.* ont décrit une série de complexes  $\beta$ -diiminate de Mg, Ca et Zn avec un groupement amorceur  $-\text{OSiPh}_3$ . Ces complexes se présentent sous la forme d'adduits de THF monomériques. Le complexe de Zn (Figure 5) a montré une faible activité en polymérisation du lactide.<sup>41</sup>



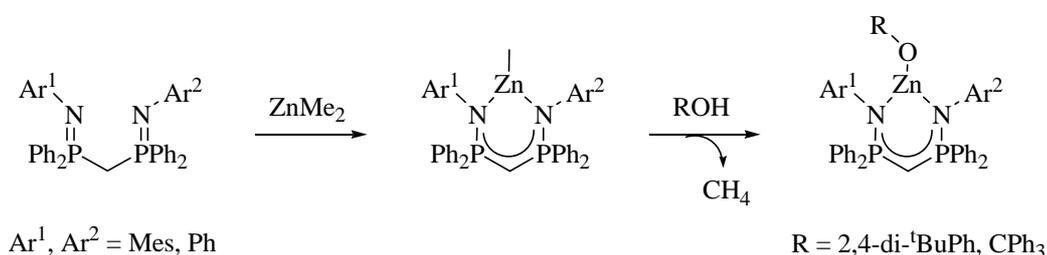
**Figure 5. Complexe Zn-OR type  $\beta$ -diiminate, adduit de THF monomérique.**

<sup>40</sup> B. M. Chamberlain, M. Cheng, D. R. Moore, T. M. Ovitt, E. B. Lobkovsky et G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3229-3238.

<sup>41</sup> M. H. Chisholm, J. C. Huffman et K. Phomphrai, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2001**, 222-224.

En effet, 100 équivalents de lactide sont polymérisés (90% conversion) par le catalyseur de la Figure 5 en 30 heures. Les auteurs ont proposé une étape de dissociation du THF avant la coordination du monomère, suivie d'un mécanisme classique de coordination-insertion, avec une étape d'insertion lente du lactide dans la liaison Zn-OSiPh<sub>3</sub>.

Un autre ligand similaire au BDI, le bis(phosphinimine)méthanide ou BPM a montré aussi sa capacité à bien stabiliser des complexes de zinc (Schéma 11).<sup>42</sup>



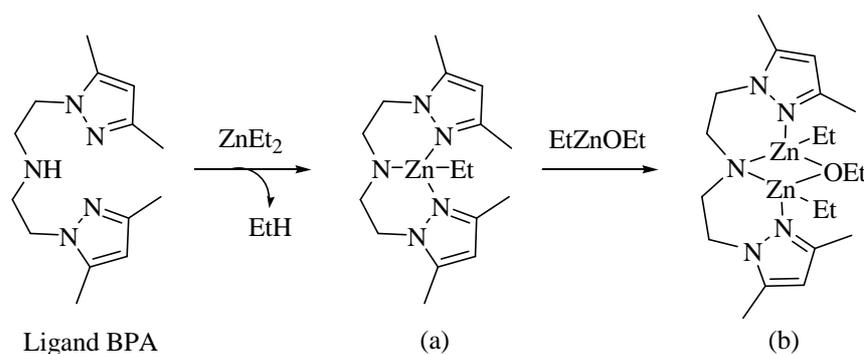
**Schéma 11. Synthèse de complexes de Zn chélatés par un ligand BPM.**

La déprotonation du méthylène donne lieu à un ligand mono-anionique capable de coordonner le centre métallique. L'espèce méthylé de zinc peut ensuite réagir avec un alcool pour générer le complexe avec le groupement amorceur alcoolate. À la différence des alcoolates-BDI, ce type de complexes a toujours montré une structure monomère à l'état solide. Tous les complexes alcoolate synthétisés se sont avérés actifs en ROP du lactide à 60°C dans le toluène. En utilisant 1 mol% de catalyseur, 95% de conversion est atteinte entre 2 et 5h selon le complexe, le système le moins encombré étant le plus actif. Malgré cette activité, la réaction n'est pas bien contrôlée et des PLA de masses molaires plus élevées que prévu ont été obtenus avec des distributions de masses

<sup>42</sup> M. S. Hill et P. B. Hitchcock, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 4694-4702.

molaires très larges. Ce fait suggère que les groupements amorceurs sont peut être trop encombrés pour permettre une coordination efficace du monomère au centre métallique.

Un autre complexe type Zn-OR comprenant un ligand bis(pyrazolylamide) ou BPA, a été décrit par Carpentier *et al.* ((b) dans le Schéma 12).<sup>43</sup>



#### Schéma 12. Synthèse de complexes de Zn chélatés par un ligand BPA.

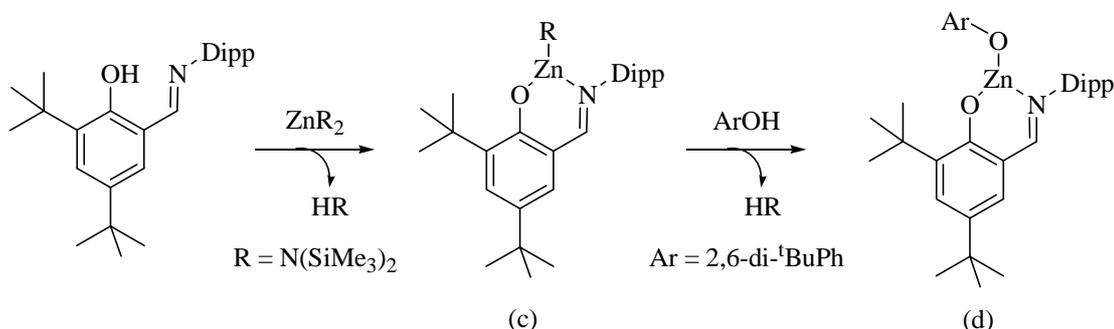
Le complexe (a) a été synthétisé par réaction du ligand BPA protoné avec un équivalent de  $ZnEt_2$ , générant de l'éthane comme sous-produit. L'addition d'un équivalent de  $[EtZn(OEt)]$  à (a), donne lieu au complexe dinucléaire (b) avec un groupement amorceur  $-OEt$ . Le complexe (b) a été testé en ROP du lactide générant un PLA (95% conversion) après 30h de réaction, avec un bon contrôle sur la distribution des masses molaires ( $M_w/M_n = 1.23$ ). Le mécanisme classique de coordination-insertion a été proposé par les auteurs grâce à la spectroscopie RMN  $^1H$  (groupement alcoolate en bout de chaîne du PLA).

Des ligands phénolate avec un ou plusieurs groupements azotés donneurs ont aussi été utilisés pour stabiliser des alcoolates de magnésium et zinc. Un complexe de zinc

---

<sup>43</sup> B. Lian, C. M. Thomas, O. L. Casagrande Jr., C. W. Lehmann, T. Roisnel et J.-F. Carpentier, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 328-340.

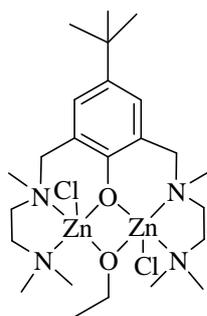
stabilisé par une base de Schiff et portant un groupement 2,6-*tert*-butylphénolate en tant qu'amorceur, a été reporté par Chisholm *et al.*<sup>44</sup> en 2001 (Schéma 13).



**Schéma 13. Complexes de zinc stabilisés par des bases de Schiff.**

Le complexe (d) s'est avéré actif en polymérisation du lactide à 25°C, ayant atteint 90% de conversion en 72h. Les auteurs proposent un mécanisme classique de coordination-insertion. La faible activité est probablement due à l'encombrement stérique autour du centre métallique.

Hillmyer et Tolman ont obtenu des meilleurs résultats en utilisant un complexe de zinc avec un ligand phénolate portant deux groupements éthylènediamine en position *ortho* du phénolate (Figure 6).<sup>45</sup>



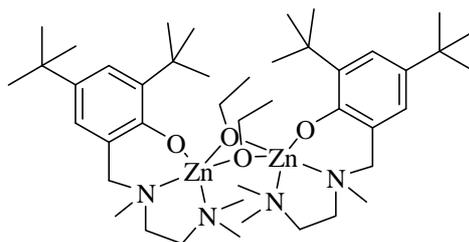
**Figure 6. Complexe Zn-OR de type bis(diamine)-phénolate.**

<sup>44</sup> M. H. Chisholm, J. C. Gallucci et H. Zhen, *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 5051-5054.

<sup>45</sup> (a) C. K. Williams, N. R. Brooks, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *Chem. Commun.*, **2002**, 2132-2133; (b) L. E. Breyfogle, C. K. Williams, V. G. Young Jr., M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *Dalton Trans.*, **2006**, 928-936.

Le complexe dinucléaire est actif pour la polymérisation du lactide (90% conversion) en 30 minutes de réaction, montrant un bon contrôle de la distribution des masses molaires ( $M_w/M_n = 1.19$ ). La réaction se fait dans des conditions douces (DCM, température ambiante). L'augmentation linéaire de la masse molaire avec la conversion de lactide indique une polymérisation contrôlée. Un test d'additions successives de lactide a confirmé le caractère vivant de la polymérisation. La présence du groupement -OEt en bout de chaîne du polymère suggère un mécanisme de coordination-insertion.

Un autre complexe de zinc beaucoup plus actif pour la polymérisation du lactide a été reporté plus tard par les mêmes auteurs.<sup>46</sup> Le complexe a un seul groupement éthylènediamine par phénolate et se présente sous forme dimère à l'état solide (Figure 7), mais monomère en solution.



**Figure 7. Complexe Zn-OR de type diamine-phénolate.**

Avec seulement 0.15 mol% de complexe (0.7 mM), 96% de conversion est atteinte en juste 5 minutes de réaction (DCM, température ambiante). Des PLA avec des masses molaires allant jusqu'à 130 000 g/mol ont été obtenus avec des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n = 1.34 - 1.42$ ) en moins de 20 minutes de réaction.

Les masses molaires des PLA augmentent de façon linéaire avec la conversion, mais les valeurs de masses molaires obtenues sont inférieures aux valeurs théoriques

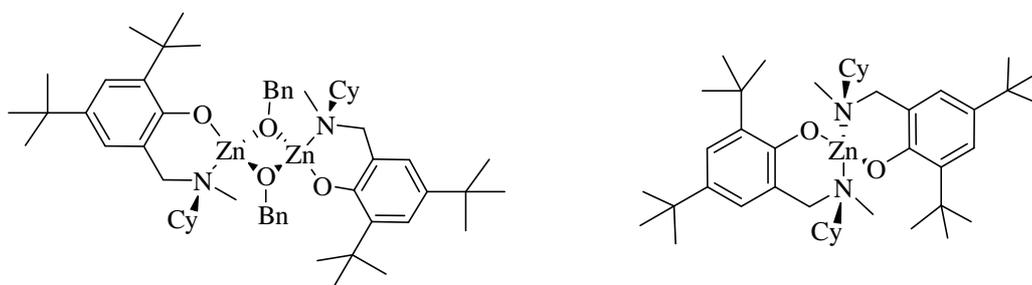
---

<sup>46</sup> C. K. Williams, L. E. Breyfogle, S. K. Choi, W. Nam, V. G. Young, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11350-11359.

calculées. Les auteurs ont expliqué ce fait par un échange très rapide entre la chaîne propageante et un agent de transfert ou un alcool polymérique. L'ajout de l'alcool benzylique à la réaction a confirmé cette hypothèse.

Les auteurs proposent un mécanisme classique de coordination-insertion par rupture O-acyle (présence du groupement alcoolate lié au bout de la chaîne du PLA). Ce catalyseur est, pour le moment, le complexe de zinc le plus actif décrit dans la littérature pour la polymérisation du lactide.

Sobota *et al.*<sup>47</sup> ont développé des complexes de zinc similaires pour la ROP du lactide (Figure 8) à température ambiante. La conversion quantitative du lactide est atteinte en 2h pour le complexe dinucléaire, ou en 1h pour le complexe mononucléaire, cette fois-ci avec l'addition d'un équivalent d'alcool benzylique en tant que co-catalyseur. Les deux catalyseurs ont donné lieu à des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n = 1.09 - 1.16$ ).



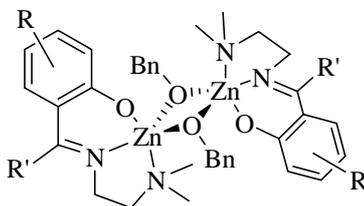
**Figure 8. Complexes de zinc de type amine-phénolate décrits par Sobota *et al.***

La polymérisation se déroule par un mécanisme de coordination-insertion classique.

---

<sup>47</sup> J. Ejfler, S. Szafert, K. Mierzwicki, L. B. Jerzykiewicz et P. Sobota, *Dalton Trans.*, **2008**, 6556-6562.

Des complexes intermédiaires entre une base de Schiff et un ligand amino-phénolate ont été synthétisés par Lin *et al.* (Figure 9).<sup>48</sup>



**Figure 9. Complexes de zinc par combinaison de ligands diamine-phénolate et bases de Schiff.**

Une grande famille de ce type de complexes a été développée par les auteurs, avec R = H, Cl, Br, OMe, naphtyle ou di-*tert*-butyle et R' = H, Me ou Ph, pour la ROP du lactide. Des conversions entre 95% et 98% ont été observées après 4h – 6h selon le catalyseur utilisé. La polymérisation est bien contrôlée dans tous les cas, avec des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n = 1.07 - 1.26$ ). L'incorporation d'un substituant sur le carbone de l'imine a amélioré significativement l'activité des catalyseurs, avec des conversions totales observées en 4 minutes à 0°C, pour une concentration du complexe de 2.5 mM.<sup>49</sup>

L'emploi de ligands neutres pour stabiliser les métaux est aussi envisageable et devient de plus en plus l'objet d'intérêt des nombreuses équipes de recherche. L'introduction de ce type de ligands neutres pourrait éventuellement donner lieu à la formation de complexes cationiques et par conséquent une réactivité différente à celle des complexes neutres pourrait être attendue.

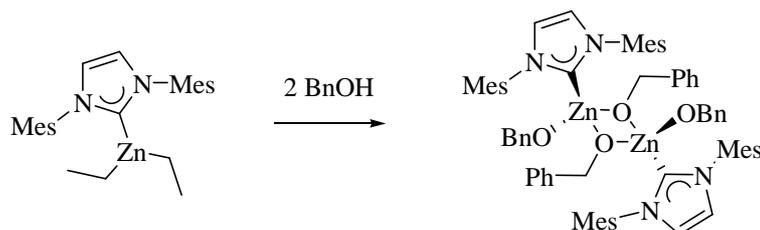
---

<sup>48</sup> H.-Y. Chen, H.-Y. Tang et C.-C. Lin, *Macromolecules*, **2006**, 39, 3745-3752.

<sup>49</sup> W.-C. Hung, Y. Huang et C.-C. Lin, *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2008**, 46, 6466-6476.

Tolman *et al.* ont décrit en 2004, pour la première fois, l'emploi de complexes de zinc portant des ligands carbènes *N*-Hétérocycliques (NHC), neutres, pour la polymérisation du lactide.<sup>50</sup>

Le complexe dimère utilisé par les auteurs a été synthétisé par ajout de deux équivalents d'alcool benzylique au précurseur (NHC)ZnEt<sub>2</sub> dans le Schéma 14.



**Schéma 14. Complexe dimère Zn-OR de type NHC.**

La ROP du lactide a lieu à 25°C et 96% de conversion est obtenue en juste 20 minutes, avec une activité du même ordre que celle du complexe décrit par Tolman *et al.* (le complexe de zinc le plus actif en polymérisation du lactide).<sup>51</sup> De plus, le catalyseur a montré un bon contrôle sur la polymérisation, avec une distribution de masses molaires étroite,  $M_w/M_n = 1.25$ .

Concernant l'espèce active de la réaction, il existe la possibilité d'une dissociation du carbène, et que ce soit lui le responsable de la polymérisation. En effet, le complexe de zinc n'est pas beaucoup plus actif que le carbène libre en ROP du lactide (20 minutes, 96% conversion pour le complexe, et 30 minutes, 98% conversion pour le carbène libre). Par contre, dans le cas du complexe de zinc, les PLA obtenus ont montré une microstructure hétérotactique ( $P_r = 0.60$ ), tandis que ceux obtenus avec le carbène libre

---

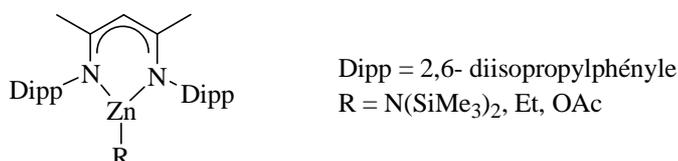
<sup>50</sup> T. R. Jensen, L. E. Breyfogle, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *Chem. Commun.*, **2004**, 2504-2505.

<sup>51</sup> C. K. Williams, L. E. Breyfogle, S. K. Choi, W. Nam, V. G. Young, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11350-11359.

présentent une microstructure isotactique ( $P_r = 0.41$ ). Par conséquent, au moins une partie de l'activité semble due au complexe de zinc et non pas au carbène libre.

ii) *Mécanisme par coordination-insertion: complexes de zinc non alcoolate (Zn-R).*

Des complexes de zinc avec un groupement amorceur alkyle ou amidure se sont aussi avérés actifs pour la ROP du lactide. Le mécanisme général proposé procède aussi par coordination-insertion, avec des petites variations dans certains cas. Par contre, le groupement amorceur étant moins nucléophile, l'activité de ce type de complexes est souvent plus faible que celle des complexes métal-alcoolate. Par exemple, Coates *et al.* ont aussi reporté l'utilisation de complexes de type BDI avec des groupements amorceurs amidure ou alkyle pour la ROP du lactide (Figure 10).<sup>52</sup>



**Figure 10. Complexes Zn-R avec un ligand BDI.**

L'introduction du groupement amide ( $R = N(SiMe_3)_2$ ) ou alkyle ( $R = Et$ ) a provoqué une diminution de l'activité par rapport à celle observée dans le cas des complexes zinc-alcoolate (10h et 20h, respectivement, pour arriver à conversion totale). De plus, les polymérisations ne sont pas contrôlées, avec des PLA présentant des masses éloignées des valeurs théoriques et des distributions de masses molaires larges dans le cas du

---

<sup>52</sup> B. M. Chamberlain, M. Cheng, D. R. Moore, T. M. Ovitt, E. B. Lobkovsky et G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3229-3238.

groupement éthyle ( $M_n = 33\ 600$  g/mol,  $M_w/M_n = 2.95$  et  $M_n = 63\ 300$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.83$ , respectivement). Le groupement acétate ( $R = OAc$ ) a donné les moins bons résultats en terme d'activité (70h, 92% conversion) et de contrôle ( $M_n = 61\ 400$  g/mol,  $M_w/M_n = 2.07$ ).

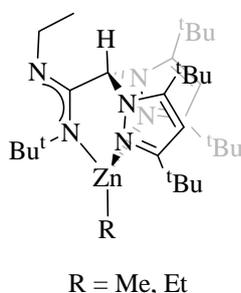
Les auteurs ne postulent pas un mécanisme classique de coordination-insertion, mais ils proposent d'abord une réaction préliminaire avec les impuretés présentes dans le monomère (acide lactique, lactide hydrolysé, eau...) pour former un complexe avec un nouveau groupement amorceur qui réagirait ensuite par coordination-insertion. Ainsi la vitesse d'amorçage est inférieure à la vitesse de propagation, se traduisant par un élargissement de la distribution de masses molaires et par l'obtention de polymères avec de masses molaires plus élevées que prévu.

Carpentier *et al.* ont aussi testé un complexe de zinc avec un ligand BPA et un groupement amorceur éthyle ((a), le précurseur du complexe (b) dans le Schéma 12)<sup>53</sup> en ROP du lactide. Le complexe éthyle (a) s'est avéré un peu moins actif que le complexe alcoolate (b), donnant une conversion de 93% en 30h, et la polymérisation est moins contrôlée, avec une distribution de masses molaires large ( $M_w/M_n = 1.71$ ). La nature moins nucléophile du groupement éthyle par rapport à celle de l'alcoolate impliquerait un mécanisme de coordination-insertion moins efficace.

---

<sup>53</sup> B. Lian, C. M. Thomas, O. L. Casagrande Jr., C. W. Lehmann, T. Roisnel et J.-F. Carpentier, *Inorg. Chem.*, **2007**, *46*, 328-340.

Une famille de ligands similaires aux TPB, les ligands hétéroscorpionate (HSC), a été décrite par Sánchez-Barba *et al.*<sup>54</sup> Ces ligands sont constitués par un système bis(pyrazolyl)méthane et un troisième bras donneur amidinate, une fonctionnalité anionique (Figure 11). Le complexe Zn-HSC avec R = Me a polymérisé le lactide en 38h (71% de conversion), avec une distribution de masses molaires étroite ( $M_w/M_n = 1.13$ ). Le changement de Me par Et ne produit presque pas de modifications (38h, 63% conversion,  $M_w/M_n = 1.11$ ). L'ajout d'un équivalent d'isopropanol au pré-catalyseur a amélioré un peu l'activité (89% conversion, 38h).



**Figure 11. Complexes Zn-R avec des ligands hétéroscorpionate (HSC).**

L'analyse des bouts de chaîne du PLA révèle que la polymérisation est initiée par transfert du groupement alkyle au monomère.

Carpentier a montré qu'il était possible d'introduire un ou deux groupements (pyridine, pyrazole...) donneurs azotés additionnels dans les complexes amino-phénolates.<sup>55</sup> C'est le cas des trois complexes de zinc représentés dans la Figure 12.

---

<sup>54</sup> C. Alonso-Moreno, A. Garcés, L. F. Sánchez-Barba, M. Fajardo, J. Fernández-Baeza, A. Otero, A. Lara-Sánchez, A. Antiñolo, L. Broomfield, M. I. López-Solera et A. M. Rodríguez, *Organometallics*, **2008**, 27, 1310-1321.

<sup>55</sup> Z. Zhen, G. Zhao, R. Fablet, M. Bouyahyi, C. M. Thomas, T. Roisnel, O. Casagrande Jr. et J.-F. Carpentier, *New J. Chem.*, **2008**, 32, 2279-2291.

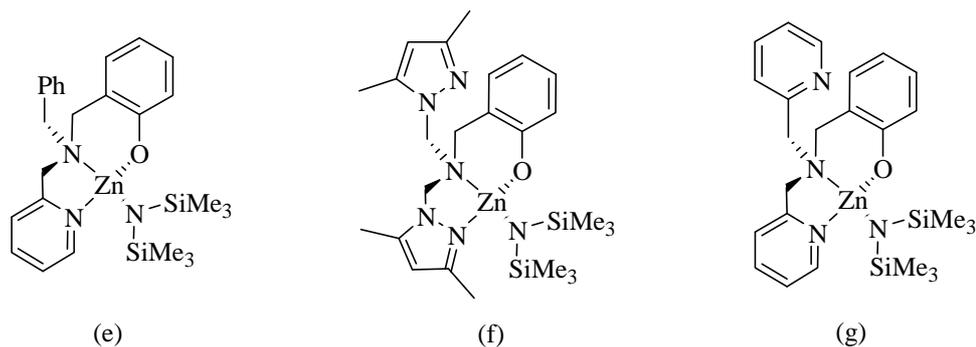


Figure 12.

### Complexes Zn-R de type amine-phénolate avec des ligands azotés additionnels.

Les trois complexes ont été testés en ROP du lactide, le complexe (e) est le plus actif (conversion totale, 15 minutes, 1 mol% charge catalytique), mais donne des PLA avec une distribution de masses molaires très large ( $M_w/M_n = 3.6$ ). Le complexe (f) a montré une amélioration sur le contrôle de la distribution de masses molaires ( $M_w/M_n = 1.9$ ) mais au détriment de l'activité catalytique (conversion totale, 24h). Le meilleur compromis a été obtenu avec le complexe (g), le lactide est totalement converti en 3h avec un meilleur contrôle de la polymérisation ( $M_w/M_n = 1.7$ ).

Wang et al<sup>56</sup> ont associé une base de Schiff avec un ligand diamine-phénolate (en analogie avec Lin) en rajoutant comme nouveauté un noyau pyrazole (Figure 13).

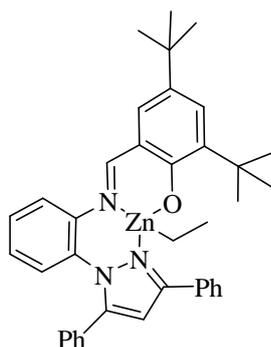
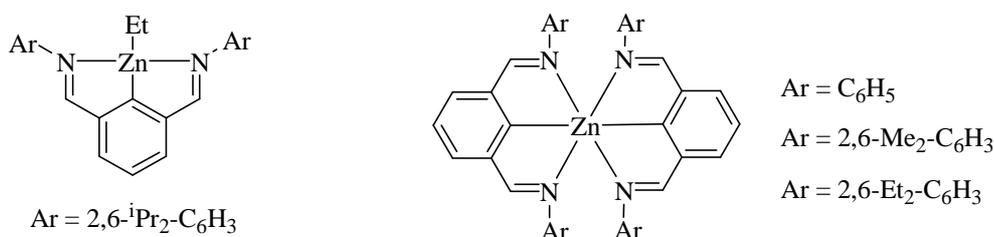


Figure 13. Complexe de zinc par combinaison d'un ligand diamine-phénolate et une base de Schiff, avec un groupement pyrazole additionnel.

<sup>56</sup> C. Zhang et Z.-X. Wang, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 3151-3158.

Malgré la présence d'un groupement amorceur alkyle (éthyle) et non alcoolate, ce complexe est capable de polymériser le lactide (92% conversion) à 80°C dans le toluène, avec 1.67 mol % de charge catalytique et au bout de 7 h. La faible activité est compensée par un très bon contrôle de la distribution de masses molaires ( $M_w/M_n = 1.03$ ).

En 2010 Mu et al<sup>57</sup> ont décrit la première synthèse d'un complexe de zinc stabilisé par un ligand bis(iminoaryle) NCN de type pince (Figure 14) et ont étudié sa réactivité en polymérisation du lactide.



**Figure 14. Complexes Zn-R type pince.**

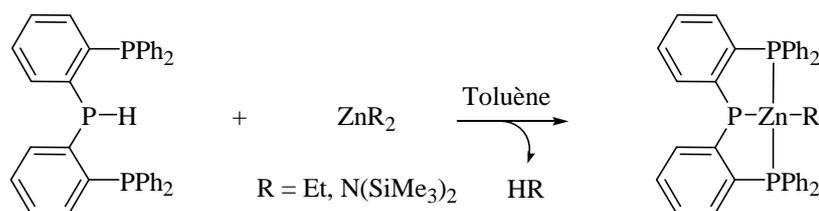
Les polymérisations ont lieu dans le toluène à 70°C. Les conversions varient entre 21% et 52% selon le catalyseur employé, après 30 minutes de réaction. Les complexes avec des groupements aryle substitués polymérisent le lactide avec un mauvais contrôle, les masses molaires obtenues sont bien plus élevées que les masses molaires théoriques et les distributions de masses molaires sont très larges. Les auteurs expliquent ce fait par la faible nucléophilie des groupements alkyle ou aryle, ce qui donne une étape d'initiation moins efficace. L'ajout d'alcool benzylique au milieu réactionnel augmente énormément l'activité des catalyseurs et des conversions entre 87% et 97% sont

---

<sup>57</sup> Z. Liu, W. Gao, J. Zhang, D. Cui, Q. Wu et Y. Mu, *Organometallics*, **2010**, 29, 5783-5790.

observées après 30 minutes de réaction. De plus, les masses molaires sont plus proches des valeurs théoriques, et la distribution de masses molaires devient plus étroite. L'ajout d'un alcool externe à la réaction, génère *in situ* une nouvelle espèce catalytique de type alcoolate de zinc, susceptible d'initier la polymérisation par un mécanisme classique de coordination-insertion. Par contre, l'augmentation du ratio monomère/alcool de 100 à 900 donne lieu à des distributions de masses molaires larges, suggérant des réactions de transestérification inter- et intramoléculaires avec des temps de réaction plus longs.

Récemment Pellecchia *et al.* ont publié la synthèse et réactivité d'un complexe phosphido-pince de zinc en ROP du lactide.<sup>58</sup> La synthèse des complexes est représentée dans le Schéma 15.



**Schéma 15. Synthèse d'un complexe Zn-R de type phosphido-pince.**

Le ligand phosphido est déprotoné par l'ajout du précurseur de zinc correspondant (R = Et, N(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) dans le toluène. Les deux catalyseurs ont été testés en polymérisation de l' $\epsilon$ -caprolactone et du lactide, et se sont avérés beaucoup plus actifs pour la ROP de ce dernier. La polymérisation a lieu dans le toluène à température ambiante et 150 équivalents de lactide sont consommés en 1h. L'utilisation d'un solvant plus polaire

---

<sup>58</sup> I. D. Auria, M. Lamberti, M. Mazzeo, S. Milione, G. Roviello et C. Pellecchia, *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 2349-2360.

(DCM) augmente l'efficacité de la réaction. Par contre aucune polymérisation n'a été observée dans le THF, probablement en raison de la coordination du solvant au centre métallique, empêchant ainsi l'approche du monomère.

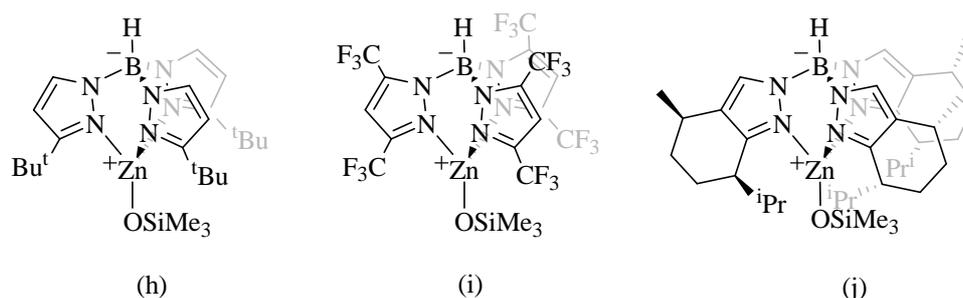
Les valeurs de masses molaires obtenues sont en désaccord avec les valeurs théoriques, mais l'ajout d'un alcool externe améliore les résultats de façon significative, se traduisant par des valeurs correctes de masses molaires et par des distributions de masses molaires étroites. Le mécanisme de coordination-insertion classique a été postulé à l'aide de calculs théoriques, le caractère hémilabile du ligand est très important pendant la polymérisation pour permettre une bonne coordination du monomère au centre métallique.

En général, les complexes de type Zn-R qui sont décrits, avec un groupement R différent d'un alcoolate, se sont avérés moins bons en termes de contrôle et d'activité par rapport aux complexes de zinc-alcoolate. De plus, très souvent pour améliorer les résultats, un alcool externe est ajouté, de façon à former un complexe Zn-OR *in situ*, comme espèce active de la polymérisation.

### *iii) Systèmes cationiques de zinc.*

Comme nous l'avons déjà discuté, de nombreux complexes de zinc « single-site » sont actifs pour la ROP du lactide. La stabilisation du centre métallique est souvent réalisée par des ligands ancillaires anioniques. Récemment, l'utilisation de ligands neutres pour stabiliser ces complexes de zinc a été étudiée par quelques équipes. Ces complexes, cationiques ou avec un certain caractère cationique pour l'atome de zinc, ont été conçus pour permettre une activation électrophile plus importante du monomère.

L'exemple suivant concerne des complexes de zinc neutres, avec un groupement amorceur  $-\text{OSiPh}_3$  et des ligands très volumineux de type tris(pyrazolyl)- et tris(indazolyl)-hydroborate (TPB et TIB respectivement, Figure 15) où l'atome de zinc est cationique. Les complexes de magnésium correspondants ont été développés par l'équipe de Parkin en 1991.<sup>59</sup>



**Figure 15. Complexes neutres de zinc cationique avec des ligands TPB (h et i) et TIB (j).**

Ces ligands ont montré la capacité de stabiliser certaines espèces hydroxylées ou alkylées de zinc et magnésium.

Plus tard, Chisholm *et al.* ont décrit l'utilisation de ce type de complexes pour la polymérisation du lactide.<sup>60</sup> Les effets d'agrégation sont inhibés grâce à l'encombrement stérique causé par le ligand. Les complexes utilisés ont montré un bon contrôle sur la distribution de masses molaires ( $M_w/M_n = 1.10 - 1.25$ ) et une bonne activité, sauf pour le complexe (i), presque inactif en ROP du lactide. Des catalyseurs de Mg portant le même type de ligands ont été aussi testés, étant plus actifs que les

---

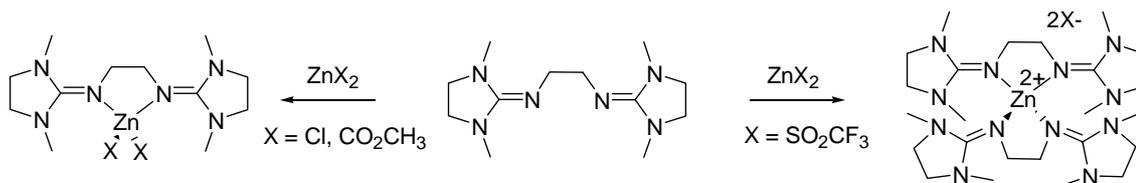
<sup>59</sup> (a) R. Han et G. Parkin, *Organometallics*, **1991**, *10*, 1010-1020; (b) R. Han et G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 748-757.

<sup>60</sup> (a) M. H. Chisholm, N. W. Eilerts, J. C. Huffman, S. S. Iyer, M. Pacold et K. Phomphrai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11845-11854; (b) M. H. Chisholm et N. W. Eilerts, *Chem. Commun.* **1996**, 853-854.

complexes de Zn pour la ROP du lactide. Cette différence d'activité est due à la plus grande polarité de la liaison Mg-OR par rapport à la liaison Zn-OR en raison du caractère plus électropositif du Mg par rapport au Zn.<sup>61</sup>

Le mécanisme classique de coordination-insertion a été proposé, sur la base des données spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H (groupement alcoolate trouvé en bout de chaîne du polymère obtenu).

Plus récemment, Herres-Pawlis *et al.* ont synthétisé une large famille de complexes de zinc stabilisés par des ligands neutres bis(guanidine), en particulier par un ligand bis(guanidine)éthyle ou BGE.<sup>62</sup> Ces complexes (Schéma 16) ont été testés en ROP du lactide en *bulk* (135°C- 165°C) et se sont montrés modérément actifs.<sup>63</sup>



**Schéma 16. Complexes de zinc de type bis(guanidine).**

Des charges catalytiques comprises entre 0.1 mol% et 0.2 mol% ont été employées et des PLA (entre 46% et 93% de conversion) avec des distributions de masses molaires larges ont été obtenus ( $M_w/M_n = 1.54 - 1.88$ ) en 24 h. La faible activité n'est pas surprenante en tenant compte de l'absence de groupement alcoolate amorceur dans le

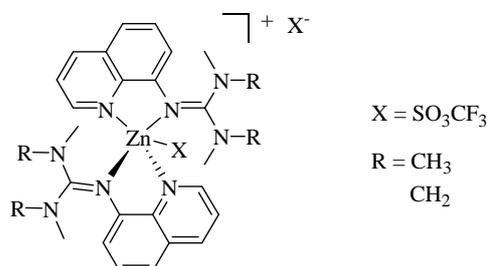
---

<sup>61</sup> M. H. Chisholm, J. Gallucci et K. Phomphrai, *Chem. Commun.* **2003**, 48-49.

<sup>62</sup> S. Herres-Pawlis, A. Neuba, O. Seewald, T. Seshadri, H. Egold, U. Flörke et G. Henkel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 22, 4879-4890.

<sup>63</sup> J. Börner, S. Herres-Pawlis, U. Flörke et K. Huber, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2007**, 5645-5651.

complexe. Pour améliorer l'activité de ces catalyseurs, les auteurs ont décidé de substituer un groupement guanidine par une quinoline (Figure 16).<sup>64</sup>



**Figure 16. Complexes de zinc cationiques mixtes (guanidine/quinoline).**

L'environnement électronique est donc altéré par le changement entre un groupement très donneur (guanidine) et un autre très peu donneur (quinoline). De plus, l'accessibilité au centre métallique est augmentée avec la substitution d'un ligand très volumineux (guanidine) par un ligand moins volumineux (quinoline). Des PLA avec des masses molaires supérieures à 176 000 g/mol (plus élevées que prévu) ont été obtenus et avec des distributions de masses molaires comprises entre 1.2 et 2.2. Ces résultats sont meilleurs que ceux obtenus avec les complexes de zinc bis(guanidine). Les auteurs attribuent cette amélioration à l'acidité de Lewis plus importante sur le zinc cationique. Les réactions ont lieu à des températures très élevées (130 °C – 150 °C). La diminution de la température de la réaction donne lieu à l'apparition de réactions secondaires probablement de transestérification inter- ou intramoléculaires.

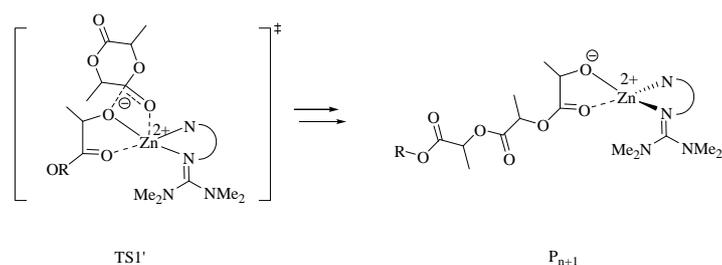
---

<sup>64</sup> J. Börner, U. Flörke, K. Huber, A. Döring, D. Kuckling et S. Herres-Pawlis, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 2362-2376.



lactate se coordine au centre métallique (produit d'insertion P1), laissant le ligand en bout de chaîne.

L'étape de propagation (insertion de la deuxième et des consécutives molécules de lactide) est un peu différente de la première, dû au fait d'avoir l'unité lactate coordonnée au centre métallique. La même séquence d'attaque nucléophile suivie d'une coupure O-acyle est observée. Cependant, la barrière d'activation de l'état de transition TS1' est de 65 kJ/mol dans ce cas, grâce à la plus forte nucléophilie de l'alcoolate (unité lactate) par rapport à l'unité guanidine. Au contraire de la première insertion qui est une étape endothermique (58 kJ/mol), la deuxième étape d'insertion est exothermique (68 kJ/mol) et constitue la force motrice de la réaction.



**Schéma 18. Point clé de l'étape de propagation pour la ROP du lactide catalysée par un complexe de zinc (guanidine/quinoline).**

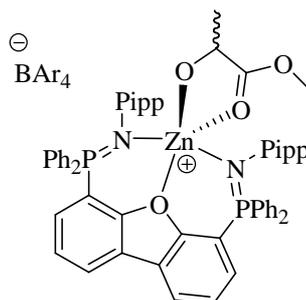
La barrière énergétique étant très élevée, un petit nombre de sites de coordination du catalyseur sont libres pour permettre la polymérisation. Ce fait explique l'obtention de masses molaires plus élevées que prévu.

Hayes *et al.* se sont inspirés des travaux de Bochmann *et al.*<sup>66</sup> sur la synthèse de complexes de zinc cationiques pour développer une série de catalyseurs pour des

---

<sup>66</sup> (a) M. D. Hannant, M. Schormann et M. Bochmann, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 4071-4073; (b) M. D. Hannant, M. Schormann, D. L. Hughes et M. Bochmann, *Inorganica Chimica Acta* **2005**, 358, 1683-1691.

applications en ROP du lactide. Le centre métallique est stabilisé par un ligand phosphinimine<sup>67</sup> ou par un ligand de type pince bis(phosphinimine)<sup>68</sup>. Le groupement amorceur directement lié au zinc peut être de type alkyl, aryl ou lactate. C'est le complexe de la Figure 17 qui a donné les meilleurs résultats. En effet, c'est le premier complexe de zinc cationique vraiment actif pour la polymérisation du lactide<sup>69</sup>.



**Figure 17. Complexe cationique de zinc pour la polymérisation du lactide (Pipp = *p*-isopropylephényle).**

Ce complexe est capable de polymériser 200 équivalents de lactide (90% conversion) en 50 minutes dans le DCM à 25°C. De plus, le PLA obtenu est enrichi hétérotactiquement ( $P_r = 0.63$ ), probablement grâce à un contrôle de bout de chaîne (chain-end control). Le système s'est avéré vivant, mais les analyses MALDI-TOF ont montré un degré de transestérification important pendant la polymérisation (pics de masse séparés par  $m/z$  72, correspondant à la moitié d'une unité lactide). Le mécanisme classique de coordination-insertion a été postulé, avec la fonctionnalité lactate comme groupement amorceur (trouvé en bout de chaîne par spectroscopie  $^1\text{H}$  et analyses MALDI-TOF).

---

<sup>67</sup> C. A. Wheaton, B. J. Ireland et P. G. Hayes, *Organometallics*, **2009**, 28, 1282-1285.

<sup>68</sup> C. A. Wheaton et P. G. Hayes, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 3861-3869.

<sup>69</sup> C. A. Wheaton et P. G. Hayes, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 8404-8406.

Dans des études plus récentes, Hayes a modifié les substituants sur l'atome de phosphore et sur l'atome d'azote, observant une meilleure activité (20 minutes pour la polymérisation de 200 équivalents de lactide) mais avec un mauvais contrôle de la masse molaire du PLA obtenu (valeurs expérimentales assez éloignées des valeurs prédites).<sup>70</sup>

***c. Systèmes catalytiques combinant un complexe métallique et un composé organique.***

Ainsi, cet état de l'art sur le développement de systèmes catalytiques à base de composés organiques ou de complexes métalliques pour la polymérisation contrôlée du lactide illustre le grand intérêt porté à cette problématique. En ce qui concerne la polymérisation du lactide par les complexes métalliques, les systèmes présentant un amorceur alcoolate ont attiré la plus grande attention, ils présentent de nombreux points positifs: des activités élevées, un très bon contrôle de la polymérisation (masses molaires expérimentales en accord avec les valeurs théoriques, distributions de masses molaires étroites, contrôle sur la longueur de chaîne), dans certains cas le contrôle de la stéréochimie du polymère ou la modulation du centre métallique et des ligands. En parallèle, plusieurs organocatalyseurs ont donné de bons résultats en ROP et présentent aussi de nombreux avantages (accessibilité, tolérance vers différents groupements fonctionnels...). Alors que les systèmes métalliques procèdent quasi exclusivement par coordination-insertion, plusieurs mécanismes ont été mis en évidence avec les

---

<sup>70</sup> (a) C. A. Wheaton et P. G. Hayes, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, *704*, 65-69; (b) H. Sun, J. S. Ritch et P. G. Hayes, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 3701-3713.

organocatalyseurs. Ainsi, ces deux approches de la catalyse de ROP sont complémentaires et présentent différents avantages.

La combinaison de ces deux approches qui consisterait à associer un complexe métallique et un composé organique pour la catalyse de ROP a été très peu explorée. En revanche, dans le domaine de la synthèse organique, cette stratégie dite de *catalyse duale* a permis de développer des systèmes catalytiques présentant des réactivités et sélectivités uniques.<sup>71</sup>

Les rares exemples de systèmes catalytiques combinant un métal et un composé organique décrits pour la polymérisation du lactide ainsi que les mécanismes mis en jeu sont présentés ci-après par ordre chronologique.

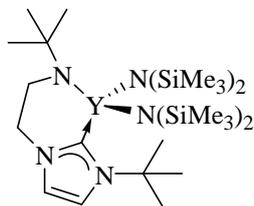
Le premier exemple date du début des années 90, Dubois et Jérôme ont étudié la ROP du lactide par des complexes homoleptiques à base de Sn et d'Al, en présence de bases de Lewis comme additifs.<sup>72</sup> L'addition de ces bases (4-picoline, PPh<sub>3</sub>) a donné des résultats meilleurs en termes d'activité et de distribution de masses molaires. La base est coordonnée au centre métallique, polarisant la liaison métal-alcoolate, et facilitant ainsi l'insertion du monomère. La base joue ici simplement le rôle de ligand.

---

<sup>71</sup> (a) Z. Shao et H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 2745-2755; (b) C. Zhong et X. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2999-3025.

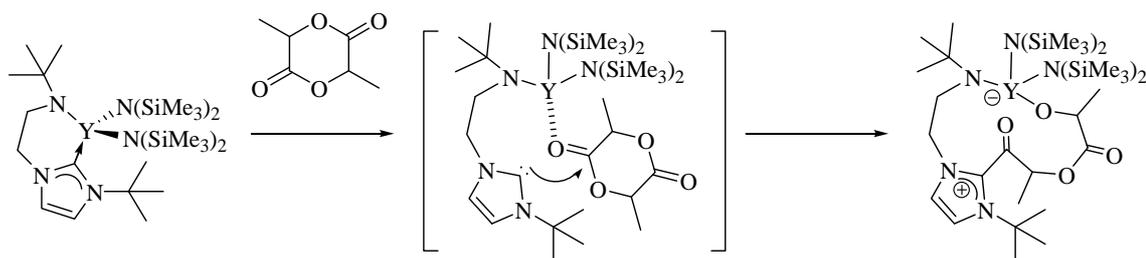
<sup>72</sup> (a) P. Degée, P. Dubois et R. Jérôme, *Macromol. Chem. Phys.*, **1997**, 198, 1973-1984; (b) P. Degée, P. Dubois, R. Jérôme, S. Jacobsen et H.-G. Fritz, *Macromol. Symp.*, **1999**, 144, 289-302; (c) P. Degée, P. Dubois, S. Jacobsen, H.-G. Fritz et R. Jérôme, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1999**, 37, 2413-2420.

En 2006, Arnold *et al.* ont décrit l'utilisation d'un complexe d'yttrium portant un ligand carbène *N*-hétérocyclique pour la ROP du lactide (Figure 18).<sup>73</sup>



**Figure 18. Complexe NHC d'yttrium utilisé par Arnold *et al.* en ROP du lactide.**

Le complexe s'est avéré très actif pour la ROP du lactide. En effet, 10 000 équivalents de lactide sont polymérisés par un équivalent de complexe en 15 minutes (85% conversion) pour donner lieu à un PLA de 66 000 g/mol avec une distribution de masses molaires  $M_w/M_n = 1.47$ . De plus, la polymérisation est stéréocontrôlée, en faveur de PLA hétérotactiques. Le mécanisme de réaction proposé par les auteurs implique une activation bifonctionnelle où le monomère est activé de façon électrophile par le centre métallique acide, et le ligand labile de type carbène se décoordine du centre métallique et réagit sur le monomère activé par attaque nucléophile, donnant lieu à l'ouverture de cycle (Schéma 19).

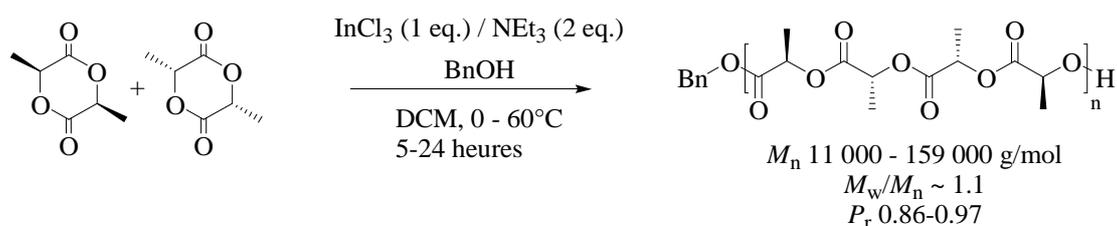


**Schéma 19. Mécanisme bifonctionnel en ROP du lactide par un complexe Y-NHC.**

<sup>73</sup> D. Patel, S. T. Liddle, S. A. Mungur, M. Rodden, A. J. Blake et P. L. Arnold, *Chem. Commun.*, **2006**, 1124-1126.

L'ajout d'un amorceur protique diminue considérablement l'activité du catalyseur et le contrôle sur la distribution de masses molaires, indiquant un changement de mécanisme en présence de l'amorceur. Le même type de mécanisme a été proposé plus tard par le même auteur pour la ROP du lactide avec des complexes de zinc et de magnésium analogues.<sup>74</sup>

Cependant, c'est en 2009 que l'intérêt pour des systèmes *duaux* a été relancé grâce à une stratégie décrite par Hillmyer et Tolman combinant un acide de Lewis simple avec une base organique (amine tertiaire).<sup>75</sup> Le système catalytique a été généré *in situ* par addition d'un équivalent de trichlorure d'indium ( $\text{InCl}_3$ ) ou tribromure d'indium ( $\text{InBr}_3$ ), de 2 équivalents de triéthylamine ou tributylamine et d'un équivalent d'alcool benzylique comme amorceur (Schéma 20). Les trois composés sont nécessaires pour que la polymérisation du lactide ait lieu. Le système présente une bonne activité, après 5-24 h à température ambiante dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , des PLA sont obtenus avec un bon contrôle de la polymérisation ( $M_n = 11\ 000 - 159\ 000\ \text{g/mol}$ ,  $M_w/M_n < 1.1$ ).



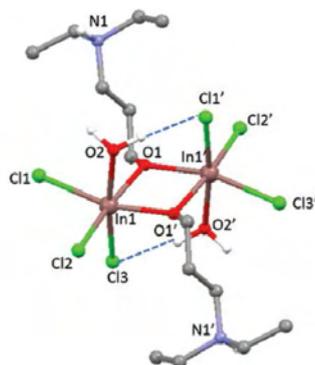
**Schéma 20. ROP du lactide avec le système  $\text{InCl}_3/\text{NEt}_3$ .**

---

<sup>74</sup> P. L. Arnold, I. J. Casely, Z. R. Turner, R. Bellabarba et R. Tooze, *Dalton Trans.*, **2009**, 7236-7247.

<sup>75</sup> (a) A. Pietrangelo, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *Chem. Commun.*, **2009**, 2736-2737; (b) A. Pietrangelo, S. C. Knight, A. K. Gupta, L. J. Yao, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11649-11657.

Les auteurs ont trouvé un modèle probable pour l'espèce amorceur/propageant en utilisant  $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  à la place de  $\text{Et}_3\text{N/BnOH}$ . La diffraction de rayons X a révélé une structure dimérique avec des ponts alcoolate pour l'espèce active de la polymérisation (Figure 19).



**Figure 19. Structure proposée pour l'espèce active de la ROP du lactide avec le système  $\text{InCl}_3/\text{NEt}_3$ .**

L'amine tertiaire joue exclusivement le rôle de base pour aider à la formation de l'espèce active de la polymérisation *via* la déprotonation de l'alcool. La polymérisation se déroule ensuite par un mécanisme classique de coordination-insertion. Le point le plus fort de ce système est le niveau de stéréocontrôle observé pour la ROP du *rac*-lactide. En effet, les PLA obtenus ont montré une structure hétérotactique (enchaînement des motifs dans la chaîne polymérique d'accord à une séquence *R,R* puis *S, S* et *vice versa*).

### ***3. Objectif du projet : combinaison d'un complexe métallique et d'un catalyseur organique pour une nouvelle approche en ROP du lactide.***

La combinaison d'une espèce métallique et d'un composé organique est une stratégie très utilisée en synthèse organique. La coopérativité des deux systèmes a rendu possible

le développement de transformations chimiques qui n'ont pas lieu par l'emploi d'un seul de ces composés.

L'objectif du travail décrit dans ce chapitre était d'étudier l'activité en ROP de l'association d'un complexe métallique et d'une base organique pour combiner les avantages des deux systèmes et pour mettre en évidence un mode d'activation dual en catalyse de polymérisation. Bien que de rares exemples décrivent la combinaison (en version inter- ou intra- moléculaire) des deux types de catalyseurs pour la ROP d'esters cycliques, un mode d'activation de type dual n'a encore jamais été reporté. Le mode d'action du système dual envisagé implique; l'activation électrophile du lactide par le complexe métallique, et en même temps, l'activation nucléophile de l'amorceur par une base organique qui pourrait ensuite réagir avec le monomère activé et donner lieu à l'ouverture de cycle (Schéma 21).

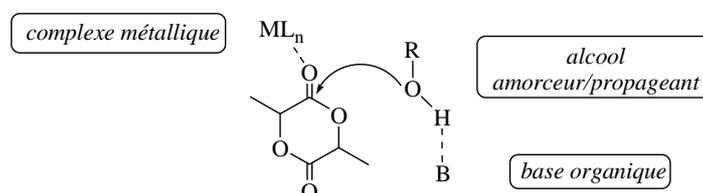


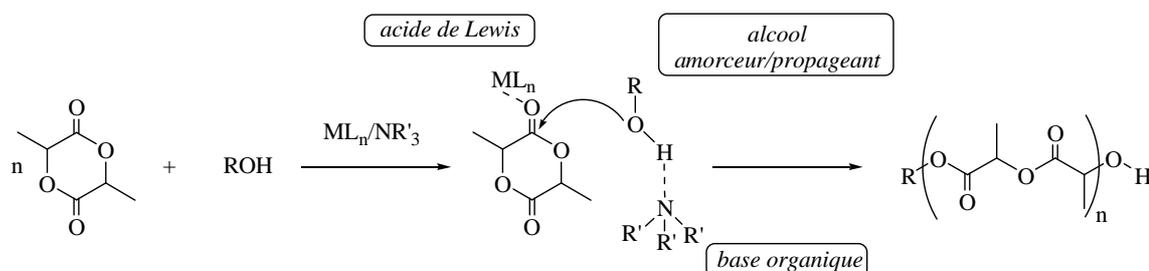
Schéma 21. Schéma général pour l'approche duale métallique/ organique ciblée.

## II. Nouvelle approche duale pour la polymérisation de lactide.

### 1. Choix du système catalytique.

Notre choix s'est orienté vers un complexe de zinc cationique pour activer le lactide de façon électrophile, et une base azotée (pour l'activation basique de l'amorceur par liaison hydrogène) avec un encombrement stérique important pour éviter la formation d'un adduit fort avec le complexe de zinc, ce qui impliquerait le quenchage du

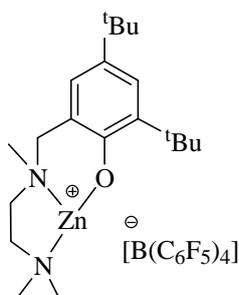
catalyseur. L'amorçeur devient plus nucléophile par activation basique, et l'ouverture de cycle est ainsi favorisée. L'alcool généré après la première ouverture de cycle peut ensuite réagir comme alcool propageant et ouvrir une autre unité lactide, donnant lieu à la polymérisation (Schéma 22).



**Schéma 22. Mécanisme dual métallique/ organique proposé pour la ROP du lactide.**

**a. Synthèse et caractérisation du complexe métallique.**

Pour commencer cette étude, nous nous sommes intéressés à un complexe de zinc cationique bien défini, le  $[Zn(NNO)]^+[B(C_6F_5)_4]^-$  (Figure 20) avec un ligand NNO = 2,4-di-*tert*-butyl-6-[(2'-di-méthylaminoéthyle)méthylamino]méthyl}phénolate.

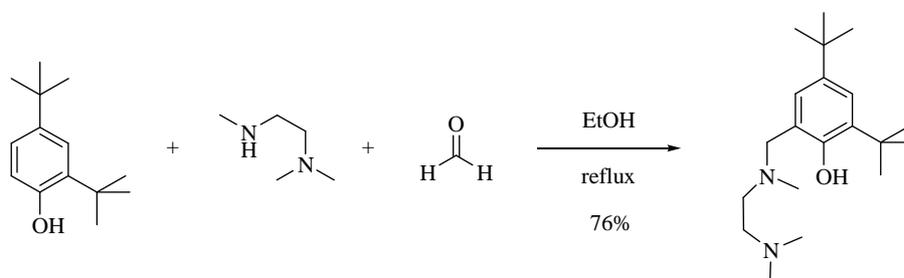


**Figure 20. Complexe cationique de zinc ciblé pour l'approche duale.**

Nous nous sommes orientés vers un complexe cationique dans l'idée d'augmenter l'acidité de Lewis sur le centre métallique et ainsi permettre une activation électrophile du monomère plus importante. Le ligand diaminophénolate NNO, fortement donneur et encombrant, stabilise le centre métallique cationique. Le borate perfluoré  $[B(C_6F_5)_4]^-$  a

été choisi comme contre-anion pour son caractère non coordinant. Il est très important de laisser un site de coordination libre sur le centre métallique facilitant ainsi l'accès du monomère. Ce complexe a été synthétisé dans l'équipe du Professeur J.-F. Carpentier et S. Guillaume, à l'Université de Rennes.

La synthèse de ce complexe cationique est basée sur les travaux de Tolman *et al.*<sup>76</sup> reportés précédemment dans la littérature. Le ligand est synthétisé par condensation de Mannich à partir de formaldéhyde, d'un phénol et d'une diamine, à reflux d'éthanol (Schéma 23).

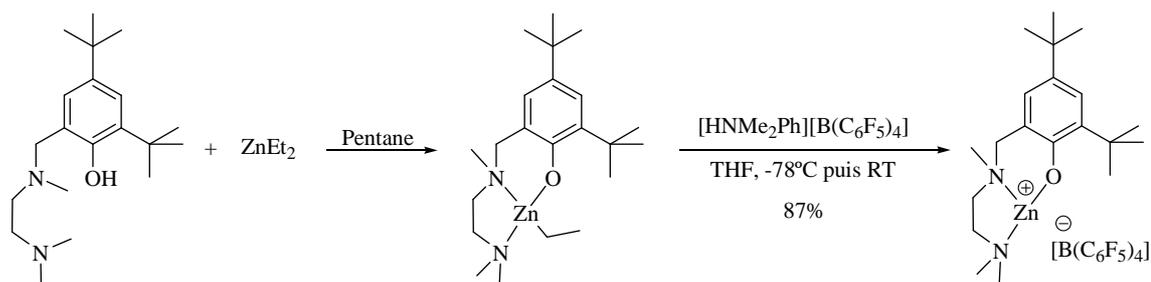


**Schéma 23. Synthèse du ligand par réaction de Mannich.**

La réaction de ce ligand avec  $ZnEt_2$  dans le pentane génère le complexe éthylé décrit par Tolman<sup>76</sup> par déprotonation du phénol. Enfin, le complexe cationique est synthétisé par protonolyse du groupement éthyle avec le réactif de Turner ( $[HNMe_2Ph][B(C_6F_5)_4]$ ) (Schéma 24).

---

<sup>76</sup> C. K. Williams, L. E. Breyfogle, S. K. Choi, W. Nam, V. G. Young, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11350-11359.



#### Schéma 24. Synthèse du complexe cationique de zinc.

Le complexe cationique a été isolé et caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F, <sup>11</sup>B ainsi que par des expériences 2D (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC et HMQC) et par des analyses élémentaires (cf. partie expérimentale). Les analyses spectroscopiques ont notamment mis en évidence la structure monomérique du complexe en solution (dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### b. Choix du partenaire organique.

En s'inspirant des travaux effectués par Stephan *et al*<sup>77</sup> et par Repo, Rieger *et al*<sup>78</sup> sur les Paires de Lewis Frustrés (FLP) avec la 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (TMP), nous nous sommes orientés en premier lieu vers une amine tertiaire très encombrée, la 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP) (Figure 21) comme base organique. En effet, elle est suffisamment encombrée pour empêcher la formation d'un adduit avec le complexe cationique, et présente une forte basicité ( $pK_a \approx 11.2$ ).<sup>79</sup>

<sup>77</sup> D. W. Stephan et G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 46-76.

<sup>78</sup> V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo et B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6001-6003.

<sup>79</sup> (a) H. K. Hall Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5444-5447; (b) H. K. Hall Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5447-5451.

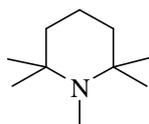


Figure 21. 1,2,2,6,6-pentaméthylpipéridine (PMP).

## 2. Polymérisation du *rac*-lactide par le système $[Zn]^+ / PMP$ .

Le système dual  $[Zn]^+ / PMP$  a été testé pour la polymérisation du lactide en présence de *néo*-pentanol comme amorceur protique (Schéma 25). Le *néo*-pentanol a été choisi comme amorceur en raison de la facilité pour son stockage (il est solide à température ambiante) et pour ses signaux caractéristiques en RMN  $^1H$ , qui ne se superposent pas avec les signaux des autres composés de la réaction (par exemple les signaux de l'alcool benzylique restent superposés avec ceux du lactide et du solvant deutéré).

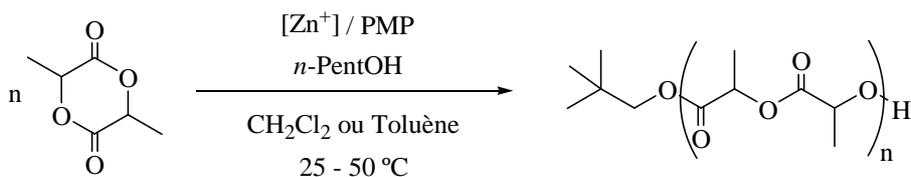


Schéma 25. ROP du lactide catalysée par le système  $[Zn]^+ / PMP$  en présence de *néo*-pentanol.

Des résultats représentatifs sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Résultats préliminaires de la polymérisation du lactide avec le système dual [Zn<sup>+</sup>]/PMP.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> : [Zn <sup>+</sup> ] <sub>0</sub> : [PMP] <sub>0</sub>	Solv.	t (h)	Conv <sup>a</sup> (%)	$M_{n,théo}^b$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,RMN}^c$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,SEC}^d$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^d$
1	100:0.5:0.5	DCM	3	92	13,3	13,9	12,7	1.3
2	100:0.2:0.2	Tol	3	95	13,8	14,5	12,6	1.3
3	100:0.5:0.5	THF	24	94	13,6	12,5	8,7	1.7
4	100:0.5:0.5	Tol	3	98	14,2	14,5	11,0	1.3
5	150:0.5:0.5	DCM	6	96	20,8	21,7	21,0	1.3
6	50:0.5:0.5	DCM	2.5	97	7,0	6,3	6,0	1.2
7	20:0.5:0.5	DCM	2	97	2,9	3,1	3,0	1.3

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L), à 25 °C dans le DCM ou à 50 °C dans le toluène et le THF, avec 1 équivalent de *néo*-pentanol comme amorceur. <sup>a</sup> Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup>  $M_{n,théo} = M(LA) \times ([LA]_0/[ROH]) \times conv. + M(ROH)$ , avec M(LA) = 144 g/mol et M(ROH) = 88 g/mol. <sup>c</sup>  $M_{n,RMN}$  obtenu par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup>  $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, dans le THF.

Cette combinaison s'est avérée active en ROP du *rac*-Lactide dans le dichlorométhane à 25 °C pour donner lieu en 3h à une conversion quasi-complète (92%) de 100 équiv. de monomère (Entrée 1, Tableau 1) de manière contrôlée ( $M_{n, RMN} = 13\ 900$  g/mol,  $M_{n, SEC} = 12\ 700$  g/mol, et  $M_w/M_n = 1.3$ ).

Nous avons d'abord testé la ROP du lactide avec un mélange équimolaire de Zn<sup>+</sup> et PMP, en présence de *néo*-pentanol (en excès par rapport au système zinc/amine). Nous avons pu observer une influence nette du solvant sur l'activité du système et sur le contrôle de la polymérisation. Dans le toluène, la polymérisation se fait à température élevée, 50 °C, à cause de l'insolubilité du lactide (à une concentration de 0.5 mol/L) dans celui-ci à température ambiante. La cinétique de polymérisation est similaire à

celle observée dans le dichlorométhane, une conversion totale de 100 équiv. de lactide (98 %) est observée après 3h de réaction (Entrée 4, Tableau 1). Les caractérisations du PLA isolé par RMN  $^1\text{H}$  et par SEC indiquent un bon contrôle de la polymérisation avec un  $M_{n, \text{RMN}} = 14\,500$  g/mol,  $M_{n, \text{SEC}} = 11\,700$  g/mol, et  $M_w/M_n = 1.3$ .

En revanche, lorsqu'un solvant coordinant comme le THF est utilisé, le système catalytique est beaucoup moins actif. Dans ce cas, une conversion de 94 % de 100 équivalents de lactide est obtenue seulement après 24h à 50 °C. De plus une perte du contrôle de la polymérisation est observée, les masses molaires expérimentales obtenues ( $M_{n, \text{SEC}} = 8\,700$ ) sont plus faibles que celles calculées ( $M_{n, \text{théo}} = 13\,600$  g/mol) et présentent une distribution de masses molaires plus large ( $M_w/M_n = 1.7$ ). Cette influence du solvant est probablement due à la coordination compétitive du THF au centre métallique cationique, inhibant ainsi l'activation électrophile du monomère.

L'analyse RMN des PLA isolés nous a aussi permis de confirmer la présence du groupement *néo*-pentyle en bout de chaîne du polymère, en accord avec une incorporation totale de l'alcool (Figure 22). En effet, le signal correspondant au  $^t\text{Bu}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$  de l'alcool incorporé à la chaîne de PLA est observé à 3.8 ppm (deux doublets de doublets). D'autre part, nous remarquons une bonne adéquation entre les intégrations des signaux des extrémités de chaîne c, d et e (CH fin de chaîne,  $^t\text{Bu}-\underline{\text{CH}}_2-\text{O}-\text{C}=\text{O}$  et  $^t\text{Bu}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}-\text{C}=\text{O}$  respectivement). De plus, l'intégrale CH du groupement méthine en bout de chaîne qui est égale à 1H, confirme l'absence totale de réactions secondaires (amorçage à l'eau...).

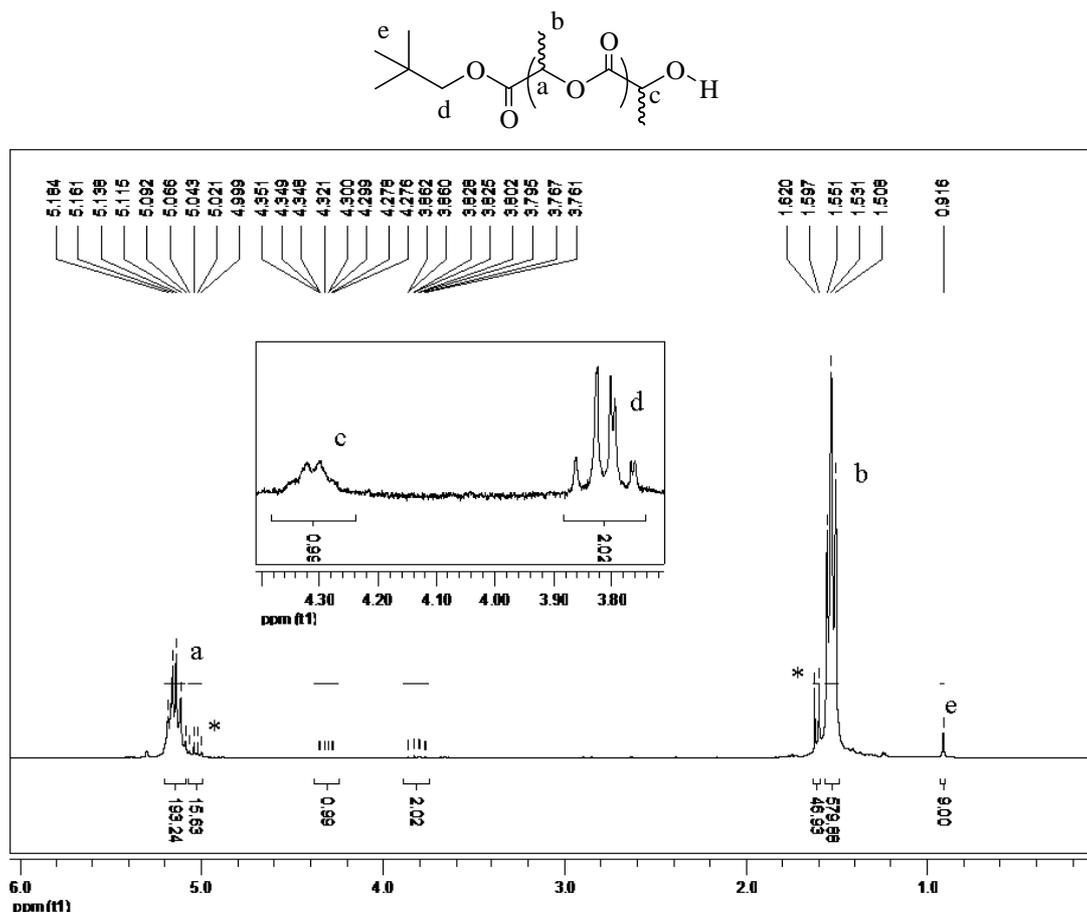


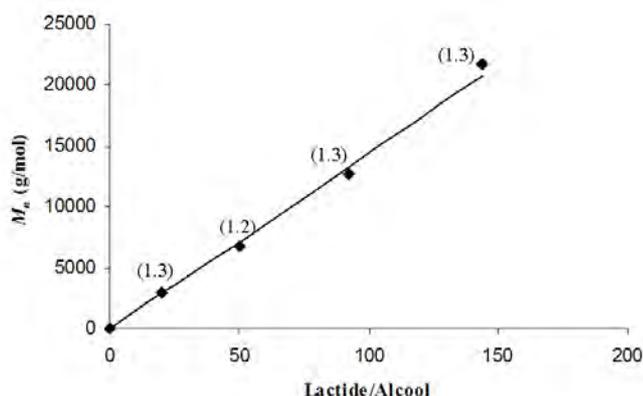
Figure 22. Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un polymère de DP = 96 amorcé au *néo*-pentanol (\*Lactide résiduel).

Le degré de polymérisation (DP) ainsi que la masse molaire du polymère ( $M_{n, \text{RMN}}$ ) peuvent être calculés également par RMN. Le rapport d'intégration des signaux du PLA et de ceux de l'alcool terminal multiplié par le taux de conversion (92%) nous donne le degré de polymérisation (DP = 96). La masse molaire du PLA peut être ensuite calculée par la formule suivante :  $M_{n, \text{RMN}} = \text{DP}_{\text{RMN}} \times M(\text{Lactide}) + M(\text{néo-Pentanol}) = (96 \times 144 + 88) = 13\,900 \text{ g/mol}$ .

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC) nous permet aussi de déterminer la masse molaire du polymère obtenu,  $M_{n, \text{SEC}} = 12\,700 \text{ g/mol}$ , et la distribution de masses molaires  $M_w/M_n = 1.3$ . Un bon accord entre les valeurs de  $M_n$  théorique (13 300 g/mol,

calculé pour un DP = 100), celle calculée par la RMN (13 900 g/mol) et celle déterminée par SEC (12 700 g/mol) est obtenu, démontrant un bon contrôle de la polymérisation.

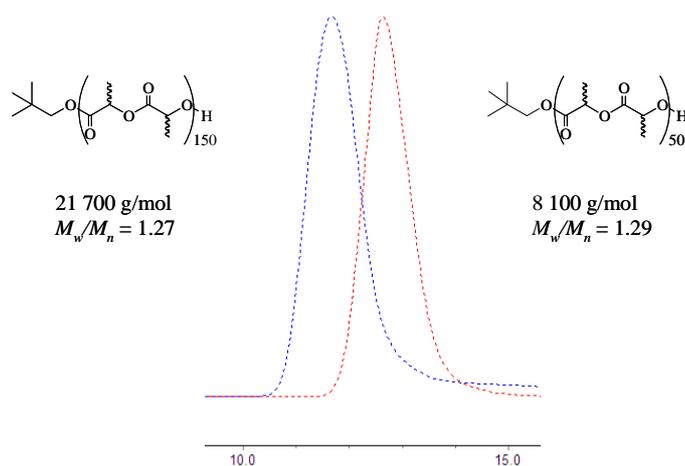
Le caractère contrôlé de la polymérisation a été étudié en faisant varier le ratio monomère/amorceur. Des polymérisations avec un ratio lactide/alcool compris entre 20 et 150 ont été effectuées (Entrées 1, 5, 6 et 7 dans le Tableau 1). Dans tous les cas, un bon accord entre les masses molaires (SEC, RMN et théorique) a été observé, avec des distributions de masses molaires variant entre 1,2 et 1,3. De plus, une variation linéaire entre les masses molaires des PLA et le ratio monomère/amorceur a pu être observée confirmant le contrôle de la polymérisation (Figure 23).



**Figure 23. Corrélation linéaire entre le  $M_{n, SEC}$  (plots) ou  $M_{n, théo}$  (line) et le ratio monomère/amorceur initial.**

Le caractère vivant de la polymérisation a ensuite été démontré par une expérience d'addition séquentielle de monomère. Nous avons synthétisé un PLA de masse molaire 8 100 g/mol ( $M_w/M_n = 1.29$ ) par polymérisation de 50 équivalents de *rac*-Lactide dans les conditions standard de réaction ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L,  $CH_2Cl_2$ , 25 °C, ratio 50/1/0.5/0.5). Une fois la polymérisation terminée (3h, 98% conversion), 100 équivalents de lactide ont directement été ajoutés dans le schlenk de réaction. Après 3h

de réaction, un PLA de 21 700 g/mol a été obtenu, avec une distribution de masses molaires  $M_w/M_n = 1.27$ . L'augmentation de masse observée en SEC, conjuguée à un profil monomodal avant et après le deuxième ajout, confirme le caractère vivant de la polymérisation (Figure 24).



**Figure 24. Profil SEC d'un PLA obtenu par deux additions successives de monomère.**

De hautes masses molaires de plus de 30 000 g/mol peuvent être obtenues par plusieurs additions successives de monomère, jusqu'à 4 x 50 équivalents de lactide, cependant le contrôle de la polymérisation est moins bon, des distributions de masses molaires larges ( $M_w/M_n \sim 1,8$ ) sont obtenues.

Ainsi, ce système catalytique qui combine un complexe cationique de zinc et la PMP est actif pour la polymérisation du *rac*-lactide dans des conditions douces pour donner des PLA bien définis avec des masses allant jusqu'à 22 000 g/mol et des distributions de masses molaires assez étroites. Le caractère contrôlé et vivant de la polymérisation a ainsi pu être mis en évidence.

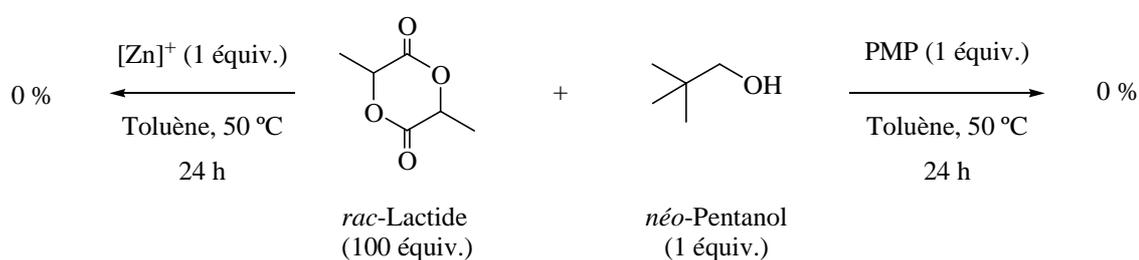
Ayant établi l'efficacité du système dual  $Zn^+$ /PMP pour la polymérisation du lactide, nous avons ensuite cherché à examiner de façon plus détaillée le mode d'action de ce

système catalytique ainsi que l'influence des conditions expérimentales sur la polymérisation.

### 3. Étude du mode d'action du système $Zn^+$ / PMP.

Nous avons cherché à démontrer l'importance de chaque partenaire du système  $Zn^+$ /PMP pour la polymérisation du *rac*-lactide. Pour cela, nous avons testé dans les mêmes conditions le complexe cationique seul (1 équivalent) en présence de *néo*-pentanol (1 équivalent) pour la polymérisation de 100 équivalents de lactide. En l'absence d'amine aucune polymérisation n'a été observée après 24 heures de réaction.

Le même résultat est obtenu lorsque nous utilisons l'amine et le *néo*-pentanol sans le complexe cationique de zinc (Schéma 26).

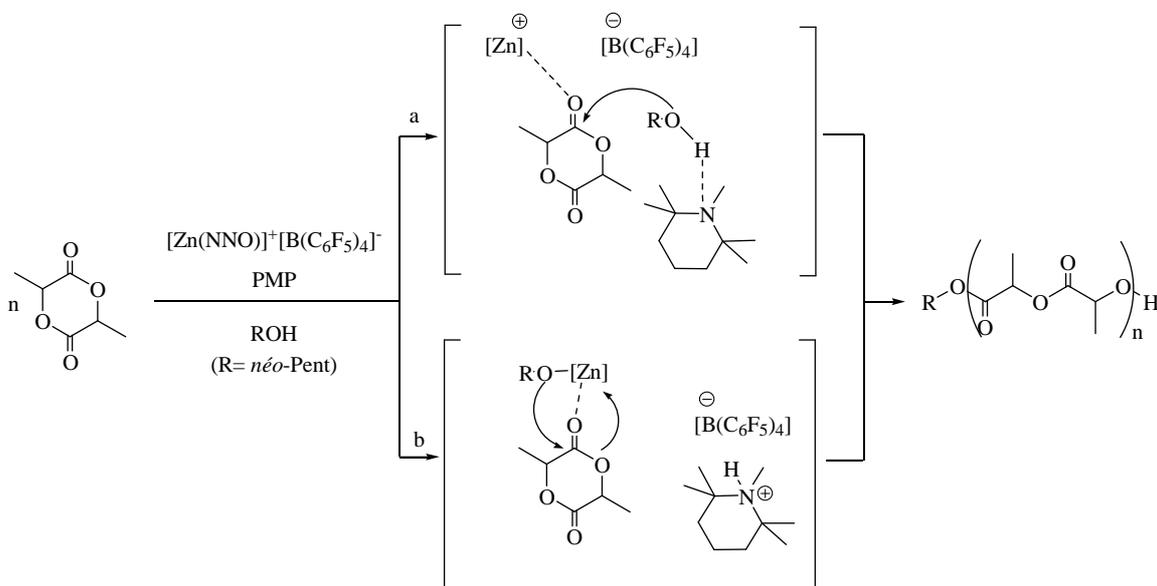


**Schéma 26. Réactions réalisées avec un seul composant du système dual (amine ou complexe cationique).**

Ces résultats montrent que les deux partenaires, organique et métallique, sont essentiels pour avoir une polymérisation efficace du lactide.

Nous avons ensuite cherché à en savoir plus sur le mécanisme de la polymérisation et sur la nature de l'espèce active. À ce stade, deux hypothèses mécanistiques peuvent être envisagées: (a) une activation duale bifonctionnelle, électrophile du  $Zn^+$  sur le lactide et basique de la PMP sur l'amorceur ou (b) la formation *in situ* d'un alcoolate de zinc *via*

déprotonation de l'alcool par la base. Cette dernière possibilité impliquerait que la polymérisation a lieu par un mécanisme classique de coordination-insertion (Schéma 27).



**Schéma 27. Hypothèse mécanistique avec le mode d'action du système catalytique : activation duale (voie a) vs formation d'un alcoolate de zinc *in situ* (voie b).**

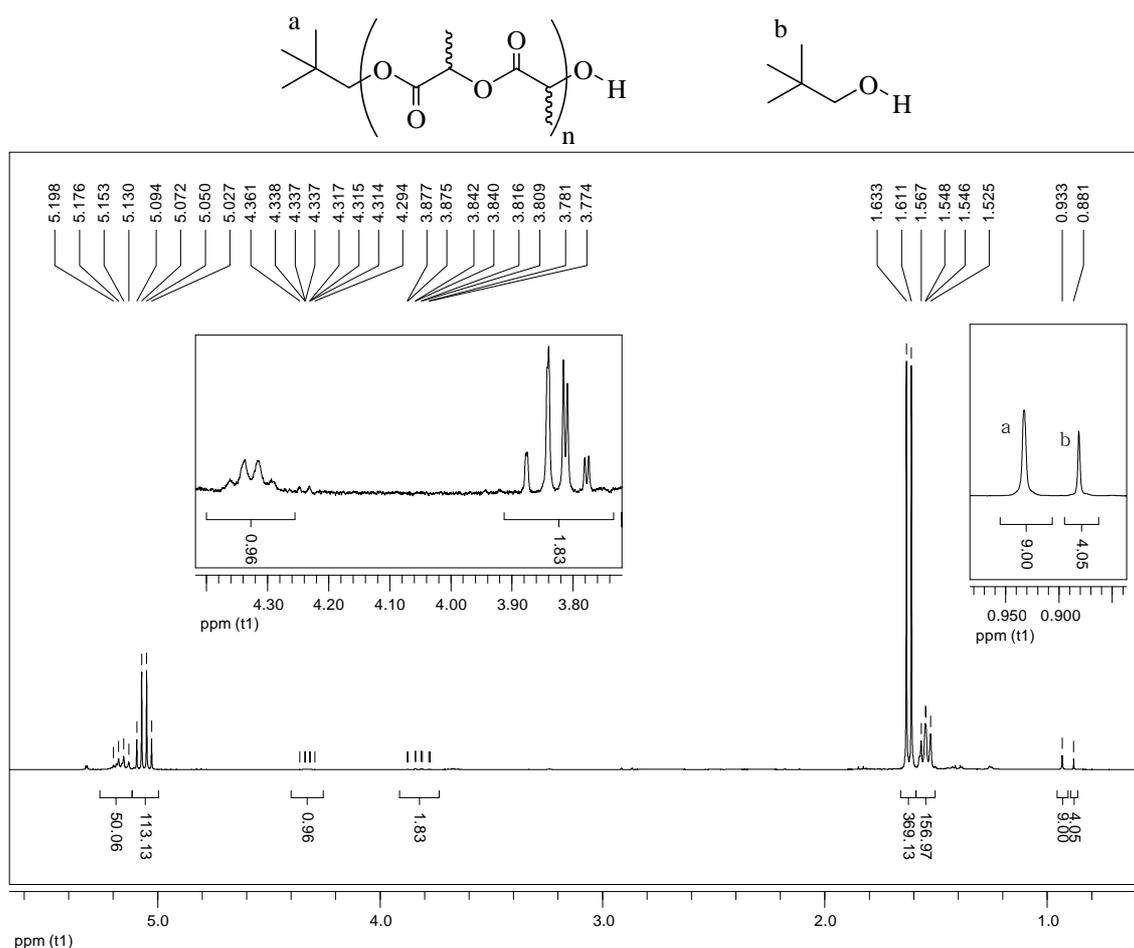
Ainsi, pour clarifier un peu plus le mécanisme de réaction, nous avons réalisé des tests en tube RMN avec un mélange stœchiométrique du complexe cationique, de l'alcool amorceur et de l'amine dans le  $CD_2Cl_2$  dans les conditions de polymérisation. Aucun signe de réaction n'a été observé. Les signaux correspondants au complexe restent inchangés, les signaux de l'alcool restent intacts et nous n'observons aucun signal indiquant la formation d'ammonium (*cf.* partie expérimentale). De plus, les signaux observés par RMN  $^1H$  pour le complexe cationique dans le mélange stœchiométrique ne présentent pas les mêmes déplacements chimiques que ceux du complexe alcoolate de zinc analogue décrit par Tolman *et al.* Par exemple, le signal correspondant au groupement  $-N(CH_3)_2-$  apparaît à 1.4 ppm dans notre cas, alors que

dans le complexe de Tolman il apparaît à 2.32 ppm.<sup>80</sup> L'ajout d'un excès d'alcool au mélange stœchiométrique après 48h ne donne lieu à aucun changement dans le spectre RMN <sup>1</sup>H. Par conséquent, la formation de l'alcoolate de zinc, si elle a lieu pendant la polymérisation est pour le moins très mineure.

Des expériences de suivi de polymérisation ont été également faites pour avoir plus d'informations sur le mécanisme de la réaction. Ainsi, la polymérisation de 50 équivalents de *rac*-lactide a été effectuée directement dans un tube RMN dans le CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avec 0.5 équivalent du complexe cationique, 0.5 équivalent de PMP et un équivalent de *néo*-pentanol. La réaction a été suivie par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. De façon surprenante, nous avons pu observer une incorporation lente de l'amorceur à la chaîne de polymère. Ainsi, après 40 minutes de réaction, nous observons 31% de lactide qui a été converti en PLA, et 67% d'alcool qui a été incorporé à la chaîne de polymère. Il reste, par conséquent, 33% d'alcool libre, qui n'a pas réagi sur le monomère. Le spectre RMN <sup>1</sup>H de ce prélèvement est représenté dans la Figure 25.

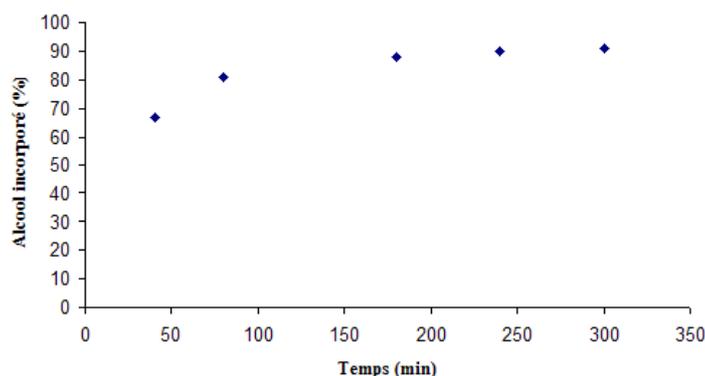
---

<sup>80</sup> C. K. Williams, L. E. Breyfogle, S. K. Choi, W. Nam, V. G. Young, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11350-11359.



**Figure 25. Suivi de polymérisation en tube RMN : ratio 50/1/0.5/0.5 dans le  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 40 minutes de réaction.**

Le signal qui apparaît à 0.93 ppm (singulet) correspond au  $^t\text{Bu}$  de l'alcool *néo*-pentyle qui a été incorporé à la chaîne de PLA. Un peu plus blindé, à 0.88 ppm, nous pouvons observer le signal du  $^t\text{Bu}$  de l'alcool libre. Nous avons suivi la polymérisation, en faisant des contrôles RMN toutes les 30 minutes au début, puis toutes les heures. Nous avons pu observer *in situ* l'incorporation de l'amorceur à la chaîne de polymère tout au long de la polymérisation, observant une augmentation progressive du signal a par rapport au signal b (Figure 25). L'incorporation de l'alcool à la chaîne de polymère se fait rapidement au début et plus lentement en fin de polymérisation (Figure 26).



**Figure 26. Incorporation de l'alcool amorceur à la chaîne de polymère.**

Cette incorporation lente de l'alcool à la chaîne de polymère impliquerait une étape d'initiation lente et pourrait ainsi expliquer les valeurs un peu élevées de distribution de masses molaires ( $M_w/M_n > 1.2$ ). Ce résultat indique aussi clairement que la polymérisation ne procède pas de façon classique par coordination-insertion.

Nous avons cherché à savoir si en fin de polymérisation des réactions secondaires pouvaient avoir lieu. Le suivi de polymérisation sur des temps de réaction prolongés (48 h) a montré qu'une fois la polymérisation terminée, le système catalytique n'induisait pas de réactions secondaires.

Ainsi, tous ces éléments indiquent que les deux composés, le complexe cationique et la base organique, agissent de façon coopérative pour polymériser le lactide et que le mécanisme de ROP diffère du mécanisme classique de coordination-insertion. Dans le but de confirmer l'activation basique de l'alcool par l'amine, nous avons ensuite cherché à analyser l'influence de l'amine sur la polymérisation.

#### 4. Influence du partenaire organique : variation de la base.

Nous avons cherché à savoir si des variations en termes d'activité ou de contrôle pouvaient être observées en fonction de la basicité de l'amine. Pour ce faire, nous avons testé plusieurs amines présentant des  $pK_a$  allant de 5 à 18 (Tableau 2).

**Tableau 2. Influence de l'amine sur la ROP du lactide (ratio 100/1/0.5/0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 °C, [LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L).**

Entrée	Amine	$pK_a$	t	Conv. <sup>a</sup>	$M_{n,théo}$ <sup>b</sup>	$M_{n,RMN}$ <sup>c</sup>	$M_{n,SEC}$ <sup>d</sup>	$M_w/M_n$ <sup>d</sup>
			(h)	(%)	(g.mol <sup>-1</sup> )	(g.mol <sup>-1</sup> )	(g.mol <sup>-1</sup> )	
1	Spartéine*	17.5	1	97	10 600	10 300	8 000	1.5
2	PMP	11.2	3	92	13 300	13 900	12 700	1.3
3	TEA	10.7	8	90	12 900	13 900	13 100	1.3
4	Collidine	7.5	168	56	8 200	8 000	nd	nd
5	PhNMe <sub>2</sub>	5.1	144	3	-	-	-	-
6	DMAP	9.5	76	0	-	-	-	-

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à 25 °C, ratio 100/1/0.5/0.5. \*Ratio 75/1/0.5/0.5. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,théo} = M(LA) \times ([LA]_0/[ROH]) \times conv. + M(ROH)$ , avec  $M(LA) = 144$  g/mol et  $M(ROH) = 88$  g/mol. <sup>c</sup> $M_{n,RMN}$  obtenu par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>d</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, dans le THF.

Nous avons ainsi pu observer une influence du  $pK_a$  des amines sur l'activité du système en ROP du lactide. En effet, alors qu'avec la PMP, la polymérisation se fait en 3h (Entrée 2, Tableau 2), avec la triéthyleamine (TEA), qui présente un  $pK_a$  un peu plus faible, la polymérisation est plus lente. 8 heures sont nécessaires pour observer une conversion de 90 % (Entrée 3, Tableau 2). Dans ce cas, vu l'encombrement stérique moins important de la TEA, la coordination compétitive de l'amine sur le centre métallique pourrait être envisagée pour expliquer cette baisse d'activité.

Avec la collidine (2, 4, 6-triméthylpyridine), qui présente un  $pK_a$  bien plus faible ( $pK_a = 7.5$ ), l'activité du système catalytique diminue considérablement. 56 % de conversion observée après 7 jours (Entrée 4, Tableau 2). La collidine est aussi une amine coordinante, la possibilité du quenchage du catalyseur est par conséquent envisageable.

Avec la *N,N*-diméthylaniline ( $pK_a = 5.1$ ), aucune polymérisation n'est observée après 6 jours de réaction (Entrée 5, Tableau 2).

En revanche, lorsqu'une amine très basique est utilisée, comme la spartéine ( $pK_a = 17.5$ ), l'activité du système augmente énormément, et une conversion totale (97%) du lactide est observée en 1h (Entrée 1, Tableau 2). Par contre, le contrôle de la polymérisation est moins bon, une masse molaire en SEC de 8 000 g/mol est obtenue, assez éloignée de la masse molaire théorique ( $M_{n, \text{théo}} = 14\ 000$  g/mol), avec une distribution de masses molaires plus large,  $M_w/M_n = 1.5$ .

Ainsi, ces résultats semblent être en accord avec le mécanisme de réaction proposé dans lequel une activation basique de l'amine sur l'alcool amorceur/propageant par liaison hydrogène a lieu. Plus l'amine est basique, et plus la polymérisation est rapide. Lorsqu'une amine très coordinante est utilisée, la réaction est bloquée, probablement en raison de la coordination de la base au centre métallique.

Lorsque la *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP) est utilisée (caractère nucléophile très fort), aucune polymérisation n'est observée, même si le  $pK_a$  est assez élevé (9.5). Ceci est probablement dû à la forte coordination de l'amine sur le complexe cationique, générant une paire de Lewis inactive en ROP (Entrée 6, Tableau 2).

### III. Étude détaillée du système dual.

#### 1. Influence de la quantité d'alcool sur la masse molaire des PLA.

Un point fort de ce système réside dans la possibilité d'utiliser des quantités sous-stœchiométriques de  $Zn^+$ /PMP par rapport à l'alcool, permettant ainsi l'accès à des PLA de différentes masses en jouant sur la quantité d'alcool. Des tests de ROP avec différentes proportions d'alcool ont été réalisés (Tableau 3).

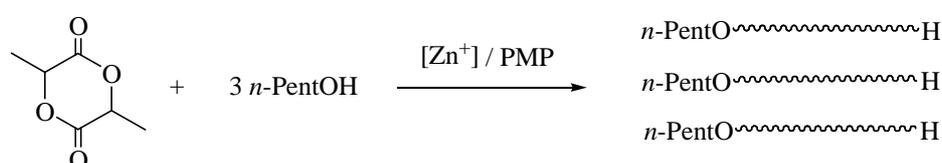
**Tableau 3. Influence de la quantité d'amorceur sur la ROP du lactide.**

Entrée	$[LA]_0$ : $[ROH^a]_0$ : $[Zn^+]_0$ : $[PMP]_0$	t (h)	Conv. <sup>b</sup> (%)	$M_{n,theo}^c$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,RMN}^d$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,SEC}^e$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^e$
1	100:1:0.5:0.5	3	92	13 300	13 900	12 700	1.3
2	100:2:0.5:0.5	5	87	6 500	6 100	5 700	1.2
3	100:4:0.5:0.5	5	95	3 700	4 400	4 300	1.3
4	100:6:0.5:0.5	5.5	90	2 500	3 100	3 000	1.3

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L). <sup>a</sup>ROH = *néo*-pentanol. <sup>b</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> $M_{n,theo} = M(LA) \times ([LA]_0/[ROH]) \times conv. + M(ROH)$ , avec  $M(LA) = 144$  g/mol et  $M(ROH) = 88$  g/mol. <sup>d</sup> $M_{n,RMN}$  obtenu par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, dans le THF.

Les polymérisations faites en excès d'amorceur sont bien contrôlées et les PLA obtenus montrent un bon accord entre les valeurs de masses molaires expérimentales et les valeurs théoriques (par rapport au ratio monomère/amorceur). Ainsi, un ratio  $[LA]_0/[^n\text{PentOH}]_0$  égal à 100 (entrée 1, Tableau 3), donne lieu à un polymère de masse molaire 12 700 g/mol, tandis que la diminution du ratio à 100/2 (entrée 2, Tableau 3), 100/4 (entrée 3, Tableau 3) et 100/6 (entrée 4, Tableau 3), génère respectivement des PLA de 5 700 g/mol, 4 300 g/mol et 3 000 g/mol avec des distributions de masses

molaires étroites ( $M_w/M_n = 1.2- 1.3$ ). L'efficacité du système en termes d'activité et de contrôle de la polymérisation en présence d'un excès d'alcool permet de préparer des PLA de masses molaires définies dans des conditions catalytiques avec une charge faible en métal. En effet, l'augmentation de la quantité d'alcool par rapport au système catalytique zinc/amine permet la croissance simultanée de plusieurs chaînes de polymère par centre métallique sans affecter le contrôle de la polymérisation ou la cinétique (Schéma 28).



**Schéma 28. Croissance simultanée de plusieurs chaînes de polymère par centre métallique grâce au système dual.**

Dans le cas des complexes métal-alcoolate, le groupement amorceur est lié au centre métallique de façon covalente et une seule chaîne croît par centre métallique. La polymérisation de plusieurs chaînes de polymère par centre métallique est possible si l'alcool peut jouer le rôle d'agent de transfert de chaîne réversible. Dans ce cas, il y a un échange rapide entre l'espèce active métal-alcoolate et les espèces latentes d'alcool, et cet échange doit être plus rapide que l'étape de propagation de la polymérisation pour conserver un bon contrôle (Schéma 29).



**Schéma 29. Croissance simultanée de plusieurs chaînes de polymère par centre métallique grâce à un agent de transfert.**

## 2. Influence de la nature de l'amorceur.

Nous avons aussi testé d'autres alcools comme amorceurs pour voir si cela pouvait avoir un effet sur la vitesse d'incorporation de l'alcool, sur le contrôle ou sur l'activité de la polymérisation (Tableau 4).

**Tableau 4. Variation de l'amorceur pour la ROP du lactide.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> : [ROH] <sub>0</sub>	ROH	t (h)	Conv. <sup>b</sup> (%)	$M_{n,théo}^c$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,RMN}^d$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,SEC}^e$ (kg.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^c$
1	100 :1	<sup>n</sup> PentOH	3	92	13,3	13,9	12,7	1.3
2	75 :1	BnOH	3.5	95	10,4	10,6	9,0	1.2
3	80 :1	LE <sup>a</sup>	6	92	11,0	10,9	11,9	1.2

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L) avec 0.5 équivalents de Zn<sup>+</sup> et de PMP par rapport à l'alcool. <sup>a</sup>LE = lactate d'éthyle. <sup>b</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> $M_{n,théo} = M(LA) \times ([LA]_0/[ROH]) \times conv. + M(ROH)$ , avec M(LA) = 144 g/mol, M(<sup>n</sup>PentOH) = 88 g/mol, M(BnOH) = 108 g/mol et M(LE) = 118 g/mol. <sup>d</sup> $M_{n,RMN}$  obtenu par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, dans le THF.

Quand le *néo*-pentanol est utilisé comme amorceur (Entrée 1, Tableau 4), 100 équivalents de lactide sont polymérisés (92% conversion) en 3h avec un bon contrôle des valeurs de masse molaire et de la distribution de masses molaires.

L'utilisation d'alcool benzylique à la place du *néo*-pentanol (Entrée 2, Tableau 4) ne change pas trop les résultats, une faible diminution de la cinétique de réaction est observée, et 75 équivalents de lactide sont convertis en 3.5h (95% conversion), tout en gardant un bon contrôle de la polymérisation ( $M_{n,RMN} = 10\ 600$  g/mol,  $M_{n,théo} = 10\ 400$  g/mol,  $M_{n,SEC} = 9\ 000$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.2$ ). En revanche, avec cet alcool, nous avons observé une vitesse d'incorporation plus rapide.

Une incorporation rapide de l'alcool est observée quand le lactate d'éthyle est employé comme amorceur (Entrée 3, Tableau 4). Par contre, la cinétique de la réaction

diminue, 80 équivalents de lactide sont polymérisés en 6h (92% conversion) mais en gardant un bon contrôle de la polymérisation ( $M_{n, \text{RMN}} = 10\,900 \text{ g/mol}$ ,  $M_{n, \text{théo}} = 11\,000 \text{ g/mol}$ ,  $M_{n, \text{SEC}} = 11\,900 \text{ g/mol}$ ,  $M_w/M_n = 1.2$ ). Même si le lactate d'éthyle est un alcool secondaire (et par conséquent plus empêché stériquement que l'alcool *néo*-pentyle), il est aussi plus activé par la présence d'un groupement ester en position  $\beta$  (en plus de l'activation basique par l'amine, présente dans les deux cas), d'où la plus rapide incorporation à la chaîne de polymère. L'étape d'amorçage est donc plus rapide dans le cas du lactate d'éthyle.

### 3. Influence du catalyseur : variation du centre métallique.

Nous avons aussi voulu élargir la portée du système vers d'autres complexes de zinc. Ainsi nous avons testé deux composés de zinc commerciaux et moins sophistiqués que le complexe cationique utilisé, le  $\text{ZnCl}_2$  et le  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ . La solubilité de ces composés dans les solvants de réaction a posé des problèmes pour évaluer leur activité catalytique.

Dans le cas du  $\text{ZnCl}_2$ , nous avons réalisé un test avec un ratio 20/1/1/1 dans les conditions standard ( $[\text{LA}]_0 = 0.5\text{M}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ ). La solubilité du catalyseur dans ce solvant étant faible, la cinétique de la réaction est très lente (48h, 95% conversion). De plus, un faible contrôle de la polymérisation est observé. En effet, la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  a révélé un mauvais accord entre les intégrales des extrémités de chaîne, la valeur de l'intégrale du groupement terminal CH étant égale à deux protons. De plus, la SEC a montré une distribution de masses molaires bimodale.

Le  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ , étant totalement insoluble dans le dichlorométhane, nous avons réalisé la polymérisation dans le THF, à  $65^\circ\text{C}$ . Nous avons ciblé un degré de polymérisation de 50, avec un ratio 100/2/1/1. Après 4h de réaction, nous avons observé 91% de

conversion. La réaction est bien contrôlée, un bon accord entre les masses molaires expérimentale et théorique est obtenu, à savoir,  $M_{n, \text{RMN}} = 7\,500 \text{ g/mol}$ ,  $M_{n, \text{théo}} = 7\,500 \text{ g/mol}$ ,  $M_{n, \text{SEC}} = 6\,500 \text{ g/mol}$ , avec une distribution de masses molaires étroite,  $M_w/M_n = 1.2$ . Nous avons ensuite cherché à savoir si le même mécanisme dual avait lieu dans ce cas. Pour ce faire, nous avons fait un mélange équimolaire du complexe de zinc et de l'alcool *néo*-pentyle dans un tube RMN dans le toluène deutéré. Nous avons suivi la réaction par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{19}\text{F}$ , observant la formation d'un précipité blanc dans le tube. Le spectre RMN  $^{19}\text{F}$  du mélange est illustré dans la Figure 27.

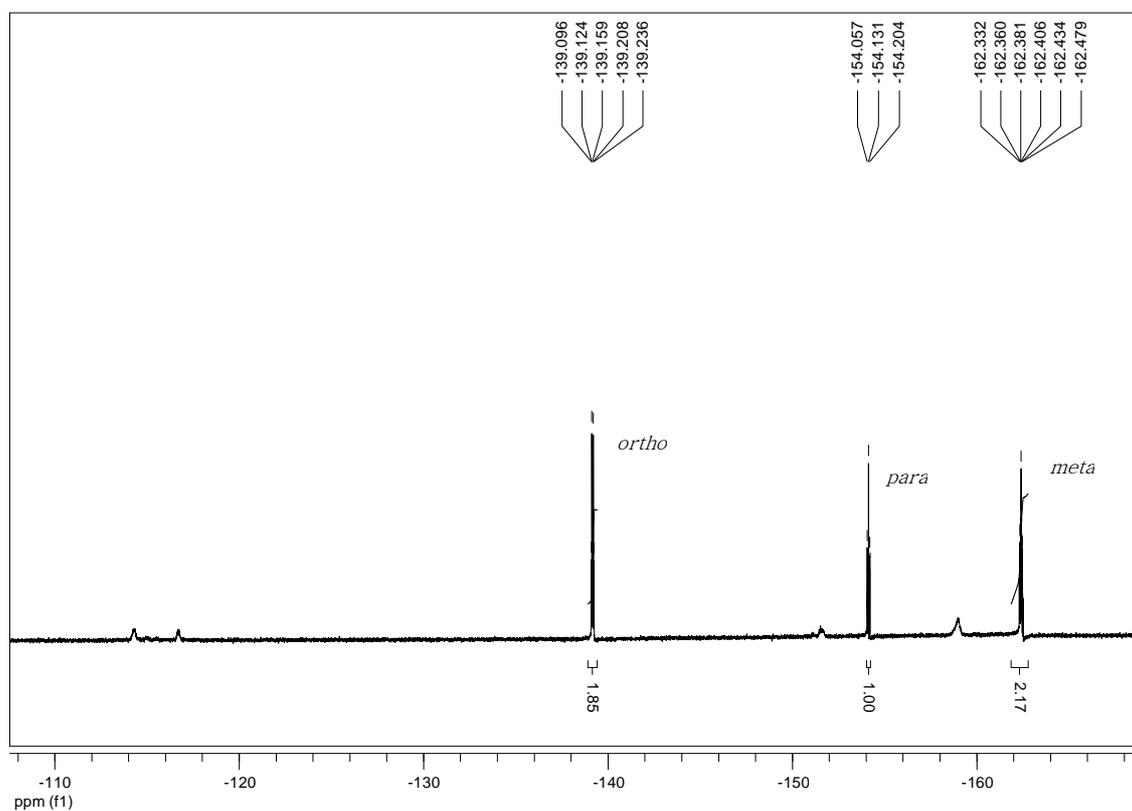


Figure 27. Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  d'un mélange  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2 / n\text{PentOH}$  équimolaire.

Les fluors en position *ortho*-, *para*- et *meta*- sont observés à  $-139 \text{ ppm}$ ,  $-154 \text{ ppm}$  et  $-162 \text{ ppm}$  respectivement. Les signaux du F *ortho*- sont fortement blindés par rapport à ceux du produit de départ ( $-118 \text{ ppm}$ ,  $-153 \text{ ppm}$  et  $-161 \text{ ppm}$ , Figure 28).

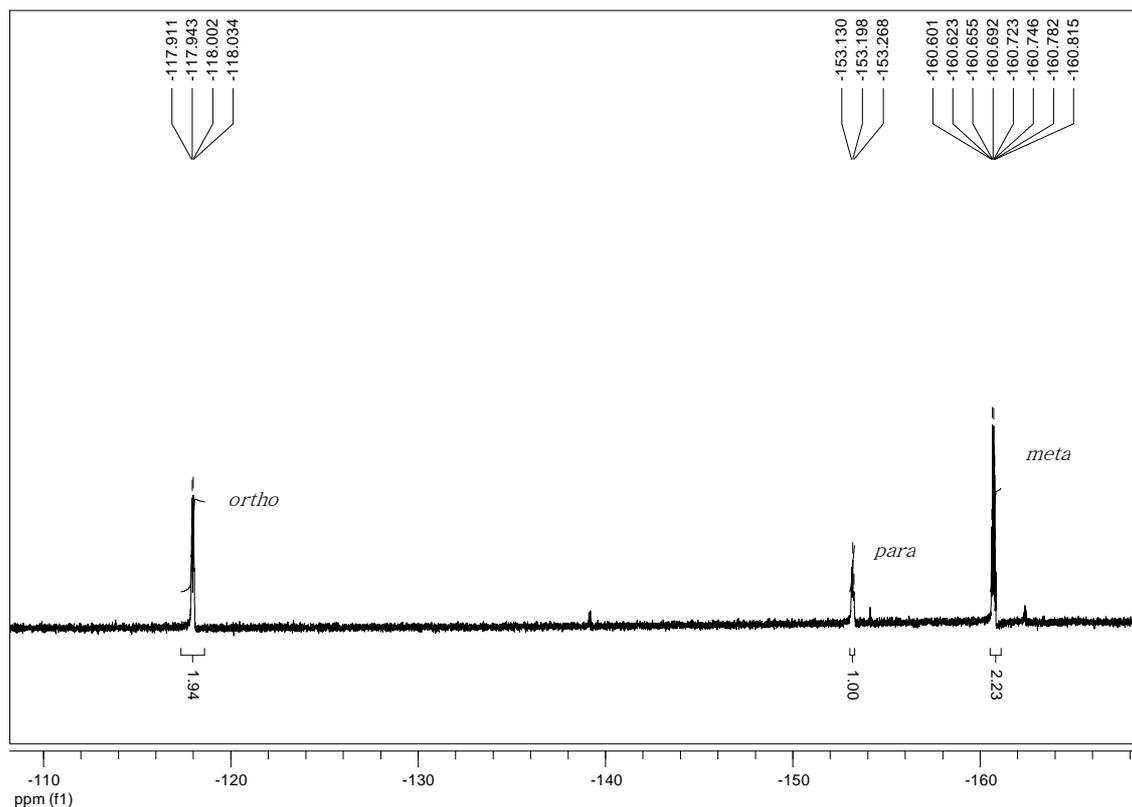


Figure 28. Spectre RMN  $^{19}\text{F}$  du complexe  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ .

De plus, en RMN  $^1\text{H}$ , nous observons un signal à 5.90 ppm (multiplet, cf. partie expérimentale).

Le produit formé correspond au pentafluorobenzène,  $\text{C}_6\text{F}_5\text{H}$ , généré à partir de la réaction entre  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  et *néo*-pentanol *in situ* par protonolyse des liaisons Zn-aryle pour former un alcoolate de zinc. Le produit précipité dans le tube serait logiquement l'alcoolate de zinc ( $(\text{C}_6\text{F}_5)\text{Zn}-\text{O}^n\text{Pent}$ ), qui ne serait pas soluble dans le tube RMN (Schéma 30).

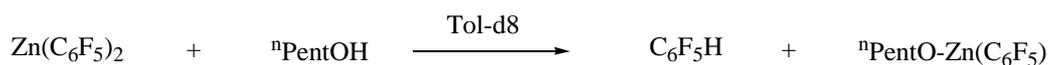


Schéma 30. Réaction équimolaire entre  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  et  ${}^n\text{PentOH}$ .

Par conséquent, dans ce cas, à la différence de la polymérisation catalysée par le complexe cationique, l'activation duale ne semble pas possible, et un mécanisme de coordination-insertion classique peut être postulé, *via* la formation *in situ* d'un alcoolate de zinc.

#### 4. Influence de la variation du ratio $[Zn^+]/[PMP]$ sur l'activité.

Comme nous l'avons déjà montré, la polymérisation du lactide a lieu en présence de quantités sous-stœchiométriques du système dual  $Zn^+/PMP$  par rapport à l'alcool (1/0.5/0.5 ou 1/0.2/0.2) mais toujours en proportion stœchiométrique entre eux. Par conséquent, nous nous sommes intéressés à la variation du ratio zinc/amine, et aux possibles changements de réactivité que cela pourrait impliquer. Des résultats représentatifs sont illustrés dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Variation du ratio complexe/amine en ROP du lactide.**

Entrée	$[LA]_0:[ROH^a]_0$ $[Zn^+]_0:[PMP]_0$	t (h)	Conv. <sup>b</sup> (%)	$M_{n,theo}^c$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,RMN}^d$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_{n,SEC}^e$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^e$
1	50:1:0.2:0.2	3	96	7 000	7 300	7 100	1.2
2	70:1:0.2:0.5	2.1	98	10 000	10 200	10 300	1.2
3	50:1:0.5:0.2	24	97	7 000	7 000	8 000	1.3
4	50:1:0.5:0.5	2.5	97	7 000	6 400	6 800	1.2
5	50:1:0.5:1	2.5	95	6 900	7 300	3 500	1.6

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L). <sup>a</sup>ROH = *néo*-pentanol. <sup>b</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>c</sup> $M_{n,theo} = M(LA) \times ([LA]_0/[ROH]) \times conv. + M(ROH)$ , avec  $M(LA) = 144$  g/mol et  $M(ROH) = 88$  g/mol. <sup>d</sup> $M_{n,RMN}$  obtenu par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>e</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, dans le THF.

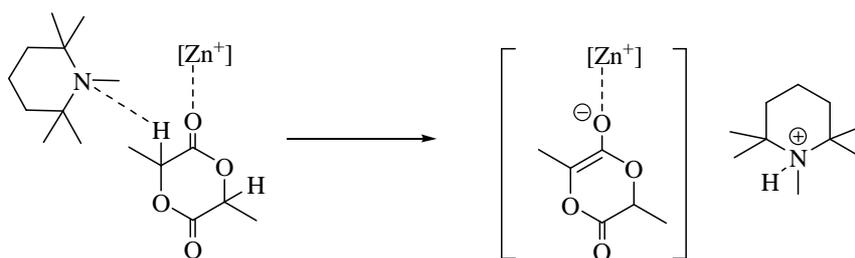
L'augmentation du ratio amine/zinc de 1 (Entrée 1, Tableau 5) à 2.5 (Entrée 2, Tableau 5) toujours en gardant une quantité d'amine inférieure à celle de l'alcool,

permet une polymérisation plus rapide, tout en gardant un très bon contrôle (bon accord entre les valeurs expérimentales et théoriques des masses molaires et une distribution de masses molaires étroites). En effet, 50 équivalents de lactide sont polymérisés en 3h avec un ratio PMP/Zn<sup>+</sup> égal à 1, tandis que 70 équivalents de lactide sont convertis en 2h par un ratio PMP/Zn<sup>+</sup> égal à 2.5. Cette réactivité est en accord avec une activation plus importante de l'alcool amorceur et propageant par l'amine par liaison hydrogène.

Au contraire, si la quantité d'amine est diminuée par rapport au complexe cationique (Entrée 3, Tableau 5), *i.e.*, ratio PMP/Zn<sup>+</sup> égal à 0.4, la polymérisation est beaucoup plus lente (24h). Malgré cette diminution de la cinétique de réaction, la polymérisation reste bien contrôlée ( $M_{n, \text{RMN}} = 7\ 000\ \text{g/mol}$ ,  $M_{n, \text{théo}} = 7\ 000\ \text{g/mol}$ ,  $M_{n, \text{SEC}} = 8\ 000\ \text{g/mol}$ ,  $M_w/M_n = 1.3$ ). L'augmentation de la charge catalytique implique une augmentation de la vitesse de polymérisation (Entrées 1 et 4, Tableau 5). La polymérisation de 50 équivalents de lactide se fait seulement en 2.5h avec un ratio PMP/Zn<sup>+</sup> égal à 1 (Entrée 4, Tableau 5) avec un très bon contrôle. Par contre, si la quantité d'amine est augmentée jusqu'au niveau stœchiométrique par rapport à l'alcool amorceur (ratio PMP/Zn<sup>+</sup> égal à 2), la vitesse de polymérisation reste inchangée et de plus, nous observons une perte de contrôle de la polymérisation (Entrée 5, Tableau 5). Ainsi, pour un ratio 50/1/0.5/1, la polymérisation se fait en 2.5h, mais le polymère obtenu ne présente pas un bon accord de masse entre l'expérience et la théorie :  $M_{n, \text{théo}} = 6\ 900\ \text{g/mol}$ ,  $M_{n, \text{SEC}} = 3\ 500\ \text{g/mol}$ . De plus, la distribution de masses molaires augmente considérablement,  $M_w/M_n = 1.6$ . Les mêmes observations sont faites quel que soit le solvant et la température employés (toluène, 80 °C). Des tests de polymérisation effectués avec des quantités stœchiométriques Zn<sup>+</sup>/PMP/ROH (1/1/1) ont donné les mêmes résultats, à savoir une vitesse de polymérisation similaire et une

masse molaire expérimentale (en SEC) beaucoup plus faible que la valeur prédite (deux fois plus faible dans la plupart des cas).

Ces résultats suggèrent la possibilité d'un mécanisme secondaire dans lequel l'amine jouerait un rôle autre que celui d'activation de l'alcool par liaison hydrogène, lorsque celle-ci est utilisée en quantité stœchiométrique par rapport à l'amorceur. Pour en savoir un peu plus sur cette réaction secondaire, nous avons réalisé un test en absence d'amorceur, avec un mélange équimolaire de lactide, complexe cationique et amine. La réaction a été faite directement dans un tube RMN dans le  $CD_2Cl_2$ . Dans ces conditions, nous observons la protonation immédiate de l'amine, se traduisant par l'apparition d'un proton de type ammonium vers 8 ppm, le déblindage du signal N-CH<sub>3</sub> de la PMP de 2.3 ppm à 2.8 ppm accompagné d'un changement de multiplicité (de singulet à doublet, couplage avec le H de l'ammonium <sup>+</sup>NH-CH<sub>3</sub>), et le déblindage des 4 méthyles de la PMP de 1.0 ppm à 1.2 ppm (*cf.* partie expérimentale). Ainsi, dans ces conditions l'amine pourrait déprotoner le lactide activé par le Zn<sup>+</sup> sur le CH en position α du carbonyle. Cette déprotonation conduirait donc à un intermédiaire de type zinc-énolate qui pourrait être actif en polymérisation (Schéma 31).



**Schéma 31. Activation bifonctionnelle du monomère par le zinc et la base.**

En effet, le spectre MALDI d'un PLA obtenu en excès d'amine (Entrée 5, Tableau 5) est illustré dans la Figure 29.

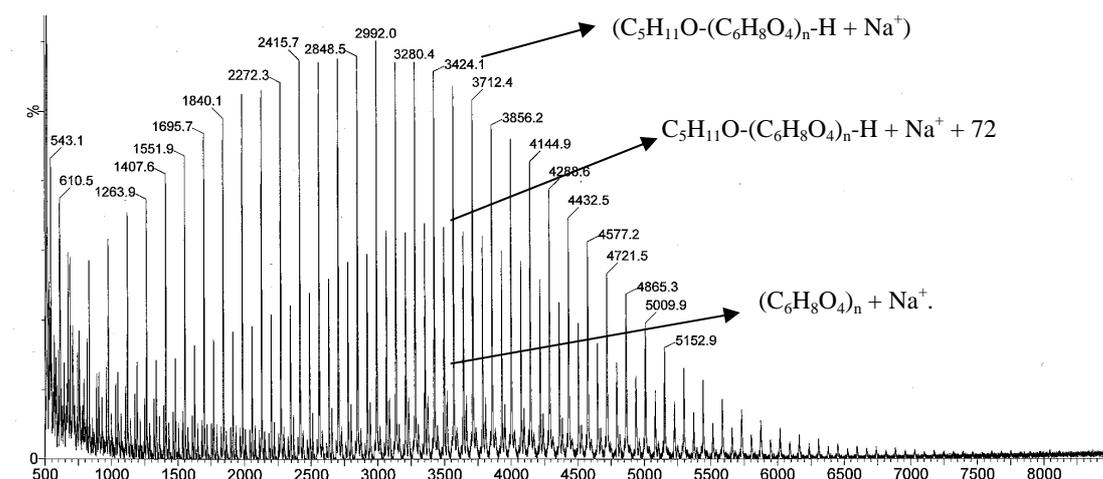


Figure 29. Spectre MALDI d'un PLA obtenu en excès d'amine.

Quatre populations peuvent être observées : une première population majoritaire correspondante au polymère désiré complexé par le cation sodium ( $C_5H_{11}O-(C_6H_8O_4)_n-H + Na^+$ ), une deuxième correspondante à de la transestérification,  $C_5H_{11}O-(C_6H_8O_4)_n-H + Na^+ + 72$  (cette population est observée en différente proportion selon les conditions de quenchage du catalyseur), et deux autres populations correspondantes à des PLA cycliques (absence de bouts de chaîne),  $(C_6H_8O_4)_n + Na^+$ .

La formation de ces polymères cycliques n'est observée que pour des réactions faites en excès d'amine et résulterait d'une réaction secondaire pour laquelle l'excès d'amine déprotonerait le lactide pour générer un complexe de zinc-énolate.

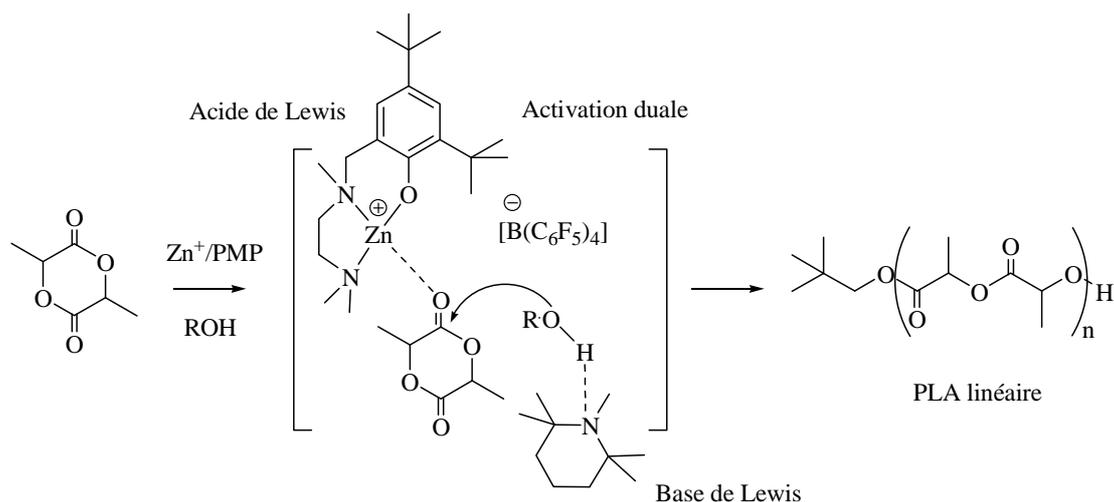
### 5. Études sur le stéréocontrôle de la polymérisation.

Le Lactide présente deux centres stéréogènes. Le *rac*-Lactide est un mélange du *R,R*- et du *S,S*-Lactide, et par conséquent il est susceptible d'être polymérisé de façon stéréocontrôlée en fonction de l'enchaînement des monomères. Un autre avantage du système dual  $Zn^+/PMP$  est la possibilité d'induire le stéréocontrôle sur la chaîne de polymère grâce à l'habillage du ligand autour du centre métallique. Le stéréocontrôle en

ROP du lactide peut être obtenu soit par contrôle de site (site control), grâce à un complexe chiral, soit par contrôle de bout de chaîne (chain-end control) grâce à l'encombrement stérique. Dans notre cas, nous pourrions penser à un contrôle de bout de chaîne grâce à l'encombrement stérique autour du zinc cationique. Malheureusement, tous les PLA obtenus se sont avérés atactiques (aucun contrôle sur la configuration des centres asymétriques, disposition statistique). Ce fait implique l'absence de contrôle de bout de chaîne. Par contre, la polymérisation du *L*-lactide donne des PLA isotactiques (*i.e.*, tous les centres stéréogènes de la chaîne du polymère ont la même configuration). Aucune épimérisation n'a été observée, indiquant que la présence d'une amine basique dans le milieu n'est pas problématique.

#### IV. Conclusions et perspectives.

Nous avons développé une nouvelle approche pour la polymérisation par ouverture de cycle d'esters cycliques (Schéma 32). La combinaison de l'approche organique et métallique a été illustrée pour la première fois dans la littérature.<sup>81</sup> Le système catalytique dual formé par un complexe de zinc cationique et par une amine tertiaire permet la polymérisation du lactide dans des conditions douces, de façon efficace et contrôlée.



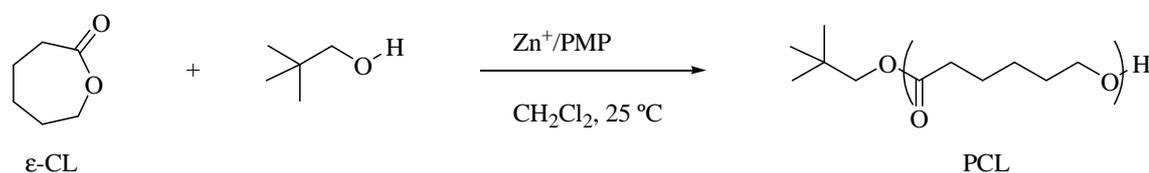
**Schéma 32. Nouvelle approche duale organique/métallique en ROP.**

Le mode d'activation bifonctionnel impliquant une activation électrophile du  $Zn^+$  sur le lactide et une activation basique de l'amine sur l'alcool a pu être démontré.

<sup>81</sup> E. Piedra-Aroni, P. Brignou, A. Amgoune, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier et D. Bourissou, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9828-9830.

Parmi les avantages de ce système, nous avons déjà pu mettre en évidence la possibilité de travailler en quantités catalytiques de métal et la modulation possible de l'activité en ROP en jouant sur la quantité ou sur la nature de l'amine.

La généralisation de cette approche a récemment été démontrée par l'équipe de Rennes,<sup>82</sup> avec la polymérisation du triméthylènegcarbonate (TMC). Plusieurs complexes de zinc et de magnésium ont été étudiés et les complexes de zinc se sont avérés plus actifs pour la ROP duale du lactide. Cette réactivité est opposée à celle trouvée dans la ROP par coordination-insertion, où les complexes de magnésium sont beaucoup plus actifs que ceux de zinc, en raison de la plus grande polarité de la liaison M-OR dans le cas du Mg. Ces résultats étayent encore un peu plus la mise en jeu d'un mécanisme dual. Nous avons aussi pu observer que ce système est aussi actif pour la ROP de l' $\epsilon$ -caprolactone ( $\epsilon$ -CL, Schéma 33).



**Schéma 33. ROP d' $\epsilon$ -CL avec le système dual  $Zn^+ / PMP$ .**

Nous avons effectué une réaction dans des conditions standard (ratio 50/1/0.5/0.5,  $CH_2Cl_2$ , 25 °C) et nous avons observé une cinétique très lente par rapport à celle du lactide. Après 75h de réaction, 97% d' $\epsilon$ -CL a été convertie en PCL. La masse molaire

---

<sup>82</sup> P. Brignou, S. M. Guillaume, T. Roisnel, D. Bourissou et J.-F. Carpentier, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9360-9370.

obtenue pour le PCL, 5 700 g/mol, est en bon accord avec la valeur théorique, 5 600 g/mol. Cette différence de cinétique entre le lactide et l' $\epsilon$ -caprolactone pourrait être expliquée par la différente basicité de Lewis des deux monomères. Ce fait suggérerait une activation électrophile plus prononcée que l'activation de l'alcool. Le même résultat a été décrit avec le système thiourée/amine tertiaire, très actif vis à vis du lactide, mais pas très actif vers l' $\epsilon$ -caprolactone.<sup>83</sup>

Cette nouvelle approche offre des perspectives importantes pour la ROP. En effet, la modularité du système permet un nombre important de combinaisons possibles, rendant envisageable le développement de nouvelles générations de catalyseurs plus performants.

Parmi les perspectives importantes, nous pouvons citer le développement de systèmes permettant la polymérisation stéréocontrôlée. En effet, en jouant sur la structure du complexe métallique cationique (nature des ligands, du métal...) en allant par exemple vers des complexes présentant des centres de chiralité, nous pouvons envisager la ROP stéréocontrôlée par contrôle de site. De plus, le fait d'avoir un système à deux composés offre de nombreuses possibilités pour associer deux systèmes chiraux et bénéficier d'effets match.

Enfin, l'observation d'un mécanisme secondaire en excès d'amine ou même en absence d'un amorceur protique nous est apparue comme une opportunité pour envisager des systèmes *duaux* permettant de préparer des polymères avec des architectures particulières. En effet, la formation de PLA cycliques nous a conduits à

---

<sup>83</sup> A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth et J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13798-13799.

nous poser la question suivante: est-il possible de contrôler la polymérisation pour former de façon sélective des PLA présentant une architecture cyclique?

Ces premiers résultats nous ont aussi montré que l'association d'un acide de Lewis et d'une base organique était une stratégie prometteuse en catalyse de ROP. Nous avons ensuite cherché à savoir si nous pouvions utiliser des Paires de Lewis simples pour la ROP. Autrement dit, si nous pouvions appliquer le concept de la chimie des FLP (Frustrated Lewis Pairs) à la catalyse de ROP ainsi, dans le chapitre qui suit nous avons pour objectif d'étudier des paires acide de Lewis/base (de Lewis ou de Brønsted) pour la ROP et de savoir si l'architecture pouvait être contrôlée vers les polymères cycliques.

## V. Partie expérimentale.

### Contribution des deux équipes (Rennes et Toulouse) :

Rennes (P. Brignou) : synthèse et caractérisation du complexe de zinc cationique.

Toulouse (E. Piedra) : études de polymérisation (lactide et  $\epsilon$ -caprolactone).

### Materials and methods

All manipulations were carried out using either standard Schlenk line or drybox techniques under an inert atmosphere of argon. Solvents were dried and degassed before use, toluene (>99.9%) and dichloromethane (>99.95%) issued from purification columns (MBraun MB SPS-800) were distilled over NaK alloy for toluene and over CaH<sub>2</sub> for dichloromethane. Deuterated solvents were dried over P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (CDCl<sub>3</sub>), a NaK alloy (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) or molecular sieves 4Å (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) and distilled under reduced pressure. D,L-Lactide and L-Lactide were purchased from Purac and purified prior to use by recrystallization from toluene followed by repeated (2x) vacuum sublimation. *neo*-pentanol, benzyl alcohol and ethyl lactate were purchased from Aldrich and dried over Na for 1h or over molecular sieves (4Å) for 24h, and distilled under reduced pressure before use. All amines were dried over CaH<sub>2</sub> and distilled under reduced pressure before use. ZnCl<sub>2</sub> and Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> were purchased from Aldrich and used as received. All solvents and reagents were stored in a drybox. Complex {ONN}ZnEt (**1**) was synthesized following the literature procedure.<sup>84</sup> [HNMe<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>[B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]<sup>-</sup> was obtained from Boulder Chemicals and used as received.

---

<sup>84</sup> C. K. Williams, L. E. Breyfogle, S. K. Choi, W. Nam, V. G. Young, M. A. Hillmyer et W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11350-11359.

### Instrumentation and characterization

**NMR analysis.**  $^1\text{H}$  (500 and 300 MHz),  $^{13}\text{C}$  (125 MHz),  $^{11}\text{B}$  (128 MHz),  $^{19}\text{F}$  (188 MHz) NMR spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  on Bruker Avance AM 500 and AM 300 spectrometers at 20 °C. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm and were referenced internally relative to tetramethylsilane ( $\delta$  0 ppm) using the residual  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  solvent resonances.

**Elemental analysis.** Elemental analyses were performed on a Carlo Erba 1108 Elemental Analyser instrument at the London Metropolitan University by Stephen Boyer and are the average of a minimum of two independent measurements.

**SEC analysis.** The number-average and weight-average molar masses ( $M_n$  and  $M_w$ , respectively) and molar mass distributions ( $M_w/M_n$ ) of the PLA samples were determined by size exclusion chromatography (SEC) at 35°C with a triple detection system, equipped with an Alliance Waters e2695, a multiangle light scattering detector (Wyatt Technology miniDAWN), a viscometer (Wyatt Technology Viscostar-II), and a refractive index detector (Waters 2414). THF (HPLC grade) was used as an eluent with a flow rate of 1 mL min<sup>-1</sup>. The SEC system was equipped with a Styragel (WAT054405) pre-column, and two Shodex (KF-802.5 and KF-804) columns. Calibrations were performed using polystyrene standards (400 – 100 000 g/mol). Samples were prepared by dissolving the product (10 – 20 mg) in 1 mL of THF, and toluene was used as a marker. The solutions were then filtered with a 0.45 $\mu\text{m}$  filter.

**Synthesis of  $[\{\text{NNO}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (2).** An equimolar amount of  $[\text{HNMe}_2\text{Ph}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (1.94 g, 2.40 mmol) and of the neutral precursor  $\{\text{ONN}\}\text{ZnEt}$  (1) (1.00 g, 2.40 mmol) was dissolved in dry THF (20 mL) at room temperature. The

resulting mixture was stirred for 1 h and then concentrated to *ca.* 10 mL. Dropwise addition of pentane (*ca.* 20 mL) allowed the precipitation of  $[\{\text{NNO}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) as a white powder, which was filtered, washed with benzene ( $3 \times 5$  mL) and dried under vacuum (2.50 g, 86%). Compound **2** is insoluble in benzene, poorly soluble in toluene and readily soluble in THF, in which it remains stable at room temperature for at least several days.  $^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ , 500 MHz, 25 °C) (see figure S1-S3 for labeling of H and C atoms):  $\delta$  7.37 (d,  $^4J_{\text{H-H}} = 2.7$  Hz, 1H, H<sup>3</sup> ArH), 7.01 (d,  $^4J_{\text{H-H}} = 2.4$  Hz, 1H, H<sup>4</sup> ArH), 4.41 (d,  $^2J_{\text{H-H}} = 12.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup> NCHHAr), 3.40 (t,  $^2J_{\text{H-H}} = 10.1$  Hz, 1H, H<sup>8</sup> NCH<sub>2</sub>CHHNMe<sub>2</sub>), 3.28 (d,  $^2J_{\text{H-H}} = 12.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup> NCHHAr), 3.14 (m, 1H, H<sup>7</sup> NCHHCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 2.94 (m, 2H, H<sup>7,8</sup> NCHHCHHNMe<sub>2</sub>), 2.81 (s, 6H, H<sup>9</sup> NCH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 3H, H<sup>6</sup> NCH<sub>3</sub>), 1.58 (s, 9H, H<sup>2</sup>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.40 (s, 9H, H<sup>1</sup>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (THF- $d_8$ , 125 MHz, 25 °C):  $\delta$  163.0 (C<sub>13</sub>), 149.0 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 242$  Hz, *o*-C, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 139.3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 257$  Hz, *p*-C, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 138.0 (C<sub>12</sub>), 137.3 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 222$  Hz, *m*-C, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), 137.2 (C<sub>11</sub>), 126.8 (C<sub>4</sub>), 124.9 (C<sub>3</sub>), 124.8 (C-B), 121.9 (C<sub>10</sub>), 62.1 (C<sub>5</sub>), 57.9 (C<sub>8</sub>), 54.7 (C<sub>7</sub>), 48.2 (C<sub>9</sub>), 46.9 (C<sub>9</sub>), 43.9 (C<sub>6</sub>), 35.9 (C<sub>2</sub>' ), 34.4 (C<sub>1</sub>' ), 32.1 (C<sub>1</sub>), 30.2 (C<sub>2</sub>).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (188 MHz, THF- $d_8$ , 25 °C)  $\delta$  -135.1 (d,  $^3J_{\text{F-F}} = 9.4$  Hz, 2F, *o*-F, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), -167.3 (t,  $^3J_{\text{F-F}} = 20.7$  Hz, 1F, *p*-F, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>), -170.8 (t,  $^3J_{\text{F-F}} = 18.8$  Hz, 1F, *m*-F, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>).  $^{11}\text{B}$  NMR (128 MHz, THF- $d_8$ , 25 °C):  $\delta$  -18.4. Elem. Anal. (C<sub>44</sub>H<sub>35</sub>BF<sub>20</sub>N<sub>2</sub>OZn): Calcd. C 49.67, H 3.32, N 2.63, Found C 49.58, H 3.37, N 2.53.

**Typical polymerization procedure for *rac*-Lactide.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. Three stock solutions of cationic zinc complex, *neo*-pentanol and pentamethylpiperidine (PMP) were prepared in 0.2 M, 1.0 M and 0.2 M concentration respectively, immediately prior to use. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with LA (0.130 g, 0.902

mmol, 100 equiv) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL). A solution of zinc complex **1** (22.5 μL, 4.5 x 10<sup>-3</sup> mmol, 0.5 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to the monomer solution and stirred for few seconds at room temperature. A solution of *neopentanol* (9 μL, 9.0 x 10<sup>-3</sup> mmol, 1 equiv) was added to the mixture and then, the PMP solution was added (22.5 μL, 4.5 x 10<sup>-3</sup> mmol, 0.5 equiv). After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H NMR measurements were used to determine the monomer conversion, the NMR degree of polymerization (DP<sub>NMR</sub>) and the end-group fidelity. Monomer conversion was determined from the relative intensities of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm, *J* = 6.9 Hz) and polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm). DP<sub>NMR</sub> was determined from the relative intensities of the CH signals for the polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm) and the terminal <sup>1</sup>Bu signal of the *neo*-pentyl end group (s, 0.92 ppm). Complete consumption of LA is reached after 3h. The polymer was isolated in 90% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 25°C): 0.92 ppm (s, 9H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 – 1.40 ppm (m, 600H, OCHCH<sub>3</sub>), 3.80 ppm (dd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.88 ppm (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.20 ppm (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, HOCHCH<sub>3</sub>), 5.10 – 5.20 ppm (m, 200H, OCHCH<sub>3</sub>). SEC (THF): *M<sub>n</sub>* ≈ 22 000 g/mol and *M<sub>w</sub>*/*M<sub>n</sub>* ≈ 1.10 – 1.30.

**Procedure for *in situ* observation of *rac*-LA Polymerization:** Polymerization was carried out in an NMR tube (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> solution) by adding 4.8 mg of the cationic zinc complex (0.5 equiv.) and 130 mg of *rac*-Lactide (100 equiv.). The reaction was monitored by <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) at 25°C. At *t* = 0, a CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution of *neo*-Pentanol

(9  $\mu\text{L}$  of 1 M, 1 equiv.) and PMP (22.5  $\mu\text{L}$  of 0.2 M, 0.5 equiv.) was added. NMR spectra were recorded every 30 minutes over 3h until complete monomer conversion.

**Second-feed polymerization procedure:** 50 equiv. of *rac*-Lactide were polymerized with  $[\text{Zn}(\text{NNO})][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]/n\text{-Pentanol/PMP}$  (0.5 equiv./1 equiv./0.5 equiv.) in dichloromethane at 25 °C. After 3h, SEC analysis indicated the formation of a PLA (98% conversion) with  $M_n = 8\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.29$ . Polymerization was then restarted with 100 equiv. of *rac*-Lactide to afford, after additional 3h, a PLA (96% conversion) with  $M_n = 22\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.27$ .

**Typical polymerization procedure for  $\epsilon$ -caprolactone.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. Three stock solutions of cationic zinc complex, *neo*-pentanol and pentamethylpiperidine (PMP) were prepared in 0.2 M, 1.0 M and 0.2 M concentration respectively, immediately prior to use. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with  $\epsilon\text{-CL}$  (72.9  $\mu\text{L}$ , 0.658 mmol, 50 equiv) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.3 mL). A solution of zinc complex **1** (33  $\mu\text{L}$ ,  $6.6 \times 10^{-3}$  mmol, 0.5 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added to the monomer solution and stirred for few seconds at room temperature. A solution of *neopentanol* (13.2  $\mu\text{L}$ ,  $13.2 \times 10^{-3}$  mmol, 1 equiv) was added to the mixture and then, the PMP solution was added (33  $\mu\text{L}$ ,  $6.6 \times 10^{-3}$  mmol, 0.5 equiv). After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  NMR measurements were used to determine the monomer conversion, the NMR degree of polymerization ( $\text{DP}_{\text{NMR}}$ ) and the end-group fidelity. Complete consumption of  $\epsilon\text{-CL}$  is reached after 75h. The polymer was isolated in 90% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 1.37 – 1.41 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2$  backbone), 1.61 – 1.68 ppm (4H,  $2\text{CH}_2$ , backbone), 2.31 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.65 ppm (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.06 ppm (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ , PCL); SEC (THF):  $M_n = 5\ 700$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.22$ .

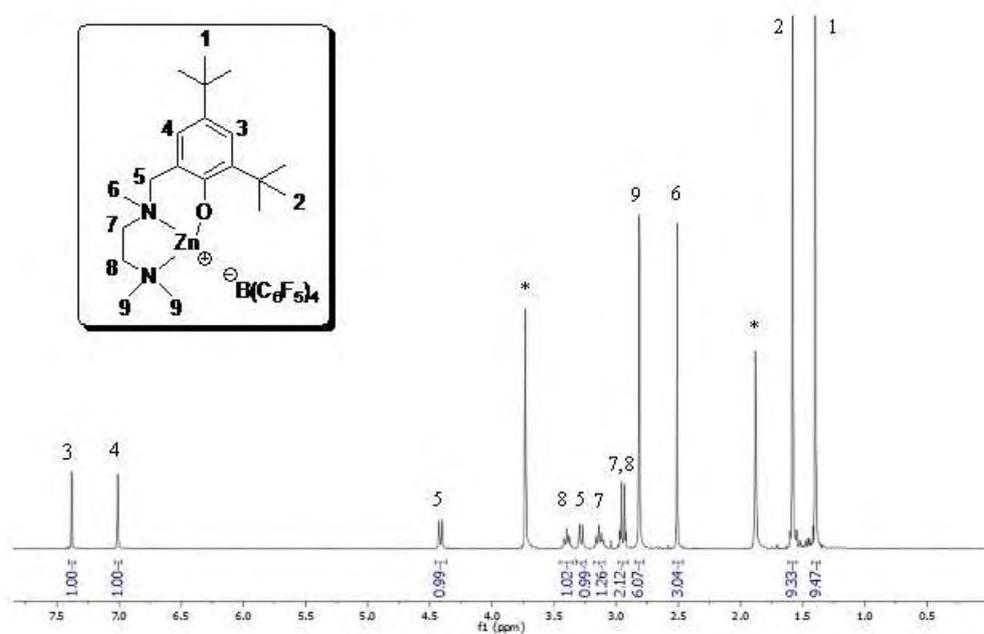
**Polymerization procedure for *rac*-Lactide using  $\text{ZnCl}_2$ .** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with  $\text{ZnCl}_2$  (5 mg, 0.037 mmol, 1 equiv), *neo*-pentanol (3.3 mg, 0.037 mmol, 1 equiv), LA (106 mg, 0.730 mmol, 20 equiv) and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL). PMP (6.6  $\mu\text{L}$ , 0.037 mmol, 1 equiv) was then added to the solution. After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  NMR measurements were used to determine the monomer conversion, the NMR degree of polymerization ( $\text{DP}_{\text{NMR}}$ ) and the end-group fidelity. Monomer conversion was determined from the relative intensities of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm,  $J = 6.9\text{Hz}$ ) and polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm).  $\text{DP}_{\text{NMR}}$  was determined from the relative intensities of the CH signals for the polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm) and the terminal  $^t\text{Bu}$  signal of the *neo*-pentyl end group (s, 0.92 ppm). Complete consumption of LA is reached after 48h. The polymer was isolated in 88% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ): 0.92 ppm (s, 9H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.60 – 1.40 ppm (m, 600H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 3.80 ppm (dd,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.88 ppm (dd,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.20 ppm (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{HOCHCH}_3$ ), 5.10 – 5.20 ppm (m, 200H,  $\text{OCHCH}_3$ ). SEC (THF): Bimolecular weight distribution.

**Polymerization procedure for *rac*-Lactide using  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ .** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv), *neo*-pentanol (4.4 mg, 0.050 mmol, 2 equiv), LA (360.8 mg, 2.50 mmol, 100 equiv) and THF (5.0 mL). PMP (4.5  $\mu\text{L}$ , 0.025 mmol, 1 equiv) was then added to the solution. After stirring at 65 °C for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$ .  $^1\text{H}$  NMR measurements were used to determine the monomer conversion, the NMR degree of polymerization ( $\text{DP}_{\text{NMR}}$ ) and the end-group fidelity. Monomer conversion was determined from the relative intensities of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm,  $J = 6.9\text{Hz}$ ) and polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm).  $\text{DP}_{\text{NMR}}$  was determined from the relative intensities of the CH signals for the polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm) and the terminal  $^1\text{Bu}$  signal of the *neo*-pentyl end group (s, 0.92 ppm). Complete consumption of LA is reached after 4h. The polymer was isolated in 90% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 25°C): 0.92 ppm (s, 9H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.60 – 1.40 ppm (m, 600H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 3.80 ppm (dd,  $J = 0.9\text{ Hz}$ ,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.88 ppm (dd,  $J = 2.1\text{ Hz}$ ,  $J = 10.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 4.20 ppm (q,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{HOCHCH}_3$ ), 5.10 – 5.20 ppm (m, 200H,  $\text{OCHCH}_3$ ). SEC (THF): 6 500 g/mol,  $M_w/M_n = 1.20$ .

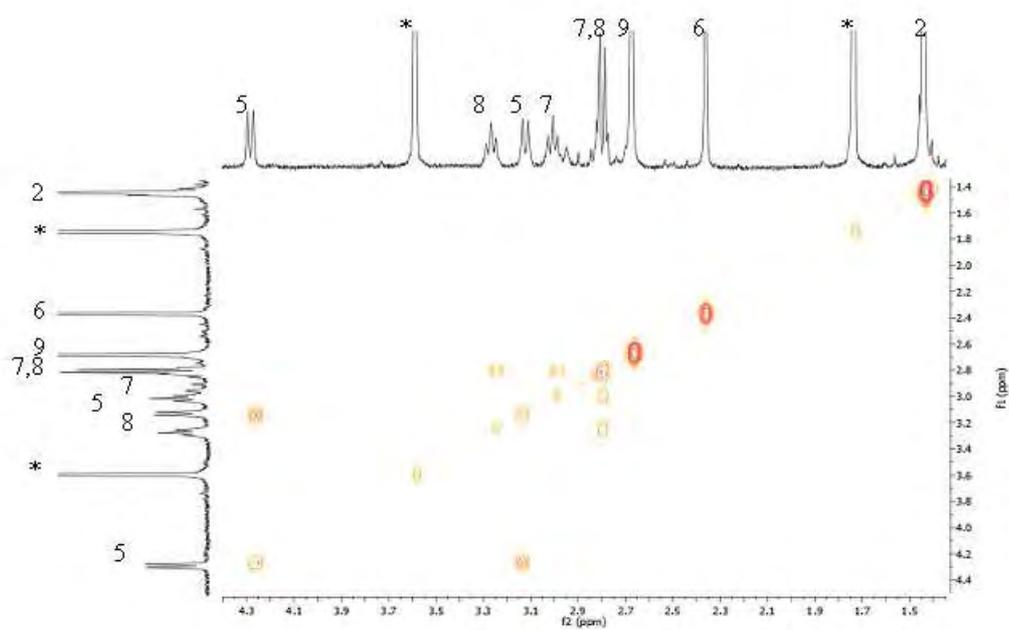
**Procedure for *in situ* observation of a *neo*-pentanol/ $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  equimolecular mixture:** Mixture was carried out in an NMR tube ( $\text{Tol-d}^8$  solution) by adding 7.0 mg

of  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (0.018 mmol, 1 equiv.) and 18  $\mu\text{L}$  of a 1.0 M *neo*-pentanol solution (0.018 mmol, 1 equiv.). The reaction was monitored by  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) at 25°C.

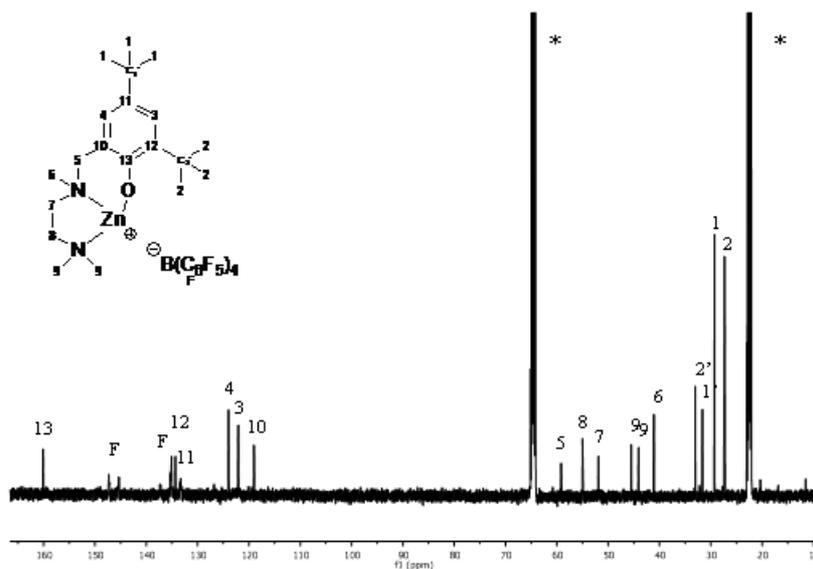
**Figure S1.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) (\* stands for residual THF).



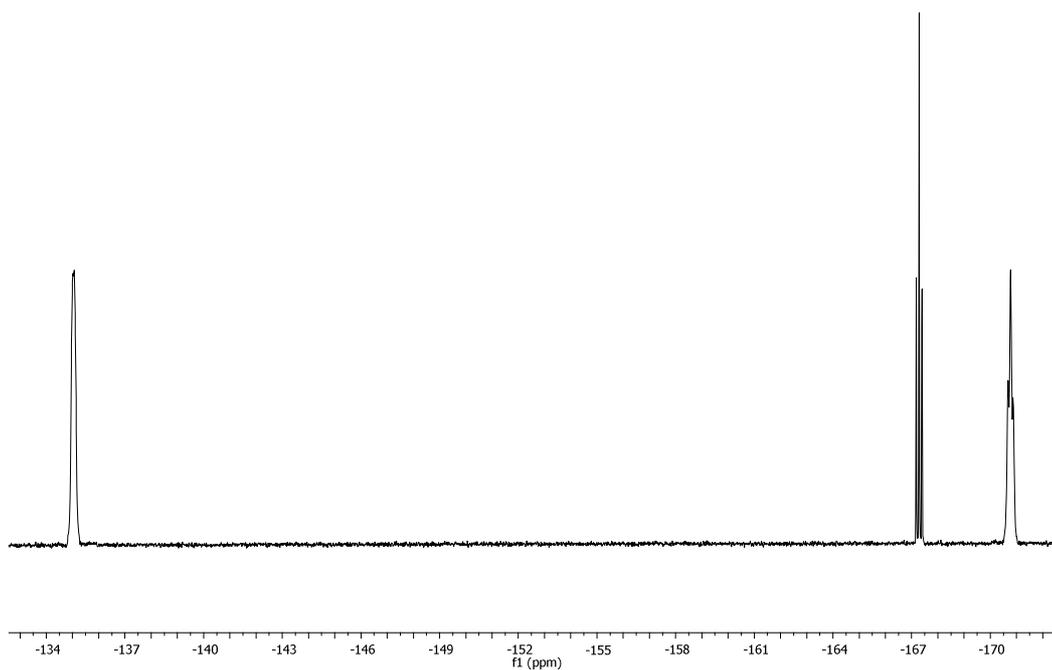
**Figure S2.** Detail of the  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY NMR spectrum (500 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) (\* stands for residual THF).



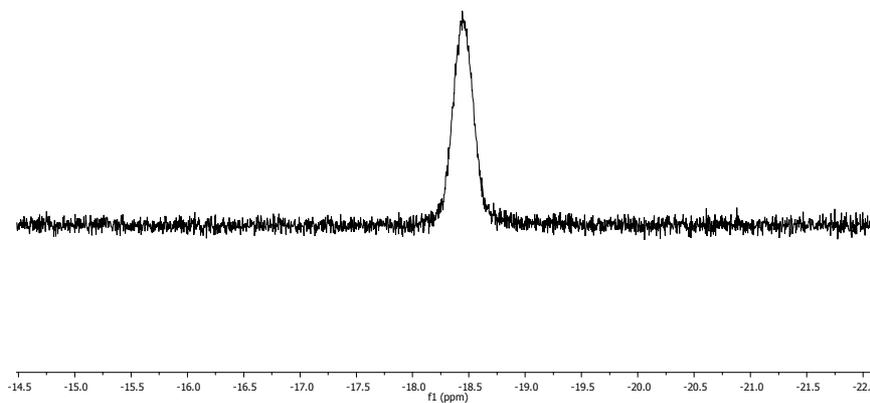
**Figure S3.**  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum (125 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) (\* stands for residual THF).



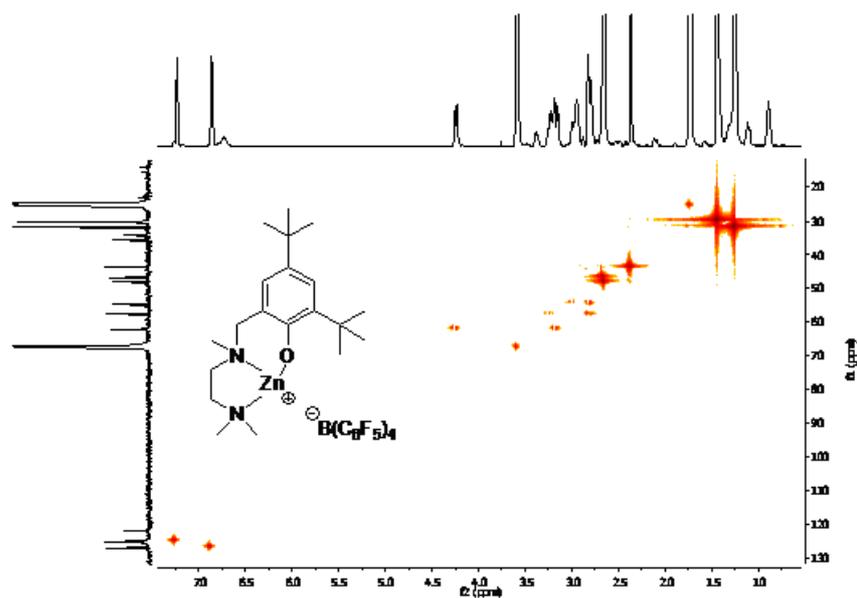
**Figure S4.**  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum (188 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**).



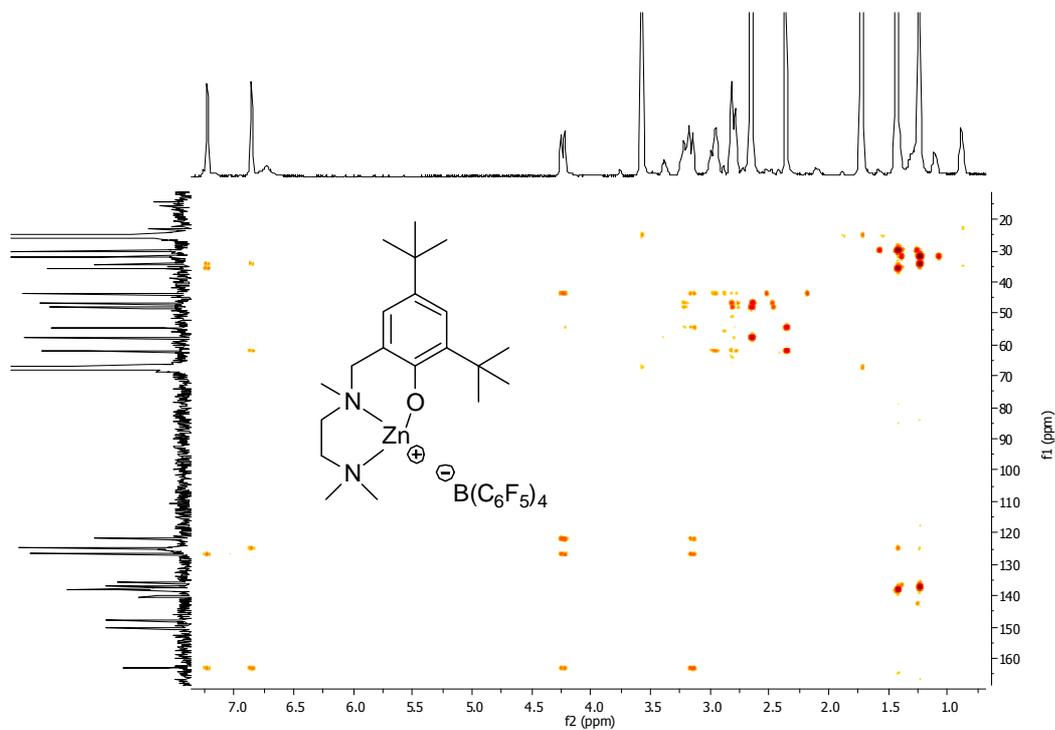
**Figure S5.**  $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum (128 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**).



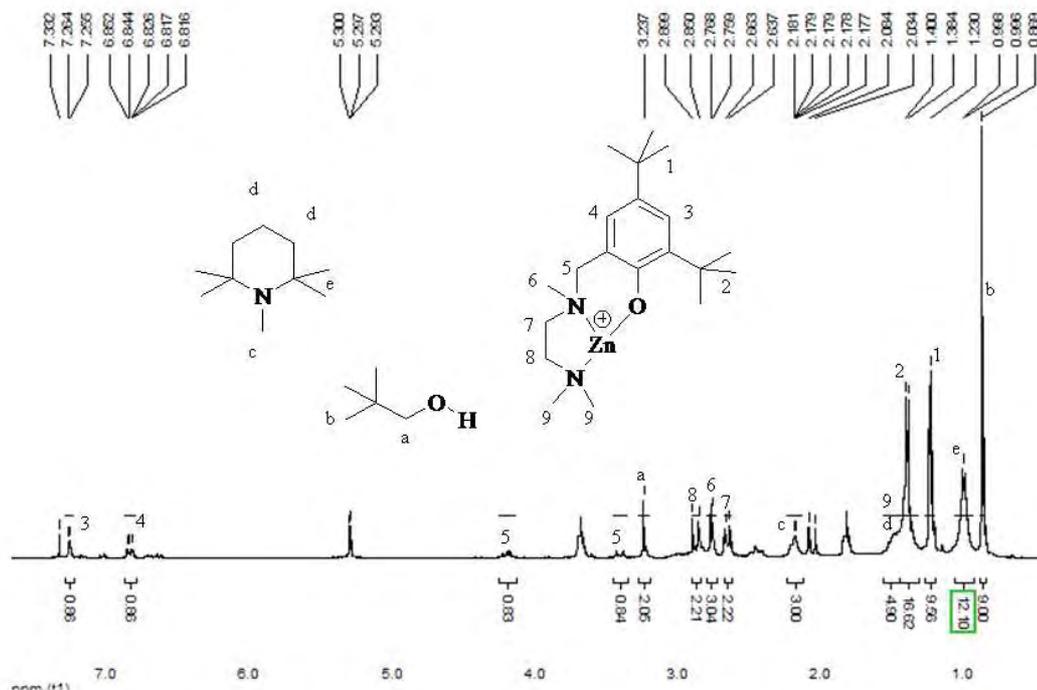
**Figure S6.**  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$  HMQC NMR spectrum (400 MHz,  $\text{THF-}d_8$ , 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) (\* stands for residual THF)



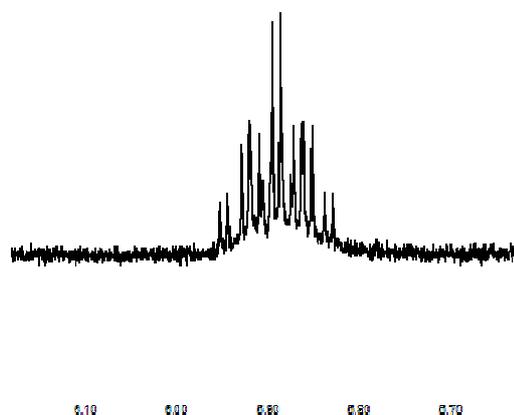
**Figure S7.** <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC NMR spectrum (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>, 25 °C) of  $[\{\text{ONN}\}\text{Zn}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$  (**2**) (\* stands for residual THF)



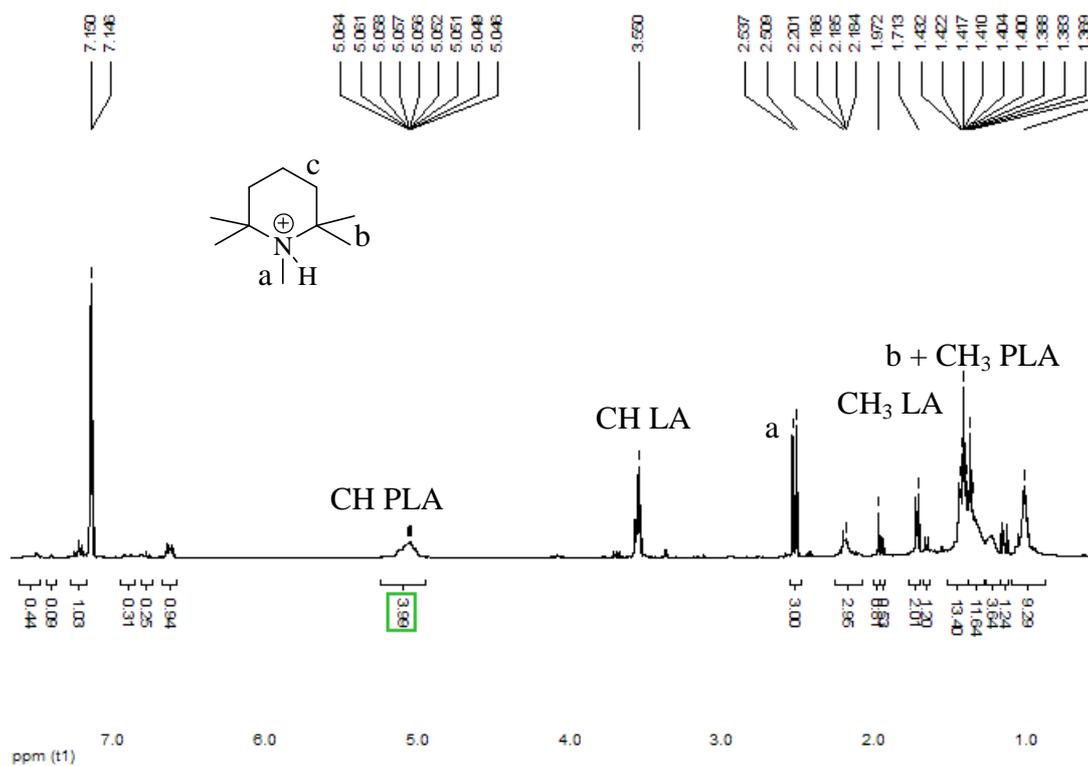
**Figure S8.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) of a equimolecular mixture between  $\text{Zn}^+$ ,  $^n\text{PentOH}$  and PMP.



**Figure S10.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) of a equimolecular mixture between  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  and  $^n\text{PentOH}$  (signal at 5.90 ppm corresponding to  $\text{C}_6\text{F}_5\text{H}$ ).



**Figure S11.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ) of a mixture between  $\text{Zn}^+$ , PMP (1 equiv) and lactide (2 equiv.).



## ***Chapitre 2***

***Activation duale du lactide avec une paire de Lewis***

***$Zn(C_6F_5)_2$  / base organique : synthèse contrôlée de PLA  
cycliques.***



## I. Introduction.

Comme nous l'avons déjà discuté dans le chapitre 1, la combinaison de complexes métalliques et de catalyseurs organiques constitue une stratégie très utilisée en synthèse organique. Typiquement, un complexe métallique et un composé organique peuvent agir de façon coopérative pour promouvoir une transformation chimique qui n'aurait pas lieu avec un seul des deux composés. Comme discuté dans le chapitre 1, ce concept d'activation duale a été très peu étudié pour la synthèse de polymères. Dans le chapitre 1, nous avons développé un système dual, avec un complexe cationique de zinc et une amine, capable d'activer l'alcool amorceur, pour la ROP du lactide.<sup>85</sup> Dans ce cas, un mécanisme d'activation bifonctionnelle a été proposé, en analogie avec certains organocatalyseurs.

Dans ce chapitre, nous avons voulu étendre le concept d'activation duale à la combinaison d'un acide de Lewis et d'une base organique en catalyse de polymérisation. L'association d'un acide de Lewis et d'une base organique pour l'activation de petites molécules fait actuellement l'objet de nombreuses études, notamment avec le développement de la chimie des Paires de Lewis Frustrées (FLP).<sup>86</sup> Cette coopérativité entre un acide de Lewis et une base organique a été montrée en particulier, par les travaux de Stephan et Erker, pour l'activation d'hydrogène, de dioxyde de carbone, des alcènes, des alcynes, etc., à l'échelle stœchiométrique.<sup>86</sup> La version catalytique de cette approche a pu être mise en évidence essentiellement dans le

---

<sup>85</sup> E. Piedra-Aroni, P. Brignou, A. Amgoune, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier et D. Bourissou, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9828-9830.

<sup>86</sup> D. Stephan et G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 46-76.

cas de réactions d'hydrogénation.<sup>87</sup> L'application de paire de Lewis au domaine de la catalyse de polymérisation a été très récemment décrite, pendant ces travaux de thèse, par Chen *et al.* pour la polymérisation zwitterionique d'oléfines polaires.<sup>88</sup>

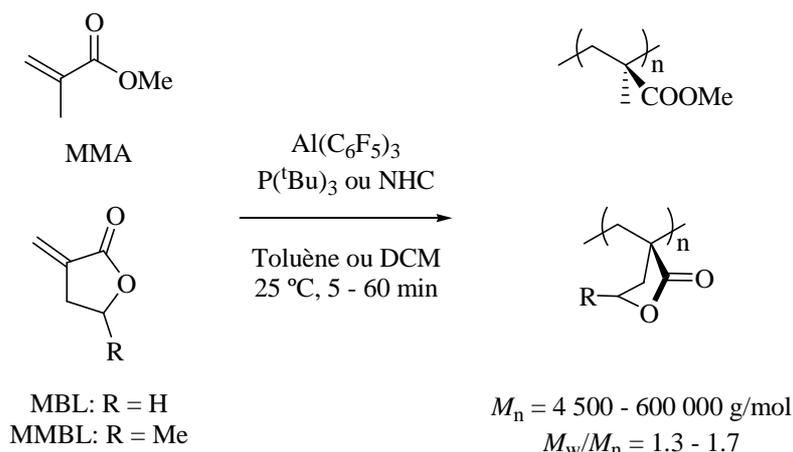
### ***1. Paires de Lewis en polymérisation d'oléfines polaires.***

Ainsi, en 2010, Chen a décrit l'utilisation d'une combinaison entre le tris(pentafluorophényle)alane ( $Al(C_6F_5)_3$ ), un acide de Lewis très électron-déficient, et des phosphines ou des carbènes NHC très encombrés stériquement, pour la polymérisation du méthacrylate de méthyle (MMA), de l' $\alpha$ -méthylène- $\gamma$ -butyrolactone (MBL) et de la  $\gamma$ -méthyle- $\alpha$ -méthylène- $\gamma$ -butyrolactone ( $\gamma$ -MMBL) à température ambiante (Schéma 1).

---

<sup>87</sup> (a) P. A. Chase, G. C. Welch, T. Jurca et D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8050-8053; (b) T. A. Rokob, A. Hamza, A. Stirling, T. Soós et I. Pápai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2435-2438; (c) G. Erós, H. Mehdi, I. Pápai, T. A. Rokob, P. Király, G. Tárkányi et T. Soós, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6559-6563.

<sup>88</sup> (a) Y. Zhang, G. M. Miyake et E. Y.-X. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 10158-10162; (b) Y. Zhang, G. M. Miyake, M. G. John, L. Favilene, L. Caporaso, L. Cavallo et E. Y.-X. Chen, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 9119-9134.



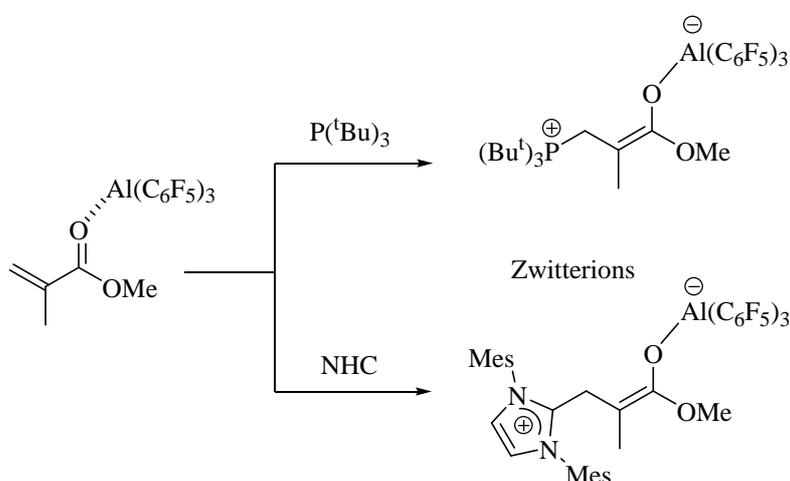
**Schéma 1. Polymérisation zwitterionique de MMA, MBL et MMBL avec la paire de Lewis  $Al(C_6F_5)_3/P(tBu)_3$  ou NHC.**

Des polymérisations rapides et contrôlées ont été observées, et des polymères de masses molaires élevées ont été obtenus ( $M_n = 4\,500$  g/mol -  $600\,000$  g/mol) avec des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n = 1.3 - 1.7$ ). Par exemple, la polymérisation de 800 équivalents de MMA a été atteinte en quelques minutes à température ambiante avec le système  $Al(C_6F_5)_3/P(tBu)_3$ . De plus, le PMMA obtenu est enrichi syndiotactiquement, indiquant un certain degré de stéréocontrôle.

La coopérativité du système a été démontrée par des tests de contrôle en l'absence d'un des composés. Aucune polymérisation n'a été observée en présence de l'acide de Lewis ou de la base de Lewis seule. De plus, les auteurs ont observé que l'activité du système dépendait de façon très importante de l'ordre d'addition des deux composés. Ainsi, quand l'acide et la base de Lewis sont pré-mélangés avant l'addition du monomère, aucune polymérisation n'est observée. Par contre, lorsque l'acide de Lewis est d'abord mélangé avec le monomère avant l'addition de la base de Lewis (pour former un adduit  $MMA/Al(C_6F_5)_3$ ) une polymérisation très rapide est observée. Ces résultats suggèrent que l'acide et la base de Lewis forment, en l'absence de monomère, un adduit de Lewis très associé en solution qui est inactif en polymérisation. Mais ils

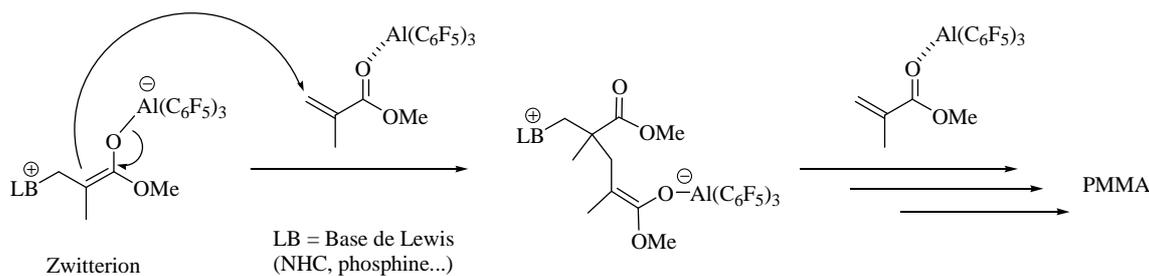
soulignent aussi qu'une paire de Lewis non frustrée peut présenter de la réactivité en fonction des conditions opératoires.

Les espèces actives proposées pour ces polymérisations catalysées par une paire de Lewis (LPP) ont pu être caractérisées par spectroscopie RMN et par diffraction des rayons X. Ces espèces actives, zwitterioniques, appelées aluminates énoles de phosphonium ou d'imidazolium, ont été obtenues par addition de la phosphine ou du NHC sur un adduit MMA/ $Al(C_6F_5)_3$  préformé (Schéma 2).



**Schéma 2. Zwitterions obtenus par action coopérative de la paire de Lewis  $Al(C_6F_5)_3/P^t(Bu)_3$  ou NHC, et le monomère.**

Des études cinétiques et théoriques ont montré que le mécanisme le plus probable pour la polymérisation mettrait en jeu une activation bimétallique; le zwitterion une fois formé attaquerait de façon nucléophile une autre molécule de monomère activé par coordination à l'acide de Lewis (Schéma 3).



### Schéma 3. Mécanisme bimétallique proposé pour la polymérisation zwitterionique du MMA par $Al(C_6F_5)_3/P(tBu)_3$ ou NHC.

Une large gamme de combinaisons acide/base de Lewis a été étudiée par Chen pour la polymérisation du MMA et de la  $\gamma$ -MMBL. Parmi tous les acides de Lewis à base d'aluminium testés, les meilleurs résultats ont été obtenus avec  $Al(C_6F_5)_3$ . D'autre part, l'emploi d'acides de Lewis à base de bore ou de silicium n'a pas donné d'activité en polymérisation. Le zwitterion de type borate a pu être formé par réaction entre le MMA,  $B(C_6F_5)_3$  et  $P(tBu)_3$ , mais cette espèce s'est avérée non réactive pour la polymérisation.

Plusieurs bases de Lewis ont aussi été explorées (phosphines, NHC et phosphazènes) en combinaison avec  $Al(C_6F_5)_3$ . La paire  $Al(C_6F_5)_3/P_4-tBu$  a montré l'activité la plus importante pour la polymérisation du MMA dans le toluène à température ambiante (800 équivalents ont été polymérisés en 0.5 minute pour donner un PMMA de 212 000 g/mol avec une distribution de masses molaires assez étroite,  $M_w/M_n = 1.34$ ).

D'autres monomères ont aussi été testés en polymérisation par paire de Lewis (acrylate de <sup>n</sup>butyle, phosphonate diéthylique de vinyle, méthacrylate de furfuryle,  $\gamma$ -valerolactone,  $\gamma$ -butyrolactone,  $\epsilon$ -caprolactone...). Des activités très significatives ont été observées pour les acrylates et les acrylamides. Par contre une faible activité et un faible contrôle ont été observés pour la ROP de lactones. En effet, la ROP de l' $\epsilon$ -caprolactone catalysée par la paire de Lewis  $Al(C_6F_5)_3/P(tBu)_3$  atteint seulement 58% de conversion après 20h à température ambiante. De plus, la distribution de masses

molaires des polymères obtenus est très large ( $M_w/M_n = 2.8$ ), indiquant un mauvais contrôle de la polymérisation. Aucune polymérisation n'a été observée pour les autres lactones.

Ainsi, ces travaux remarquables mettent en lumière la possibilité d'utiliser des paires de Lewis pour la catalyse de polymérisation. Dans ce chapitre, nous avons cherché à montrer la faisabilité de cette approche pour la ROP du lactide.

## ***2. Objectif du projet : étude de l'effet coopératif entre un acide de Lewis et une base de Lewis en ROP du lactide.***

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction de ce chapitre, la combinaison d'un acide de Lewis et d'une base organique pour l'activation coopérative de petites molécules, ou même pour la polymérisation de certains monomères, a suscité un grand intérêt depuis les travaux de Stephan, Erker et Chen. L'objectif de notre travail a été d'étudier la réactivité de tels systèmes *duaux* pour la ROP afin de mettre au point un système efficace permettant de préparer de façon contrôlée des polymères avec des architectures originales.

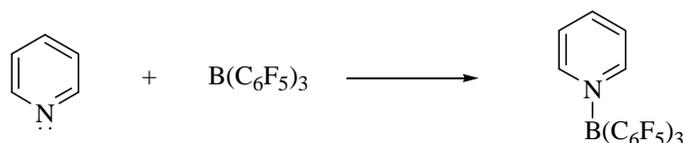
## **II. Identification d'une paire de Lewis active pour la ROP.**

Nous avons d'abord cherché à identifier la meilleure association possible entre un acide de Lewis et une base organique qui présenterait une bonne réactivité vis-à-vis du lactide tout en empêchant les réactions secondaires de quenchage entre eux.

### ***1. Combinaison borane/base de Lewis.***

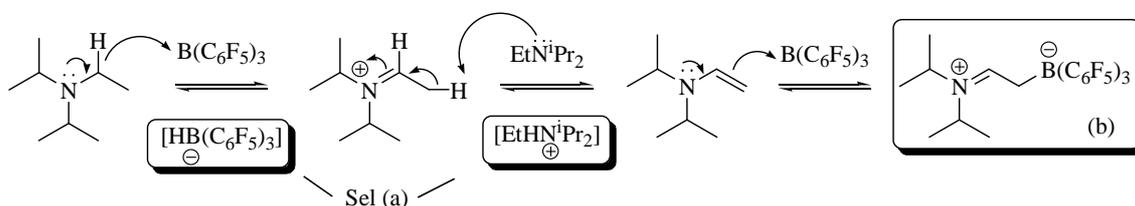
Nous nous sommes d'abord demandés s'il était possible de combiner le tris(pentafluorophényle)borane,  $B(C_6F_5)_3$  et une base organique azotée pour former une paire frustrée active en ROP. Les équipes de D. Stephan, T. Repo et B. Rieger ont déjà

étudié la combinaison de différentes amines avec le  $B(C_6F_5)_3$  dans le cadre des paires de Lewis frustrés.<sup>89</sup> Plusieurs amines, comme la pyridine ou analogues, ont formé un adduit avec l'acide de Lewis par coordination directe de l'atome d'azote sur le bore (Schéma 4).<sup>90</sup>



**Schéma 4. Formation d'une paire de Lewis entre la pyridine et le  $B(C_6F_5)_3$ .**

Par contre, d'autres amines plus encombrées comme la di-isopropyléthylamine (DIEA) subissent une réaction secondaire d'abstraction d'hydrogène, due au fait que les atomes d'hydrogène en position  $\alpha$  de l'atome d'azote ont un certain caractère hydrure (Schéma 5).<sup>89</sup>



**Schéma 5. Réaction entre la DIEA et le  $B(C_6F_5)_3$ , avec abstraction d'un H en  $\alpha$  de N.**

En effet l'acide de Lewis est capable d'abstraire un H en position  $\alpha$  du N de l'amine générant l'anion  $[HB(C_6F_5)_3]^-$  et un cation iminium qui va subir ensuite une déprotonation en position  $\beta$  grâce à un deuxième équivalent d'amine. Cette réaction va générer un cation  $[EtHN^iPr_2]^+$  (sel (a) dans le Schéma 5). L'énamine résultant de la

<sup>89</sup> (a) D. Stephan et G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 46-76; (b) V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskel, T. Repo, et B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6001–6003.

<sup>90</sup> F. Focante, P. Mercandelli, A. Sironi et L. Resconi, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, *250*, 170–188.

déprotonation peut ensuite attaquer un deuxième équivalent d'acide, pour générer le deuxième produit de la réaction (zwitterion (b) dans le Schéma 5). Cette réaction n'est bien sûr possible que dans le cas où l'amine utilisée possède des atomes d'hydrogène en position  $\alpha$ .

Ainsi, afin d'évaluer l'efficacité d'un couple  $B(C_6F_5)_3$ /amine en ROP, il est primordial que les deux partenaires ne réagissent pas l'un avec l'autre de quelque façon. La spectroscopie RMN se présente comme un outil précieux pour évaluer le comportement des paires  $B(C_6F_5)_3$ /amine en solution.

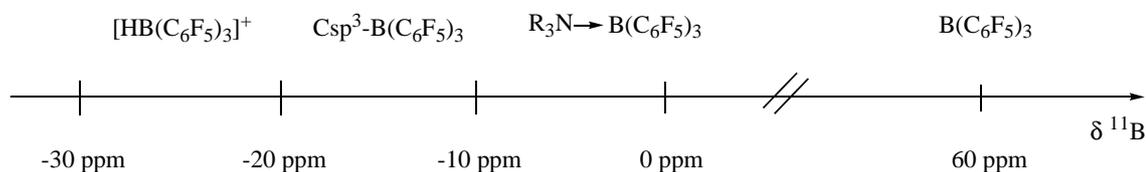
**a. Caractérisation de l'interaction  $B(C_6F_5)_3$ /amine par spectroscopie RMN.**

Le degré d'interaction entre le  $B(C_6F_5)_3$  et une amine peut être sondé grâce à la spectroscopie RMN ( $^1H$ ,  $^{11}B$  et  $^{19}F$ ). En effet, quand une base de Lewis est coordonnée au  $B(C_6F_5)_3$ , la densité de charge électronique est transférée de la base de Lewis à l'acide. Ceci se traduit par un blindage des signaux de l'acide et un déblindage des signaux de la base. L'atome de bore, tri-coordiné au départ, devient tétra-coordiné. Ainsi, pour un borane aromatique perfluoré, en RMN  $^{11}B$ , le déplacement chimique typique se trouve en dessous d'environ 10 ppm si le bore est tétra-coordiné (signal fin) et entre 30 et 80 ppm (signal large) si le bore est tri-coordiné.<sup>91</sup> Le  $B(C_6F_5)_3$  libre présente un signal à 60 ppm en RMN  $^{11}B$  dans le  $CDCl_3$ . Par contre, pour les adduits  $B(C_6F_5)_3$ /pyridines le déplacement chimique du bore est compris entre 0 et - 5 ppm, tandis que pour les produits de type (a) et (b) dans le Schéma 5, les signaux se trouvent vers - 24 ppm et -

---

<sup>91</sup> T. Beringhelli, D. Donghi, D. Maggioni et G. D'Alfonso, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 2292–2313.

14 ppm, respectivement. Une représentation graphique générale des déplacements en RMN  $^{11}B$  des différents adduits est illustrée dans le Schéma 6.



**Schéma 6. Déplacements chimiques en RMN  $^{11}B$  des principaux dérivés du  $B(C_6F_5)_3$ .**

La RMN  $^{19}F$  est aussi très utile pour la caractérisation de ces espèces. En effet, la séparation entre les signaux des fluors en position *meta* et *para* ( $\Delta\delta_{m,p}$ ), qui est assez importante pour les composés de bore tri-coordiné neutres ( $\sim 20$  ppm), diminue de façon significative pour les composés de bore tétra-coordiné anioniques ( $\Delta\delta_{m,p}$  entre 6 et 8 ppm). Cette diminution est due au blindage des fluors en *para* à cause de l'augmentation de la densité de charge électronique sur l'atome de bore après coordination.<sup>86</sup> Ainsi, le  $B(C_6F_5)_3$  libre présente un  $\Delta\delta_{m,p} = 18$  ppm dans le  $CDCl_3$ , correspondant bien à un bore tri-coordiné neutre.

En RMN  $^1H$ , l'effet est opposé, et un déblindage des signaux de la base de Lewis peut être attendu, mais moins important que en RMN  $^{19}F$  ou  $^{11}B$ .<sup>92</sup>

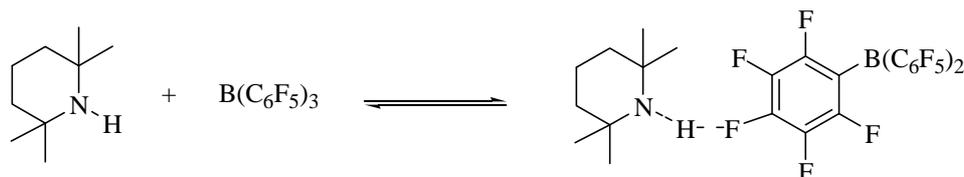
#### ***b. Choix de la combinaison $B(C_6F_5)_3$ /amine.***

Pour identifier la paire idéale à étudier en ROP, nous nous sommes inspirés des travaux de T. Repo et B. Rieger<sup>93</sup> sur la combinaison  $B(C_6F_5)_3$ /TMP (TMP = 2,2,6,6-

---

<sup>92</sup> A. J. Mountford, S. J. Lancaster, S. J. Coles, P. N. Horton, D. L. Hughes, M. B. Hursthouse et M. E. Light, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 5921-5933.

tétraméthylepipéridine) pour l'activation du dihydrogène. En effet, le mélange stœchiométrique de ces composés ne produit pas de variations pour le déplacement chimique en RMN  $^{19}F$  ou  $^{11}B$ . Une légère coloration jaune est observée, ainsi qu'un faible déblindage du proton lié à l'atome d'azote, probablement dû à des interactions de type liaison hydrogène avec les atomes de fluor de l'acide (Schéma 7).



**Schéma 7. Interaction entre la TMP et le  $B(C_6F_5)_3$ .**

Nous avons donc estimé que la 1,2,2,6,6-pentaméthylepipéridine (PMP), avec un méthyle sur l'azote, pourrait être combinée avec le  $B(C_6F_5)_3$  sans créer d'interaction. En effet, grâce à la spectroscopie RMN ( $^1H$ ,  $^{11}B$  et  $^{19}F$ ), nous avons pu observer l'absence d'interaction entre le  $B(C_6F_5)_3$  et la PMP. Les analyses RMN du mélange stœchiométrique de ces composés dans le  $CDCl_3$  ont seulement montré les signaux correspondants aux espèces libres en solution.

Ensuite la réactivité de cette paire frustrée  $B(C_6F_5)_3$ /PMP vis-à-vis du lactide a été étudiée.

---

<sup>93</sup> V. Sumerin, F. Schulz, M. Nieger, M. Leskel, T. Repo, et B. Rieger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6001 –6003.

## 2. Réactivité du système $B(C_6F_5)_3$ /PMP en ROP du lactide.

### a. Coopérativité $B(C_6F_5)_3$ /PMP pour la ROP du lactide en présence d'un amorceur protique: activation duale?

Nous nous sommes d'abord intéressés à la réactivité du système  $B(C_6F_5)_3$ /PMP en ROP du lactide en présence d'un alcool pour voir si un comportement similaire au système  $Zn^+$ /PMP pouvait être observé (cf. Chapitre 1). Afin de déterminer le comportement de chaque composé, nous avons effectué des mélanges stœchiométriques des différentes combinaisons.

#### i) Activation du lactide par $B(C_6F_5)_3$ .

Dans l'approche duale décrite dans le Chapitre 1, l'acide de Lewis active le monomère de façon électrophile. Nous avons donc cherché à savoir si cet acide de Lewis était assez fort pour activer le lactide. Un mélange équimolaire de  $B(C_6F_5)_3$  et de lactide dans le  $CDCl_3$  a été contrôlé par spectroscopie RMN. La formation d'un adduit monomère/acide a été mise en évidence par une variation instantanée des déplacements chimiques des deux composés (Schéma 8).

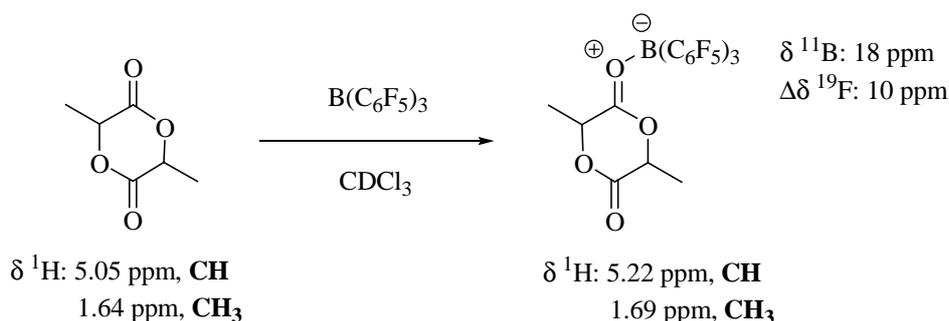


Schéma 8. Formation d'un adduit lactide/ $B(C_6F_5)_3$ .

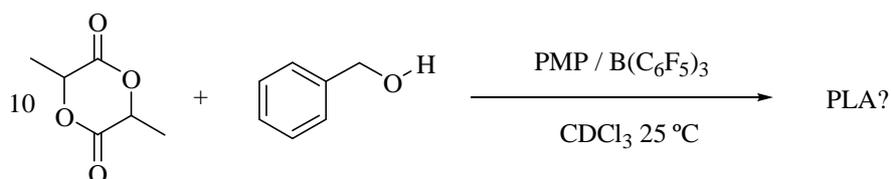
En effet, après coordination au  $B(C_6F_5)_3$ , les signaux RMN  $^1H$  du lactide sont déblindés par rapport à ceux du lactide libre (libre : 5.05 ppm, CH et 1.64 ppm,  $CH_3$  ; et

coordonné : 5.22 ppm,  $CH$  et 1.69 ppm,  $CH_3$ ). De la même façon, le signal RMN  $^{11}B$  du borane est blindé après mélange (18 ppm, vs 60 ppm pour le borane libre). Enfin, les signaux diagnostiques en RMN  $^{19}F$  des fluors *meta* et *para* indiquent la formation d'un adduit ( $\Delta\delta_{m,p} = 10$  ppm, vs 18 ppm pour le borane libre).

Ce mélange stœchiométrique montre la capacité du  $B(C_6F_5)_3$  à activer de façon électrophile le lactide. Nous avons montré la capacité de la PMP à activer l'alcool amorceur dans le Chapitre 1. Nous avons donc décidé de tester la coopérativité du système  $B(C_6F_5)_3$ /PMP vis-à-vis du lactide en présence d'un alcool amorceur.

ii) *Étude de la coopérativité de la paire de Lewis pour l'activation duale du monomère et de l'amorceur.*

Un premier test de ROP a été effectué avec 10 équivalents de lactide en présence d'un équivalent de  $B(C_6F_5)_3$ , de PMP et d'alcool benzylique en tant qu'amorceur, dans le  $CDCl_3$  à température ambiante (Schéma 9).

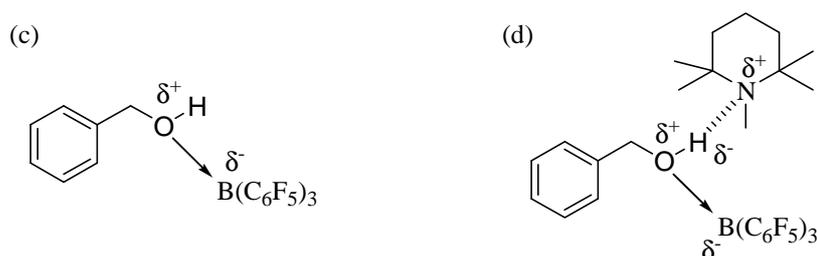


**Schéma 9. Test de coopérativité de la paire PMP/ $B(C_6F_5)_3$  pour la ROP du lactide.**

Aucun signe de polymérisation n'a pu être observé après 7h de réaction. Le suivi de la réaction par spectroscopie RMN a révélé la formation d'une espèce borée tétracoordinée ( $^{11}B$  : -2.6 ppm;  $^{19}F(\Delta\delta_{m,p}) = 4$  ppm). Les signaux RMN  $^1H$  de la PMP sont déblindés de 0.2 ppm. En revanche, les signaux correspondants au lactide et au groupement  $CH_2$  de l'alcool benzylique restent quasi-inchangés. Toutefois, le signal

correspondant au groupement  $\underline{CH_2}$  de l'amorceur devient singulet (doublet pour l'alcool libre, couplage avec le groupement  $\underline{OH}$ ) dans le milieu réactionnel.

Nous avons démontré que la PMP ne forme pas d'adduit avec le  $B(C_6F_5)_3$ , et les signaux du lactide restent inchangés. Par conséquent, l'adduit que nous observons pourrait être formé avec l'alcool (c) ou avec l'alcool pré-activé par l'amine (d) (Figure 1).



**Figure 1. Adduit alcool/ $B(C_6F_5)_3$  (c) ou PMP/alcool/ $B(C_6F_5)_3$  (d).**

Un mélange stœchiométrique de l'alcool et de l'acide de Lewis dans le  $CDCl_3$  a révélé par RMN  $^{11}B$ ,  $^{19}F$  et  $^1H$  la formation d'un adduit ( $^{11}B = 4.5$  ppm,  $^{19}F(\Delta\delta_{m,p}) = 7.5$  ppm et  $^1H$  (4.8 ppm, s,  $\underline{CH_2}$ ). L'espèce formée dans le test 10/1/1/1 constitue un adduit plus fort que ce dernier, par conséquent nous pourrions imaginer la formation de l'espèce (d). Cette réaction parasite d'attaque nucléophile de l'alcool activé sur le  $B(C_6F_5)_3$  au lieu du lactide nous a poussés à étudier la réactivité de  $B(C_6F_5)_3$ /PMP en absence d'alcool.

### iii) Étude de la réactivité de la paire $B(C_6F_5)_3$ /PMP vis-à-vis du lactide.

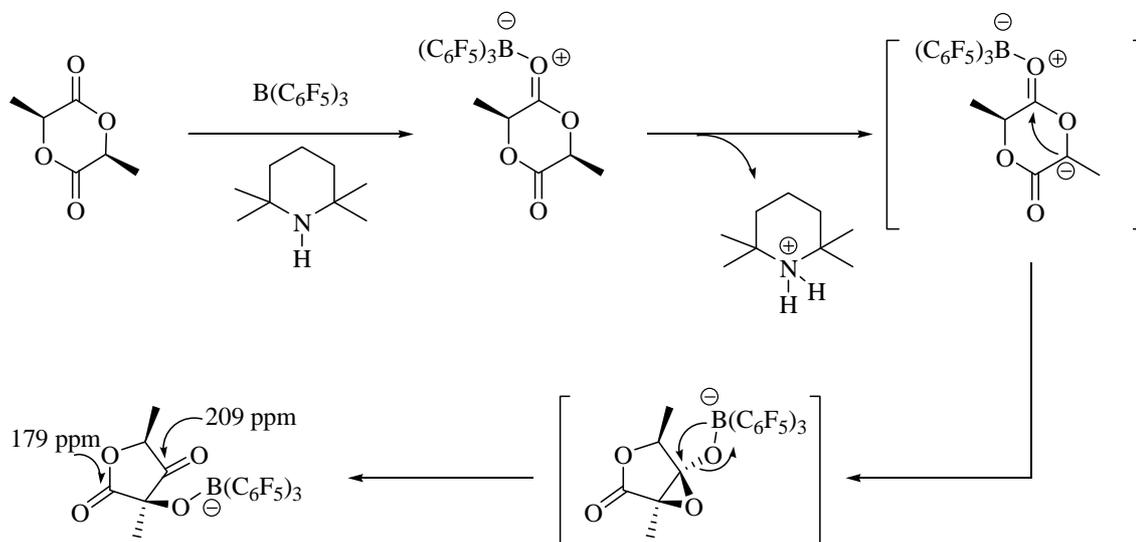
Trois équivalents de lactide ont été ajoutés à un mélange stœchiométrique de  $B(C_6F_5)_3$  et PMP dans le  $CDCl_3$  à température ambiante. Le mélange a été suivi par spectroscopie RMN pendant 72h à la même température. Les signaux observés par RMN  $^1H$  indiquent d'une part que la PMP est protonée. Les signaux sont déblindés et le signal correspondant au  $NCH_3$  passe d'un singulet à un doublet, sûrement dû au couplage avec

le proton lié à l'atome d'azote. De plus, un singulet large à 7.28 ppm est observé indiquant la formation de l'ammonium ( $PMPH^+$ ). D'autre part, la formation d'une nouvelle espèce dérivée du lactide est observée (4.76 ppm, 1H, q,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz ; 1.70 ppm, 3H, s ; 1.30 ppm, 3H, d,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz). La proportion entre cette nouvelle espèce et le lactide est de 60/40. Le spectre RMN  $^{11}B$  révèle la présence d'un seul pic à -3.92 ppm, caractéristique d'un adduit de bore tétracoordiné, qui est aussi mis en évidence par RMN  $^{19}F$  ( $\Delta\delta_{m,p} = 4$  ppm). Ces données spectroscopiques semblent suggérer qu'une partie du lactide serait déprotoné par la PMP. Le lactide activé par coordination au bore est susceptible de subir une déprotonation en position  $\alpha$  par la base du milieu, la PMP. Cette déprotonation pourrait donner lieu à une espèce de type énolate de bore, inactif en polymérisation (aucun signe de polymère n'a été observé après 72h). Le mélange a été aussi caractérisé par RMN  $^{13}C$ , qui a révélé la présence de deux signaux dans la région des carbonyles, à 209 ppm (type cétone) et 179 ppm (type ester), en plus du signal carbonyle du lactide. En revanche, les signaux correspondants à l'énolate de bore n'ont pas pu être observés par RMN  $^{13}C$  du mélange. D. Stephan *et al.* ont présenté plus tard des travaux sur la réactivité des paires de Lewis  $B(C_6F_5)_3$ /amine ou  $B(C_6F_5)_3$ /phosphine vis-à-vis de lactones et du lactide, et ont observé des réactions d'ouverture ou de contraction de cycle.<sup>94</sup> Les auteurs ont testé différentes bases (y compris la TMP ou 2,2,6,6-tetraméthylepipéridine) en présence de lactide et de  $B(C_6F_5)_3$ . Le produit de cette réaction présente les mêmes données RMN que nous avons observées dans notre cas. Stephan *et al.* ont réussi à caractériser ce composé par diffraction des Rayons X. La structure correspond à un produit résultant de la contraction de cycle du lactide après

---

<sup>94</sup> C. Kreitner, L. J. E. Stanlake, C. B. Caputo et D. W. Stephan, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 6771-6777.

déprotonation d'un CH par la base. L'énolate de bore est postulé comme un intermédiaire de la réaction. Le mécanisme proposé est illustré dans le Schéma 10.



**Schéma 10. Mécanisme de contraction de cycle du lactide proposé par Stephan *et al.***

La génération de l'énolate implique la perte de la chiralité et par conséquent deux diastéréoisomères sont formés. Dans le cas de la TMP, un ratio de 7.5/1 a été obtenu pour les diastéréomères (3*R*, 5*S*) et (3*S*, 5*R*) respectivement. Dans notre cas, le ratio observé pour les deux diastéréoisomères est de 9/1. Ce ratio dépend de la base utilisée et de la déprotonation. Le produit ainsi formé n'est pas actif en polymérisation du lactide.

La combinaison d'acides de Lewis de bore, comme le  $B(C_6F_5)_3$ , et de bases azotées, comme la PMP, en présence de lactones, produit l'ouverture d'un seul monomère. Par contre, dans le cas du lactide, la base est capable de déprotoner le monomère activé, générant un énolate de bore stable qui est inactif en ROP. Au contraire, comme nous l'avons vu dans le premier Chapitre de ce manuscrit, les alcoolates de zinc s'avèrent très actifs en ROP du lactide. Nous nous sommes donc demandés si le fait de remplacer l'acide de Lewis à base de bore par un acide de Lewis à base de zinc, *i.e.*, substituer le

$B(C_6F_5)_3$  par  $Zn(C_6F_5)_2$ , pourrait permettre de générer une espèce active en ROP du lactide.

### 3. Réactivité du système $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.

#### a. Généralités sur le $Zn(C_6F_5)_2$ .

Le bis(pentafluorophenyle) de zinc,  $Zn(C_6F_5)_2$  est un acide de Lewis qui a été relativement peu utilisé en catalyse par rapport aux autres acides de Lewis à substituants aryles perfluorés.  $Zn(C_6F_5)_2$  a déjà été utilisé comme acide de Lewis en chimie des paires de Lewis frustrées pour la stabilisation du fragment  $N_2O$  en combinaison avec des phosphines.<sup>95</sup>

En polymérisation, ce complexe de zinc s'est avéré actif comme initiateur pour la synthèse de copolymères isobutène/isoprène en combinaison avec  $^tBuX$  ( $X = Cl, Br, I$ )<sup>96</sup> Dans ce cas,  $Zn(C_6F_5)_2$  est capable de réagir avec un halogénure d'alkyle ( $^tBuX$ ) pour former un carbocation ( $^tBu^+$ ) et un zincate non coordinant ( $[ZnX(C_6F_5)_2]^-$ ), et initier ainsi la polymérisation cationique d'oléfines riches en électrons.

La structure de  $Zn(C_6F_5)_2$  à l'état solide a été caractérisée par diffraction des Rayons X en 1998 par Parvez *et al.*<sup>97</sup> Ce composé présente une géométrie pratiquement linéaire pour le zinc central dicoordiné, typique de dérivés  $ZnR_2$ . En solution, si le solvant est coordinant, le complexe adopte une structure tétraédrique avec deux molécules de

---

<sup>95</sup> R. C. Neu, E. Otten et D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9709-9712.

<sup>96</sup> S. Garrat, A. Guerrero, D. L. Hughes et M. Bochmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2166-2169.

<sup>97</sup> Y. Sun, W. E. Piers et M. Parvez, *Can. J. Chem.*, **1998**, 76, 513-517.

solvant coordinées. La RMN  $^{19}F$  du  $Zn(C_6F_5)_2$  dans le  $C_6D_6$  montre un écart entre les déplacements chimiques des fluors en *para* et *meta* :  $\Delta\delta_{m,p} = 8$  ppm.

La réactivité de  $Zn(C_6F_5)_2$  en présence d'alcool a été reportée.<sup>98</sup> La formation d'espèces alcoolates adoptant souvent une structure dimérique (mais aussi trimérique ou tétramérique parfois) où les groupements alcoolate pontent deux atomes de zinc a pu être observée. La formation d'adduits de Lewis par réaction de  $Zn(C_6F_5)_2$  avec des amines (primaires, secondaires ou pyridines) a aussi été reportée donnant lieu à la formation de complexes adoptant une géométrie tétraédrique par coordination de deux atomes d'azote sur  $Zn(C_6F_5)_2$ .<sup>99</sup> Il est à noter que contrairement à ce qui est observé avec le bore, de faibles écarts entre les déplacements chimiques des fluors en *para* et *meta* ont été observés en RMN du  $^{19}F$  pour la formation d'adduit avec  $Zn(C_6F_5)_2$  en solution ( $\Delta\delta_{m,p} \sim 5$  ppm).

#### ***b. Réactivité entre le $Zn(C_6F_5)_2$ et la PMP.***

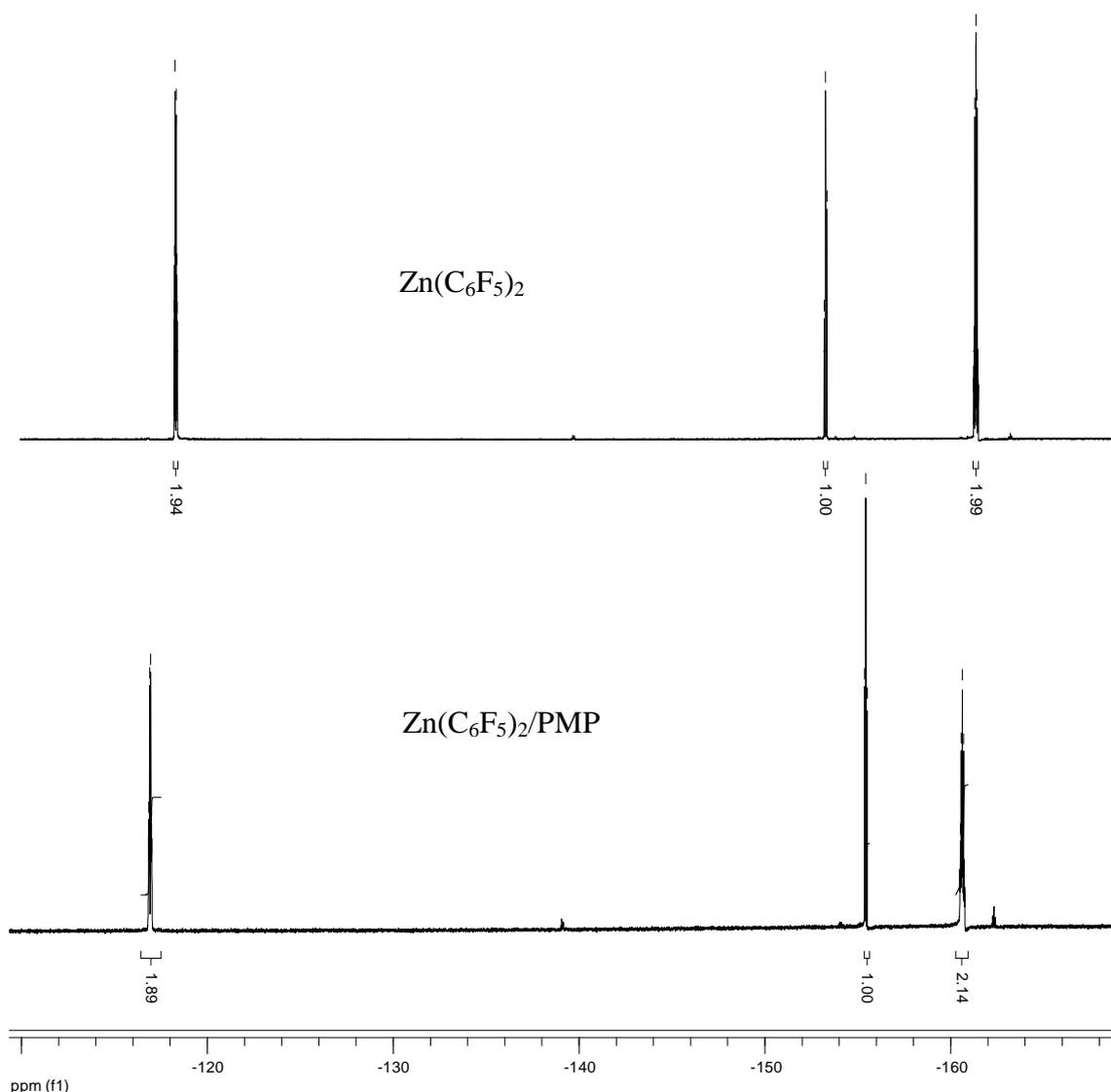
Par analogie avec  $B(C_6F_5)_3$ , nous avons voulu évaluer le degré d'interaction entre  $Zn(C_6F_5)_2$  et PMP. Pour cela, un mélange stœchiométrique du complexe et de la base a été contrôlé par spectroscopie RMN  $^1H$  et  $^{19}F$  dans le  $C_6D_6$  à température ambiante. Les

---

<sup>98</sup> (a) M. H. Chisholm, J. C. Gallucci, H. Yin et H. Zhen, *Inorg. Chem.*, **2005**, *44*, 4777-4785 ; (b) Y. Sarazin, J. A. Wright, D. A. J. Harding, E. Martin, T. J. Woodman, D. L. Hughes et M. Bochmann, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, *693*, 1494-1501.

<sup>99</sup> (a) A. J. Mountford, S. J. Lancaster, S. J. Coles, P. N. Horton, D. L. Hughes, M. B. Hursthouse et M. E. Light, *Organometallics*, **2006**, *25*, 3837-3847; (b) E. Martin, C. Spendley, A. J. Mountford, S. J. Coles, P. N. Horton, D. L. Hughes, M. B. Hursthouse et S. J. Lancaster, *Organometallics*, **2008**, *27*, 1436-1446.

signaux RMN  $^{19}F$  correspondants aux fluors en position *para* sont blindés ( $\Delta\delta_{m,p} = 5.6$  ppm, vs 8 ppm pour le complexe libre, Figure 2).



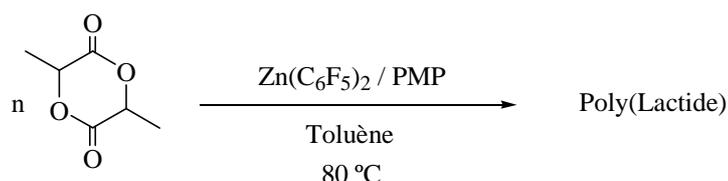
**Figure 2. Spectre RMN  $^{19}F$  du  $Zn(C_6F_5)_2$  seul et du mélange stœchiométrique  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  ( $C_6D_6$ ).**

La RMN  $^1H$  a également montré une variation du déplacement chimique des signaux de la PMP par rapport à ceux de la base libre. De façon surprenante, nous observons un blindage des signaux de l'amine (d'environ 0.1 ppm) à la place d'un déblindage. Nous pourrions penser à un effet d'anisotropie des noyaux aromatiques de l'acide sur l'amine.

Ces données spectroscopiques indiquent un certain degré d'interaction entre l'acide de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2$  et la base PMP, nous avons testé malgré tout cette paire en ROP.

**c. Activité de la paire  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP en ROP du lactide.**

Comme nous l'avons déjà vu dans le Chapitre 1, la présence d'un amorceur protique dans la réaction entre le lactide et la paire  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP donne lieu à la formation d'un alcoolate de zinc (par protonolyse des liaisons Zn-aryle) qui est actif en ROP par un mécanisme de coordination-insertion classique. Pour savoir si une autre réactivité était possible, nous avons voulu tester ce système en absence d'amorceur protique. La réactivité du système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP a été testée en présence de *rac*-lactide (Schéma 11).



**Schéma 11. ROP du Lactide catalysée par la paire de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

La paire de Lewis s'est avérée active en ROP du *rac*-lactide à 80 °C dans le toluène pour donner lieu après 6.5 h à une conversion de 86% de 30 équivalents de monomère (ratio monomère/paire = 30/1). Le PLA obtenu a été analysé par SEC, montrant une masse molaire de 12 700 g/mol et une distribution de masses molaires assez étroite,  $M_w/M_n = 1.3$ . Le PLA a été également analysé par spectroscopie RMN  $^1H$ , montrant l'absence de bouts de chaîne, suggérant que le PLA formé est de nature cyclique.

Ce résultat positif nous a poussés à étudier plus en détail la réactivité de ce système en ROP. Ainsi, dans la partie III de ce chapitre, nous nous sommes notamment intéressés aux paramètres expérimentaux influençant la réactivité en ROP et à la caractérisation fine de la structure des PLA obtenus. Nous avons aussi étudié le degré de

contrôle de ce type de polymérisation et enfin, nous avons évoqué quelques hypothèses sur le mécanisme de la réaction.

### III. Étude de la ROP du lactide avec la paire $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.

#### 1. Influence du solvant sur la réactivité de la paire de Lewis $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.

La réactivité du système a été étudiée dans différents solvants pour définir les meilleures conditions. Des résultats représentatifs sont illustrés dans le Tableau 1.

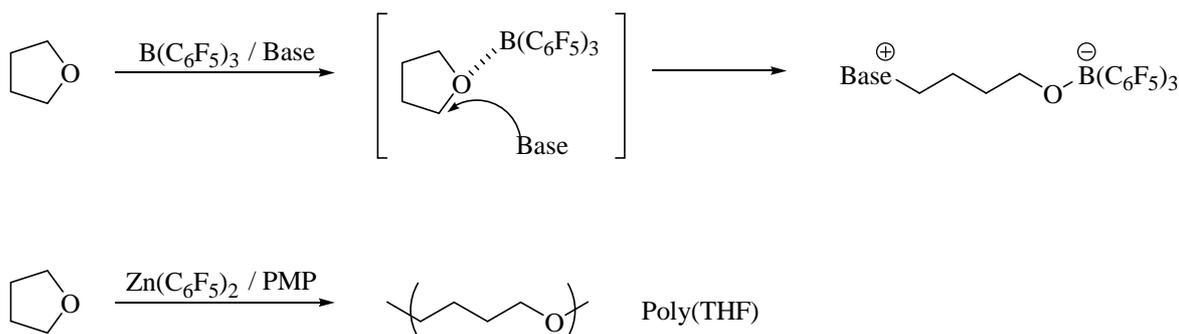
**Tableau 1. Influence du solvant sur la ROP du lactide catalysée par  $Zn(C_6F_5)_2$  / PMP.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> : [Zn] <sub>0</sub> : [PMP] <sub>0</sub>	Solvant	T (°C)	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}$ <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n$ <sup>b</sup>
1	30:1:1	THF	65	24	94	11 000	1.8
2	20:1:1	THF	65	8	89	9 000	1.8
3	15:1:1	THF	65	7	91	10 000	1.7
4	10:1:1	Tol	65	2	27	4 500	1.1
5	30:1:1	Tol	80	6.5	86	12 700	1.3
6	100:1:1	DCM	30	24	0	-	-
7	30:1:1	MeTHF	65	6	93	18 700	1.3

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L). <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF.

Nous avons déjà montré que la ROP du lactide a lieu dans le toluène à 80 °C (Entrée 5, Tableau 1). Aucune réaction n'a été observée lorsque le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est employé comme solvant (Entrée 6, Tableau 1). Cette inactivité est probablement due à l'insolubilité du complexe de zinc dans ce solvant. Dans le THF, à 65 °C (Entrées 1, 2 et 3, Tableau 1), 30 équivalents de lactide ont été polymérisés après 24h (94% conversion, Entrée 1,

Tableau 1), pour donner lieu à un PLA de 11 000 g/mol avec une distribution de masses molaires assez large ( $M_w/M_n = 1.8$ ). Nous avons remarqué l'augmentation de la viscosité du milieu réactionnel avec le temps, jusqu'à l'obtention d'un gel en fin de réaction. Ce phénomène a été observé dans toutes les réactions de polymérisation réalisées dans le THF à 65 °C. De plus, les résultats n'ont pas été reproductibles, les temps de réactions variant entre 7h et 24h. Ces résultats modestes en termes de contrôle ( $M_w/M_n = 1.7 - 2.0$ ) et d'activité ont été attribués à la présence d'une réaction secondaire de polymérisation du THF par la paire de Lewis. D. Stephan *et al.* ont montré la capacité du système  $B(C_6F_5)_3/NR_3$  à promouvoir l'ouverture du THF.<sup>100</sup> Le THF activé par l'acide de Lewis subit l'attaque nucléophile de la base pour générer un zwitterion. Dans notre cas, nous avons pu confirmer que la paire  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  pouvait polymériser le THF en faisant un test en absence de lactide (Schéma 12). La solution est devenue visqueuse après 24h et le poly(THF) a pu être identifié par spectroscopie RMN  $^1H$ , montrant un signal caractéristique à 4.3 ppm (triplet) correspondant au  $CH_2-OH$  en bout de chaîne.



**Schéma 12. Ouverture d'une unité de THF par  $B(C_6F_5)_3$  / Base de Lewis (en haut) et formation du poly(THF) par  $Zn(C_6F_5)_2$  / PMP (en bas).**

---

<sup>100</sup> G. C. Welch, J. D. Masuda et D. W. Stephan, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 478-480.

Malgré la très bonne solubilité du système catalytique dans le THF, la présence d'une réaction secondaire de polymérisation du THF par la paire de Lewis nous a conduit à chercher une alternative à ce solvant. Nous avons envisagé un solvant très proche du THF permettant une bonne solubilité du mélange réactionnel mais une mauvaise réactivité vis-à-vis de l'ouverture de cycle. Nous nous sommes orientés vers le 2-méthyle-tétrahydrofurane (MeTHF),<sup>101</sup> ce solvant avec un groupement méthyle en position  $\alpha$  de l'atome d'oxygène permet une protection stérique de ce dernier. De plus, le MeTHF est une base de Lewis moins forte que le THF et présente une stabilité supérieure vis-à-vis des acides (en fonction de la concentration).<sup>101</sup> Nous avons pu vérifier que la paire  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP ne réagissait pas avec le MeTHF.

Nous pouvons aussi noter que le MeTHF possède plusieurs avantages par rapport au THF: une insolubilité partielle dans l'eau (l'isolation des produits devient plus facile), un point d'ébullition plus élevé (80 °C, des réactions à des températures plus élevées sont possibles), c'est un solvant vert, dérivé de ressources renouvelables (préparation à partir du 2-furaldéhyde, issu des déchets agricoles), alors que le THF est un dérivé du pétrole. Toutes ces caractéristiques font du MeTHF une alternative excellente au THF. De meilleurs résultats ont été obtenus avec ce solvant vert pour de nombreuses applications. Par exemple, le MeTHF présente une versatilité, réactivité et efficacité supérieures à ceux du THF pour les réactions organométalliques (comme les réactions des Grignards, par exemple). Toutes ces propriétés font du MeTHF un bon candidat pour la ROP.

---

<sup>101</sup> S. Shanmuganathan, D. Natalia, A. van den Wittenboer, C. Kohlmann, L. Greiner et P. Domínguez de María, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 2240–2245.

Les tests de polymérisation dans le Me-THF se font de façon contrôlée (Entrée 7, Tableau 1). La cinétique de la réaction s'améliore significativement dans ce solvant, 30 équivalents de lactide sont polymérisés en 6h (vs. 24h dans le THF). Un bon contrôle de la polymérisation est observé, un PLA a été obtenu avec une masse molaire de 18 700 g/mol et une distribution de masses molaires assez étroite ( $M_w/M_n = 1.3$ ).

## 2. *Coopérativité du système $Zn(C_6F_5)_2$ / PMP.*

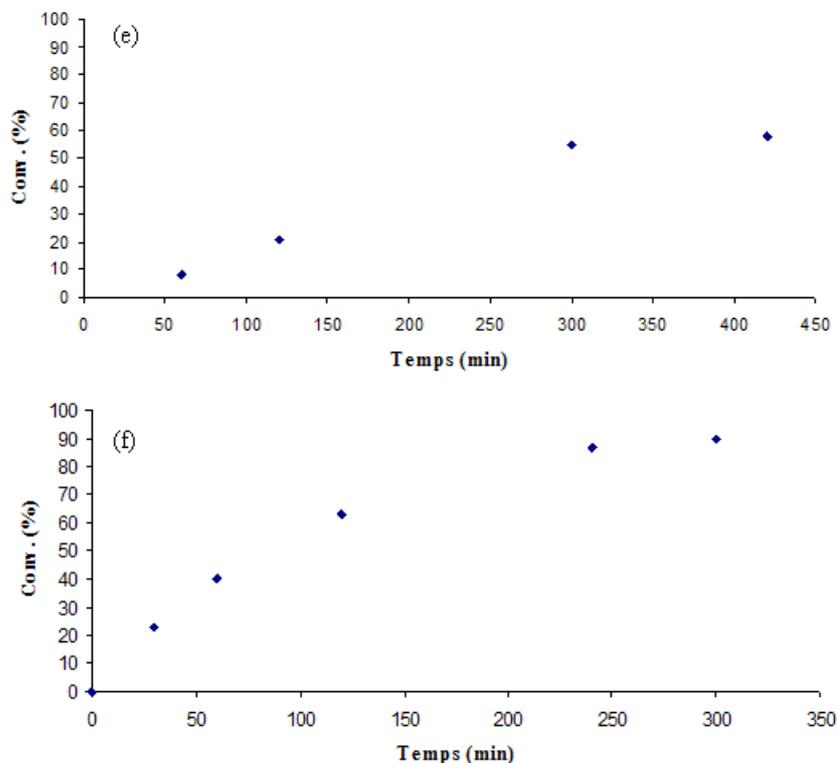
### a. *Réaction en absence d'un des partenaires.*

Nous avons ensuite cherché à savoir si l'acide de Lewis et la base agissaient de façon coopérative pour la ROP du lactide. Dans un premier temps, la PMP a été testée en absence du complexe de zinc pour la polymérisation de 30 équivalents de lactide. Aucune réaction n'a été observée quel que soit le solvant après 12h à 65 °C. La réaction avec  $Zn(C_6F_5)_2$  en absence de la PMP a été également effectuée. Par contre, dans ce cas, des résultats différents ont été obtenus selon le solvant employé.

Dans le cas du MeTHF, une activité a été observée, et une conversion de 50% (100 équivalents de lactide) a été obtenue après 7h. Le PLA obtenu présente une masse molaire de 7 700 g/mol, et une distribution de masses molaires de  $M_w/M_n = 1.3$ . Pour comparaison, la même réaction en présence d'un équivalent de PMP donne, en 30 minutes (23% conversion), un PLA de la même masse, 7 500 g/mol, mais avec une distribution beaucoup plus étroite ( $M_w/M_n = 1.1$ ), et la polymérisation est finie en 5h (90% conversion).

L'ajout de la PMP a un impact significatif sur l'activité du système et sur le contrôle de la ROP. Nous avons cherché à comparer la cinétique de la polymérisation avec le complexe de zinc seul et celle de la polymérisation réalisée avec la paire. Nous avons pu observer l'évolution de la conversion en fonction du temps de réaction dans les deux

cas, pour un ratio 100/1/0 (e) et 100/1/1 (f), respectivement. Les graphes correspondants sont illustrés dans la Figure 3.



**Figure 3. Variation de la conversion avec le temps pour un ratio 100/1/0 (e) et 100/1/1 (f).**

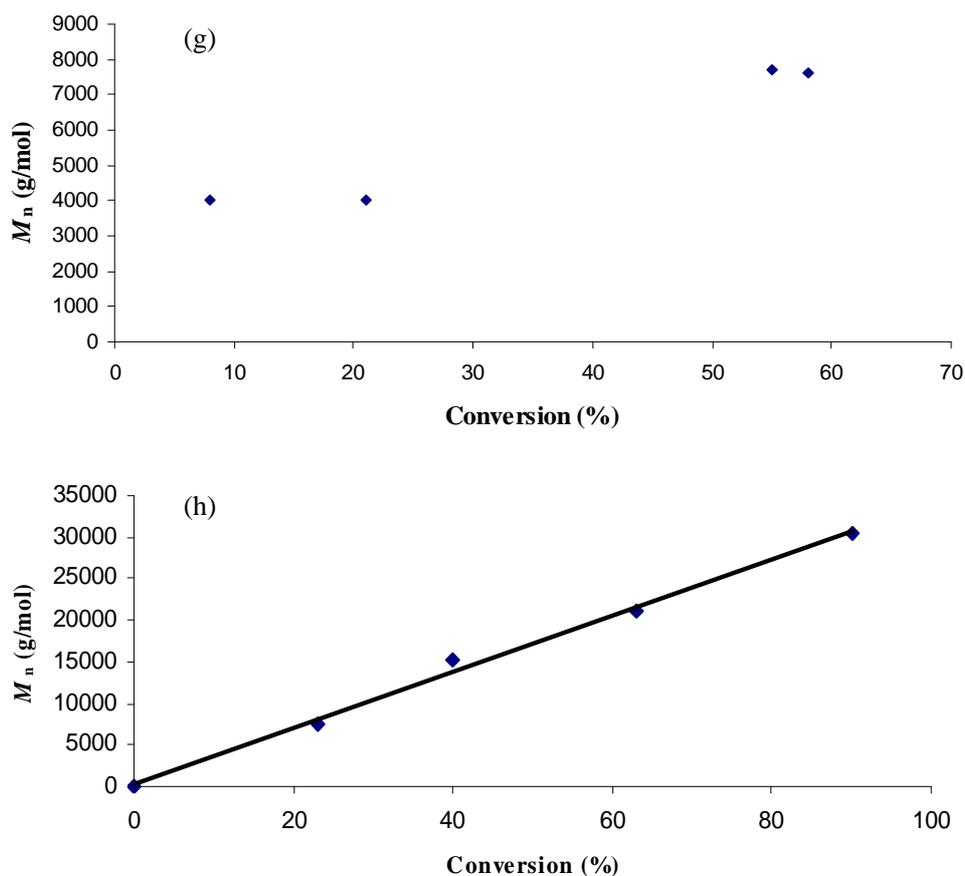
Une période d'induction de 50 minutes a été constatée avec le  $Zn(C_6F_5)_2$  seul. De plus, la polymérisation reste bloquée à 58% de conversion (7h de réaction). Pour comparaison, la réaction en présence d'amine, dans les mêmes conditions, ne présente aucune période d'induction, et la conversion totale du monomère est observée après 5h.

Cette période d'induction peut être attribuée au temps nécessaire pour la formation de l'espèce active en polymérisation. L'hypothèse la plus probable serait la formation *in situ* d'une certaine proportion d'espèce d'alcoolate de zinc générée par des réactions secondaires avec les impuretés protiques du solvant. En accord avec cette hypothèse, nous avons observé une dépendance très nette de l'activité du  $Zn(C_6F_5)_2$  avec le solvant.

En effet, l'utilisation de différents lots de MeTHF a donné lieu à des résultats différents pour la réaction en absence d'amine. Aucune polymérisation n'est observée avec certains lots de solvant.

Dans le toluène, un solvant beaucoup moins hygroscopique et plus facile à sécher que le MeTHF, après 24 h de polymérisation à 65 °C, seulement la formation d'une petite fraction d'oligomères a pu être observée. Par conséquent, le contrôle de la polymérisation est très dépendant du solvant utilisé.

Nous avons aussi comparé l'évolution de la masse molaire par rapport à la conversion. Celle-ci ne varie pas de façon linéaire quand la réaction est produite en absence d'amine (g), tandis que quand l'amine est présente dans le milieu réactionnel, cette variation est linéaire ((h), Figure 4).



**Figure 4. Variation de la masse molaire vs la conversion pour un ratio 100/1/0 (g) et 100/1/1 (h).**

En résumé, la réaction de polymérisation en absence d'amine présente plusieurs différences avec la polymérisation en présence de l'amine: une période d'induction pour former l'espèce active, une augmentation non linéaire de la masse molaire avec la conversion du monomère et le blocage de la conversion à environ 50%.

Nous pouvons constater que la présence des deux partenaires, l'acide de Lewis et la base, est essentiel pour un bon contrôle de la polymérisation. L'effet coopératif des deux espèces est réel.

**b. Variation du ratio  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

Nous avons ensuite étudié la variation de la quantité de zinc par rapport à celle de l'amine, pour savoir comment cette variation pourrait influencer la polymérisation. Des résultats représentatifs sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Influence de la quantité de  $Zn(C_6F_5)_2$  vs PMP sur la ROP du lactide.**

Entrée	$[LA]_0:[Zn]_0:[PMP]_0$	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^b$
1	30:2:1	6	94	16 100	1.2
2	30:1:1	6	93	18 700	1.3
3	30:0.5:1	5	92	30 600	1.5
4	30:0.2:1	22	90	35 600	1.5

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L) à 65°C dans le MeTHF. Temps de réaction non optimisés. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF.

Nous avons constaté que la variation de la quantité de zinc n'affecte pas la cinétique de la polymérisation de façon significative, sauf dans le cas où une très faible proportion du complexe est utilisée, *i.e.*, pour un ratio 30:0.2:1 (Entrée 4, Tableau 2). Dans ce cas, la polymérisation est plus lente. En ce qui concerne le contrôle sur la masse molaire du polymère, nous avons pu observer que la taille des PLA était liée à la quantité du composé utilisé en défaut. En effet, la masse molaire des PLA augmente quand la quantité de  $Zn(C_6F_5)_2$  passe de 1 à 0,2 équivalents, tout en gardant la quantité de PMP constante. Par exemple, l'utilisation de deux équivalents de complexe de zinc par rapport à un équivalent d'amine, génère un PLA de 16 100 g/mol ( $M_w/M_n = 1.2$ , Entrée 1, Tableau 2). Tandis que l'emploi de 0.2 équivalents de complexe par rapport à 1 équivalent de PMP (Entrée 4, Tableau 2) génère un PLA de 35 600 g/mol ( $M_w/M_n = 1.5$ ).

L'excès d'amine ou de complexe par rapport à l'autre partenaire n'a pas d'effet sur la taille du polymère obtenu, tandis que le défaut d'un des composés influence de façon significative la longueur de chaîne du PLA. Nous avons par conséquent besoin de quantités stœchiométriques des deux composés, ce qui met en évidence une fois de plus l'effet coopératif.

Ces résultats indiquent ainsi que le  $Zn(C_6F_5)_2$  et la PMP activent et polymérisent le lactide de façon coopérative. D'après les analyses RMN  $^1H$ , les PLA obtenus présenteraient une structure cyclique. Avant de présenter la caractérisation détaillée des PLA obtenus, nous ferons un bref état de l'art sur les méthodes de synthèse des polyesters cycliques ainsi que sur les outils analytiques utilisés pour les caractériser.

### 3. *État de l'art sur la synthèse de polymères cycliques par ROP.*

Les polymères cycliques sont des macromolécules qui attirent un grand intérêt et fascinent chimistes, biologistes et théoriciens.<sup>102</sup> L'absence d'extrémités de chaîne impose une restriction topologique qui donne lieu à des polymères avec des propriétés très différentes par rapport à leurs analogues linéaires.<sup>103</sup> Ainsi, les polymères cycliques possèdent par exemple, un volume hydrodynamique inférieur à leurs analogues linéaires, grâce à leur structure plus compacte. En conséquence, les polymères cycliques éluent plus tard en SEC que les polymères linéaires (dû à la plus importante rétention dans les pores de la colonne chromatographique). Ils possèdent aussi une température de

---

<sup>102</sup> (a) A. Deffieux et M. Schappacher, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2009**, 66, 2599-2602; (b) K. Endo, *Adv. Polym. Sci.*, **2008**, 217, 121-183.

<sup>103</sup> (a) Z. Jia et M. J. Monteiro, *J. Polym. Sci., Part A.: Polym. Chem.*, **2012**, 50, 2085-2097; (b) Y.-Y. Yuan, J.-Z. Du et J. Wang, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 570-572; (c) H. R. Kricheldorf, *J. Polym. Sci., Part A.: Polym. Chem.*, **2010**, 48, 251-284.

transition vitreuse ( $T_g$ ) plus élevée, une vitesse de cristallisation supérieure et des indices de réfraction plus élevés. En ce qui concerne les polyesters, différents profils de dégradation et de biodistribution ont été observés en fonction de la topologie du polymère (cyclique ou linéaire), ce qui ouvre des perspectives très intéressantes pour des applications dans le domaine des matériaux et du biomédical.<sup>104</sup> Cependant, la difficulté de préparation et de purification de polyesters cycliques limite considérablement l'exploration de leurs propriétés. Très peu d'exemples de systèmes efficaces pour la synthèse de polyesters cycliques ont été décrits à ce jour.

***a. Catalyseurs organiques pour la synthèse de polyesters et polypeptoides cycliques.***

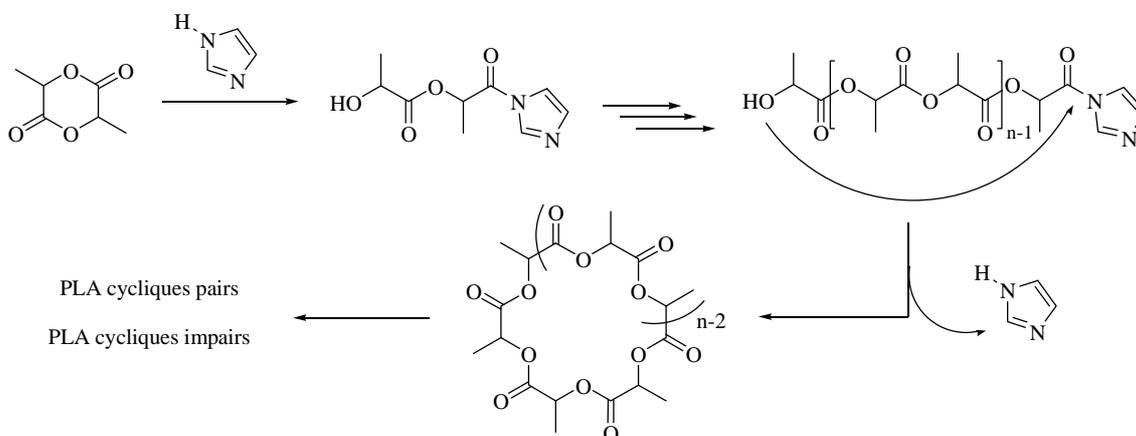
En 2008, Kricheldorf *et al.* ont décrit la synthèse de PLA cycliques catalysée par un imidazole (Schéma 13).<sup>105</sup> La polymérisation a lieu à 100 °C (sans solvant) pendant 4h. Les PLA obtenus ont été analysés par MALDI-TOF. La présence d'une seule population de PLA cyclique avec une séparation entre les pics  $m/z = 144$  g/mol a pu être observée, indiquant la formation exclusive de distributions paires, *i.e.*, que seulement des macrocycles possédant un nombre pair d'unité acide lactique sont formés. Les auteurs en déduisent que le mécanisme de ROP met en jeu une cyclisation entre les bouts de chaîne du polymère (end-to-end cyclisation). Quand le temps de réaction augmente, la formation de populations de cycles pairs et aussi impairs est observée. Après 24h de réaction à 150 °C, une distribution avec un ratio 1 : 1 pair/impair est

---

<sup>104</sup> J. N. Hoskins et S. M. Grayson, *Polym. Chem.*, **2011**, 2, 289-299.

<sup>105</sup> H. R. Kricheldorf, N. Lomadze et G. Schwarz, *Macromolecules*, **2008**, 41, 7812-7816.

observé par MALDI-TOF. La formation de cycles impairs serait la conséquence d'une redistribution statistique des cycles pairs en fin de polymérisation.



**Schéma 13. Formation de PLA cyclique par ROP du lactide avec imidazole.**

Concernant le contrôle de la polymérisation, des PLA de masses molaires jusqu'à 65 000 g/mol ont pu être obtenus, avec des distributions de masses molaires assez larges,  $M_w/M_n = 1.6 - 1.8$ .

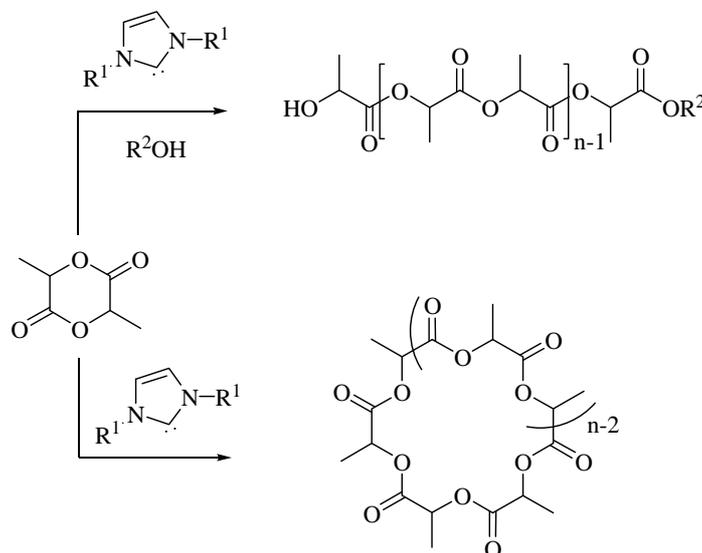
En 2007, Waymouth *et al.* ont décrit la polymérisation zwitterionique du lactide en présence d'un carbène NHC. La réaction en présence d'amorceur donne lieu à des PLA linéaires, avec un bon degré de contrôle sur les masses molaires et les distributions de masses molaires. Les auteurs ont découvert, qu'en absence d'un amorceur protique, la polymérisation donnait lieu à des PLA cycliques (Schéma 14).<sup>106</sup>

La réaction de polymérisation pour donner des PLA cycliques est très rapide, entre 5 et 900 secondes à température ambiante dans le THF. On peut noter que la réaction a lieu même à une concentration 1 M en monomère, en général des conditions de dilutions très élevées sont nécessaires (concentration  $\sim 0.1 - 0.2$  mM) pour former de

<sup>106</sup> D. A. Culkin, W. Jeong, S. Csihony, E. D. Gomez, N. P. Balsara, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2627-2630.

façon préférentielle des réactions de macrocyclisation vs. des réactions inter-chaînes.<sup>107</sup>

Les PLA obtenus ont des distributions de masses molaires étroites,  $M_w/M_n = 1.1 - 1.3$ , allant jusqu'à des masses molaires de 30 000 g/mol.



**Schéma 14. Formation de PLA cyclique par ROP du lactide avec un carbène NHC.**

La nature cyclique des échantillons a été mise en évidence par plusieurs techniques analytiques. D'abord, la spectroscopie RMN  $^1H$  a révélé l'absence d'extrémités de chaîne. Également, la technique MALDI-TOF a montré une seule population correspondant à un PLA cyclique, avec deux distributions. Des cycles pairs et impairs sont formés (les signaux sont séparés par 72 unités de masse, correspondant à la moitié d'une unité lactide, et indiquant des réactions de transestérification intramoléculaires ou back-biting). La nature cyclique a été aussi démontrée par comparaison des PLA obtenus en présence (linéaires) et en absence (cycliques) d'un amorceur protique. Ainsi, pour deux échantillons de la même masse molaire, l'analyse SEC a révélé que le PLA obtenu en absence d'amorceur éluait plus lentement que son analogue (obtenu en présence d'amorceur), et qu'il présentait une viscosité intrinsèque inférieure

<sup>107</sup> B. A. Laurent et S. M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4238-4239.

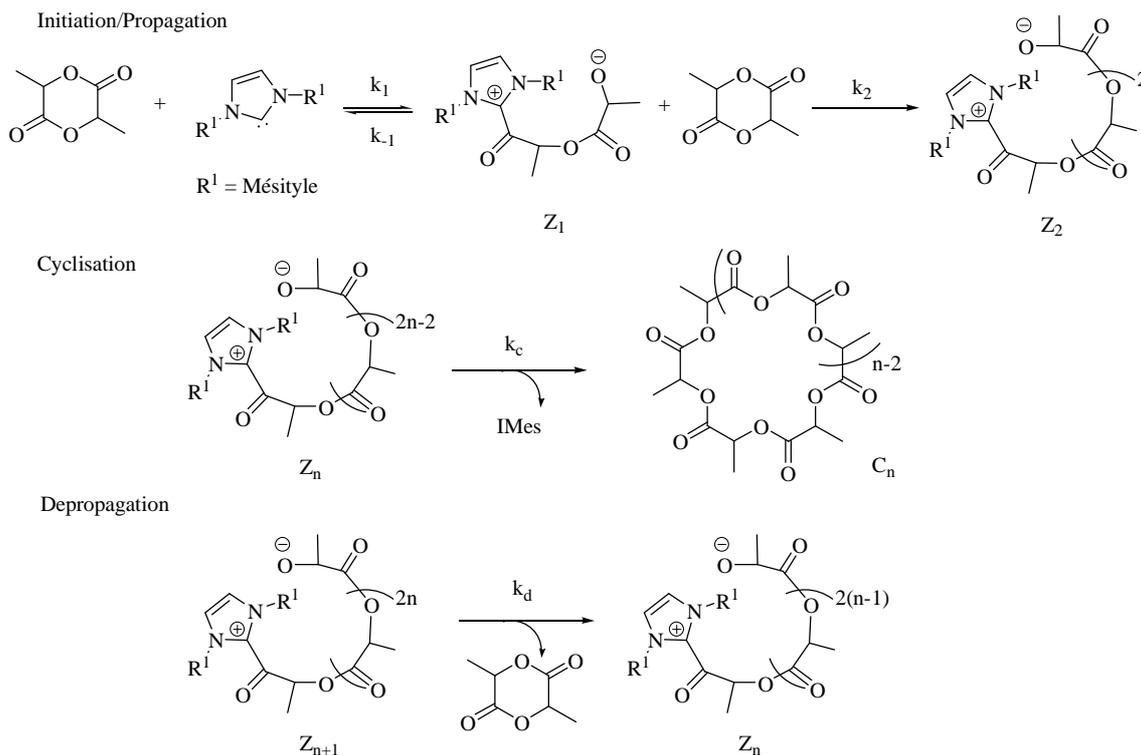
( $\eta_{\text{cyclique}}/\eta_{\text{linéaire}} = 0.70$ ), en accord avec un volume hydrodynamique moins important (une structure plus compacte). En accord avec ces résultats, la technique DLS a permis de calculer les rayons hydrodynamiques des deux échantillons, révélant un ratio  $R_{h, \text{cyclique}}/R_{h, \text{linéaire}} = 0.89$ , dans l'acétone.

Enfin, la technique TGA a permis de montrer que les PLA cycliques sont moins sensibles thermiquement que leurs analogues linéaires. Ainsi, les auteurs ont observé une perte de masse de 18% pour les PLA linéaires et de seulement 11% pour les cycliques, après 3h à 225 °C.

Un mécanisme de formation des PLA cycliques a été proposé plus tard, sur la base d'études cinétiques.<sup>108</sup> Les auteurs ont observé plusieurs points importants: la vitesse de polymérisation est plus élevée quand la conversion du monomère est faible et les masses molaires des polymères obtenus ne coïncident pas avec les valeurs prédites. La masse molaire du polymère augmente bien avec la conversion, mais d'une façon non linéaire et avec un intercepte non nul. Le mécanisme proposé est illustré dans le Schéma 15.

---

<sup>108</sup> W. Jeong, E. J. Shin, D. A. Culkin, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4884-4891.



**Schéma 15. Mécanisme postulé pour la formation de PLA cyclique par ROP du lactide avec les NHC.**

Il met en jeu une étape d'initiation lente. Le carbène attaque de façon nucléophile le carbonyle du monomère pour générer une espèce zwitterionique,  $Z_1$ . Cette espèce peut réagir avec une deuxième unité de lactide pour propager la chaîne de polymère ( $Z_2$  et ensuite  $Z_n$ ) ou bien se fragmenter pour redonner les produits de départ (formation du zwitterion réversible).

L'étape de cyclisation est plus lente que l'étape de propagation ( $k_c < k_2$ ), ce qui permet de générer des polymères avec des distributions de masses molaires étroites.

De plus, à des concentrations de monomère faibles, une réaction compétitive de dépropagation est observée, régénérant le monomère et ralentissant ainsi la vitesse de polymérisation.

En conclusion, le mécanisme proposé implique une initiation lente, une propagation rapide et des étapes de dépropagation et de cyclisation compétitives, en particulier lorsque la conversion du monomère est élevée.

Des études cinétiques ont révélé que même à 50% de conversion, une fraction significative d'initiateur reste inactive. De plus, à des conversions de monomère élevées, le phénomène de cyclisation devient important, la fraction d'initiateur augmente dû à la libération du carbène initiateur par macrocyclisation.

Pour vérifier ces prédictions, les auteurs ont effectué une expérience d'extension de chaîne en ajoutant un second lot de monomère après conversion complète du premier lot. Après la deuxième addition du lot de monomère, seulement 30% de monomère ont été polymérisés. De plus, ils ne sont pas incorporés à la chaîne en croissance mais commencent plutôt de nouvelles chaînes. Cela a été confirmé par la présence d'une deuxième population en SEC, tandis que la population originale reste intacte, *i.e.*, l'addition supplémentaire de monomère conduit à une réinitiation plutôt qu'une extension de chaîne.

Le système s'est avéré aussi actif pour la synthèse de poly(caprolactone) (PCL) cycliques<sup>109</sup> et de poly(hydroxybutyrate) (PHB) cycliques<sup>110</sup> à partir de l' $\epsilon$ -caprolactone et de la  $\beta$ -butyrolactone, respectivement.

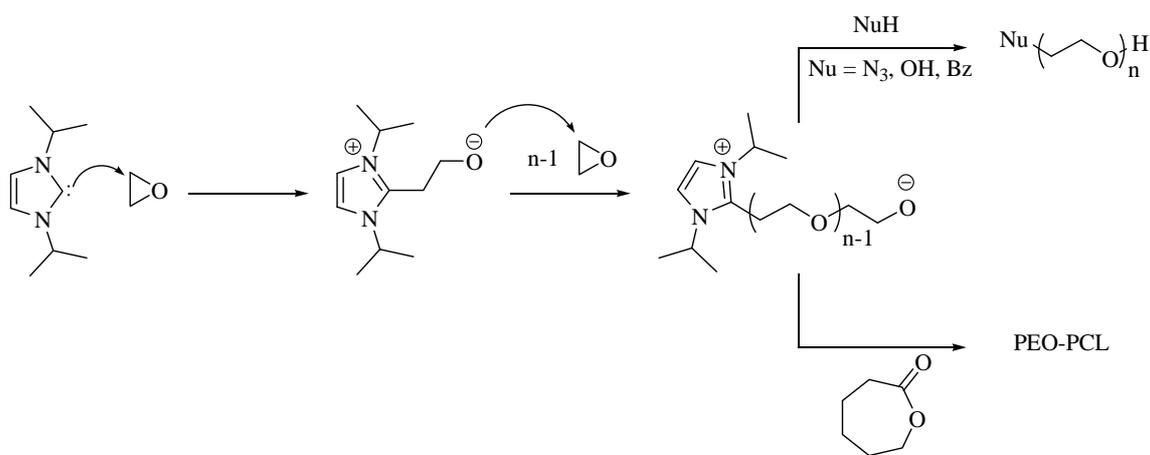
Taton *et al.* ont utilisé aussi un carbène NHC pour la polymérisation zwitterionique de l'oxyde de propylène (PO), par contre, dans ce cas des polymères linéaires ont été

---

<sup>109</sup> E. J. Shin, W. Jeong, H. A. Brown, B. J. Koo, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *Macromolecules*, **2011**, *44*, 2773-2779.

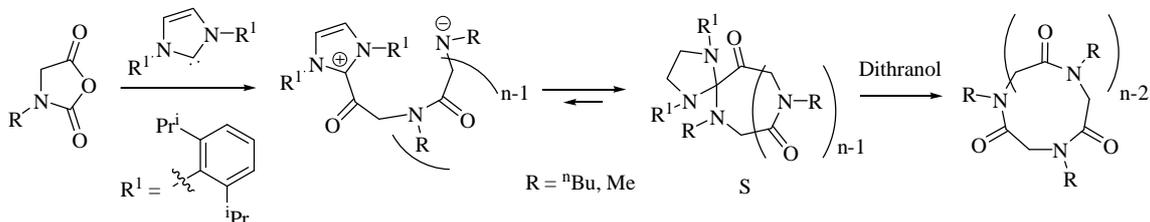
<sup>110</sup> W. Jeong, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8414-8415.

obtenus et aucune cyclisation n'a été observée.<sup>111</sup> La polymérisation est parfaitement contrôlée par le ratio monomère/NHC, et des polymères avec des distributions de masses molaires étroites ont été obtenus ( $M_w/M_n < 1.1$ ). De plus, les polymères obtenus ont pu être fonctionnalisés par simple ajout d'un nucléophile et régénération du carbène. L'ajout d'un autre monomère (PCL) a généré des copolymères linéaires PEO-PCL (Schéma 16).



**Schéma 16. Polymérisation zwitterionique du PO par NHC, et fonctionnalisation des PEO obtenus.**

Les carbènes NHC se sont aussi avérés actifs pour la synthèse de poly( $\alpha$ -peptoides) par ROP de N-carboxyanhydrides N-substitués (NCA) (Schéma 17).<sup>112</sup>



**Schéma 17. Formation de poly(peptoides) cycliques par ROP des NCA avec un carbène NHC.**

<sup>111</sup> J. Raynaud, C. Absalon, Y. Gnanou et D. Taton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3201-3209.

<sup>112</sup> L. Guo et D. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18072-18074.

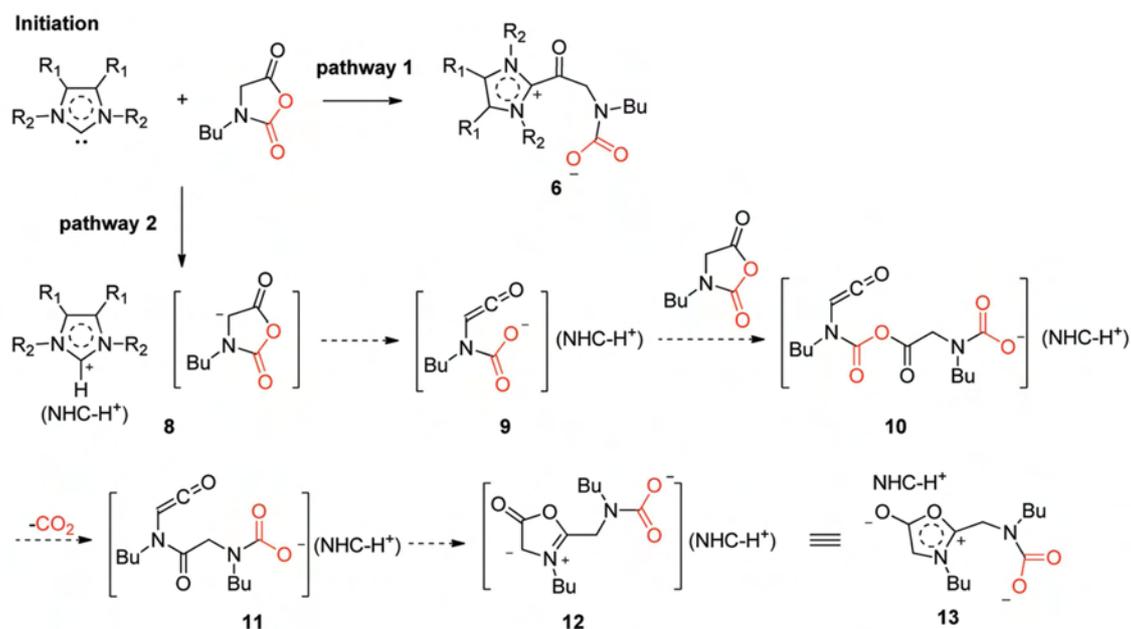
La polymérisation se fait de façon contrôlée, à 50 °C dans le THF pendant 16h. Les masses molaires obtenues sont en accord avec les valeurs prédites par le ratio monomère/NHC, et les distributions de masses molaires sont étroites ( $M_w/M_n < 1.1$ ).

La spectroscopie RMN  $^1H$  et les analyses ESI MS ont révélé la formation majoritaire (>95%) du produit S, tandis que les analyses MALDI-TOF ont montré une seule population correspondante au poly(peptide) cyclique. La formation du polymère final dans les conditions des analyses MALDI-TOF est apparemment due à une réaction entre le produit S et le dithranol (la matrice utilisée en MALDI-TOF pour déposer les polymères). La nature cyclique des polymères a aussi été vérifiée par des tests comparatifs en SEC (temps d'élution et viscosité). Dans ce cas, une expérience d'extension de chaîne a pu être réalisée avec succès.

Le mécanisme de la réaction a été proposé plus tard, et deux voies semblent coexister d'après les analyses RMN.<sup>113</sup> Deux étapes d'amorçage possibles ont été proposées (Schéma 18).

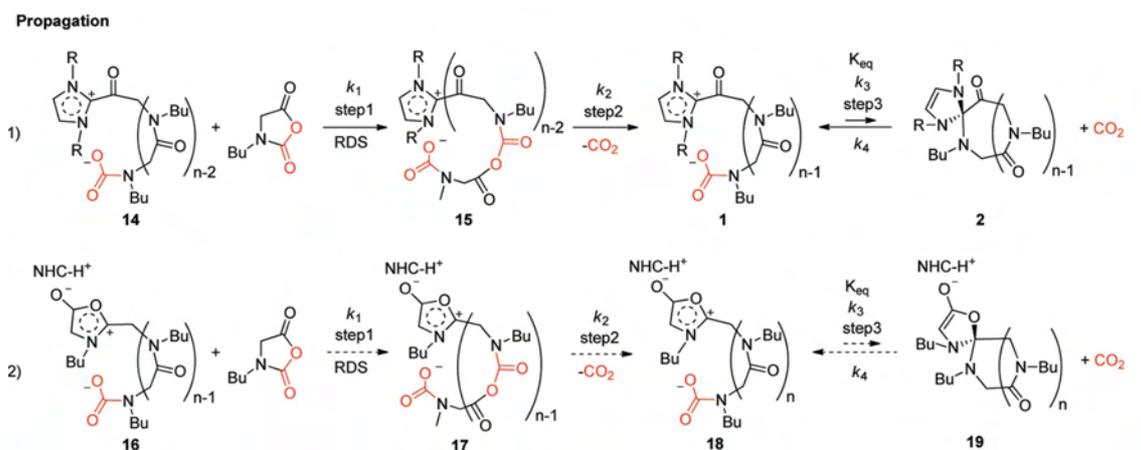
---

<sup>113</sup> L. Guo, S. H. Lahasky, K. Ghale et D. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9163-9171.



**Schéma 18. Étapes d'amorçage pour la formation de poly(peptoides) cycliques par ROP des NCA avec un carbène NHC.**

L'étape d'amorçage peut avoir lieu par une attaque nucléophile du carbène sur le carbonyle du NCA générant le zwitterion **6**, ou bien par déprotonation du NCA par le carbène, générant le produit **9** qui peut ensuite réagir avec une autre molécule de NCA, donnant lieu au produit **10**. La décarboxylation de **10** générerait l'espèce **11**, qui pourrait subir un réarrangement pour former l'espèce **13**. Les deux espèces, **6** et **13**, peuvent réagir avec un autre équivalent de monomère pour promouvoir la propagation de la chaîne (Schéma 19).



**Schéma 19.** Étapes de propagation pour la formation de poly(peptoides) cycliques par ROP des NCA avec un carbène NHC.

Les produits **15** et **17** générés, pourraient subir une réaction de décarboxylation, donnant lieu à **1** et **18**, respectivement. Ces deux espèces en croissance conservent leur structure cyclique grâce à des interactions de type Coulombienne. Cette interaction réduit la basicité de la chaîne anionique, évitant ainsi des réactions secondaires. Ces deux produits sont en équilibre avec leurs spirocycles respectives, **2** et **19**.

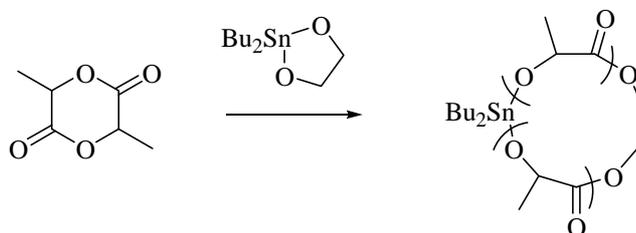
Plus tard, selon le même mode d'action, Waymouth *et al.* ont étendu la famille d'organocatalyseurs pour la polymérisation zwitterionique de lactide aux amidines.<sup>114</sup> Dans ce cas, un mélange de PLA cycliques mais aussi linéaires a été obtenu.

Les systèmes les plus efficaces pour la synthèse des polyesters (et polypeptoides) cycliques sont des catalyseurs organiques, principalement les NHCs. Certains complexes métalliques se sont avérés aussi actifs pour cette transformation, mais avec moins d'efficacité et/ou de sélectivité.

<sup>114</sup> H. A. Brown, A. G. De Crisci, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *ACS Macro Lett.*, **2012**, *1*, 1113-1115.

**b. Complexes métalliques pour la synthèse de polyesters cycliques.**

La synthèse de PLA cycliques avec des systèmes métalliques met souvent en jeu un processus d'expansion de cycle, avec un initiateur cyclique. Un exemple de ce type de polymérisation pour générer des PLA cycliques a été décrit par Kricheldorf *et al.* en utilisant un initiateur à base d'étain ( $Bu_2Sn$ ) dérivé d'un diol ou d'un dithiol. Le métal reste lié de façon covalente au polymère (Schéma 20).<sup>115</sup> L'élimination du métal de la chaîne de polymère implique l'ouverture de la chaîne pour générer un PLA linéaire.



**Schéma 20. Formation d'un PLA cyclique par expansion de cycle avec un initiateur cyclique à base d'étain.**

La synthèse de PLA cycliques a été aussi explorée par Phomphrai *et al.*<sup>116</sup> Ils ont décrit l'emploi d'un complexe d'étain avec un ligand bis(salicylamidinate) pour la polymérisation du lactide à 115 °C sans solvant. Les masses molaires des PLA obtenus sont comprises entre 14 000 g/mol et 132 000 g/mol et changent beaucoup en fonction des substituants du complexe, et les distributions des masses molaires sont assez larges (entre 1.4 et 2.0). Le caractère cyclique des échantillons a été mis en évidence par la spectroscopie RMN  $^1H$ , et par comparaison en SEC avec des PLA linéaires. Par contre, les comparaisons ont été réalisées entre PLA de différentes masses molaires (PLA

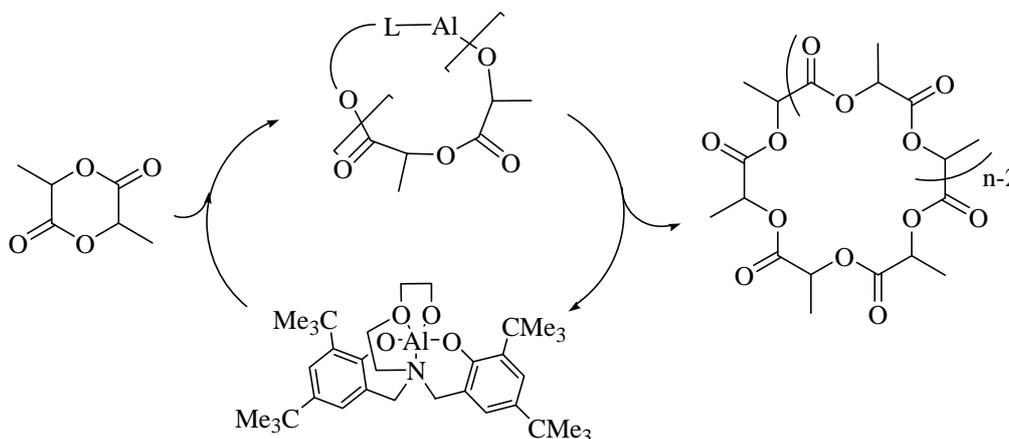
---

<sup>115</sup> H. R. Kricheldorf, S.-R. Lee et S. Bush, *Macromolecules* **1996**, *29*, 1375-1381.

<sup>116</sup> P. Piromjitpong, P. Ratanapane, W. Thumrongpatanaraks, P. Kongsaree et K. Phomphrai, *Dalton. Trans.*, **2012**, *41*, 12704-12710.

linéaire: 43 000 g/mol et PLA cyclique: 71 200 g/mol). La technique MALDI-TOF a été aussi employée, mais la présence de PLA cycliques a été mise en évidence seulement à des faibles masses (population cyclique centrée vers 600 g/mol, avec la présence d'autres populations minoritaires non cycliques).

Getzler *et al.* ont décrit la synthèse des PLA cycliques *via* un mécanisme de polymérisation par expansion de cycle avec un complexe d'aluminium chélaté par des alcoolates.<sup>117</sup> Ainsi, le complexe d'aluminium coordine le lactide et, par un mécanisme de coordination-insertion, ouvre la première unité, à laquelle reste lié. Ensuite, la propagation de la chaîne est possible par coordination d'un autre monomère et réinsertion, avec le complexe d'aluminium qui reste toujours lié à la chaîne en croissance. Une étape de transfert de chaîne intramoléculaire est postulée par les auteurs en fin de polymérisation pour expliquer la formation de PLA cyclique et régénérer le complexe d'aluminium (Schéma 21).



**Schéma 21. Formation des PLA cycliques par polymérisation par expansion de cycle.**

Les polymérisations sont faites à 130 °C dans le toluène pendant 12h ou sans solvant à la même température pendant 2h. Les masses molaires des PLA obtenus sont

---

<sup>117</sup> J. Weil, R. T. Mathers, Y. D. Y. L. Getzler, *Macromolecules*, **2012**, *45*, 1118-1121.

comprises entre 4 000 g/mol et 38 800 g/mol avec des distributions de masses molaires étroites à assez larges ( $M_w/M_n = 1.1 - 1.8$ ). La nature cyclique des échantillons a été mise en évidence par des comparaisons en SEC des temps d'élution et viscosités avec des PLA linéaires. Les analyses MALDI-TOF ont révélé la présence des populations cycliques mais seulement à faible masse (population centrée vers 1 400 g/mol).

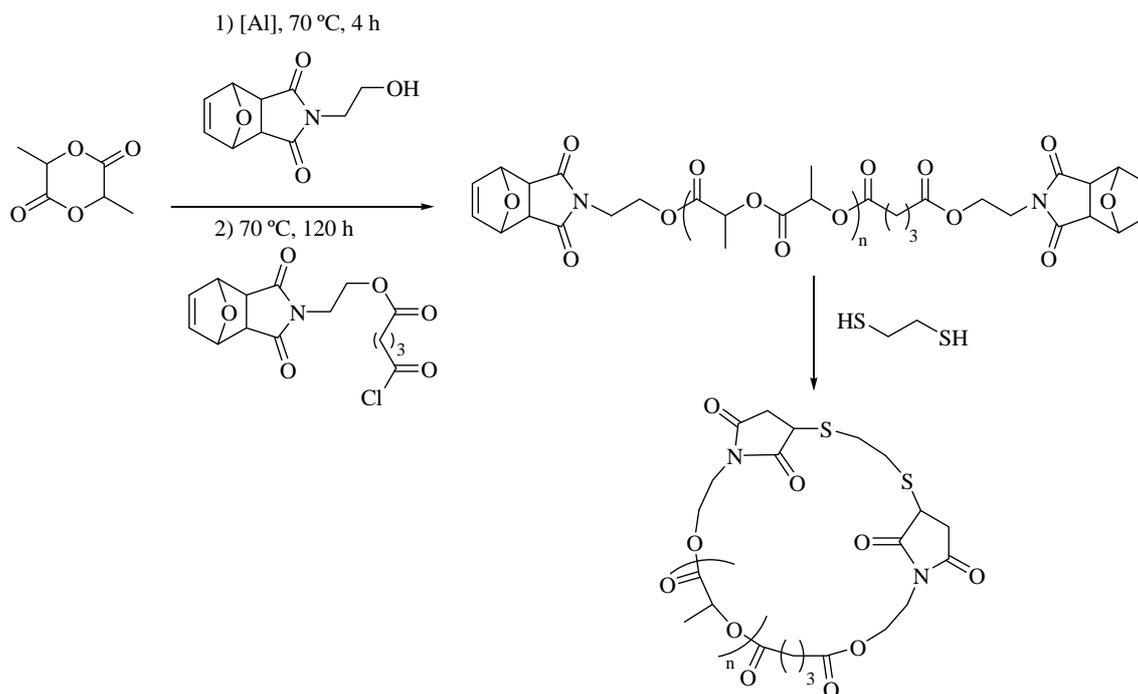
Contrairement aux systèmes organiques, la synthèse de polyesters cycliques de façon contrôlée par des complexes métalliques reste encore à démontrer.

### *c. Synthèse de PLA cycliques par cyclisation post-polymérisation.*

Une dernière approche pour la synthèse de PLA cycliques consiste à utiliser la « click chemistry » pour faire la cyclisation d'un PLA linéaire après polymérisation. Pour cela, le polymère doit être fonctionnalisé aux bouts de chaîne, et un agent de couplage ajouté après polymérisation doit permettre la fermeture du cycle. Dove a utilisé cette stratégie pour la synthèse de PLA cycliques, avec la rétention de la stéréorégularité.<sup>118</sup> Ainsi, la polymérisation du lactide est effectuée dans le toluène à 70 °C pendant 4h, avec un catalyseur d'aluminium de type Salen/Salan et un amorceur fonctionnalisé (4-(2-hydroxyéthyle)-10-oxa-4-azatricycle[5.2.1.0]dec-8-ène-3,5-dione). Le PLA monofonctionnalisé réagit ensuite (post-polymérisation) avec un chlorure d'acide pour donner un PLA difonctionnalisé aux bouts de chaîne. L'addition d'une solution du PLA fonctionnalisé (de concentration 7 mM) à une solution de 1,2-éthanedithiol (comme agent de couplage) permet la cyclisation du PLA (Schéma 22).

---

<sup>118</sup> M. J. Stanford, R. L. Pflughaupt et A. P. Dove, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 6538-6541.



**Schéma 22. Formation des PLA cycliques par « click chemistry ».**

Cette méthode de synthèse de PLA cycliques est peut-être la plus propre (pas de mélanges cyclique/linéaire), mais le polymère reste toujours fonctionnalisé et une haute dilution est nécessaire pour l'étape de macrocyclisation.

Ainsi, l'état de l'art sur les méthodes de synthèse de polyesters cycliques montre que les systèmes capables de polymériser le lactide de façon efficace pour donner sélectivement des PLA cycliques sont peu nombreux. Les NHC se présentent même comme les seuls systèmes permettant d'obtenir des PLA cycliques de haute masse. Le développement de nouvelles voies d'accès aux polyesters cycliques reste un défi.

Nous avons donc cherché à caractériser de façon précise la structure des PLA obtenus avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP en utilisant les outils analytiques décrits dans la littérature.

#### 4. Étude de la structure des PLA obtenus par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .

Nous avons étudié en détail la structure des polymères obtenus avec l'appui de toute une série de techniques analytiques différentes.

##### a. Analyse RMN $^1H$ des PLA obtenus par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .

L'analyse des PLA par spectroscopie RMN  $^1H$  a indiqué l'absence de groupement terminal sur les différents échantillons, quelle que soit leur taille, et ceci à différents degrés de conversion. Par exemple, le spectre RMN  $^1H$  d'un PLA de 18 700 g/mol (Entrée 7, Tableau 1) est illustré dans la Figure 5.

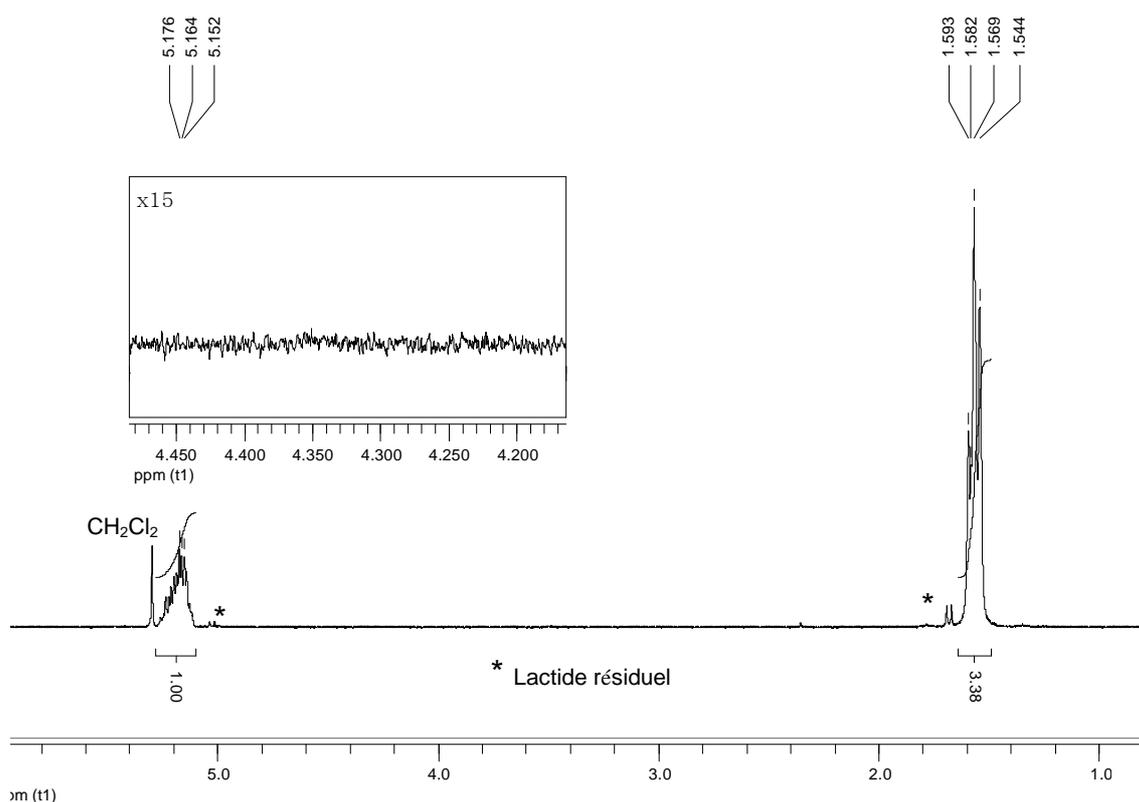
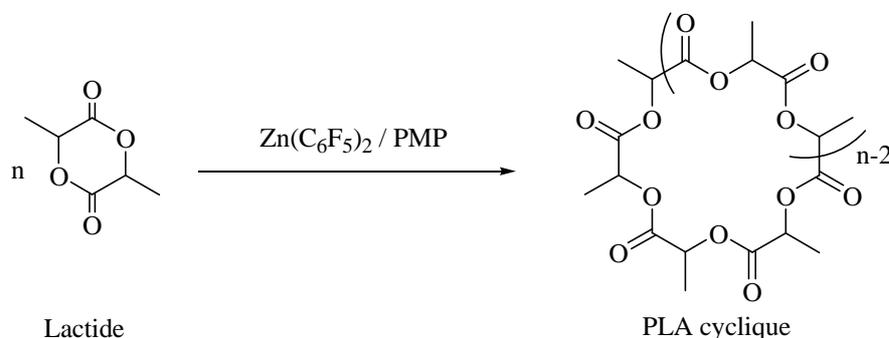


Figure 5. Spectre  $^1H$  d'un PLA obtenu avec le système  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .

Le signal CH du PLA est observé à 5.1 ppm sous forme de multiplet. De la même façon, le signal  $CH_3$  du polymère se trouve à 1.5 ppm aussi sous forme de multiplet. Par contre, aucun signal correspondant au  $\underline{C}HOH$  fin de chaîne, vers 4.3 ppm, n'a pu être

observé. Comme nous l'avons déjà évoqué, ce premier indice indique la possibilité de formation d'un PLA cyclique (Schéma 23) dans ces conditions de réaction.



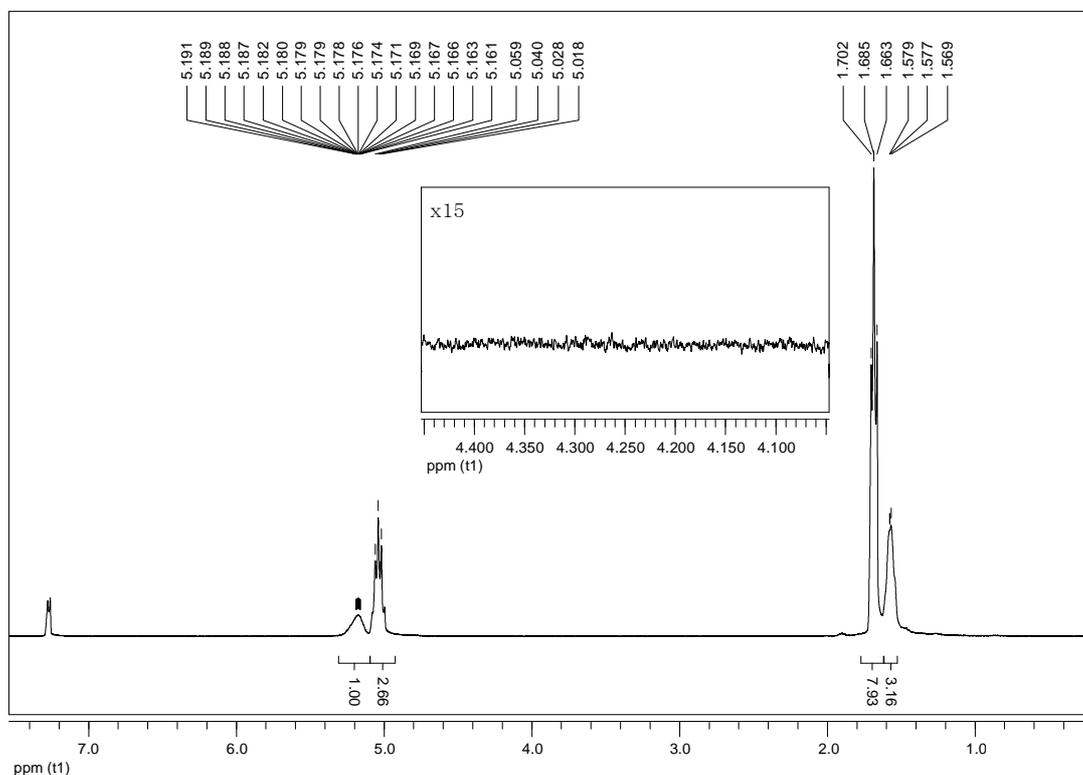
**Schéma 23.** Formation de PLA cyclique par ROP du lactide avec la paire de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.

***b. Analyses MALDI-TOF des PLA obtenus par le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.***

La technique MALDI-TOF est un outil très important pour caractériser la structure chimique d'un polymère ainsi que la nature des groupements terminaux. Par contre, pour pouvoir utiliser cette technique, les polymères à analyser doivent remplir quelques conditions: présenter des masses molaires pas trop élevées (les petites molécules sont ionisées plus facilement en MALDI-TOF, ce qui sature le détecteur et empêche ainsi la visualisation des plus grosses macromolécules), et avoir des distributions de masses molaires étroites ( $M_w/M_n < 1.2$ ).

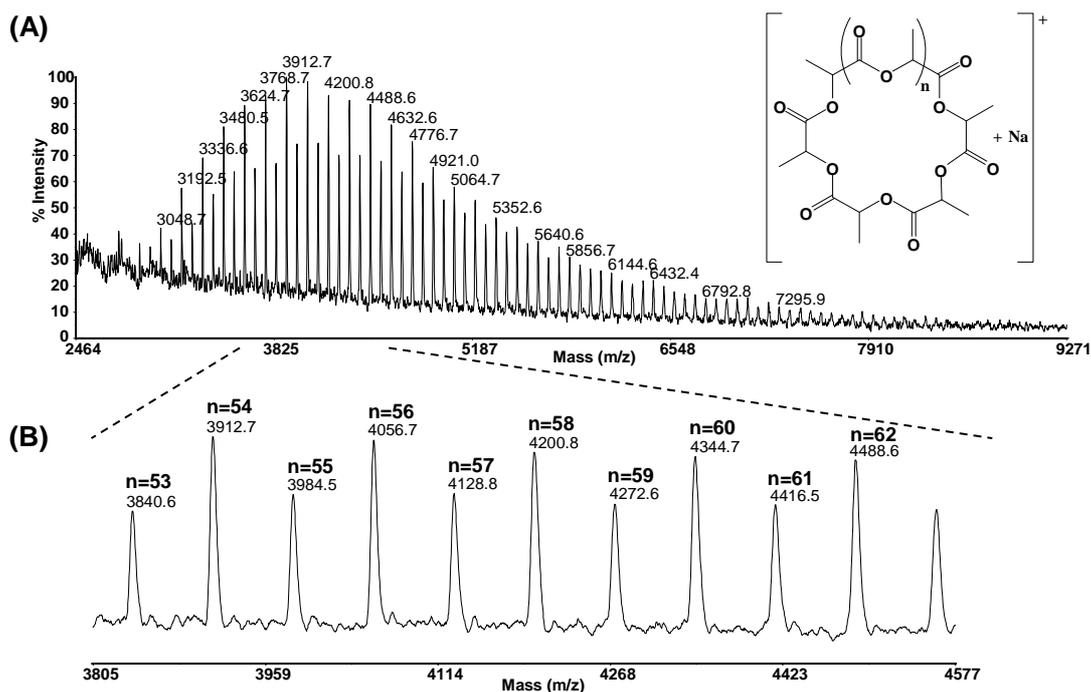
Les tests de polymérisation du lactide avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP ont donné lieu à des PLA de masses molaires trop élevées pour pouvoir être analysés par cette technique, même pour des ratios lactide/ $[Zn(C_6F_5)_2$ /PMP] faible (15 ou 10). Nous avons donc décidé d'effectuer des tests de polymérisation avec un faible ratio lactide/complexe (égal à 10) et de les arrêter à faible taux de conversion.

D'abord, nous avons pu vérifier sur ces polymères de faible masse molaire, l'absence de bouts de chaîne. Par exemple, le spectre RMN  $^1H$  d'un PLA obtenu à faible conversion (Entrée 4, Tableau 1) est illustré dans la Figure 6.



**Figure 6. Formation d'un PLA obtenu à faible conversion par ROP du lactide avec la paire de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

Après avoir isolé cet échantillon de faible masse, il a été analysé par SEC ( $M_n = 4500$  g/mol et  $M_w/M_n = 1.1$ ) et par MALDI-TOF, le spectre est illustré dans la Figure 7.



**Figure 7. Spectre MALDI-TOF d'un PLA de 4 500 g/mol et  $M_w/M_n = 1.1$ , obtenu par ROP du lactide avec la paire de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

Le spectre MALDI-TOF du PLA de 4 500 g/mol (masse SEC) indique la formation d'une seule population de PLA de masse centrée autour de 4 200 g/mol. La nature de la distribution de masse correspond à des PLA cycliques cationisés par un atome de sodium. En effet, la masse des différents pics isotopique/ionique correspond à la formule  $(C_3H_4O_2)_n + Na = 72_n + 23$ . Aucune extrémité de chaîne n'a pu être détectée. Un écart de 72 unités de masse, correspondant à la moitié d'une unité lactide est observé, indiquant la formation de cycles de nombre pair et impair, probablement issus de phénomènes de « back-biting ». Nous pouvons observer sur le zoom la distribution correspondante au nombre de motifs de répétition pair (distribution majoritaire) et l'autre correspondante au nombre de motifs de répétition impairs. Un profil typiquement observé pour les polymères cycliques avec une proportion de cycle pair

plus important qu'impair. Kricheldorf<sup>119</sup> a expliqué l'existence de deux possibilités pour la formation de cycles: si le processus de polymérisation est contrôlé cinétiquement, *via* cyclisation end-to-end, seulement des cycles pairs sont formés. Si le processus est contrôlé thermodynamiquement, *via* un équilibre de type back-biting, statistiquement des cycles pairs et impairs sont formés. Dans notre cas, comme dans la plupart des exemples décrits, le mécanisme opérant serait un processus contrôlé thermodynamiquement, *via* des transestérifications intramoléculaires (ou back-biting).

*c. Études comparatives des PLA linéaires/cycliques par SEC.*

Ensuite, pour confirmer que les PLA de plus haute masse molaire sont aussi de structure cyclique, nous avons mené une étude comparative par SEC (équipée d'une triple détection : un viscosimètre, un détecteur d'indice de réfraction et un détecteur de diffusion de la lumière multi-angle ou MALS) de plusieurs échantillons. Ainsi, nous avons comparé le volume d'élution et la viscosité de plusieurs PLA linéaires et cycliques de la même masse. En effet, trois échantillons de PLA cycliques (PLA-c) préparés avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP de masses molaires ~9 000 g/mol, ~12 500 g/mol et ~19 000 g/mol ont été comparés à trois échantillons de PLA linéaires de mêmes masses (PLA-l, obtenus par polymérisation duale du lactide, Chapitre 1). Les données SEC pour ces six échantillons sont illustrées dans le Tableau 3.

---

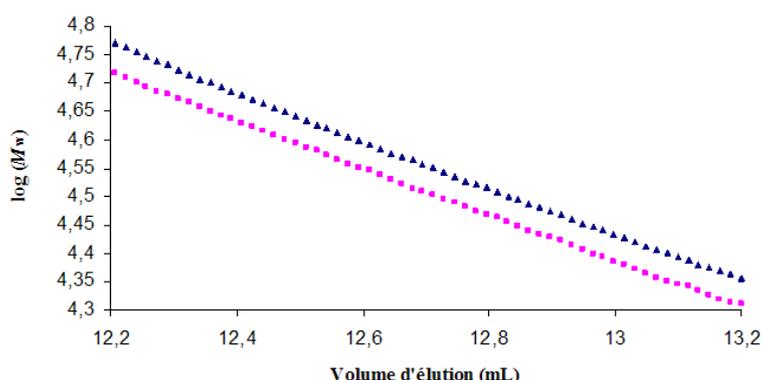
<sup>119</sup> H. R. Kricheldorf, N. Lomadze et G. Schwarz, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 7812-7816.

**Tableau 3. Comparaisons en SEC entre trois PLA cycliques et trois PLA linéaires.**

Entrée	Topologie	$M_{n,SEC}^a$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^a$	$\eta^b$ (mL/g)
1	Cyclique	9 500	1.20	12.3
2	Linéaire	9 200	1.16	17.3
3	Cyclique	12 500	1.40	19.6
4	Linéaire	13 000	1.37	23.0
5	Cyclique	18 700	1.45	24.3
6	Linéaire	18 800	1.41	30.7

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF. <sup>b</sup> $\eta$  = viscosité intrinsèque moyenne de l'échantillon donné.

En général, les PLA cycliques possèdent un volume hydrodynamique inférieur à celui des PLA linéaires et, par conséquent, ils vont rester retenus dans les pores de la colonne chromatographique de la SEC plus longtemps. Ce fait implique que, pour deux polymères de la même taille, le polymère cyclique aura un temps de rétention supérieur à celui du polymère linéaire. Ainsi, deux PLA de masse molaire similaire (PLA-l = 18 800 g/mol et PLA-c = 18 700 g/mol) ont été injectés en SEC. Le PLA obtenu par ROP du lactide avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP (PLA-c) élué plus lentement que le PLA obtenu avec le système dual (PLA-l), en accord avec un volume hydrodynamique plus faible (Figure 8).



**Figure 8. Volume d'éluion des deux polymères de la même taille : PLA-l (carrés roses) et PLA-c (triangles bleus).**

De la même façon, la viscosité des deux PLA a été comparée. En général, les PLA cycliques présentent une viscosité intrinsèque (IV ou  $\eta$ ) inférieure à celle des PLA linéaires, à cause de leur volume hydrodynamique plus faible.

La viscosité d'un polymère est liée à sa masse molaire par l'équation empirique de Mark-Houwink-Sakurada :

$$IV = [\eta] = KM^a \quad \text{ou,}$$

$$\log[\eta] = \log(K) + a \log(M)$$

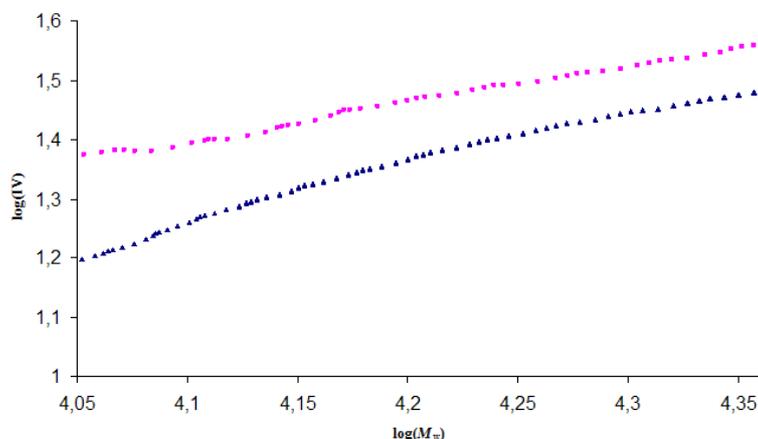
IV ou  $\eta$  est la viscosité intrinsèque du polymère, M est la masse molaire, K et a sont des constantes déterminées empiriquement. La relation entre le  $\log[\eta]$  et  $\log(K)$  est donc linéaire. Cette équation est caractéristique d'un polymère, d'une température et d'un solvant donné, et constitue un outil très important en SEC.<sup>120</sup>

Dans notre cas, nous avons utilisé cet outil pour comparer nos polymères cycliques avec leurs analogues linéaires. Ainsi, une relation linéaire a pu être établie entre  $\log(\eta)$

---

<sup>120</sup> (a) H. L. Wagner, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1985**, *14*(4), 1101-1106; (b) H. L. Wagner, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1985**, *14*(2), 611-617.

et  $\log(M_w)$  par la relation de Mark-Houwink (Figure 9) pour les deux polymères (PLA-l, 18 800 g/mol et PLA-c, 18 700 g/mol).



**Figure 9. Graphe Mark-Houwink-Sakurada: Viscosité intrinsèque des deux polymères de la même taille: PLA-l (carrés roses) et PLA-c (triangles bleus).**

Le PLA obtenu par ROP du lactide avec le système  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  (PLA-c) présente une viscosité intrinsèque inférieure à celle du PLA obtenu avec le système dual (PLA-l), en accord avec une structure plus compacte. En particulier, pour les PLA de la Figure 9, nous trouvons un ratio  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}} = 0.69$  pour un  $\log(M_w) = 4.06$ .

Le ratio  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}}$  est un paramètre important pour mesurer les différences d'architecture de différents échantillons. La viscosité intrinsèque d'un polymère cyclique est toujours inférieure à celle d'un polymère linéaire, et par conséquent, le ratio  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}}$  est toujours inférieur à 1. En théorie, et sur la base d'un modèle de polymère avec une longueur de chaîne infinie et sans contrainte, la valeur du ratio  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}}$  prédite est de 0.66.<sup>121</sup> En pratique, il a été démontré par Goddard *et*

---

<sup>121</sup> (a) V. Bloomfield et B. H. Zimm, *J. Chem. Phys.*, **1966**, *44*, 315-323; (b) J. Roovers dans „*Cyclic Polymers*“, deuxième édition; (c) J. A. Semlyen, éditorial Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands, **2000**, pages 347-384; (d) K. Endo, *Adv. Polym. Sci.*, **2008**, *217*, 121-183.

al. que plusieurs paramètres pouvaient influencer cette valeur, tels que les phénomènes de solvatation, la taille de chaînes et les contraintes physiques.<sup>122</sup>

Dans notre cas, nous obtenons des valeurs expérimentales comprises entre 0.67 et 0.78 en fonction des échantillons. Les valeurs sont très proches de celles reportées pour les PLA cycliques dans la littérature et sont en accord avec la formation de PLA très majoritairement de structure cyclique. En plus des phénomènes physiques, la présence de faibles proportions de contaminants linéaires pourrait aussi expliquer cette légère dérive par rapport à la valeur idéale de  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}}$ .

Ces analyses montrent clairement que la paire  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP polymérise le lactide pour former de façon sélective des PLA de structure cyclique. Une fois les polymères caractérisés nous avons étudié le degré de contrôle de la ROP.

## 5. Étude du degré de contrôle de la polymérisation.

### a. Évolution des masses molaires avec le ratio lactide/paire.

Nous avons cherché à savoir si la masse molaire des PLA pouvait être contrôlée à partir du ratio monomère/catalyseur. Des résultats représentatifs sont présentés dans le Tableau 4. Contrairement à la synthèse des PLA linéaires pour lesquels la masse molaire peut être classiquement contrôlée par le ratio monomère/amorceur, le contrôle est beaucoup plus délicat pour des PLA cycliques, parce que différents facteurs entrent en jeu (étapes de cyclisation, réactions de back-biting, réactions de dépropagation...). Plusieurs tests ont été effectués dans le MeTHF à 65 °C en faisant varier le ratio lactide/ $[Zn(C_6F_5)_2/PMP]$  de 15 à 100.

---

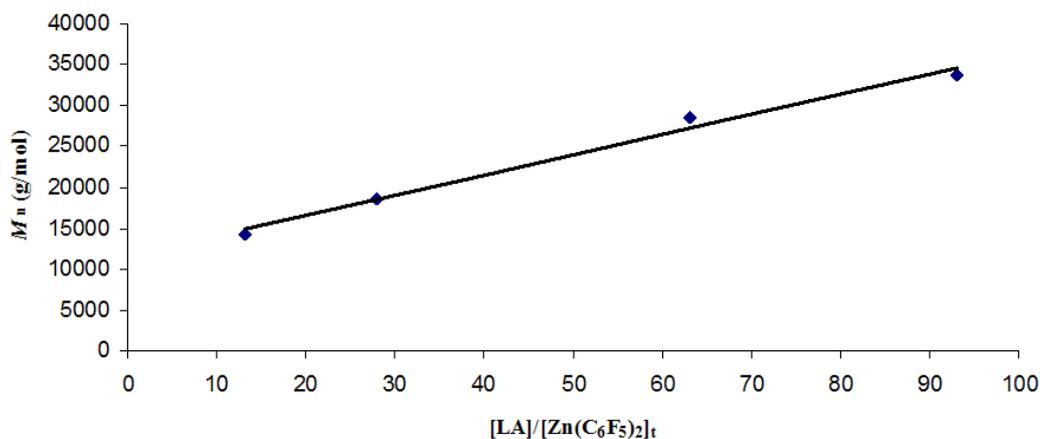
<sup>122</sup> S. S. Jang, T. Cagin et W. A. Goddard, *J. Chem. Phys.*, **2003**, *19*, 1843-1854.

**Tableau 4. Variation du ratio LA/Zn en ROP du lactide par le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> : [Zn] <sub>0</sub> : [PMP] <sub>0</sub>	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}$ <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n$ <sup>b</sup>
1	15:1:1	5.5	88	14 300	1.5
2	30:1:1	6	93	18 700	1.3
3	30:1:1	7	90	18 600	1.3
4	70:1:1	8.5	90	28 600	1.6
5	100:1:1	5	90	30 400	1.5
6	100:1:1	7	93	33 700	1.5
7	100:1:1	7.5	92	33 000	1.5
8	300:1:1	8.5	85	41 600	1.6

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L) à 65°C dans le MeTHF. Temps de réaction non optimisés. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF.

Même si les valeurs des masses molaires ne sont pas directement liées au ratio lactide/[ $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP], une évolution linéaire entre les deux est observée (Figure 10), indiquant un certain contrôle sur la masse molaire des polymères.



**Figure 10. Croissance linéaire de  $M_n$  vs  $[LA]/Zn(C_6F_5)_2$  pour la ROP du lactide avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

La polymérisation de 300 équivalents de lactide permet d'obtenir après 8.5 h, (85% conversion), un PLA de 41 600 g/mol (Entrée 8, Tableau 4) avec une distribution de masses molaires de 1.6. En revanche, cette valeur dérive un peu de la croissance linéaire du graphe, indiquant une perte de contrôle sur la taille des polymères pour des ratios monomère/paire de Lewis très élevés.

Cependant, les réactions se sont avérées assez reproductibles. Dans le Tableau 4, des tests effectués en double ou en triple pour la polymérisation de 30 (Entrées 2 et 3) ou 100 (Entrées 5, 6 et 7) équivalents de lactide montrent l'obtention de PLA de taille similaire à chaque fois, vers 19 000 g/mol et 33 000 g/mol, respectivement.

Ces résultats suggèrent que le système  $Zn(C_6F_5)_2$  /PMP permet un certain contrôle des masses molaires des PLA obtenus, ainsi qu'une bonne reproductibilité des polymérisations.

***b. Évolution de la masse molaire en fonction de la conversion.***

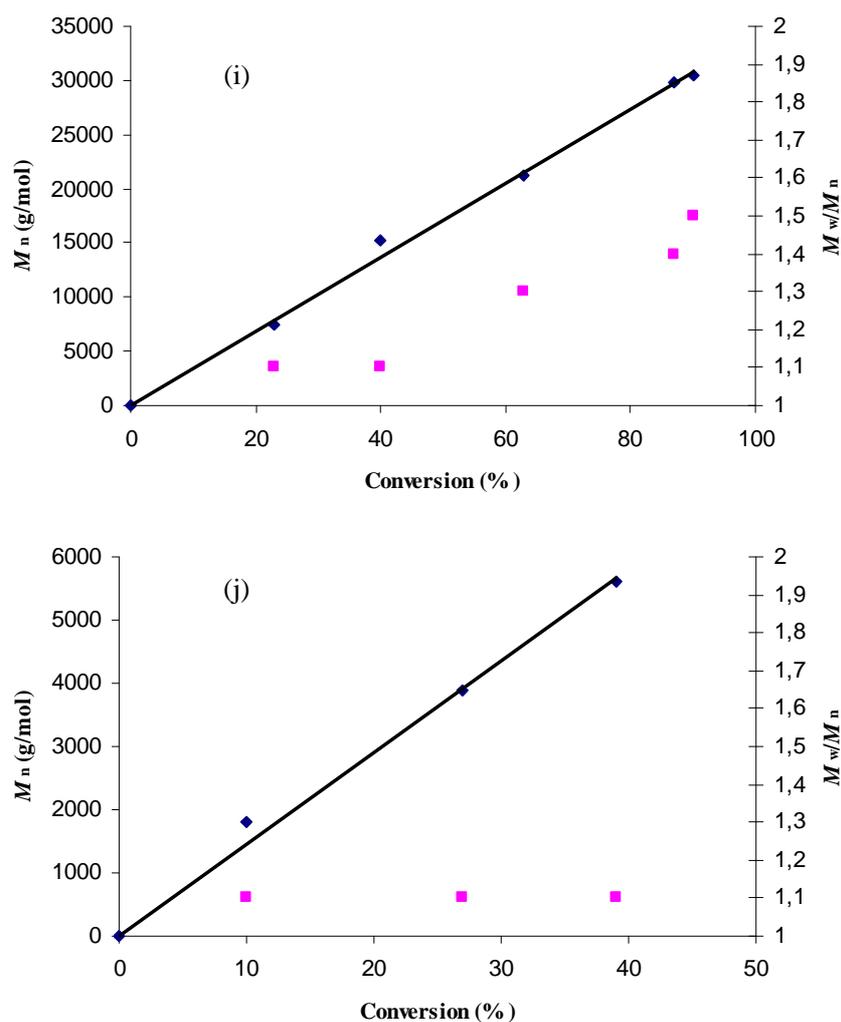
Pour confirmer le caractère contrôlé de la polymérisation nous avons étudié la variation de la masse molaire des PLA en fonction de la conversion. La polymérisation de 50 et 100 équivalents de lactide a été suivie par RMN  $^1H$ . Plusieurs échantillons ont été prélevés à différents degrés de conversion et analysés par SEC (Tableau 5).

**Tableau 5. Analyses SEC à différents taux de conversions.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> : [Zn] <sub>0</sub> : [PMP] <sub>0</sub>	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^b$
1	50:1:1	0.08	10	1 800	1.1
2	50:1:1	0.17	27	3 900	1.1
3	50:1:1	0.33	39	5 600	1.1
4	100:1:1	0.50	23	7 500	1.1
5	100:1:1	1	40	15 200	1.1
6	100:1:1	2	63	21 200	1.3
7	100:1:1	4	87	29 800	1.4
8	100:1:1	5	90	30 400	1.5

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF.

Une augmentation linéaire de la masse molaire en fonction de la conversion a pu être observée pour les deux ratios, 50 et 100 (Figure 11).



**Figure 11. Graphe  $M_n$  vs conversion pour la ROP de (i) 100 et (j) 50 équivalents de lactide.**

Nous avons pu remarquer que les distributions de masses molaires étaient étroites ( $M_w/M_n = 1.1$ ) pour des taux de conversion allant jusqu'à 50%. À des conversions plus élevées, les distributions de masses molaires sont plus larges ( $M_w/M_n = 1.5 - 1.6$ ), indiquant que cette distribution augmente avec le temps pendant la polymérisation. Ce phénomène peut être dû à la présence de réactions de transestérification quand la quantité de monomère présente dans le milieu devient faible ou pour des temps de polymérisation prolongés. Il faut aussi noter ici, que la polymérisation du lactide

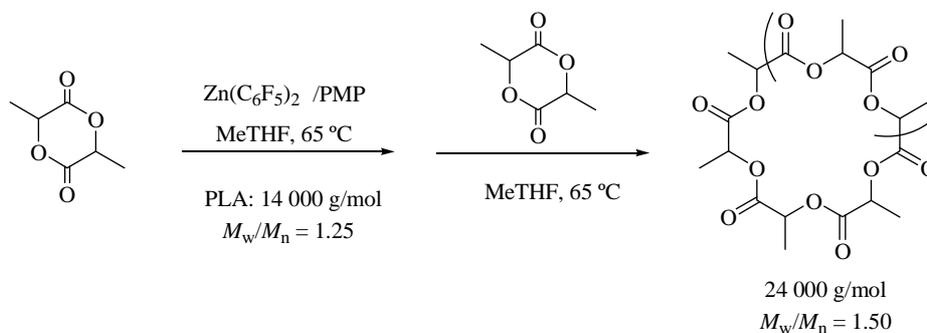
rarement dépasse 95 % de conversion (probablement en raison des contraintes thermodynamiques de l'équilibre polymérisation/ dépolymérisation).<sup>123</sup>

Cependant, la relation linéaire entre la masse molaire et la conversion met en évidence le caractère contrôlé de la polymérisation.

**c. Expériences d'extension de chaîne.**

Des expériences d'extension de chaîne ont été menées pour analyser la capacité du système à réamorcer la polymérisation une fois la conversion complète atteinte.

Un PLA cyclique de 14 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.25$ ) a été synthétisé en présence du couple  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP dans le MeTHF à 65 °C. Un échantillon de ce PLA a été prélevé et quenché par ajout d'une solution de  $HCl.Et_2O$  pour être analysé par RMN  $^1H$  et par SEC. Après 6h, un deuxième lot de monomère a été rajouté pour donner, après conversion complète (95%), un PLA de 24 000 g/mol et  $M_w/M_n = 1.50$  (Schéma 24).



**Schéma 24. Expérience d'extension de chaîne en ROP du lactide avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP.**

---

<sup>123</sup> Y. Wang et M. A. Hillmyer, *Macromolecules*, **2000**, 33, 7395-7403.

L'augmentation de masse en SEC ainsi que le profil monomodal des deux échantillons confirment l'extension de chaîne du monomère. Cette expérience met en évidence le caractère vivant de la polymérisation.

À la différence de notre système, les carbènes NHC ne sont pas capables de promouvoir l'extension de chaîne. En effet, une certaine proportion des carbènes reste inactive au cours de la première polymérisation. Une fois que le deuxième lot de monomère est ajouté, cette proportion de carbènes est capable d'initier une nouvelle chaîne de polymère, générant deux populations de PLA.

## 6. Vers de nouvelles combinaisons : variation de la base de Lewis.

### a. Des bases de Brönsted.

Plusieurs bases azotées ont été testées en combinaison avec  $Zn(C_6F_5)_2$  pour la ROP du lactide. Les résultats les plus représentatifs sont illustrés dans le Tableau 6.

**Tableau 6. ROP du lactide avec  $Zn(C_6F_5)_2$  et différentes bases de Brönsted.**

Entrée	$[LA]_0:[Zn]_0:[Base]_0$	Base	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^b$
1	30:1:1	PMP	6	93	18 700	1.3
2	30:1:1	TEA <sup>c</sup>	6	92	25 800	1.5
3	30:1:1	Py <sup>d</sup>	7.5	91	16 000	1.8 <sup>f</sup>
4	100:1:1	PMP	5	90	30 400	1.5
5	100:1:1	Lut <sup>e</sup>	8.5	75	12 700	1.9 <sup>f</sup>

Polymérisation du *rac*-lactide ( $[LA]_0 = 0.5$  mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF. <sup>c</sup>Triéthyleamine. <sup>d</sup>Pyridine. <sup>e</sup>Lutidine (2,6-diméthylepyridine). <sup>f</sup>Profil SEC bimodal.

La paire  $Zn(C_6F_5)_2/NEt_3$  donne des résultats similaires en ROP à ceux obtenus avec la paire  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  en termes d'activité et de contrôle (Entrées 1 et 2, Tableau 6), ce qui est en accord avec une basicité très proche des deux amines.

En revanche, avec la pyridine (Py) et la lutidine (Lut), des temps de polymérisation plus longs sont observés (Entrées 3 et 5, Tableau 6) pour donner des polymères avec des distributions de masses molaires plus larges ( $M_w/M_n = 1.8- 1.9$ ) et des profils SEC bimodaux.

Ces résultats semblent être en accord avec ce qui a été observé avec le système  $[Zn^+]/NR_3$  pour la ROP du lactide en présence d'alcool. À savoir, une activité liée à la basicité de l'amine utilisée, ce qui suggérerait que la déprotonation du monomère est un mode d'activation plausible pour cette ROP.

#### ***b. Des bases nucléophiles.***

Nous nous sommes demandé ensuite si la réaction de polymérisation serait possible avec d'autres bases, et notamment, avec des bases nucléophiles. Des résultats représentatifs sont présentés dans le Tableau 7.

**Tableau 7. ROP du lactide avec  $Zn(C_6F_5)_2$  et différents nucléophiles.**

Entrée	[LA] <sub>0</sub> :[Zn] <sub>0</sub> :[Base] <sub>0</sub>	Base	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}$ <sup>b</sup> (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n$ <sup>b</sup>
1	100:1:1	DMAP	3	92	19 500	1.5
2	100:1:1	DMAP <sup>c</sup>	22	88	17 700	1.3
3	30:1:1	DMAP	2	91	11 200	1.6
4	30:1:1	DMAP	0.17	11	2 800	1.1
5	30:1:1	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub>	2	99	10 400	1.4
6	50:1:1	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub>	0.33	58	8 700	1.1
7	50:1:1	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub>	0.17	36	5 900	1.1
8	50:1:1	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub>	0.08	18	2 900	1.1
9	30:1:1	P <sup>n</sup> Bu <sub>3</sub> <sup>c</sup>	5.5	80	8 000	1.2
10	30:1:1	PPh <sub>3</sub>	4	93	15 100	1.2
11	30:1:1	PPh <sub>3</sub>	3.5	87	13 000	1.2

Polymérisation du *rac*-lactide ([LA]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF. <sup>c</sup>Réaction effectuée à 30 °C.

L'utilisation de la DMAP, qui possède un caractère nucléophile important, en association avec  $Zn(C_6F_5)_2$ , améliore de façon significative la cinétique de la réaction par rapport à celle obtenue avec  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP (Entrées 1 et 3, Tableau 7), donnant lieu à des conversions complètes de 100 ou 30 équivalents de lactide en 3h à 2h, respectivement. La ROP du lactide en présence d'un alcool amorceur a été décrite par

Waymouth et al. La réaction est bien contrôlée, mais assez lente (quelques jours avec un équivalent de DMAP).<sup>124</sup>

Par analogie avec la PMP, la coopérativité du système  $Zn(C_6F_5)_2$ /DMAP a été étudiée. Nous avons testé la DMAP seule dans nos conditions de polymérisation. Ainsi, la DMAP s'est avérée inactive pour la ROP du lactide dans le MeTHF à 65 °C, aucune polymérisation n'est observée après 3h.

De façon remarquable, la combinaison de  $Zn(C_6F_5)_2$  avec des phosphines s'est aussi avérée active pour la ROP. L'utilisation de la tributylphosphine ( $P^nBu_3$ ) comme partenaire du  $Zn(C_6F_5)_2$  a donné lieu à la polymérisation de 30 équivalents de lactide en 2h (vs. 6h pour la PMP, Entrée 5, Tableau 7). De plus,  $P^nBu_3$  est un peu plus rapide que la DMAP (Entrée 3, Tableau 7). Les distributions de masses molaires des PLA obtenus avec les phosphines sont en général un peu plus étroites qu'avec les amines ( $M_w/M_n = 1.1- 1.4$ ). De plus, nous avons constaté que cette distribution est très étroite au début de la polymérisation et augmente avec le temps (Entrées 3, 4, 6, 7 et 8, Tableau 7), de la même façon que pour la PMP. La ROP du lactide organocatalysée par des phosphines a été décrite par Hedrick *et al.* en 2002.<sup>125</sup> La polymérisation se déroule à des hautes températures (135 °C – 180 °C) mais est bien contrôlée (des polymères avec des distributions de masses molaires étroites sont obtenus, et avec des masses molaires prédictibles). Le temps de réaction peut varier entre 10 minutes et 50 heures, en fonction des conditions de réaction (concentration, type de phosphine...).

---

<sup>124</sup> F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser et J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40* (14), 2712-2715.

<sup>125</sup> M. Myers, E. F. Connor, T. Glauser, A. Möck, G. Nyce et J. L. Hedrick, *J. of Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, **2002**, *40*, 844-851.

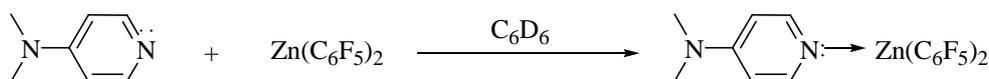
Par analogie avec la PMP et la DMAP, la coopérativité du système  $Zn(C_6F_5)_2/P^nBu_3$  a été étudiée. De la même façon, la  $P^nBu_3$  n'est pas capable d'activer le lactide après 4h à 65 °C.

De façon surprenante, nous avons observé que la triphénylphosphine ( $PPh_3$ ), qui n'est pas très nucléophile, est aussi capable de promouvoir la ROP du lactide (Entrée 10, Tableau 7) en association avec  $Zn(C_6F_5)_2$ . La réaction est un peu plus lente (4h), mais bien contrôlée ( $M_w/M_n = 1.2$ ). La reproductibilité de cette réaction a été confirmée (Entrée 11, Tableau 7). De plus, les systèmes avec DMAP et  $P^nBu_3$  se sont avérés actifs même à 30 °C (Entrées 2 et 9, Tableau 7). La cinétique des réactions est plus lente (22h pour DMAP et 5.5h pour  $P^nBu_3$ ), mais une conversion de plus de 80% a pu être atteinte, tout en gardant un bon contrôle de la polymérisation ( $M_w/M_n = 1.3$  et 1.2 respectivement). Dans le cas de la PMP, aucune polymérisation n'est observée à 30 °C.

Un autre point à noter est que les systèmes  $Zn(C_6F_5)_2/P^nBu_3$  et  $Zn(C_6F_5)_2/DMAP$  sont actifs alors même qu'ils sont mélangés avant addition du monomère (à la différence du système décrit par Chen, où la formation de l'adduit de Lewis entre le  $Zn(C_6F_5)_2$  et la base empêche la polymérisation). Nous avons observé ce phénomène aussi pour le système  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .

L'interaction entre le complexe de zinc et la base (phosphine/amine) a été observée par analyses RMN des mélanges stœchiométriques des deux composés.

Dans un premier temps, nous avons étudié le mélange  $Zn(C_6F_5)_2/DMAP$  dans le  $C_6D_6$  (Schéma 25).



**Schéma 25. Mélangage stœchiométrique  $Zn(C_6F_5)_2/DMAP$ .**

Le spectre RMN  $^{19}F$  du complexe de zinc libre (spectre en haut) et en adduit avec la DMAP (spectre en bas) dans le  $C_6D_6$  est illustré dans la Figure 12.

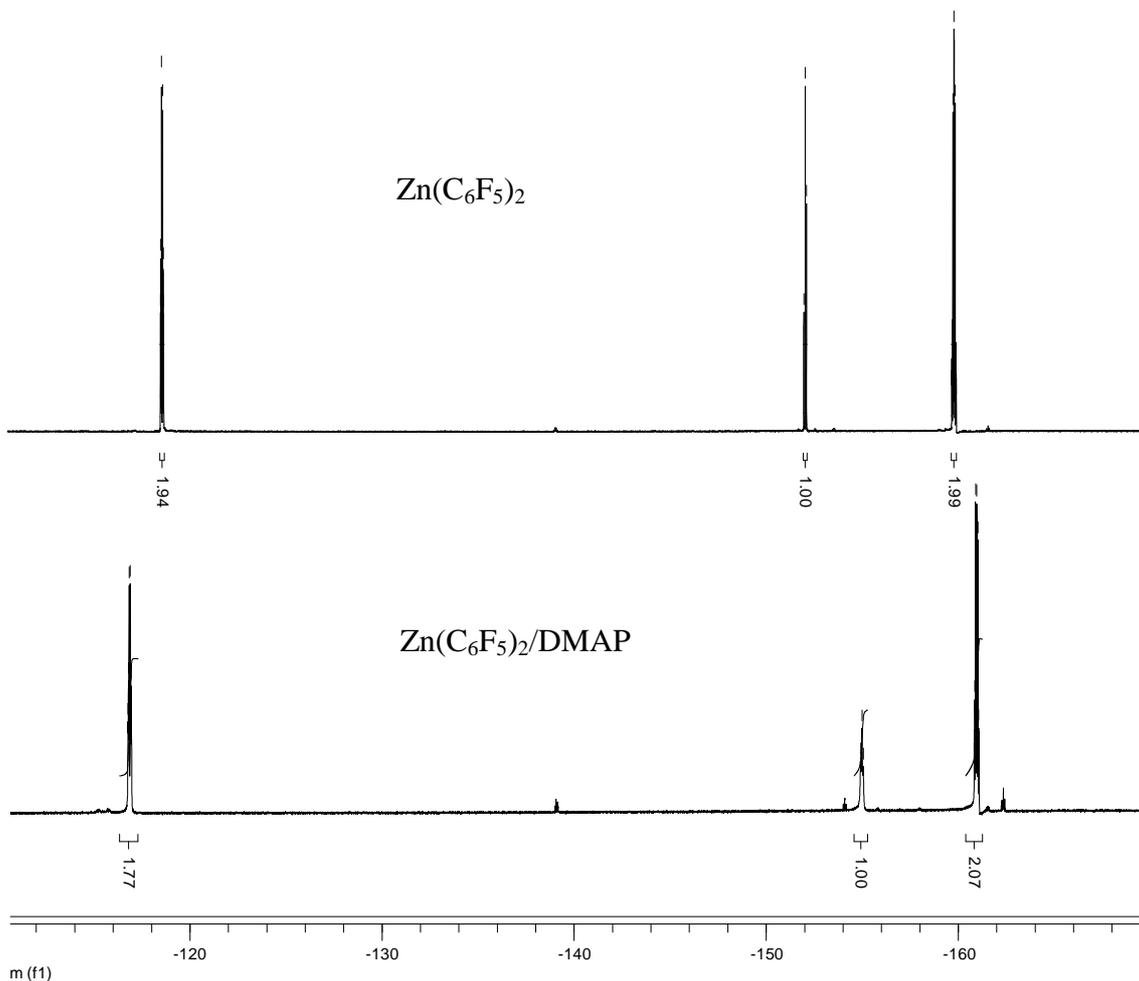
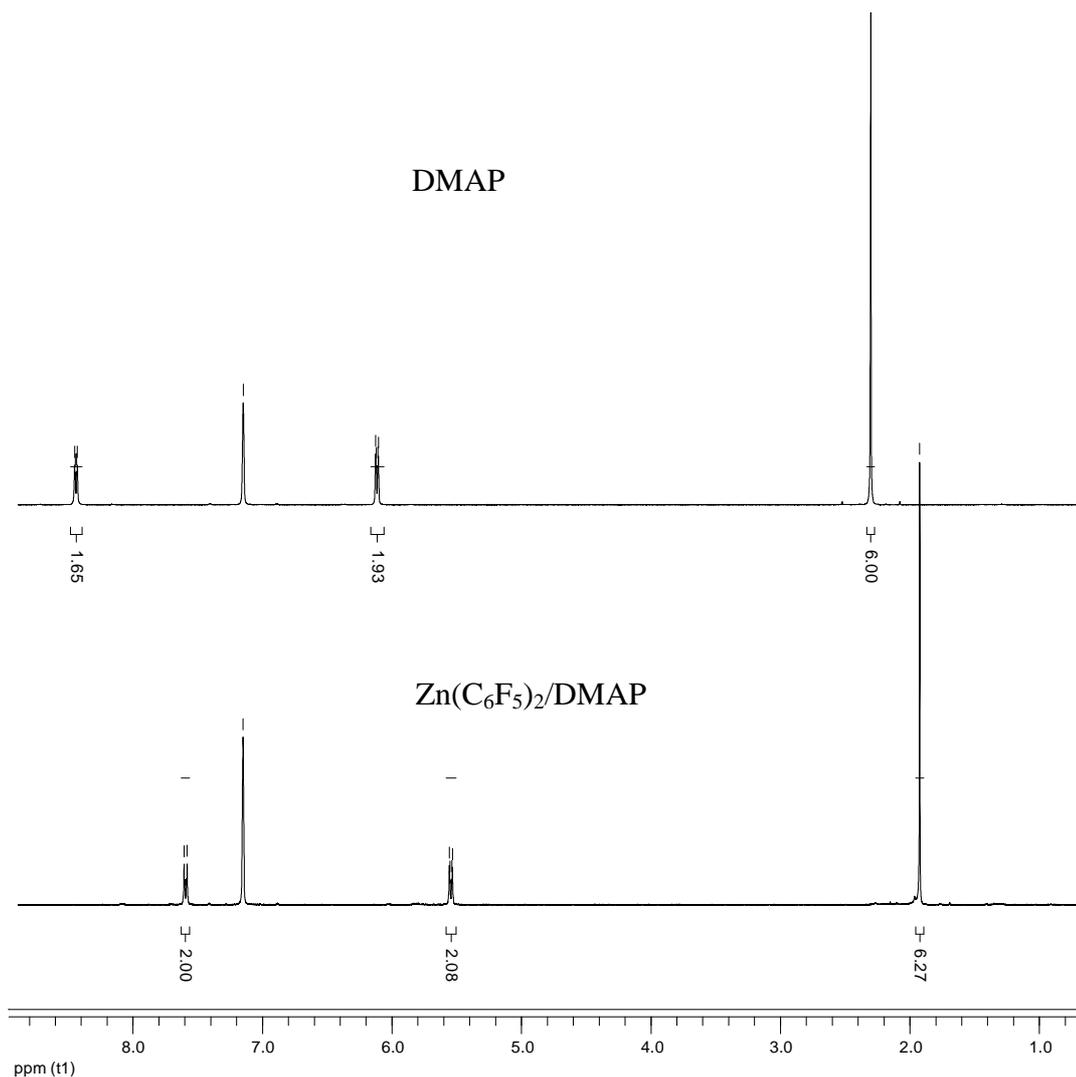


Figure 12. Spectre RMN  $^{19}F$  du  $Zn(C_6F_5)_2$  libre et de l'adduit avec la DMAP dans  $C_6D_6$ .

La formation de l'adduit est révélée par le blindage caractéristique des fluors en *para* après coordination, par rapport au complexe libre :  $\Delta\delta_{m,p} = 8$  ppm pour le complexe libre et  $\Delta\delta_{m,p} = 6$  ppm pour l'adduit de Lewis.

Cette coordination a été également observée par RMN  $^1H$  (Figure 13).



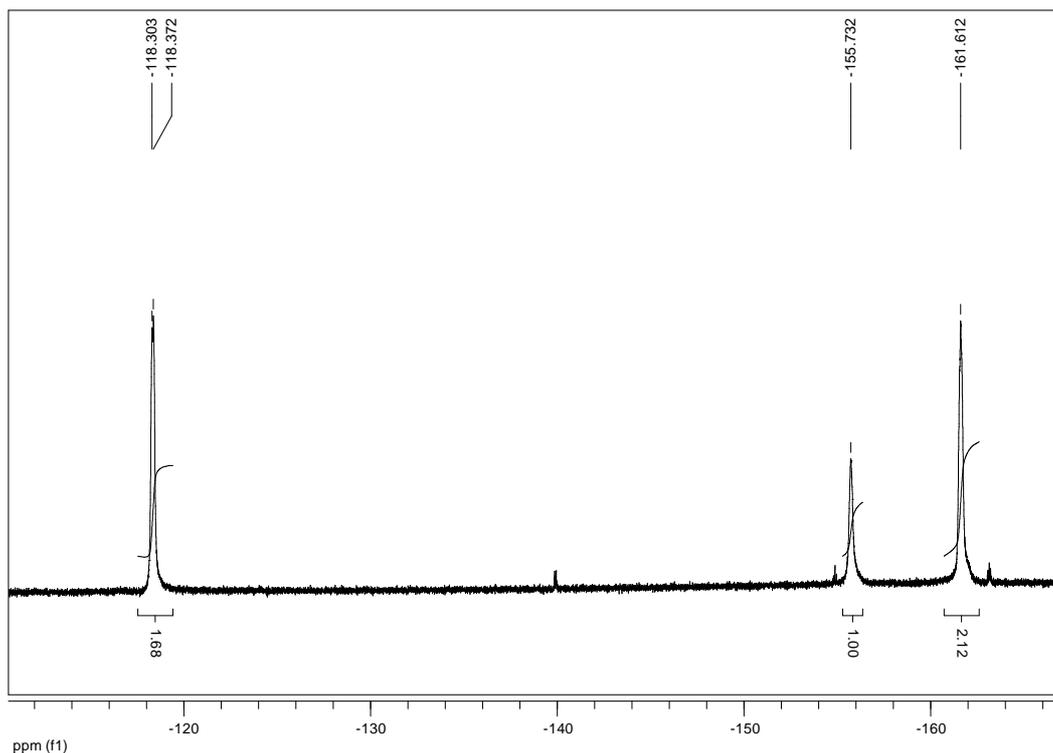
**Figure 13.** Spectre RMN  $^1H$  de la DMAP libre et de l'adduit avec  $Zn(C_6F_5)_2$  dans  $C_6D_6$ .

Les protons aromatiques et les protons alkyliques sont blindés après mélange avec le complexe de zinc dû à la coordination au centre métallique. Ce blindage (au lieu du déblindage attendu) pourrait être dû à des effets d'anisotropie créés par les cycles aromatiques du complexe. Ce phénomène de blindage des signaux de l'amine après formation de l'adduit, a été déjà reporté pour des adduits  $Zn(C_6F_5)_2$ /pyridines.<sup>126</sup>

---

<sup>126</sup> E. Martin, C. Spendley, A. J. Mountford, S. J. Coles, P. N. Horton, D. L. Hughes, M. B. Hursthouse et S. J. Lancaster, *Organometallics*, **2008**, 27, 1436-1446.

La même procédure a été réalisée avec la  $P^nBu_3$ . Le spectre  $^{31}P$  de la phosphine libre montre un signal à  $-32$  ppm. Dès que le mélange 1/1 est fait, le signal se déplace à  $-21.3$  ppm. Ce déblindage est dû à la coordination de la phosphine au centre métallique. De la même façon, une variation des déplacements chimiques est observée en  $^{19}F$ , et le blindage des F *para*- donne lieu à un  $\Delta\delta_{m,p} = 5.9$  ppm (Figure 14).

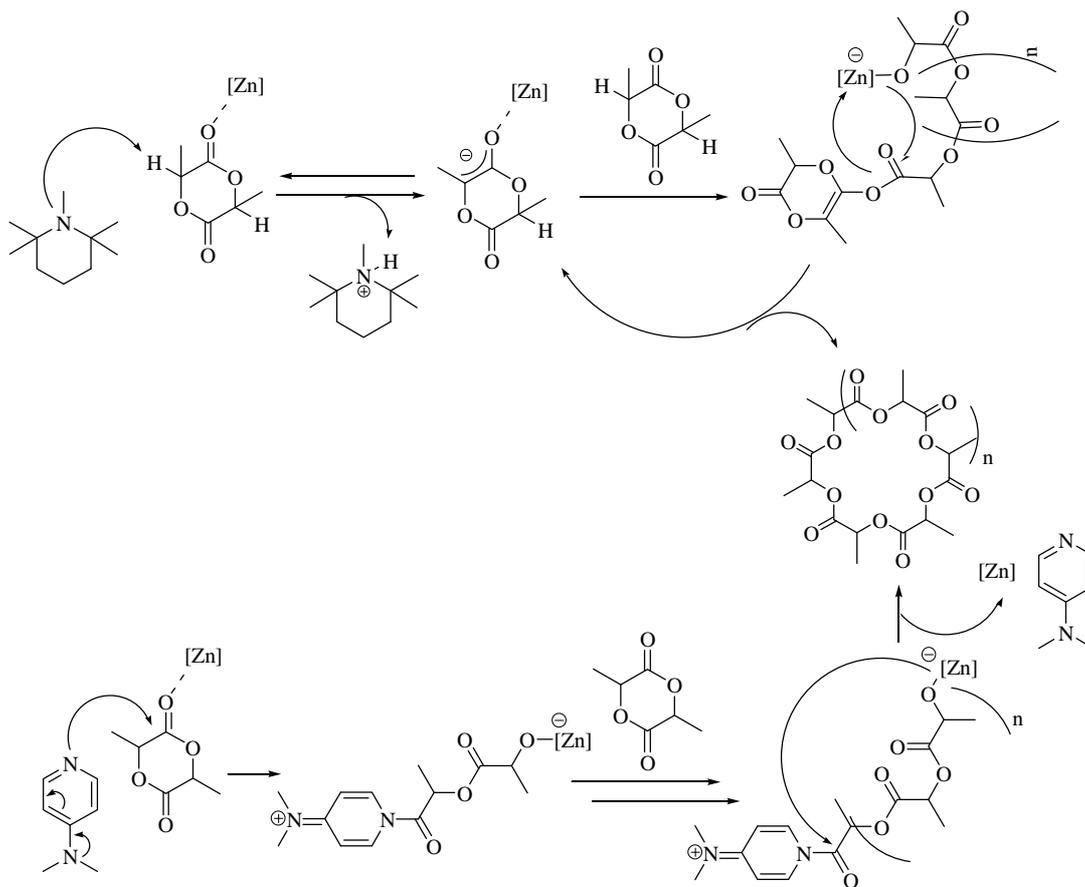


**Figure 14.** Spectre RMN  $^{19}F$  du mélange  $Zn(C_6F_5)_2/P^nBu_3$  dans  $C_6D_6$ .

Une interaction entre l'acide de Lewis et la base organique a été observée dans tous les cas. Les variations des déplacements chimiques ne sont pas flagrantes, se traduisant par une interaction plutôt faible entre la base et l'acide de Lewis. Ainsi, en présence du monomère, l'adduit serait capable de se dissocier pour activer le lactide. Ce même comportement a été observé par D. Stephan *et al.* avec le système  $B(C_6F_5)_3$ /Lutidine pour l'ouverture d'une unité de THF.

### 7. Hypothèses mécanistiques.

Même si le mécanisme de la polymérisation n'a pas pu être clairement déterminé pour l'instant, nous pouvons proposer quelques hypothèses. Nos résultats indiquent que l'acide de Lewis et la base agissent de façon coopérative pour activer le monomère. Par analogie avec la polymérisation zwitterionique du MMA décrite par Chen avec le système  $Al(C_6F_5)_3/PR_3$ , la formation d'une espèce de type zwitterionique comme espèce active de la polymérisation, peut être envisagée. Le  $Zn(C_6F_5)_2$  joue probablement un rôle d'acide de Lewis, activant le lactide par coordination au centre métallique. Les amines et/ou les phosphines joueraient le rôle de nucléophiles ou de bases pour générer des intermédiaires de type alcoolate ou éolate. Les bons résultats obtenus avec la PMP (une base assez forte) et aussi avec la DMAP ou les phosphines (des bases plus faibles mais de bons nucléophiles) suggèrent que les deux types d'activation, basique et nucléophile de la part des bases, pourraient intervenir en ROP (Schéma 26).



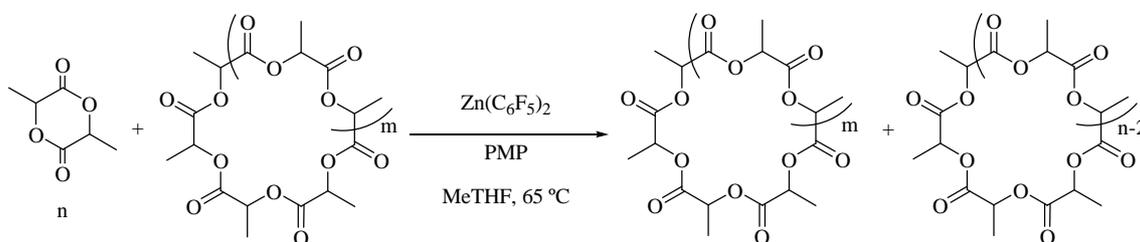
**Schéma 26. Mécanisme proposé pour la polymérisation du lactide catalysée par  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP (activation basique, en haut) et par  $Zn(C_6F_5)_2$ /DMAP (activation nucléophile, en bas).**

Ainsi, la déprotonation du lactide en position  $\alpha$  par la PMP, après coordination au centre métallique, générerait une espèce de type énoate de zinc tandis que l'attaque nucléophile de la DMAP générerait une espèce de type alcoolate de zinc.

Malheureusement, dans aucun cas, l'espèce active n'a pu être observée. En effet, nous observons la polymérisation directe du lactide dès que le zinc est ajouté au milieu réactionnel. À partir des expériences d'extension de chaîne, deux hypothèses pourraient être envisagées sur la topologie (cyclique/linéaire) de l'espèce active en polymérisation: (i) la chaîne propageante de polymère possède une structure ouverte qui ne se cyclise qu'en toute fin de polymérisation, ou même pendant le quenchage/traitement du

polymère ; ou (ii) la croissance de la chaîne de polymère passe par un équilibre entre la forme fermée (cyclique) et ouverte (linéaire). Le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /PMP serait dans cette hypothèse capable de re-ouvrir un PLA cyclique pour permettre l'insertion d'un nouveau monomère.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons effectué un test de ROP en présence d'un PLA cyclique précédemment isolé (Schéma 27). Le système s'est avéré actif dans ces conditions, gardant la cinétique de la réaction.



**Schéma 27. ROP du lactide en présence d'un PLA cyclique isolé.**

Par contre, dans ce cas, l'extension de la chaîne n'est pas observée. Les analyses SEC du polymère final montrent la présence de deux populations de PLA, une correspondante au PLA de départ et une autre correspondante à la nouvelle population cyclique. Il semblerait qu'une fois que le PLA cyclique est formé, la chaîne ne peut pas s'ouvrir dans les conditions de polymérisation. Par conséquent, la chaîne propageante posséderait plutôt une structure ouverte qui ne se fermerait qu'en fin de polymérisation ou bien pendant le traitement du polymère.

#### IV. Conclusions et perspectives.

Dans ce chapitre nous avons développé l'utilisation des paires de Lewis pour la polymérisation duale du lactide, approche qui n'a pas été très explorée dans la littérature. Ainsi, l'emploi d'un acide de Lewis de zinc disponible commercialement, avec une base de Lewis (amine, phosphine) nous a permis de réaliser la polymérisation du lactide de façon contrôlée. Les analyses par RMN, MALDI-TOF et SEC (temps d'élution et viscosité) des polymères obtenus ont montré que ceux-ci étaient de nature cyclique.

La coopérativité du système dual a été mise en évidence, ainsi que sa versatilité vers d'autres bases de Lewis.

Un avantage très important de ce système est la possibilité de moduler de façon indépendante les deux composés (acide et base de Lewis), ouvrant des pistes très intéressantes vers la synthèse de (co)polymères cycliques d'architecture et stéréochimie contrôlée et variée. Des études préliminaires sur la variation de l'acide de Lewis (des composés de zinc commerciaux et synthèse de complexes de zinc) sont en cours.

La variation des composés de façon indépendante ouvre aussi des pistes vers la polymérisation stéréosélective. Des tests préliminaires sur l'utilisation d'amines et phosphines chirales n'ont pas donné de résultats concluants pour le moment.

Malgré ce manque de stéréocontrôle, la ROP du *L*-Lactide a conduit au PLLA. La présence d'une base dans le milieu réactionnel ne donne pas lieu à l'épimerisation des centres asymétriques. C'est une condition *sine qua non* de l'étude de la polymérisation stéréocontrôlée. Ce résultat pourrait être un bon point de départ pour synthétiser des stéréo-blocs PLLA-PDLA par additions séquentielles de *L*-lactide et puis de *D*-lactide.

Un autre avantage de ce système est la possibilité d'effectuer des expériences d'extension de chaîne à la différence de la polymérisation zwitterionique du lactide avec les NHC, développée par Waymouth.

Dans le troisième chapitre, la possibilité d'étendre le système vers d'autres monomères et par conséquent, vers des copolymères cycliques, sera étudié.

## V. Partie expérimentale.

### Materials and methods

**General considerations.** All manipulations were carried out using either standard Schlenk line or drybox techniques under an inert atmosphere of argon. Solvents were dried and degassed before use, toluene (>99.9%), THF (>99.9%) and dichloromethane (>99.95%) issued from purification columns (MBraun MB SPS-800) were dried over molecular sieves 4 Å. 2-Methyltetrahydrofuran was distilled over sodium under an inert atmosphere, dried over molecular sieves 4 Å and degassed before use. C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub> were dried over molecular sieves 4 Å. *rac*-Lactide and *L*-Lactide were purchased from Purac and purified prior to use by recrystallization from toluene (twice) followed by repeated (2x) vacuum sublimation. Bis(pentafluorophenyl)zinc (97%) and tris(pentafluorophenyl)boron were purchased from Aldrich, stored in a glovebox and used without further purification. Benzyl alcohol was distilled over sodium and stored under argon over molecular sieves 4 Å. All amines were dried over CaH<sub>2</sub> and distilled under reduced pressure into a schlenk flask containing molecular sieves 4 Å before use. P<sup>n</sup>Bu<sub>3</sub> was fractionally distilled to eliminate water and phosphine oxides and then stored over molecular sieves 4 Å. All solvents and reagents were stored in a drybox.

### Instrumentation and characterization

**NMR analysis.** <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra were recorded in C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> or CDCl<sub>3</sub> on a Bruker Avance 300 MHz instrument at room temperature. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts are reported in ppm relative to the residual solvent.

**SEC and viscosity measurements of cyclic and linear PLAs.** The number-average and weight-average molar masses (*M<sub>n</sub>* and *M<sub>w</sub>*, respectively) and molar mass

distributions ( $M_w/M_n$ ) of the polymers samples were determined by size exclusion chromatography (SEC) at 35°C with a triple detection system, equipped with an Alliance Waters e2695, a multiangle light scattering detector (MALS, Wyatt Technology miniDAWN), a viscometer (Wyatt Technology Viscostar-II), and a refractive index detector (Waters 2414). The MALS method was used to determine absolute molecular weights of cyclic polymers. THF (HPLC grade) was used as an eluent with a flow rate of 1 mL/min. The SEC system was equipped with a Styragel (WAT054405) pre-column, and two Shodex (KF-802.5 and KF-804) columns. Calibrations were performed using polystyrene standards (400 – 100 000 g/mol). Samples were prepared by dissolving the product (10 – 20 mg) in 1 mL of THF, and toluene was used as a flow marker. The solutions were then filtered with 0.45µm filters.

**MALDI-TOF MS analyses.** MALDI-TOF MS mass spectrum was obtained on a Voyager-DE PRO (Applied Biosystems, Framingham, MA) equipped with a nitrogen laser emitting at 337 nm with a 3 ns pulse duration. The ions were accelerated under a potential of 20 kV. The spectrum was the sum of 300 shots, and an external mass calibration of mass analyzer was used (a mixture of peptides, Sequazyme, Applied Biosystems, Framingham, MA). The instrument was operated in linear mode. The polymer sample was dissolved in THF at a concentration of 1 mg/mL. The cationization agent used was NaI dissolved in acetone at a concentration of 10 g/L. The matrix used was 1,8,9-anthracenetriol (dithranol, purchased by Sigma-Aldrich), and was dissolved in THF at a concentration of 10 g/L. Solutions of matrix, polymer and cationization agent were mixed in a volume ratio of 45/5/5, respectively. The mixed solution was spotted (1µL) on the MALDI sample plate and air-dried.

## Experimental procedures

### Procedure for *in situ* observation of a lactide/ $B(C_6F_5)_3$ equimolecular mixture:

Mixture was carried out in an NMR tube ( $CDCl_3$  solution) by adding 30 mg of  $B(C_6F_5)_3$  (0.058 mmol, 1 equiv.) and 8.4 mg of *rac*-Lactide (0.058 mmol, 1 equiv.). The reaction was monitored by  $^1H$  NMR (300 MHz),  $^{19}F$  NMR (188 MHz),  $^{11}B$  NMR (128 MHz), at 25°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 1.69 ppm (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $OCHCH_3$ ), 5.22 ppm (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $OCHCH_3$ ).  $^{11}B$  NMR ( $CDCl_3$ , 128 MHz, 25°C): 18 ppm.  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 188 MHz, 25°C):  $\Delta\delta_{m,p} = 10$  ppm.

**Procedure for *in situ* observation of a benzyl alcohol/ $B(C_6F_5)_3$  equimolecular mixture:** Mixture was carried out in an NMR tube ( $CDCl_3$  solution) by adding 15 mg of  $B(C_6F_5)_3$  (0.029 mmol, 1 equiv.) and 3  $\mu$ L of benzyl alcohol (0.029 mmol, 1 equiv.). The reaction was monitored by  $^1H$  NMR (300 MHz),  $^{19}F$  NMR (188 MHz),  $^{11}B$  NMR (128 MHz), at 25°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 4.82 ppm (s, 2H,  $CH_2$ ), 7.34 – 7.47 ppm (m, 5H,  $H_{Ar}$ ).  $^{11}B$  NMR ( $CDCl_3$ , 128 MHz, 25°C): 4.5 ppm.  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 188 MHz, 25°C):  $\Delta\delta_{m,p} = 7.5$  ppm.

**Procedure for *in situ* observation of a lactide/benzyl alcohol/PMP/ $B(C_6F_5)_3$  mixture (10/1/1/1):** Mixture was carried out in an NMR tube ( $CDCl_3$  solution) by adding 11.8 mg of  $B(C_6F_5)_3$  (0.022 mmol, 1 equiv.), 35 mg of lactide (0.22 mmol, 10 equiv.), 2.4  $\mu$ L of benzyl alcohol (0.022 mmol, 1 equiv.) and 4.2  $\mu$ L of PMP (0.022 mmol, 1 equiv.). The reaction was monitored by  $^1H$  NMR (300 MHz),  $^{19}F$  NMR (188 MHz),  $^{11}B$  NMR (128 MHz), at 25°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 1.69 ppm (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H,  $OCHCH_3$ ), 5.22 ppm (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H,  $OCHCH_3$ ).  $^{11}B$  NMR ( $CDCl_3$ , 128 MHz, 25°C): -2.6 ppm.  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 188 MHz, 25°C):  $\Delta\delta_{m,p} = 4$  ppm.

**Procedure for *in situ* observation of a lactide/PMP/ $B(C_6F_5)_3$  mixture (3/1/1):** Mixture was carried out in an NMR tube ( $CDCl_3$  solution) by adding 20 mg of  $B(C_6F_5)_3$  (0.039 mmol, 1 equiv.), 16.9 mg of lactide (0.117 mmol, 3 equiv.) and 7  $\mu$ L of PMP (0.039 mmol, 1 equiv.). The reaction was monitored by  $^1H$  NMR (300 MHz),  $^{19}F$  NMR (188 MHz),  $^{11}B$  NMR (128 MHz),  $^{13}C$  NMR (125 MHz), at 25°C.

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 1.20 ppm (12H, s, 4 $CH_3$ ,  $PMP^+H$ ), 1.30 ppm (1.8H, d,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz,  $CH_3$ ), 1.62 (7.2H, d,  $J_{H-H} = 6.6$  Hz,  $CH_3$  LA), 1.60 – 1.80 (m, 6H,  $CH_2-CH_2-CH_2$ ,  $PMP^+H$ ), 1.70 ppm (1.8H, s ;  $CH_3$ ), 2.80 ppm (3H, d, ,  $J_{H-H} = 5.7$  Hz,  $CH_3N^+H$ ,  $PMP^+H$ ), 4.76 ppm (0.6H, q,  $J_{H-H} = 6.9$  Hz), 5.09 ppm (2.4H, q,  $J_{H-H} = 6.6$  Hz,  $CH$  LA), 7.28 ppm (1H, s,  $PMP^+H$ ).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz, 25°C): 14.4 ppm ( $CH$ ), 15.7 ppm ( $CH_3$ , LA), 17.5 ppm ( $CH_2$ ,  $PMP^+H$ ), 20.3 ppm ( $CO-C(Me)-O-B(C_6F_5)_3$ ), 25.2 ppm (4 $CH_3$ ,  $PMP^+H$ ), 29.3 ppm (N- $CH_3$ ,  $PMP^+H$ ), 37.6 ppm (2 $CH_2$ ,  $PMP^+H$ ), 65.3 ppm (2C,  $PMP^+H$ ), 72.5 ppm ( $CH$ , LA), 72.9 ppm ( $CO-C(Me)-O-B(C_6F_5)_3$ ), 78.3 ppm ( $CH$ ), 134.7 – 167.4 ppm (6C,  $B(C_6F_5)_3$ ), 167.4 ppm (CO, LA), 179.1 ppm ( $-O-CO-C(Me)- B(C_6F_5)_3$ ), 207.9 ppm ( $Me-CH-CO-C(Me)-O- B(C_6F_5)_3$ ).  $^{11}B$  NMR ( $CDCl_3$ , 128 MHz, 25°C): -3.92 ppm.  $^{19}F$  NMR ( $CDCl_3$ , 188 MHz, 25°C):  $\Delta\delta_{m,p} = 4$  ppm.

**Polymerization procedure for *rac*-Lactide using  $Zn(C_6F_5)_2$ .** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with  $Zn(C_6F_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv), *neo*-pentanol (4.4 mg, 0.050 mmol, 2 equiv), LA (360.8 mg, 2.50 mmol, 100 equiv) and

THF (5.0 mL). PMP (4.5  $\mu$ L, 0.025 mmol, 1 equiv) was then added to the solution. After stirring at 65 °C for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1H$  NMR spectroscopy in  $CDCl_3$ .  $^1H$  NMR measurements were used to determine the monomer conversion, the NMR degree of polymerization ( $DP_{NMR}$ ) and the end-group fidelity. Monomer conversion was determined from the relative intensities of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm,  $J = 6.9$ Hz) and polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm).  $DP_{NMR}$  was determined from the relative intensities of the CH signals for the polymer (m, 5.09 ppm- 5.21 ppm) and the terminal  $^t$ Bu signal of the *neo*-pentyl end group (s, 0.92 ppm). Complete consumption of LA is reached after 4h. The polymer was isolated in 90% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 0.92 ppm (s, 9H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 1.60 – 1.40 ppm (m, 600H,  $OCHCH_3$ ), 3.80 ppm (dd,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 3.88 ppm (dd,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 4.20 ppm (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $HOCHCH_3$ ), 5.10 – 5.20 ppm (m, 200H,  $OCHCH_3$ ). SEC (THF): 6 500 g/mol,  $M_w/M_n = 1.20$ .

**Typical procedure for lactide polymerization.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with  $Zn(C_6F_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) and *rac*-Lactide (360.8 mg, 2.5 mmol, 100 equiv). Me-THF (5 mL) was added to dissolve the monomer/ $Zn(C_6F_5)_2$  mixture. PMP (4.5  $\mu$ L, 0.025 mmol, 1 equiv) was added to the solution and reaction was stirred at 65°C. After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.05 mmol, 2 equiv.) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude

material was analysed by  $^1H$  NMR spectroscopy in  $CDCl_3$  to determine the monomer conversion from the relative integrations of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm,  $J = 6.9\text{Hz}$ ) and polymer (m, 5.10 ppm– 5.20 ppm). Toluene was added to the crude material to precipitate the complex and the ammonium salt. The salts were filtered-off and the solvent was removed under vacuum. The crude polymer was dissolved in  $CH_2Cl_2$  and precipitated in cold ether or pentane, filtrated, washed with pentane or  $Et_2O$  (2 x 5 mL) and dried under vacuum.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz,  $25^\circ\text{C}$ ): 1.60 – 1.40 ppm (m, 3H,  $OCHCH_3$ ), 5.10 – 5.20 ppm (m, 1H,  $OCHCH_3$ ).

**Chain extension experiment.** *rac*-Lactide (101 mg, 0.7 mmol, 28 equiv) was polymerized with  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv./ 4.5  $\mu\text{L}$ , 0.025 mmol, 1 equiv.) in Me-THF (1.4 mL) at  $65^\circ\text{C}$ . After 6h (96% of conversion), an aliquot was withdrawn from the reaction, quenched with a  $HCl/Et_2O$  (1%) solution and analyzed by SEC ( $M_n = 14\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.25$ ). Polymerization was then restarted by adding a second batch of *rac*-Lactide (101 mg, 0.7 mmol, 28 equiv). After additional 6h, the polymerization was stopped by adding a  $HCl/Et_2O$  (2.0 mol/L, 0.05 mmol, 2 equiv.) solution and the polymer was isolated following the typical procedure. SEC (THF)  $M_n = 24\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.50$ .

**Synthesis of linear PLA analogues:** The linear PLAs were synthesized according to a previously reported procedure.<sup>127</sup> All glassware used for polymerizations was oven-dried. Three stock solutions of zinc cationic complex, *neo*-pentanol and pentamethylpiperidine (PMP) were prepared in 0.2 M, 1.0 M and 0.2 M concentration

---

<sup>127</sup> E. Piedra-Arroni, P. Brignou, A. Amgoune, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier and D. Bourissou *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9828–9830.

respectively. A representative procedure is given below. In the glovebox, a Schlenk tube was charged with *rac*-lactide (0.169 g, 1.17 mmol, 130 equiv) and  $CH_2Cl_2$  (2.3 mL). A solution of zinc complex (22.5  $\mu$ L,  $4.5 \times 10^{-3}$  mmol, 0.5 equiv) in  $CH_2Cl_2$  was added to the monomer solution and stirred for few seconds at room temperature. A solution of *neopentanol* (9  $\mu$ L,  $9.0 \times 10^{-3}$  mmol, 1 equiv) was added to the mixture and then, the PMP solution was added (22.5  $\mu$ L,  $4.5 \times 10^{-3}$  mmol, 0.5 equiv). After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a MeOH/HCl (1%) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analysed by  $^1H$  NMR spectroscopy in  $CDCl_3$ . Complete consumption of LA is reached after 3h. The polymer was isolated in 90% yield after precipitation in cold methanol or ether, filtration and drying under vacuum.  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 25°C): 0.92 ppm (s, 9H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 1.60 – 1.40 ppm (m, 600H, OCHCH<sub>3</sub>), 3.80 ppm (dd,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 3.88 ppm (dd,  $J = 2.1$  Hz,  $J = 10.5$  Hz, 1H,  $CH_2C(CH_3)_3$ ), 4.20 ppm (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H, HOCHCH<sub>3</sub>), 5.10 – 5.20 ppm (m, 200H, OCHCH<sub>3</sub>). SEC (THF):  $M_n = 18\ 800$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.23$ .

**Preparation of cyclic poly(Lactide) for MALDI-TOF MS analysis.**  $Zn(C_6F_5)_2$  (12.8 mg, 0.032 mmol, 1 equiv.), Lactide (46.2 mg, 0.32 mmol, 10 equiv.) and PMP (3.9 mg, 0.032 mmol, 1 equiv.) were added to a Schlenk. Toluene (0.65 mL) was then added to dissolve the mixture. The reaction mixture was heated at 65 °C for 2h. The reaction was stopped by addition of 32  $\mu$ L of HCl-Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L solution, 0.064 mmol). The mixture was filtered and the solvent was evaporated. The crude product was analyzed by  $^1H$  NMR spectroscopy (showing 27% conversion) by dissolving the mixture in  $CDCl_3$  (Figure S1). The polymer was then isolated and analysed by SEC.  $^1H$

NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 298K):  $\delta$  1.58 ppm (m,  $CH_3$ ), 5.18 ppm (m, CH). SEC (THF)  
 $M_n = 4\ 500$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.15$ .

***In situ* generation of the  $Zn(C_6F_5)_2$ /Lewis base adducts.** Generation of Lewis pairs was carried out in NMR tubes ( $C_6D_6$  solution) by adding 10.0 mg of  $Zn(C_6F_5)_2$  (1 equiv.) and 2.4 mg of DMAP, 6.20  $\mu$ L of  $P^nBu_3$  or 4.53  $\mu$ L of PMP (1 equiv.), respectively. The reaction was monitored by  $^{19}F$  NMR and/or  $^{31}P$  NMR (300 MHz) at 25°C.

**$Zn(C_6F_5)_2$ :**

$^{19}F$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 117.9 ppm (m, 2H, *o*-F), – 152.5 ppm (m, 1H, *p*-F), – 160.5 ppm (m, 2H, *m*-F).

**$P^nBu_3$ :**

$^{31}P$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 32 ppm.

**$Zn(C_6F_5)_2$  / DMAP adduct:**

$^{19}F$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 116.8 ppm (m, 2H, *o*-F), – 154.9 ppm (m, 1H, *p*-F), – 160.9 ppm (m, 2H, *m*-F).

**$Zn(C_6F_5)_2$  /  $P^nBu_3$  adduct:**

$^{19}F$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 118.3 ppm (m, 2H, *o*-F), – 155.7 ppm (m, 1H, *p*-F), – 161.6 ppm (m, 2H, *m*-F).  $^{31}P$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 21 ppm

**$Zn(C_6F_5)_2$  / PMP adduct:**

$^{19}F$  NMR ( $C_6D_6$ , 300 MHz): – 116.8 ppm (m, 2H, *o*-F), – 155.4 ppm (m, 1H, *p*-F), – 160.6 ppm (m, 2H, *m*-F).

**Procedure for lactide polymerization in the presence of an isolated PLA.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with an isolated PLA (100 mg),  $Zn(C_6F_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) and *rac*-Lactide (108.2 mg, 0.751 mmol, 30 equiv). Me-THF (1.5 mL) was added to dissolve the monomer/ $Zn(C_6F_5)_2$  mixture. PMP (4.5  $\mu$ L, 0.025 mmol, 1 equiv) was added to the solution and reaction was stirred at 65°C. After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.05 mmol, 2 equiv.) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analysed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub> to determine the monomer conversion from the relative integrations of the CH signals for the monomer (q, 5.05 ppm,  $J = 6.9$ Hz) and polymer (m, 5.09 ppm– 5.21 ppm). Toluene was added to the crude material to precipitate the complex and the ammonium salt. The salts were filtered-off and the solvent was removed under vacuum. The crude polymer was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and precipitated in cold ether or pentane, filtrated, washed with pentane or Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL) and dried under vacuum. The resulting polymer was analyzed by SEC (THF) showing a bimolecular weight distribution.

## ***Chapitre 3***

# ***Application de la catalyse duale de ROP pour la synthèse de copolyesters cycliques.***



## VI. Introduction.

### 1. Les copolymères des esters cycliques: importance, types et synthèse.

Comme nous l'avons déjà discuté dans le Chapitre 1, les polymères biodégradables sont très utilisés dans le domaine biomédical.<sup>128</sup> Le poly(lactide) (PLA), la poly( $\epsilon$ -caprolactone) (PCL), le poly(3-hydroxybutyrate) (PHB), et leurs co- et terpolymères, sont les polymères bioabsorbables les plus utilisés.<sup>129</sup> Afin d'élargir le nombre d'applications des polymères, il est nécessaire de trouver des polymères possédant des propriétés mécaniques et physiques très variées. La copolymérisation constitue une stratégie très utile pour moduler ou améliorer les propriétés des homopolymères. Ainsi, par exemple, le PCL est un polymère hydrophobe qui possède une perméabilité et une cristallinité élevées.<sup>130</sup> Le résultat est une longue période de biodégradation (entre un et deux ans). Certaines études ont montré que la copolymérisation de l' $\epsilon$ -CL avec un autre monomère de type lactone pouvait donner lieu à une variation de la vitesse de dégradation du PCL.<sup>131</sup> En effet, des copolymères d' $\epsilon$ -CL et  $\gamma$ -BL (70 : 30) se dégradent 2.5 fois plus rapidement que l'homopolymère PCL.<sup>131</sup> Le PLA, quant à lui, est un polymère qui se dégrade très rapidement *in vivo* (quelques semaines) mais qui n'est pas

---

<sup>128</sup> (a) H. Oh, Y.-J. Wee, J.-S. Yun, S.H. Han, S. Jung et H.-W. Ryu, *Bioresour. Technol.*, **2005**, *96*, 1492-1498; (b) R. A. Gross et B. Kalra, *Science* **2002**, *297*, 803-807; (c) M. Jacoby, *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 30- 35 ; (d) A.-C. Albertsson et I. K. Varma, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1466-1486.

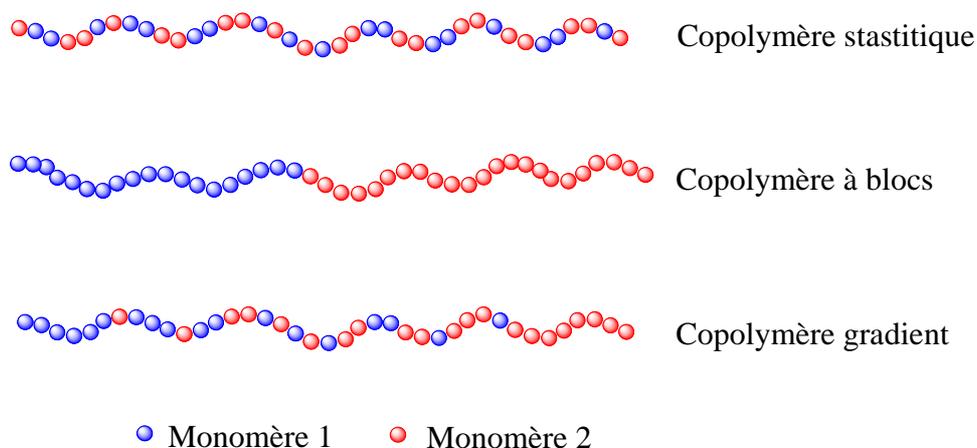
<sup>129</sup> M. Monsalve, J. M. Contreras, E. Laredo et F. López-Carrasquero, *eXPRESS Polymer Letters* **2010**, *4*(7), 431-441.

<sup>130</sup> A. Bhaw-Luximon, D. Jhurry, S. Motala-Timol et Y. Lochee, *Macromol., Symp.*, **2006**, *231*, 60-68.

<sup>131</sup> L. Wen-Jen, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1999**, *47*, 420-423.

perméable. La formation d'un copolymère à base de PCL et de PLA donne lieu à un copolyester avec une vitesse de dégradation inférieure à celle du PCL, et une perméabilité plus importante que celle du PLA.

En fonction du système catalytique employé, de la réactivité des différents monomères et des conditions opératoires utilisées, trois grandes catégories de copolymères avec des variations de la composition de monomère tout au long de la chaîne peuvent être obtenus: les copolymères statistiques (random), qui présentent une seule composition moyenne, les copolymères à blocs, où la composition de la chaîne change seulement au point de jonction entre les blocs, et les copolymères gradient, où la composition de la chaîne change de façon progressive (Figure 1).<sup>132</sup>



**Figure 1. Composition des copolymères statistique, à blocs et gradient.**

---

<sup>132</sup> (a) K. Matyjaszewski, M. J. Ziegler, S. V. Arehart, D. Greszta et T. Pakula, *J. Phys. Org. Chem.*, **2000**, *13*, 775-786 ; (b) W. Yuan, M. M. Mok, J. Kim, C. L. H. Wong, C. M. Dettmer, S. T. Nguyen, J. M. Torkelson et K. R. Shull, *Langmuir*, **2010**, *26*(5), 3261-3267.

En ce qui concerne les méthodes de synthèse, il faut noter que les deux monomères peuvent être ajoutés de façon séquentielle ou au même moment (copolymérisation *in situ*). Dans le cas d'un ajout séquentiel des monomères, un copolymère à blocs sera obtenu. L'ajout du second monomère peut se faire directement dans le mélange réactionnel après polymérisation complète du premier monomère si le catalyseur utilisé est capable de polymériser les deux monomères de façon efficace. En revanche, si le catalyseur utilisé pour l'homopolymérisation n'est pas efficace pour le second monomère, une étape de purification et de fonctionnalisation seront nécessaires avant de polymériser le second monomère avec un autre système catalytique.

Dans le cas d'un ajout *in situ* des monomères, si la vitesse d'homopolymérisation des deux monomères est très similaire, un copolymère statistique sera obtenu. Par contre, si la vitesse d'homopolymérisation est assez différente, nous obtiendrons un copolymère à gradient. Dans certains cas, pour lesquels la réactivité des monomères vis à vis du système catalytique est très différente, le monomère le plus réactif est d'abord polymérisé jusqu'à conversion quasi-complète, puis le deuxième monomère commence à polymériser, générant ainsi un copolymère à blocs avec une séquence gradient très courte entre les blocs.

La composition des copolymères est généralement déterminée grâce à la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .<sup>133</sup> Par exemple, pour un copolymère PCL-PLA, nous utiliserons la RMN  $^1\text{H}$  pour déterminer le ratio des homopolymères dans le copolymère. En effet, les intégrations relatives des signaux correspondants au  $\text{CH}$  du PLA et au  $(\text{CO})\text{CH}_2$  du PCL, nous donneront le ratio PCL/PLA. Si nous avons un copolymère

---

<sup>133</sup> D. Dakshinamoorthy et F. Peruch, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2012**, 50, 2161-2171.

gradient ou statistique, nous pourrions aussi quantifier le nombre d'alternances LA-CL et CL-LA grâce à la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Ainsi, les signaux des  $^1\text{H}$  méthyléniques (-COO-CH<sub>2</sub>-) et (-CH<sub>2</sub>-CO) du PCL apparaissent à 4.0 ppm et 2.2 ppm pour les homo-séquences et à 4.1 et 2.3 ppm pour les hétéro-séquences CL-LA. De la même façon, les  $^1\text{H}$  méthiniques (-COO-CHCH<sub>3</sub>) apparaissent à 5.15 ppm pour les homo-séquences LA-LA et à 5.0 ppm pour les hétéro-séquences LA-CL. Le pourcentage des hétéro-dyades CL-LA peut donc être calculé en comparant les intégrations relatives entre les signaux des  $^1\text{H}$  méthyléniques des hétéro-dyades CL-LA et les signaux des  $^1\text{H}$  méthyléniques des homo-dyades CL-CL.

En RMN  $^{13}\text{C}$ , la zone des carbonyles permet d'identifier aussi les homo-dyades (169.1-169.7 ppm pour le PLA et 173.6 ppm pour le PCL) et les hétéro-dyades (entre 169.5 ppm et 170.8 ppm).

La plupart des systèmes catalytiques à base de métaux ou de composés organiques qui sont actifs en polymérisation d'esters cycliques, ont été utilisés pour la synthèse de copolymères en utilisant la stratégie d'addition séquentielle. En revanche, beaucoup moins de systèmes se sont avérés actifs pour la copolymérisation *in situ* de plusieurs monomères. Par analogie avec ce qui a été fait dans le Chapitre 1 pour la synthèse des homopolymères, les systèmes métalliques d'une part et les systèmes organiques d'autre part, seront brièvement décrits. Nous nous limiterons aux exemples de copolymérisation d'esters cycliques, même si il faut noter que plusieurs systèmes sont aussi efficaces pour

la copolymérisation d'esters cycliques avec d'autres types de monomères comme les carbonates cycliques par exemple.<sup>134</sup>

## 2. Synthèse de copolyesters avec des systèmes métalliques.

Plusieurs complexes métalliques ont été décrits pour la synthèse de copolyesters linéaires. Par analogie avec l'homopolymérisation, des complexes homoleptiques, dans un premier temps, et hétéroleptiques ensuite, ont été utilisés. En général, les systèmes métalliques utilisés pour la formation de copolymères de type PCL-PLA donnent lieu à des copolymères à blocs si la copolymérisation est effectuée de manière séquentielle, et à des copolymères de type gradient si la copolymérisation est réalisée *in situ*. Par exemple, l'octanoate d'étain<sup>135</sup> est assez efficace pour la synthèse de copolymères blocs PCL-PLA par addition séquentielle des monomères, mais dans des conditions très drastiques, à savoir sans solvant et à 140 °C pendant des périodes de temps assez longues (24h). Malgré ces conditions, les copolymères obtenus présentent des valeurs de masse molaire en accord avec les valeurs prédites et des distributions de masses molaires relativement étroites ( $M_w/M_n \sim 1.4$ ). Dans ces cas, la nature des copolymères a été montrée par des analyses DSC (Differential Scanning Calorimetry), par comparaison avec les homopolymères correspondants. Les thermogrammes DSC des copolymères présentent des  $T_m$  et  $T_g$  intermédiaires entre celles de chaque homopolymère. Dans

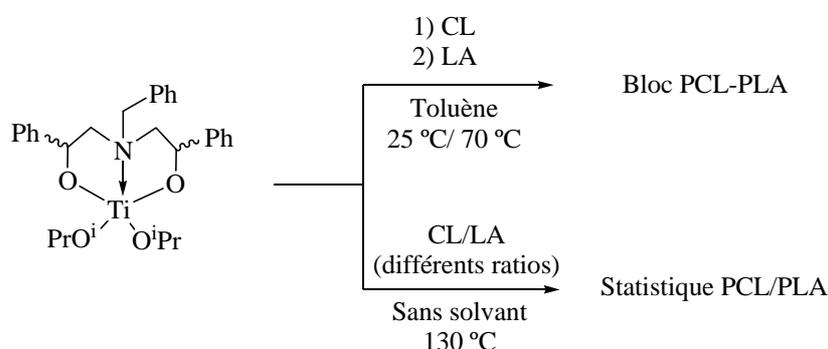
---

<sup>134</sup> W. Guerin, M. Helou, M. Slawinski, J.-M. Brusson, S. M. Guillaume, J.-F. Carpentier, *Polym. Chem.*, **2013**, DOI: 10.1039/C3PY00397C.

<sup>135</sup> (a) H. R. Kricheldorf, K. Bornhorst et H. Hachmann-Thiessen, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5017-5024; (b) P. Purnama, Y. Jung et S. H. Kim, *Macromolecules*, **2012**, *45*(9), 4012-4014.

d'autres exemples, les copolymères peuvent présenter deux  $T_m$  correspondantes à chacun des blocs.<sup>136</sup>

Un exemple de complexe hétéroleptique à base de titane a été récemment décrit par Peruch *et al.* et montre la possibilité d'obtenir des copolymères à base de PLA et PCL, possédant une architecture à blocs (addition séquentielle des deux monomères) ou statistique (copolymérisation *in situ*), dans des conditions assez drastiques pour ce dernier (Schéma 1).<sup>136</sup>

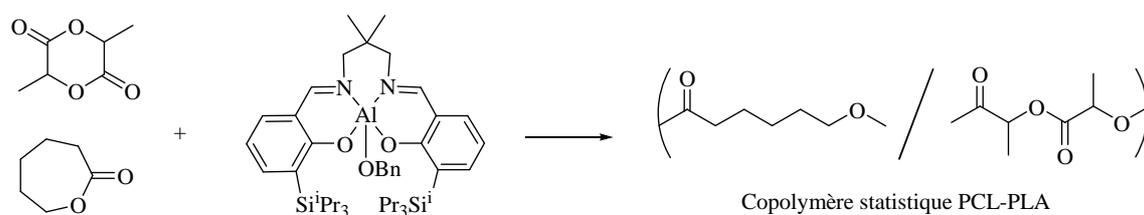


**Schéma 1. Obtention de différents copolymères PCL/PLA par catalyse métallique.**

Ainsi, l'addition séquentielle de lactide sur un PCL déjà formé, en présence du catalyseur de titane, donne lieu à un dibloc PCL/PLA. Les auteurs ont observé la formation d'un copolymère à blocs avec une faible proportion de gradient au milieu de la chaîne, si le deuxième monomère (CL) était ajouté au milieu réactionnel alors que le premier monomère (LA) n'était pas totalement consommé (par des raisons thermodynamiques de l'équilibre polymérisation/dépolymérisation, la polymérisation du lactide rarement dépasse le 95% de conversion).

<sup>136</sup> D. Dakshinamoorthy et F. Peruch, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2012**, 50, 2161-2171.

La synthèse contrôlée d'un copolyester PCL-PLA de type statistique a été décrite par la première fois par Nomura *et al.*<sup>137</sup> En effet, avec la plupart des catalyseurs métalliques conventionnels, quand  $\epsilon$ -CL et LA sont mélangés *in situ*, le lactide polymérise en premier (pendant que l' $\epsilon$ -CL reste inactive) et à partir de 90 % - 95 % de conversion, l' $\epsilon$ -CL commence à polymériser.<sup>137</sup> Par conséquent, un copolymère PLA/PCL gradient ou bloc/gradient est souvent obtenu. Dans l'exemple décrit par Nomura *et al.*, l'utilisation d'un complexe homo-Salen d'aluminium portant des ligands encombrés (Figure 2) leur a permis d'obtenir un copolymère statistique parfaitement contrôlé par addition *in situ* des deux monomères en même temps.



**Figure 2. Complexe homo-Salen d'aluminium pour la copolymérisation d' $\epsilon$ -CL et du LA.**

La composition des copolymères a été déterminée grâce à la spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C. La présence ou l'absence d'hétéro-dyades LA-CL dans les spectres est indicative de la formation des polymères gradient (ou statistiques en fonction de la quantité d'alternances) ou blocs respectivement.

Ainsi, en fonction des conditions de réaction, de la nature des complexes utilisés, et de la façon d'ajouter les monomères dans la réaction, plusieurs copolyesters différents (blocs, gradient ou statistique) peuvent être obtenus.

<sup>137</sup> N. Nomura, A. Akita, R. Ishii et M. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (6), 1750-1751.

### 3. Synthèse de copolyesters par catalyse organique.

Contrairement aux systèmes métalliques, très peu d'organocatalyseurs sont compatibles et actifs pour la polymérisation de différents esters cycliques. La mise en jeu d'une grande diversité de mécanismes avec les systèmes organiques, au contraire des systèmes métalliques, implique que l'activité des organocatalyseurs en ROP peut être très variable pour un ester cyclique ou un autre. Ainsi des systèmes comme la combinaison thiourée/amine tertiaire sont très efficaces pour la ROP du lactide mais pas très actifs pour la ROP de l' $\epsilon$ -CL.<sup>138</sup> Une réactivité inverse est observée avec l'acide méthanesulfonique (AMS), qui polymérise l' $\epsilon$ -CL de façon efficace mais pas le lactide.<sup>139</sup> Tous ces aspects rendent la préparation de copolymères très difficile. Parmi les organocatalyseurs présentant une grande compatibilité se trouvent les carbènes NHC, qui se sont avérés très actifs en ROP de lactones, comme nous l'avons déjà évoqué dans les deux premiers chapitres. Un inconvénient des NHC est la nécessité d'utiliser une base forte en quantité stœchiométrique pour leur formation, par déprotonation du sel correspondant. Taton *et al.* ont décrit la génération du carbène libre à partir du précurseur hydrogène carbonate par déprotonation du cation imidazolium, et perte d'eau et de dioxyde de carbone.<sup>140</sup> Au même moment, Thomas *et al.* ont décrit la

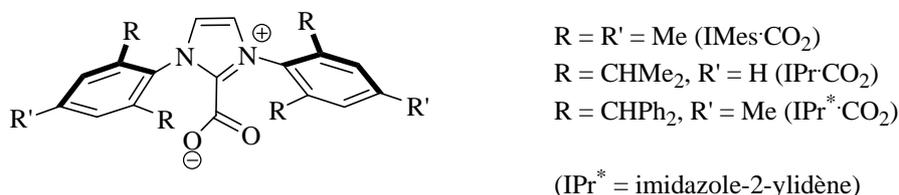
---

<sup>138</sup> A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth et J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 13798-13799.

<sup>139</sup> S. Gazeau-Bureau, D. Delcroix, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, C. Navarro and S. Magnet, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782-3784.

<sup>140</sup> (a) M. Fèvre, J. Pinaud, A. Leteneur, Y. Gnanou, J. Vignolle et D. Taton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6776-6784 ; (b) M. Fèvre, P. Coupillaud, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, J. Vignolle et D. Taton, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 10135-10144.

réactivité d'un système carbène carboxylate ( $\text{NHC}\cdot\text{CO}_2$ , Figure 3) pour la polymérisation du lactide et de la  $\beta$ -butyrolactone et pour leur copolymérisation.<sup>141</sup>



**Figure 3. Système carbène carboxylate utilisé pour la ROP du LA et de la  $\beta$ -BL.**

La décarboxylation du système  $\text{NHC}\cdot\text{CO}_2$  a déjà été décrite par plusieurs équipes et a lieu par thermolyse.<sup>142</sup> Thomas *et al.* ont donc décidé d'effectuer les réactions d'homopolymérisation à 60 °C, température décrite pour la décarboxylation.<sup>143</sup>

Ainsi, 100 équivalents de  $\beta$ -BL ont été polymérisés par 1 équivalent de  $\text{NHC}\cdot\text{CO}_2$  en 10 minutes en absence de solvant, et un PHB de 9 200 g/mol et une distribution de masses molaires de  $M_w/M_n = 1.46$  a été obtenu. L'augmentation du ratio monomère/carbène de 150 à 2000 équivalents produit une augmentation linéaire de la masse molaire des PHB obtenus (jusqu'à 37 800 g/mol, avec des distributions de masses molaires comprises entre 1.22 et 1.28). La polymérisation est bien contrôlée et

<sup>141</sup> E. Brulé, V. Guérineau, P. Vernaut, F. Prima, J. Balogh, L. Maron, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan et C. M. Thomas, *Polym. Chem.*, **2013**, *4*, 2414-2423.

<sup>142</sup> (a) G. W. Nyce, S. Csihony, R. M. Waymouth et J. L. Hedrick, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4073-4079; (b) H. A. Duong, T. N. Tekavec, A. M. Arif et J. Louie, *Chem. Commun.*, **2004**, 112-113; (c) B. R. Van Ausdall, J. L. Glass, K. M. Wiggins, A. M. Arif et J. Louie, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7935-7942; (d) J. Pinaud, J. Vignolle, Y. Gnanou et D. Taton, *Macromolecules*, **2011**, *44*, 1900-1908.

<sup>143</sup> A. Tudose, A. Demonceau et D. Delaude, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 5356-5365.

un caractère vivant est suggéré par les auteurs. Les trois carbènes de la figure 3 se sont avérés actifs, avec le carbène le plus encombré présentant la plus faible activité.

La ROP du lactide a été également étudiée, à 60 °C et en présence de solvant (THF, toluène ou un mélange des deux). Ainsi, 100 équivalents de lactide ont été polymérisés en 45 min dans le toluène à une concentration en monomère de 1 mol/L. Un meilleur contrôle de la masse molaire a été trouvé dans le toluène (par rapport au THF), tandis qu'une distribution de masses molaires plus étroite a été trouvée en utilisant un mélange toluène/THF.

La copolymérisation *in situ* des deux monomères dans le toluène à 60 °C pendant 5h (79% PLA, 66% PHB), a donné lieu à un copolymère de 9 500 g/mol et  $M_w/M_n = 1.24$ , avec une composition 1:1 d'après les analyses RMN. La formation des copolymères a été confirmée par les analyses SEC (profils monomodaux) et leur composition a été déterminée par la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

La copolymérisation séquentielle a aussi été testée: l'addition du lactide à un PHB déjà formé donne lieu à seulement 15 % de conversion du lactide. L'inversion de l'addition, *i.e.*, formation du PLA puis ajout de  $\beta$ -BL, donne lieu à 80 % de PHB en 5 h, mais le profil SEC montre deux populations, excluant l'hypothèse de formation d'un copolymère à blocs dans ce cas.

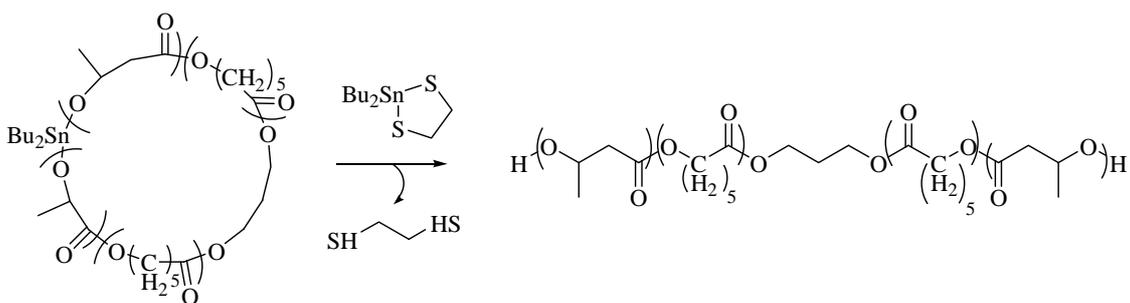
Des études mécanistiques ont montré que l'homopolymérisation de la  $\beta$ -BL se passe par un mécanisme anionique avec rupture O-alkyle et non pas O-acyle (typique d'un mécanisme de coordination-insertion). De plus, des analyses MALDI-TOF ont révélé la présence du système  $\text{NHC}\cdot\text{CO}_2$  en bout de chaîne, impliquant que la réaction de décarboxylation n'a pas lieu dans les conditions de polymérisation. L'espèce active de la polymérisation est donc le carbène carboxylate. Les auteurs ont trouvé que

l'augmentation de la température à 80 °C et l'utilisation des solvants non polaires favorisait la réaction de décarboxylation.

Nous avons déjà vu que les copolymères linéaires ont des propriétés différentes par rapport aux homopolymères linéaires respectifs. Comme nous l'avons déjà montré dans le Chapitre 2, les homopolymères linéaires ont un comportement différent par rapport à leurs analogues cycliques. De nouvelles propriétés pourraient par conséquent être envisagées pour des copolymères cycliques par rapport à leurs analogues linéaires. La synthèse de copolyesters cycliques a été très peu étudiée et reste un défi.

#### 4. Préparation de copolyesters cycliques.

Kricheldorf *et al.* ont décrit la formation de copolymères cycliques PHB/PCL<sup>144</sup> et PLA/PEG<sup>145</sup> (PEG : Polyéthylène glycol) *via* un mécanisme d'expansion de cycle avec un initiateur cyclique à base d'étain ou de germanium. Le métal reste dans ce cas lié de façon covalente aux macrocycles (Schéma 2). L'hydrolyse pour éliminer le métal conduit à l'ouverture des macrocycles et des copolymères linéaires sont générés.

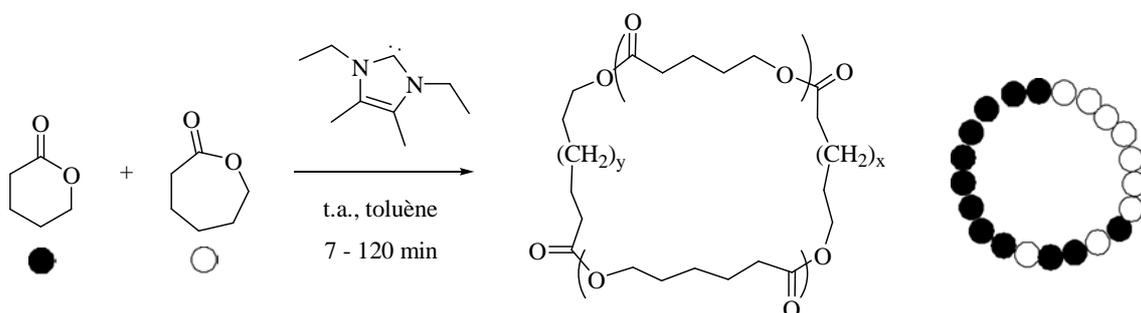


**Schéma 2. Formation de copolymères PHB-PCL par expansion de cycle.**

<sup>144</sup> H. R. Kricheldorf et S.-R. Lee, *Macromolecules* **1995**, 28, 6718-6725.

<sup>145</sup> H. R. Kricheldorf et S. Rost. *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, 205, 1031-1038.

Le seul exemple vraiment notable de synthèse de copolyesters cycliques a été décrit récemment par Hedrick et Waymouth.<sup>146</sup> La ROP zwitterionique de lactones par des carbènes NHC s'est avéré une stratégie efficace pour la synthèse d'homopolymères cycliques. La synthèse d'un copolymère gradient à base de PCL et PVL (PVL : Poly- $\delta$ -valerolactone) a été réalisée par copolymérisation zwitterionique *in situ* de l' $\epsilon$ -CL et de la  $\delta$ -VL avec des carbènes NHC (Schéma 3).



**Schéma 3. Copolymérisation zwitterionique de l' $\epsilon$ -CL et de la  $\delta$ -VL..**

L'obtention d'un copolymère gradient *in situ* requiert deux conditions : que toutes les chaînes de polymère croissent en même temps et que la composition des monomères dans la chaîne change de façon progressive et en continu. Cette deuxième condition implique que la réactivité des deux monomères soit assez différente pour qu'un monomère soit consommé sensiblement plus vite que l'autre.

Dans le cas de l' $\epsilon$ -CL et de la  $\delta$ -VL, les rapports de réactivité ont été calculés dans le THF, en présence d'alcool benzylique et d'un carbène NHC (1,3,4,5-tétraméthylimidazole-2-ylidène) pour donner lieu à des copolymères linéaires. En effet, la réactivité des deux monomères est très différente ( $r_{CL} = 0.24$  et  $r_{VL} = 9.0$ )

<sup>146</sup> E. J. Shin, H. A. Brown, S. González, W. Jeong, J. L. Hedrick et R. M. Waymouth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6388-6391.

Les copolymères à gradients obtenus ont été caractérisés par spectroscopie RMN, par SEC et par DSC. La masse molaire des copolymères augmente avec la conversion, indiquant une incorporation en continu des deux monomères dans la chaîne. La VL polymérise plus rapidement que la CL. La composition des monomères dans le milieu change donc de manière continue au fur et à mesure que les chaînes croissent, et implique la croissance d'un bloc de PVL suivi de la croissance d'un bloc PCL. La RMN  $^{13}\text{C}$  a révélé une plus grande fraction de séquences homo-dyades (CL-CL et VL-VL) que de hétéro-dyades (CL-VL et VL-CL), en accord avec une structure plus proche d'un copolymère diblocs que d'un copolymère statistique.

Les masses molaires obtenues sont comprises entre 46 000 g/mol et 85 000 g/mol, avec des distributions de masses molaires assez larges,  $M_w/M_n = 1.7 - 2.4$ . Le ratio de viscosité intrinsèque trouvé pour les copolymères cycliques et leurs analogues linéaires est  $\eta_{\text{cyclique}}/\eta_{\text{linéaire}} = 0.6 - 0.78$ , en accord avec les valeurs prédites.

Les analyses DSC des copolymères gradient obtenus ont révélé des températures de fusion ( $T_m$ ) comprises entre 32 °C et 44 °C pour une même composition (environ 47% PCL), en accord avec une structure gradient ( $T_m$  différentes de celles des copolymères statistiques ou blocs).

En revanche, la synthèse de copolyesters à blocs n'a pas pu être atteinte. En effet, une partie des carbènes reste inactive pendant l'homopolymérisation, et après addition d'un deuxième monomère à la réaction, cette proportion de carbènes inactifs ré-amorce d'autres chaînes de polymère, par homopolymérisation du deuxième monomère.

La formation de copolyesters cycliques reste très peu étudiée, et en particulier, l'obtention de copolyesters cycliques à blocs n'a jamais été décrite (la formation de

copolypeptoides à blocs a été décrite par Zhang,<sup>147</sup> par polymérisation successive de *N*-carboxyanhydrides tel que discuté dans le chapitre 2). L'obtention d'un copolyester à bloc cyclique reste donc un défi.

### 5. Objectif.

Les résultats positifs obtenus avec les réactions d'extension de chaîne en polymérisation du lactide catalysée par le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  (Chapitre 2) semblent suggérer que l'utilisation de deux monomères différents pourrait donner lieu à la synthèse de copolymères. Le premier objectif dans ce chapitre a été de tester l'activité de la Paire de Lewis sur d'autres monomères. Le deuxième objectif a été de préparer des copolymères présentant différentes compositions, y compris la synthèse de copolymères à blocs cycliques.

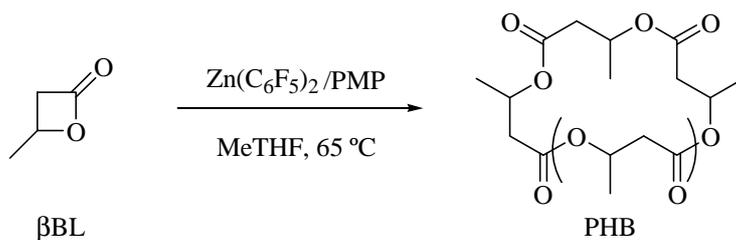
## VII. ROP duale d'autres monomères avec le système $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$ .

Nous avons cherché à savoir si le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  était actif pour la polymérisation d'autres monomères.

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à la ROP de la  $\beta$ -butyrolactone ( $\beta$ BL) dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la ROP du lactide. Le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  s'est avéré actif en ROP de  $\beta$ BL (Schéma 4).

---

<sup>147</sup> C.-U, Lee, T, P, Smart. L. Guo, T. H. Epps et D. Zhang, *Macromolecules* **2011**, *44*, 9574-9585.

**Schéma 4. ROP de la  $\beta\text{BL}$  par la paire de Lewis.**

Des résultats préliminaires sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1. Résultats préliminaires en ROP de la  $\beta\text{BL}$  avec le système  $\text{Zn(C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$ .**

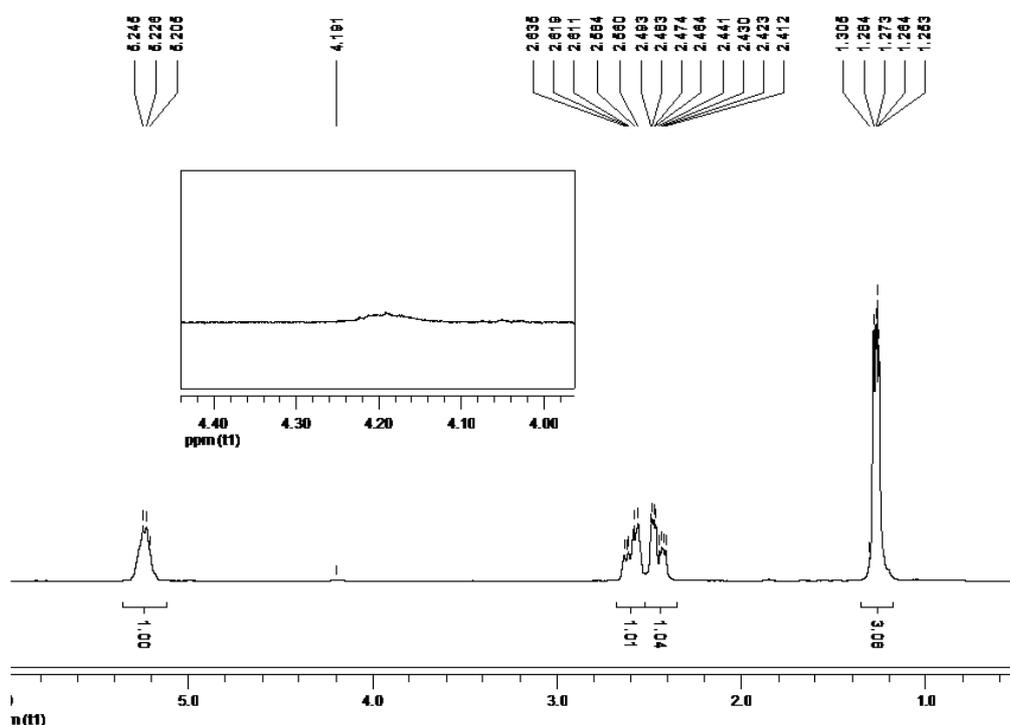
Entrée	$[\beta\text{BL}]_0:[\text{Zn}]_0:[\text{PMP}]_0$	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,\text{SEC}}^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^b$
1	30:1:1	0.5	30	7 000	1.1
2	30:1:1	3	51	11 900	1.1
3	30:1:1	12	99	29 400	1.1

Polymérisation de  $\beta$ -butyrolactone ( $[\beta\text{BL}]_0 = 0.5$  mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. <sup>b</sup> $M_{n,\text{SEC}}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF. Données de masse en équivalents PS.

La cinétique de la polymérisation est un peu plus lente par rapport à celle observée pour le lactide. Par contre, le contrôle de la polymérisation est beaucoup plus important. En effet, la distribution de masses molaires est beaucoup plus étroite ( $M_w/M_n = 1.1$ ), même pour des taux de conversion très élevés. Ainsi, la polymérisation de 30 équivalents de  $\beta\text{BL}$  est atteinte en 12h, générant un poly(hydroxy)butyrate (PHB) de 29 400 g/mol (équiv. PS, Entrée 3, Tableau 1). De plus, une croissance linéaire de la masse molaire avec la conversion a été observée (Figure 4) indiquant le caractère contrôlé de la polymérisation.



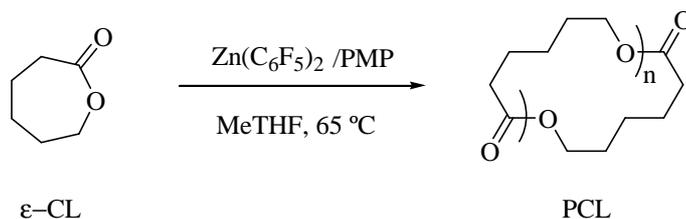
Tandis qu'après quenchage (avec HCl/Et<sub>2</sub>O) et traitement du polymère (ajout de toluène, filtration et précipitation dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O), des chaînes ouvertes (sûrement dû aux résidus protiques des produits utilisés pour le traitement du polymère) peuvent être observées (Figure 6). La sensibilité plus élevée des PHB par rapport aux PLA n'est pas surprenante, étant donné l'encombrement stérique de la chaîne du polymère, beaucoup moins important dans le cas des PHB. Les résidus protiques pourraient accéder plus facilement aux esters de la chaîne, et ouvrir les cycles par attaque nucléophile.



**Figure 6. Spectre RMN <sup>1</sup>H PHB obtenu avec le système Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>/PMP, après traitement.**

Étant donnée la sensibilité plus élevée des PHB par rapport aux PLA, nous nous sommes intéressés à un autre monomère, l'ε-caprolactone (ε-CL).

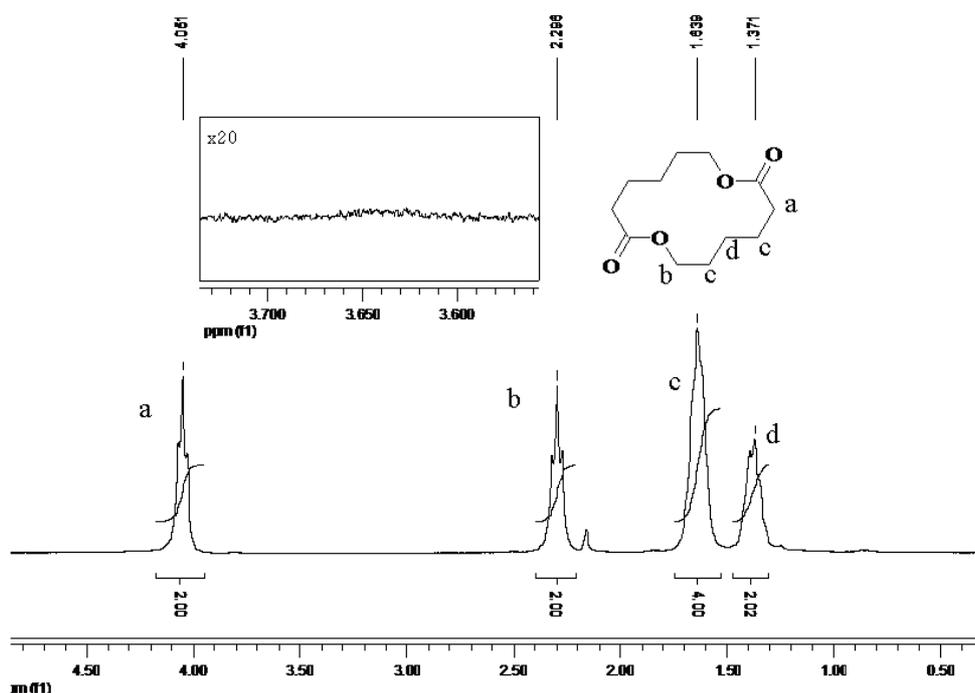
Ainsi, l'ε-CL a été testée avec le système Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>/PMP dans les mêmes conditions que le lactide. Des résultats préliminaires sont présentés dans le Tableau 2.

**Tableau 2. ROP de l'ε-CL avec le système Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>/PMP.**

Entrée	[ε-CL] <sub>0</sub> : [Zn] <sub>0</sub> : [PMP] <sub>0</sub>	Temps (h)	Conv. <sup>a</sup> (%)	$M_{n,SEC}^b$ (g.mol <sup>-1</sup> )	$M_w/M_n^b$
1	40:1:1	5	99	14 500	1.3
2	30:1:1	3	99	11 000	1.2
3	30:1:0	3	7	-	-
4	30:1:1 <sup>c</sup>	6	99	60 700	1.7

Polymérisation de l'ε-caprolactone ([εCL]<sub>0</sub> = 0.5 mol/L) à 65°C dans le MeTHF. <sup>a</sup>Conversion obtenue par spectroscopie RMN 1H. <sup>b</sup> $M_{n,SEC}$  et  $M_w/M_n$  obtenus à partir de la SEC, triple détection : indice de réfraction (RI), viscosimètre et diffusion de la lumière (MALS), dans le THF. <sup>c</sup>Réaction dans le toluène à 70°C.

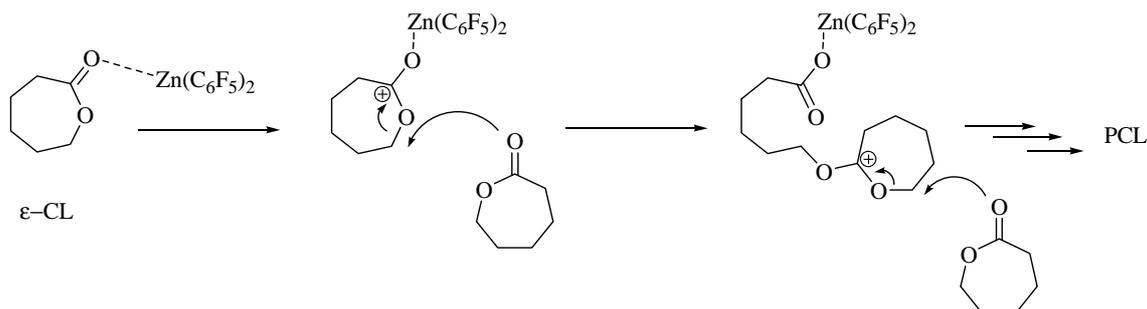
La réaction de 40 équivalents d'ε-CL en présence d'un équivalent de complexe et un équivalent de PMP (Entrée 1, Tableau 2), donne lieu après 5h de réaction à un poly(ε-caprolactone) (PCL) de 14 500 g/mol avec une distribution de masses molaires  $M_w/M_n = 1.3$ . La cinétique de la réaction est plus rapide que dans le cas du lactide, avec une conversion de 30 équivalents d'ε-CL obtenue en 3h (Entrée 2, Tableau 2). Le contrôle de la polymérisation est aussi meilleur puisqu'avec l' ε-CL, même à des taux de conversion très élevés des distributions de masses molaires étroites sont observés ( $M_w/M_n \leq 1.3$ ). Le spectre RMN <sup>1</sup>H d'un PCL isolé montre l'absence d'extrémités de chaîne (vers 3.65 ppm), en accord avec une structure cyclique (Figure 7).



**Figure 7.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un PCL obtenu avec le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$ .

La coopérativité de la paire de Lewis a aussi été étudié dans ce cas. La réaction en absence d'amine est très lente et seulement 7% de conversion sont obtenus après 3h (Entrée 3, Tableau 2) tandis que la réaction en présence d'amine est déjà finie dans le même temps. Cette polymérisation en absence d'amine pourrait être produite par des résidus protiques dans le solvant (en analogie avec le lactide) ou par activation du monomère suivie d'un mécanisme de fin de chaîne activé (ACE, Activated Chain End, Schéma 5).<sup>148</sup>

<sup>148</sup> B. J. Ireland, C. A. Wheaton et P. G. Hayes, *Organometallics* **2010**, 29, 1079-1084.



**Schéma 5. Mécanisme ACE pour la ROP de l'ε-CL.**

Un effet important du solvant a été observé pour la ROP de la ε-CL. La réaction de polymérisation dans le toluène à 70°C est plus lente que dans le MeTHF et génère des PCL très visqueux et avec des masses molaires très élevées, rendant l'analyse par SEC très difficile. Par exemple, la ROP de 30 équivalents d'ε-CL dans le toluène à 70°C génère un PCL de 60 700 g/mol en 6h. La distribution de masses molaires est assez large ( $M_w/M_n = 1.7$ ). Cet effet de gélification sur la polymérisation de la ε-CL avec des complexes métalliques dans le toluène a été déjà observé.<sup>149</sup> Par contre, la différence de masse molaire avec le changement de solvant n'est pas décrite. Une possibilité pour cette augmentation de masse serait la formation de polymères concaténés, *i.e.* la formation de molécules de polymère qui sont liées entre elles sous forme de boucles. Dans ce cas, la masse du polymère correspondrait à la masse d'une molécule de polymère multipliée par le nombre de molécules de polymère présentes, ce qui donnerait lieu à une masse très élevée.

<sup>149</sup> (a) N. Ikpo, C. Hoffmann, L. N. Dawe et F. M. Kerton, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 6651-6660; (b) M.-H. Thibault et F.-G. Fontaine, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 5688-5697.

Ainsi, l'activité du système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  pour la ROP de la  $\beta$ -BL et de l' $\epsilon$ -CL, ainsi que sa capacité à promouvoir des extensions de chaîne, nous a encouragés à tester des réactions de copolymérisation.

### VIII. Synthèse de copolymères cycliques à architecture contrôlée.

Comme nous l'avons déjà discuté, l'absence de bouts de chaîne confère aux polymères cycliques des propriétés différentes de celles de leurs analogues linéaires. D'autre part, les copolymères possèdent des propriétés intermédiaires entre celles des homopolymères qui les forment. La synthèse de copolymères cycliques présente donc un double intérêt. Nous avons déjà vu que dans le domaine des polyesters, le seul exemple a été décrit par Waymouth *et al.* Il s'agit d'un copolymère cyclique de type gradient entre l' $\epsilon$ -CL et la  $\delta$ -VL préparé avec des carbènes NHC.

La recherche d'un système efficace pour la synthèse d'un copolyester n'est pas évidente. Les systèmes métalliques (de type métal-alcoolate) permettent l'accès aux copolyesters de type bloc ou statistique, mais l'obtention de copolyesters de type gradient reste très difficile. La réactivité relative de chaque monomère est le facteur clé pour l'obtention d'un type déterminé de copolyester. D'autre part, les systèmes organiques possèdent généralement une réactivité très différente envers chaque monomère. Il est par conséquent difficile de trouver un système qui soit efficace pour la ROP de deux monomères différents.

Nous nous sommes intéressés à l'étude de notre système dual (acide/base de Lewis) pour la synthèse des copolymères dans des différentes conditions pour voir l'influence sur la composition du copolyester.

La ROP du lactide et de l' $\epsilon$ -CL peut être initiée par la paire de Lewis  $Zn(C_6F_5)_2/PMP$  dans le MeTHF à 65 °C pour générer des polyesters cycliques. De plus, les résultats positifs obtenus dans les expériences d'extension de chaîne par des additions successives de lactide permettent d'envisager la synthèse d'un copolymère à blocs par addition séquentielle des deux monomères. La synthèse d'un copolyester PLA/PCL pourrait donc être envisagée.

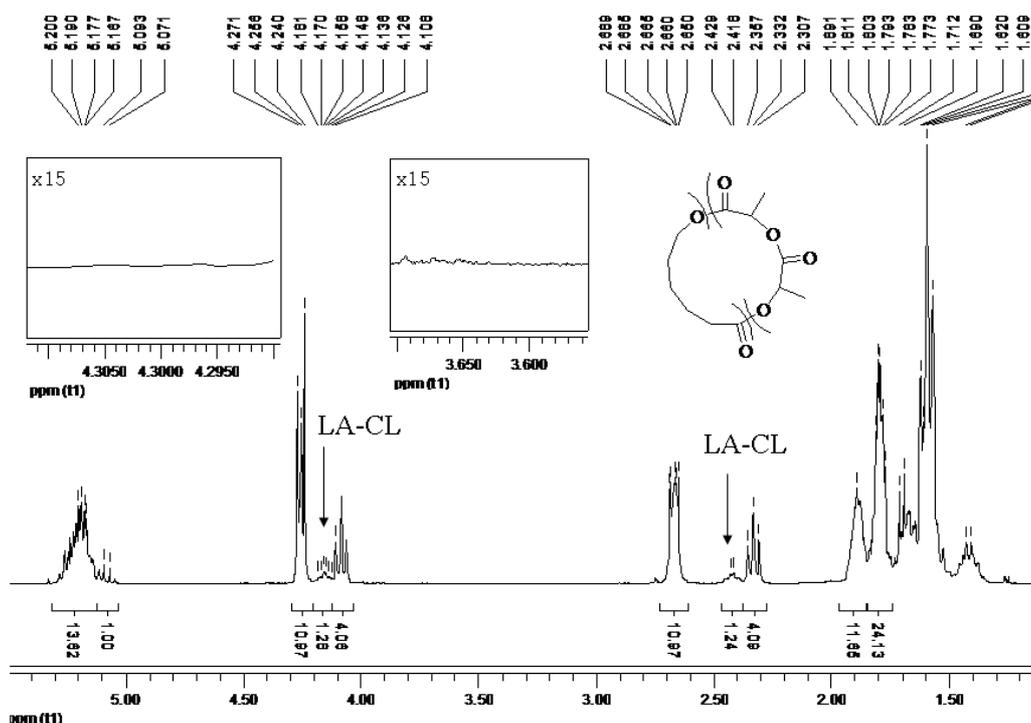
Le contrôle de la composition d'un copolymère est normalement gouverné par la différence de réactivité (cinétique) de chaque monomère lorsque ces deux sont présents en même temps dans le milieu réactionnel. Ainsi, dans le cas de Waymouth *et al.*, cette différence d'activité importante entre les deux monomères permet de générer un copolymère cyclique de type gradient, dû à la plus importante rapidité de la  $\delta$ -VL en polymérisation par rapport à l' $\epsilon$ -CL.

Dans notre cas, une différence d'activité est aussi observée, l' $\epsilon$ -CL étant plus réactive que le lactide (3h vs 5h respectivement pour un ratio 30/1/1). Il devrait y avoir par conséquent une différence de comportement entre les deux monomères en ROP quand les deux sont présents dans le milieu réactionnel. La composition du copolymère résultant devrait être potentiellement contrôlable par la modulation des conditions de réaction.

### ***1. Copolymérisation in situ du lactide et de l' $\epsilon$ -CL par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .***

Nous avons d'abord testé la copolymérisation *in situ* du lactide et de l' $\epsilon$ -CL dans les conditions standards de polymérisation (ratio 30/30/1/1, MeTHF, 65 °C). Après 15h de réaction, un copolymère a été obtenu, avec un profil SEC monomodal, présentant une

masse molaire de 25 000 g/mol et une distribution de masses molaires  $M_w/M_n = 1.4$ . Les spectres RMN du  $^1\text{H}$  du copolymère avant et après traitement sont présentés dans les Figures 8 et 9.



**Figure 8.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut de réaction pour la copolymérisation *in situ* LA/CL avec le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  (15h de réaction).

Nous pouvons observer dans le spectre  $^1\text{H}$  du brut de la réaction, une conversion quasi-totale du lactide (93%) et une conversion faible pour l' $\epsilon$ -CL (seulement 27% après 15h de réaction). Par contre, aucune extrémité de chaîne n'est observée (zoom à 3.6 ppm pour l' $\epsilon$ -CL, et à 4.2 ppm pour le lactide, même si dans cette région la présence des alternances LA-CL rend la vérification d'absence de bout de chaîne un peu difficile).

Après traitement du copolymère, la proportion PLA/PCL dans le copolyester est de 70/30 respectivement (Figure 9) et l'absence de bouts de chaîne peut être également vérifiée.

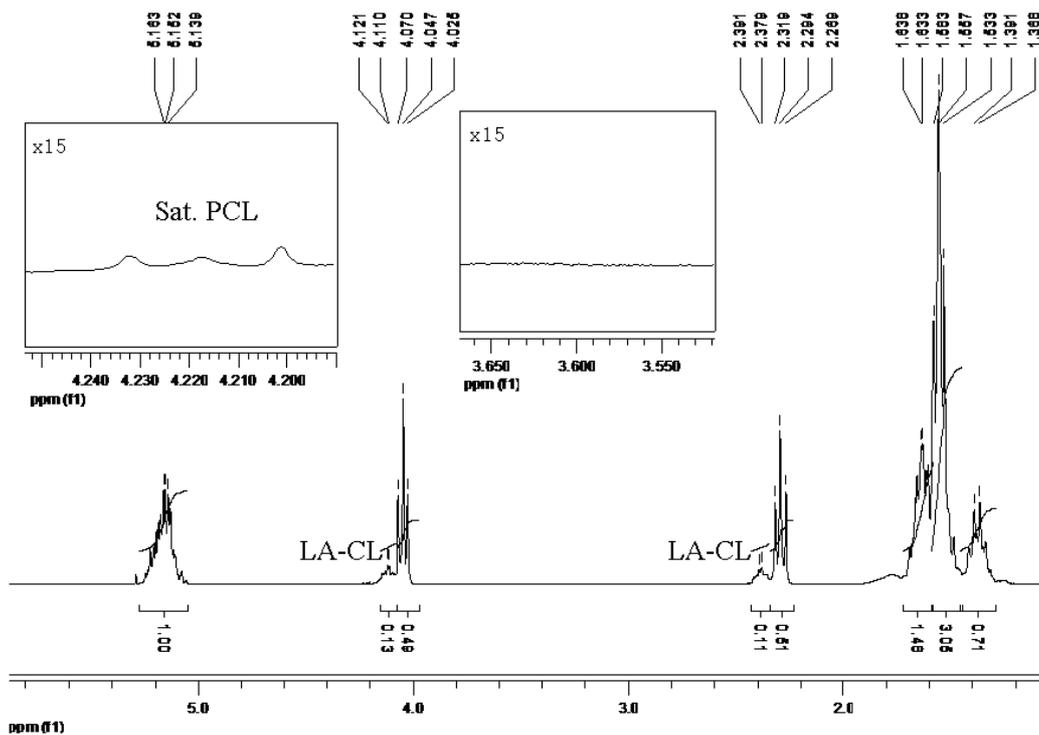


Figure 9. Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un copolymère PLA-PCL traité de 25 000 g/mol.

Des alternances LA-CL peuvent être observées dans le spectre vers 4.1 ppm et vers 2.4 ppm, indiquant une structure de type gradient.<sup>136</sup> Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  montre également ces alternances (faible pourcentage) entre unités PLA (L)-PCL (C) dans la zone des carbonyles (Figure 10).<sup>136</sup>

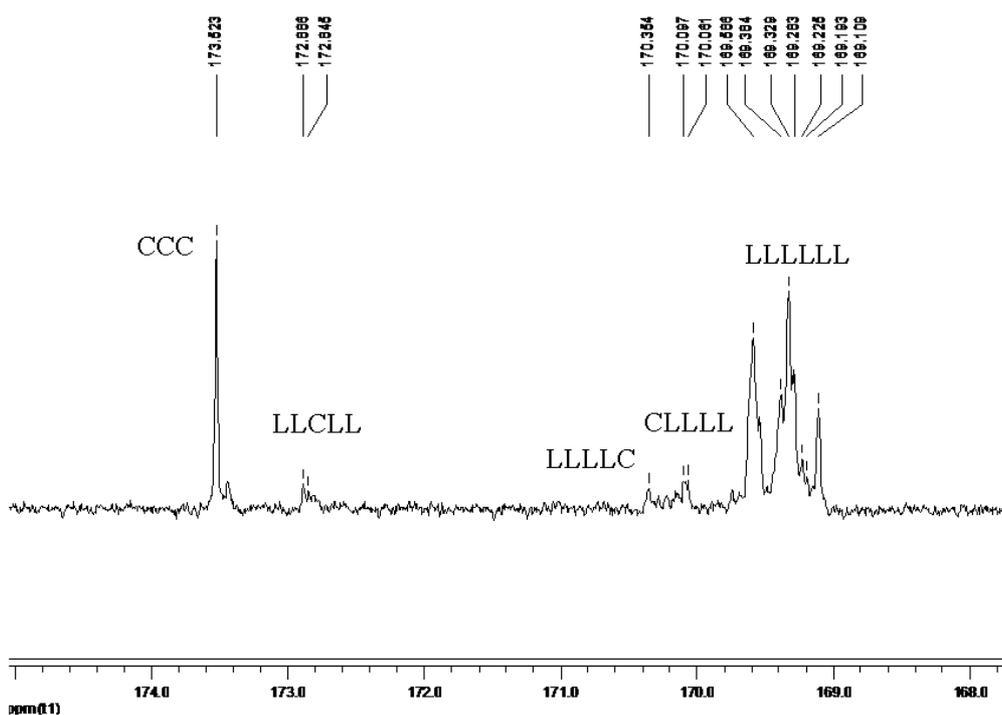


Figure 10. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (zone des carbonyles) d'un copolymère PLA - PCL traité de 25 000 g/mol.

Il peut être constaté que le copolymère présente deux grands blocs PCL (173.5 ppm) et PLA (169.1 – 169.7) et une faible proportion de gradient PCL-PLA (172.8 ppm, 174.4 ppm et 170.1 ppm). La très faible proportion d'alternances observées en RMN  $^{13}\text{C}$  implique la présence des blocs plutôt que d'un copolymère statistique. Une représentation graphique est montrée dans le Schéma 6.

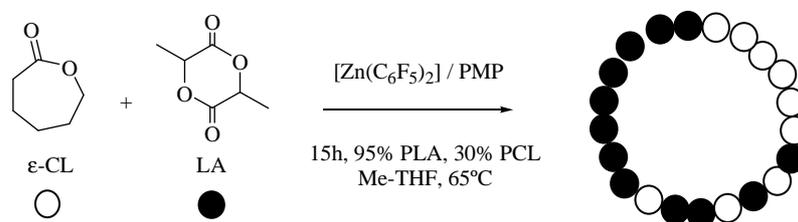


Schéma 6. Génération d'un copolymère cyclique PCL-grad-PLA par ROP *in situ* du lactide et de l' $\epsilon$ -CL.

La formation d'un copolyester avec cette composition est la conséquence de la différence de vitesse de polymérisation des deux monomères dans le milieu réactionnel. L'homopolymérisation de l' $\epsilon$ -CL étant plus rapide que celle du lactide, nous aurions pu attendre la conversion de l' $\epsilon$ -CL dans un premier temps, puis l'incorporation des unités CL et LA et, à la fin, un bloc PLA. Dans ce cas, le copolymère obtenu aurait une importante quantité d'alternances CL-LA. Mais les résultats expérimentaux montrent un copolymère majoritairement de type blocs, avec une petite partie de gradient. De plus, après 15h de réaction, la conversion est de 93% pour le lactide et seulement 30% pour l' $\epsilon$ -CL. Un suivi RMN de la réaction a montré que, malgré la plus grande réactivité de l' $\epsilon$ -CL dans les conditions de l'homopolymérisation, la polymérisation du lactide est d'abord observée, puis celle de l' $\epsilon$ -CL. Une fois que la conversion du lactide dépasse les 90%, l' $\epsilon$ -CL commence à polymériser. Grâce à cet effet de réactivité « inverse », la formation d'un bloc PLA est atteinte pratiquement avant que la polymérisation de l' $\epsilon$ -CL commence. Une partie gradient est ensuite formée entre les motifs de PCL qui commencent à se former et les dernières unités de lactide qui restent, pour finir avec un bloc PCL. Cette inversion d'activité entre LA et  $\epsilon$ -CL a déjà été décrite dans la littérature pour la plupart des complexes métalliques.<sup>150</sup> Les raisons de cette inversion d'activité n'ont jamais été discutées, on pourrait penser que la basicité plus importante du lactide par rapport à celle de l' $\epsilon$ -CL, offrirait à celui-ci une coordination bien plus favorable au centre métallique. Ainsi, tant que la concentration en lactide est assez importante celui-ci est d'abord coordonné et polymérisé, puis quand sa concentration

---

<sup>150</sup> N. Nomura, A. Akita, R. Ishii et M. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (6), 1750-1751.

diminue, la coordination de l'  $\epsilon$ -CL devient compétitive et permet à ce dernier de polymériser.

## **2. Copolymérisation séquentielle lactide -> $\epsilon$ -CL par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .**

Nous avons ensuite cherché à savoir si nous pouvions préparer des copolymères à blocs par polymérisation séquentielle des deux monomères. Nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la polymérisation du lactide, pour ensuite rajouter l' $\epsilon$ -CL en fin de polymérisation du premier monomère directement au milieu réactionnel, sans aucun traitement intermédiaire.

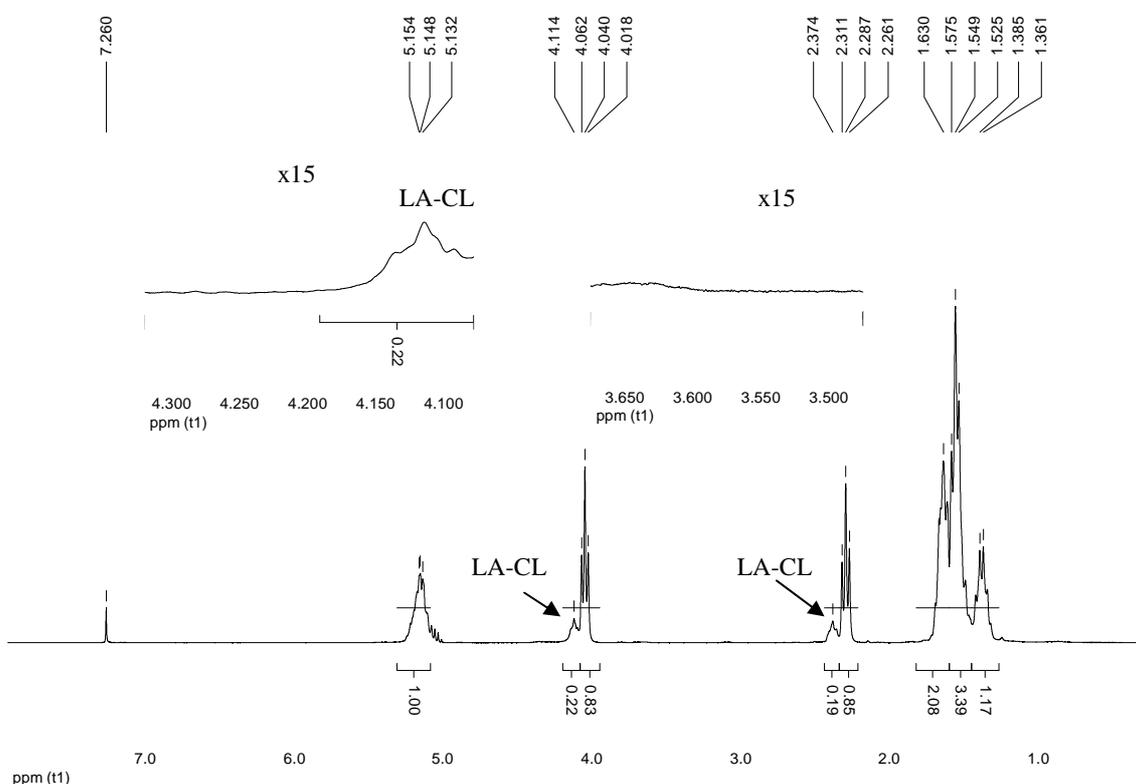
La copolymérisation séquentielle s'est déroulée dans les conditions standards : ratio 30/30/1/1, dans le MeTHF à 65 °C.

Après avoir effectué plusieurs tests, nous avons constaté que la polymérisation du lactide ne pouvait pas atteindre des taux de conversion supérieurs à 95%, probablement en raison des contraintes thermodynamiques de l'équilibre polymérisation/dépolymérisation (*cf.* Chapitre 1, en analogie avec les résultats observés en homopolymérisation). Comme conséquence directe de ce résultat, nous avons observé, après l'ajout de l' $\epsilon$ -CL, la formation d'un copolymère présentant une séquence gradient entre le bloc PLA et le bloc PCL.<sup>151</sup> La composition de ce copolymère est très proche du copolymère obtenu dans les conditions *in situ*. Nous avons également observé une augmentation de la masse molaire avant et après le deuxième ajout de monomère, avec

---

<sup>151</sup> M. Florczak, J. Libiszowski, J. Mosnacek, A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid. Commun.*, **2007**, 28, 1385–1391.

des distributions de masses molaires monomodales. Ainsi, les conversions des monomères ont été suivies par RMN  $^1\text{H}$ . Après 6h de réaction pour la première étape, 95 % de conversion a été observée pour le lactide. 24h après le deuxième ajout de monomère, nous avons observé 75 % de conversion pour l' $\epsilon$ -caprolactone. Aucune extrémité de chaîne n'a pu être observée. Un ratio 1/0.8 (PLA/PCL) a été déterminé grâce à la spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . La présence d'hétéro-dyades LA-CL à hauteur de 22 % a pu être mise en évidence par la présence des signaux caractéristiques à 4.1 ppm et 2.4 ppm en RMN  $^1\text{H}$  (Figure 11).



**Figure 11. Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un copolymère cyclique PCL-bloc/grad-PLA obtenu par ROP séquentielle du Lactide et d' $\epsilon$ -CL.**

Les analyses SEC des aliquotes prélevés après consommation du premier et du deuxième lot des monomères ont montré des profils monomodaux et une augmentation

de la masse molaire: de 18 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.3$ ) à 36 300 g/mol ( $M_w/M_n = 1.5$ ), indiquant la formation d'un seul copolymère.

Au contraire du lactide, la polymérisation de l' $\epsilon$ -CL atteint une conversion complète (des études cinétiques et thermodynamiques sur l'équilibre propagation-dépropagation de l' $\epsilon$ -CL ont été reportés: une réactivité beaucoup plus importante pour le monomère par rapport au polymère a été observée).<sup>152</sup> Nous avons donc essayé de faire un copolymère à blocs en partant de l' $\epsilon$ -CL.

### ***3. Copolymérisation séquentielle $\epsilon$ -CL -> lactide par le système $Zn(C_6F_5)_2/PMP$ .***

Ainsi, la conversion totale de 30 équivalents d' $\epsilon$ -CL (> 99%) par la paire de Lewis est atteinte en 3h dans le MeTHF à 65 °C. L'ajout de 30 équivalents de lactide, donne lieu après 14h (97 % conversion) à un copolymère PCL-PLA. Les conversions des monomères ont été suivies par RMN  $^1H$ . Aucune extrémité de chaîne n'a pu être observée. Les analyses SEC des aliquots prélevés après consommation du premier et du deuxième lot des monomères ont montré des profils monomodaux et une augmentation de la masse molaire: de 11 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.2$ ) à 32 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.3$ ), indiquant la formation d'un seul copolymère.

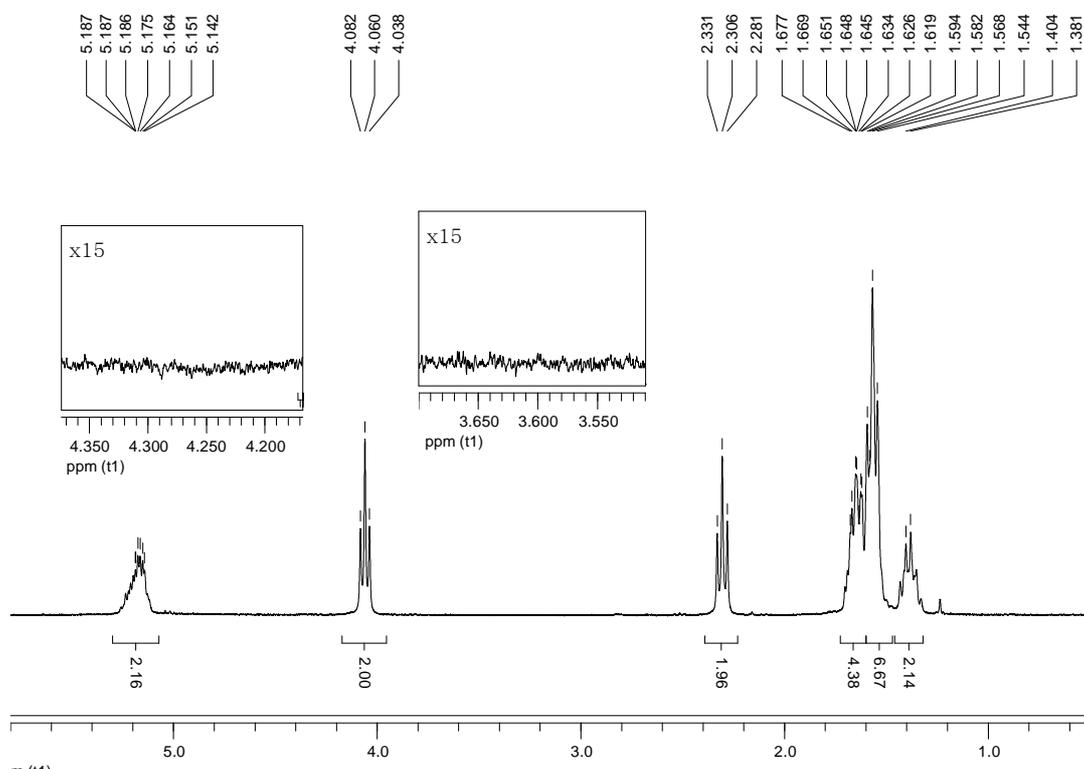
Un deuxième test a été également effectué pour augmenter la masse molaire du copolymère, en utilisant 40 équivalents de chaque monomère. La première étape a généré un PCL de 14 500 g/mol ( $M_w/M_n = 1.3$ ), qui a ensuite réagi avec le lactide,

---

<sup>152</sup> K. Ito et Y. Yamashita, *Macromolecules*, **1978**, *11*, 68-72.

donnant lieu après 15h à un copolymère de 37 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.4$ ). Un profil monomodal a été aussi obtenu en SEC.

Le spectre  $^1\text{H}$  du copolymère isolé obtenu est illustré dans la Figure 12.



**Figure 12. Spectre RMN  $^1\text{H}$  d'un copolymère cyclique PCL-bloc-PLA obtenu par ROP séquentielle d' $\epsilon$ -CL et du Lactide.**

L'absence de bouts de chaîne à 3.65 ppm et à 4.2 ppm indique une structure cyclique. La proportion LA/CL est de 50/50, comme nous pouvons l'observer dans le spectre RMN  $^1\text{H}$ .

L'absence d'alternances CL-LA en RMN  $^1\text{H}$  (Figure 12) et en RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 13), avec le profil monomodal en SEC, semblent indiquer la formation d'un copolymère à bloc (Schéma 7).

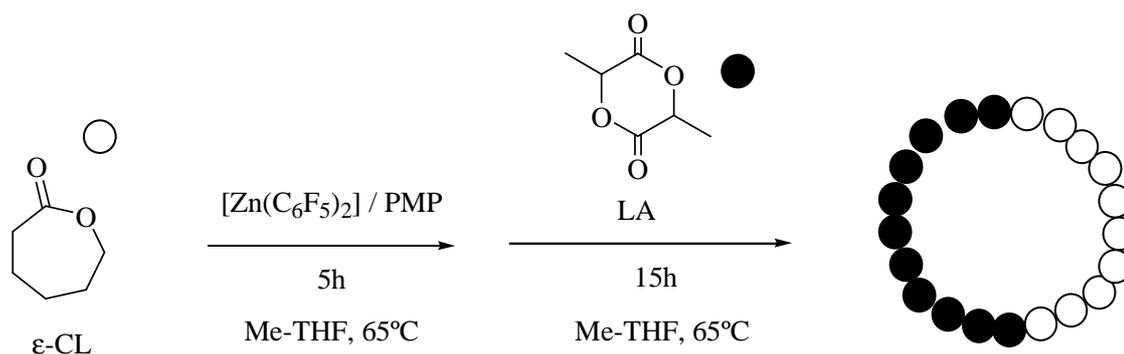


Schéma 7. Génération d'un copolymère cyclique PCL-bloc-PLA par ROP séquentielle d' $\epsilon$ -CL et du lactide.

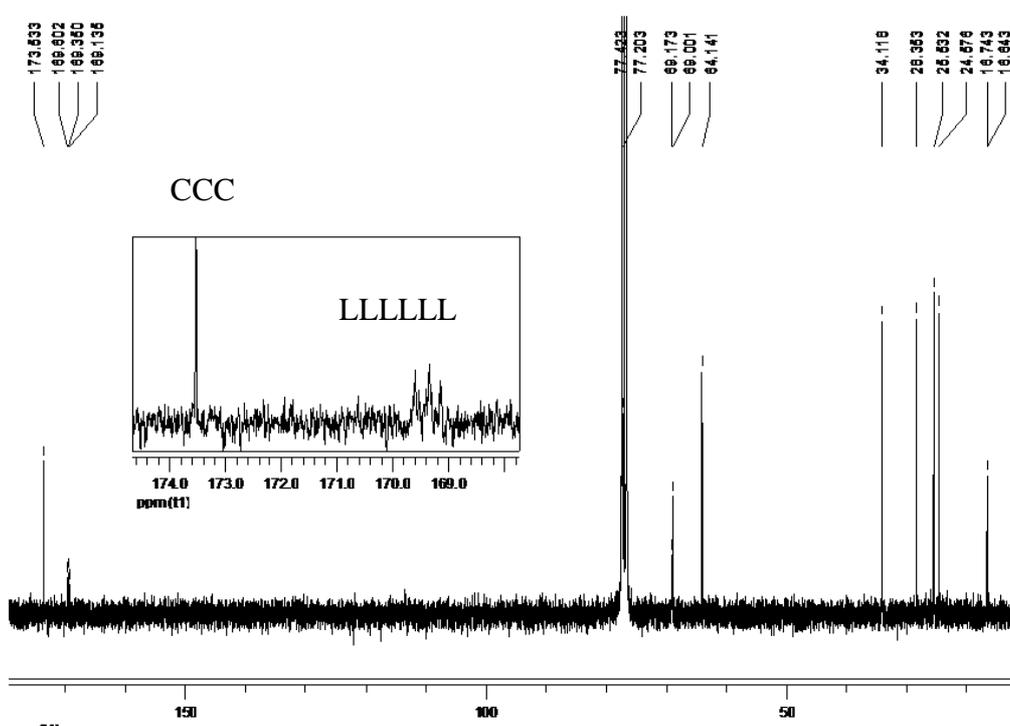


Figure 13. Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  d'un copolymère cyclique PCL-bloc-PLA obtenu par ROP séquentielle d' $\epsilon$ -CL et du Lactide.

Des copolymères PCL/PLA avec différentes architectures (gradient, bloc) ont pu être obtenus par simple variation de l'ajout des monomères à la polymérisation. Ainsi, l'ajout séquentiel LA/CL ou la réaction *in situ*, génèrent des copolymères de type

gradient dû à l'impossibilité d'atteindre la conversion totale (>95%) du lactide. L'ajout séquentiel CL/LA par contre, donne lieu à des copolymères à blocs. Dans tous les cas, l'absence d'extrémités de chaîne est en accord avec une structure cyclique de ces copolymères.

#### **4. Analyse de la nature cyclique des copolymères PCL-PLA.**

Pour montrer la structure cyclique des copolymères obtenus avec le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  nous avons comparé la viscosité et le volume d'élution des copolymères avec un échantillon de copolymère linéaire PCL-PLA préparé indépendamment.

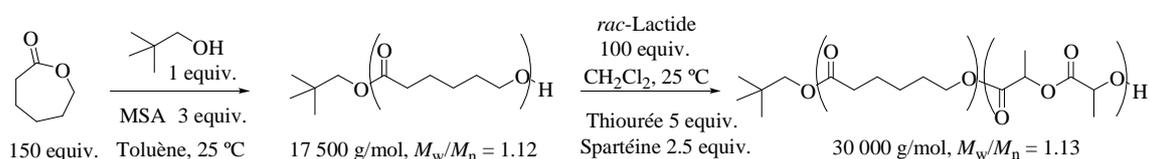
##### **a. Synthèse d'un copolymère linéaire PCL-PLA par une approche organocatalytique.**

Pour la première étape de la réaction, la génération d'un PCL linéaire, nous nous sommes inspirés d'une méthodologie décrite par notre équipe en 2008.<sup>153</sup> Il s'agit d'une polymérisation catalysée par un acide, l'acide méthanesulfonique (AMS). La réaction a lieu à température ambiante dans le toluène et en présence d'un alcool en tant qu'amorceur protique. Le *néo*-pentanol a été choisi pour amorcer la polymérisation de 150 équivalents d' $\epsilon$ -CL, en présence de trois équivalents d'AMS. Après 3h (>99% conversion) de réaction, un PCL linéaire de 17 500 g/mol ( $M_w/M_n = 1.1$ ) a été obtenu. Après isolation du polymère, celui-ci a été utilisé en tant que macro-amorceur pour la polymérisation du lactide. Le catalyseur utilisé est un système bifonctionnel

---

<sup>153</sup>S. Gazeau-Bureau, D. Delcroix, B. Martin-Vaca, D. Bourissou, C. Navarro and S. Magnet, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3782–3784.

thiourée/spartéine.<sup>154</sup> Après 8h de réaction, un copolymère linéaire PCL-PLA de 30 000 g/mol ( $M_w/M_n = 1.1$ ) a été obtenu. La réaction de copolymérisation est illustrée dans le Schéma 8.



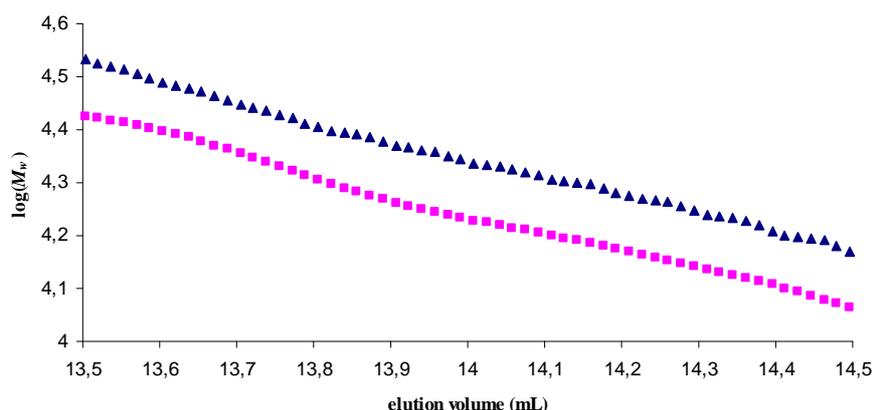
**Schéma 8. Synthèse d'un copolymère linéaire PCL-bloc-PLA.**

**b. Analyses SEC des copolymères.**

Dans un premier temps, les deux copolymères d'environ 30 000 g/mol, linéaire et cyclique (obtenus par ROP duale avec le système  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  et par une approche organocatalytique, respectivement) ont été comparés en SEC.

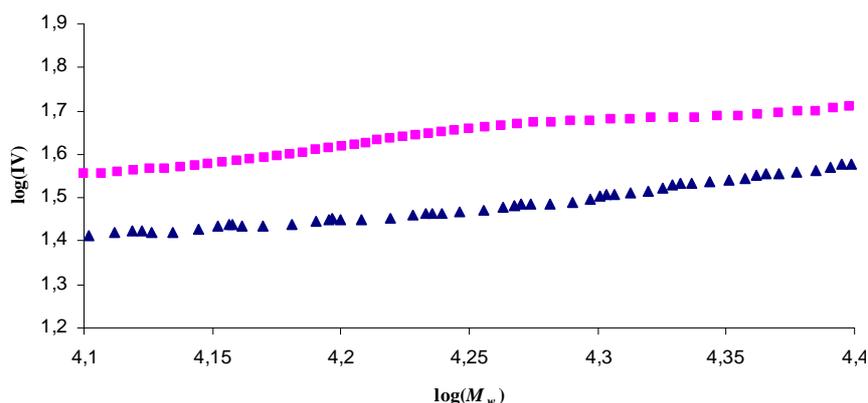
Il peut être constaté que, pour la même masse molaire, le copolymère obtenu par l'approche dual avec la Paire de Lewis, en absence d'amorceur protique, élué plus lentement que son analogue linéaire, en accord avec un volume hydrodynamique inférieur et par conséquent, avec une structure cyclique (Figure 14).

<sup>154</sup>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 and J. L. Hedrick, *Macromolecules* **2006**, 39, 7863–7871.



**Figure 14. Temps d'éluion des deux copolymères de la même taille : copo-l (carrés roses) et copo-c (triangles bleus).**

La viscosité entre les deux copolymères a été aussi comparée. Le graphe résultant est présenté dans la Figure 15.



**Figure 15. Graph Mark-Houwink-Sakurada : Viscosité intrinsèque des deux copolymères de la même taille : copo-l (carrés roses) et copo-c (triangles bleus).**

Il peut être constaté que le copolymère obtenu en absence d'amorceur (copo-c) présente une viscosité intrinsèque inférieure à celle du copolymère obtenu avec le système organocatalytique (copo-l), en accord avec un volume hydrodynamique inférieur. Une autre preuve qui montre le caractère majoritairement cyclique du copolymère obtenu par l'approche duale.

En analogie avec la comparaison réalisée pour les PLA linéaires/cycliques, le ratio  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}}$  est toujours inférieur à 1. Le ratio trouvé dans notre cas pour les copolymères analysés est compris entre 0.82 et 0.89. En particulier, pour un  $\log(M_w) = 4.20$ ,  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}} = 0.82$ . Ce ratio s'écarte un peu de la valeur théorique prédite pour les polymères cycliques,  $[\eta]_{\text{cyclique}}/[\eta]_{\text{linéaire}} = 0.66$ , mais les données sont consistantes avec un copolymère majoritairement cyclique. La présence de contaminants linéaires ne peut pas être totalement écartée.

Ainsi, les copolymères à blocs PCL-PLA obtenus avec le système dual  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2/\text{PMP}$  sont de structure cyclique. Ce système combinant les avantages des complexes métalliques et des composés organiques, est le premier système qui permet la synthèse d'un copolyester cyclique à blocs.

## IX. Conclusions et perspectives.

Dans ce chapitre, nous avons développé l'utilisation des paires de Lewis pour la polymérisation duale des monomères cycliques, générant des homo- et co-polyesters cycliques, une approche qui n'a jamais été décrite dans la littérature.

Ainsi, l'emploi d'un acide de Lewis de zinc disponible commercialement, le  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ , avec une base organique (PMP) a permis de réaliser la polymérisation de différents esters cycliques (lactide,  $\epsilon$ -caprolactone,  $\beta$ -butyrolactone) de façon contrôlée. Les polymères obtenus sont de structure cyclique, fait qui a été démontré par plusieurs techniques analytiques comme la RMN, la spectroscopie de masse, ou la SEC (temps d'élution et viscosité). Ce système a aussi permis de réaliser la synthèse de copolymères avec différentes architectures comme gradients ou blocs (Schéma 9).

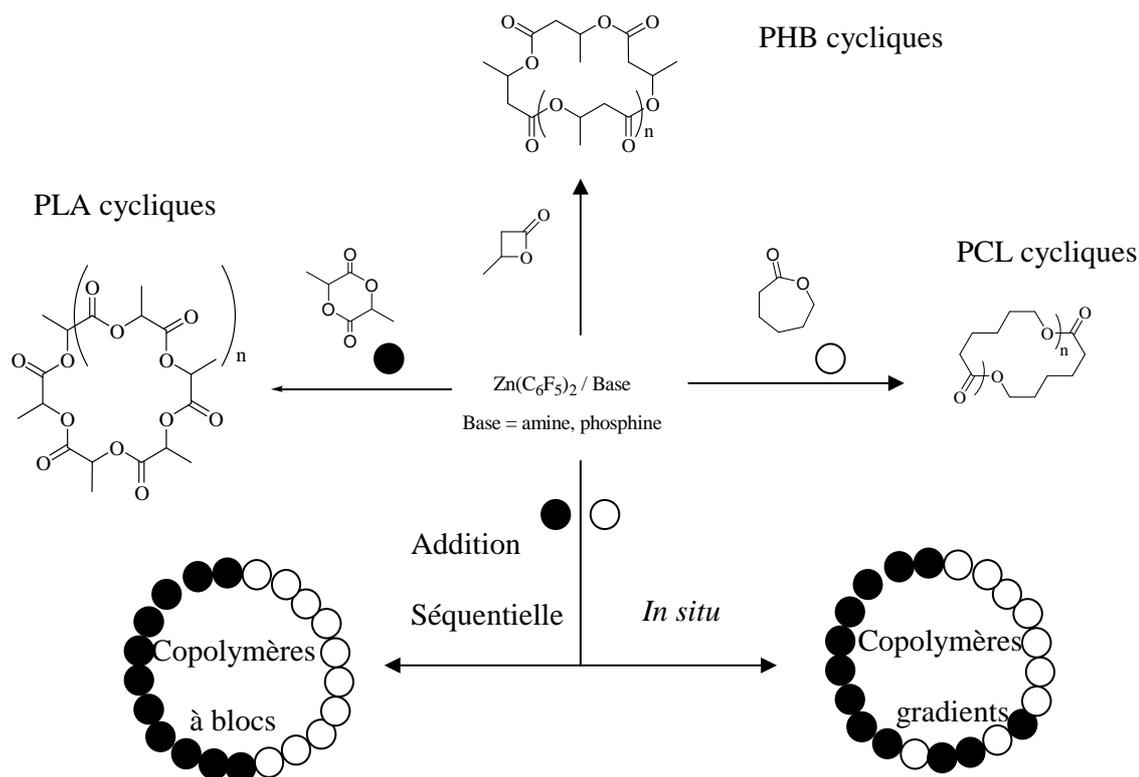


Schéma 9. Versatilité du système  $Zn(C_6F_5)_2$ /base en ROP.

Des études des propriétés des copolymères cycliques sont envisagées, telles que l'analyse thermogravimétrique (TGA) et la DSC (Differential Scanning Calorimetry). Un autre point intéressant à étudier sera la ROP d'autres monomères, comme les carbonates ou les éthers cycliques (Schéma 10).

Parmi les pistes synthétiques qui peuvent être envisagées avec ce système, la copolymérisation séquentielle de trois monomères différents pourrait être envisagée. Le succès des expériences d'extension de chaîne et la synthèse de copolymères blocs rendent cette perspective possible. Nous pouvons aussi envisager d'utiliser cette paire de Lewis pour synthétiser des polycarbonates par copolymérisation d'oxyde d'éthylène/propylène et de  $CO_2$  ou d'anhydrides. La capacité de ces systèmes à activer le  $CO_2$  et à polymériser les éthers cycliques doit d'abord être étudiée.

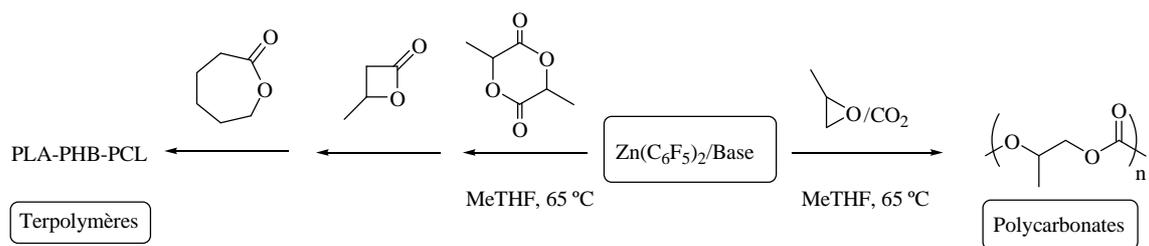


Schéma 10. Perspectives de synthèse envisagées avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /Base.

## X. Partie expérimentale.

### Materials and methods

**General considerations.** All manipulations were carried out using either standard Schlenk line or drybox techniques under an inert atmosphere of argon. Solvents were dried and degassed before use, toluene (>99.9%), THF (>99.9%) and dichloromethane (>99.95%) issued from purification columns (MBraun MB SPS-800) were dried over molecular sieves 4 Å. 2-Methyltetrahydrofuran was distilled over sodium under an inert atmosphere, dried over molecular sieves 4 Å and degassed before use. C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> and CDCl<sub>3</sub> were dried over molecular sieves 4 Å. *rac*-Lactide and *L*-Lactide were purchased from Purac and purified prior to use by recrystallization from toluene (twice) followed by repeated (2x) vacuum sublimation. β-Butyrolactone was dried over CaH<sub>2</sub> and distilled at 75 °C, dried over molecular sieves 4 Å and degassed before use. ε-Caprolactone was dried over CaH<sub>2</sub> and distilled under reduced pressure at 105°C, dried over molecular sieves 4 Å and degassed before use. Bis(pentafluorophenyl)zinc (97%) was purchased from Aldrich, stored in a glovebox and used without further purification. All amines were dried over CaH<sub>2</sub> and distilled under reduced pressure into a schlenk flask containing molecular sieves 4 Å before use. P<sup>n</sup>Bu<sub>3</sub> was fractionally distilled to eliminate water and phosphine oxides and then stored over molecular sieves 4 Å. All solvents and reagents were stored in a drybox except ε-Caprolactone (stored in a Schlenk under inert atmosphere at -20°C).

## Instrumentation and characterization

**NMR analysis.**  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra were recorded in  $\text{C}_6\text{D}_6$  or  $\text{CDCl}_3$  on a Bruker Avance 300 MHz instrument at room temperature.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts are reported in ppm relative to the residual solvent.

**SEC and viscosity measurements of cyclic and linear co-PLA-PCL.** The number-average and weight-average molar masses ( $M_n$  and  $M_w$ , respectively) and molar mass distributions ( $M_w/M_n$ ) of the polymers samples were determined by size exclusion chromatography (SEC) at 35°C with a triple detection system, equipped with an Alliance Waters e2695, a multiangle light scattering detector (MALS, Wyatt Technology miniDAWN), a viscometer (Wyatt Technology Viscostar-II), and a refractive index detector (Waters 2414). The MALS method was used to determine absolute molecular weights of cyclic polymers. THF (HPLC grade) was used as an eluent with a flow rate of 1 mL/min. The SEC system was equipped with a Styragel (WAT054405) pre-column, and two Shodex (KF-802.5 and KF-804) columns. Calibrations were performed using polystyrene standards (400 – 100 000 g/mol). Samples were prepared by dissolving the product (10 – 20 mg) in 1 mL of THF, and toluene was used as a flow marker. The solutions were then filtered with 0.45 $\mu\text{m}$  filters.

## Experimental procedures

**Representative procedure for  $\epsilon$ -CL polymerization.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv). Me-THF (1.5 mL) was added to dissolve  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ .  $\epsilon$ -CL (83.2  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol, 30 equiv)

and PMP (4.5  $\mu$ L, 0.025 mmol, 1 equiv.) were added to the solution and the reaction mixture was stirred at 65°C. After stirring for an appropriate time, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.05 mmol, 2 equiv.) solution. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy in CDCl<sub>3</sub> to determine the monomer conversion. A complete consumption of  $\epsilon$ -CL is reached after 3h. The polymer was isolated in 90% yield after removal of the salts upon filtration in toluene, precipitation in cold ether, washing with pentane (2 x 1.5 mL) and drying under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.37 – 1.41 ppm (m, 2H, CH<sub>2</sub> backbone, PCL), 1.61 – 1.68 ppm (4H, 2CH<sub>2</sub>, backbone, PCL), 2.31 ppm (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O, PCL), 4.06 ppm (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, C(O)CH<sub>2</sub>, PCL); SEC (THF):  $M_n$  = 11 000 g/mol and  $M_w/M_n$  = 1.20.

**Representative procedure for  $\beta$ -BL polymerization.** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv). Me-THF (1.5 mL) was added to dissolve Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.  $\beta$ -BL (61.2  $\mu$ L, 0.75 mmol, 30 equiv) and PMP (4.5  $\mu$ L, 0.025 mmol, 1 equiv.) were added to the solution and the reaction mixture was stirred at 65°C. After stirring for 12h (complete consumption of monomer), the reaction was quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.05 mmol, 2 equiv.) solution. The solvent was evaporated under vacuum. The polymer was isolated in 90% yield after removal of the salts upon filtration in toluene, precipitation in cold ether, washing with pentane (2 x 1.5 mL) and drying under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 1.16 ppm (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.18 – 2.54 ppm (2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 – 5.30 ppm (m, 1H, CH); SEC (THF):  $M_n$  = 29 400 g/mol and  $M_w/M_n$  = 1.10.

**Typical procedure *in situ* *rac*-LA/  $\epsilon$ -CL copolymerization:** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) and *rac*-Lactide (108,2 mg, 1 mmol, 30 equiv.). Me-THF (1.5 mL) was added to dissolve the monomer/complex mixture.  $\epsilon$ -CL (83.2  $\mu\text{L}$ , 1 mmol, 30 equiv.) was added to the mixture, followed by PMP (4,53  $\mu\text{L}$ , 0.025 mmol, 1 equiv.). The reaction was stirred at 65°C for 15 hours. An aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.050 mmol) solution. After evaporation of the solvent, the crude material was analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and SEC. The copolymer was isolated by removal of the salts upon filtration in toluene and precipitation in cold ether. The polymer was washed twice with pentane (2 x 1.5 mL) and dried under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K):  $\delta$  1.37 – 1.41 ppm (m, 0.71H, CH<sub>2</sub> backbone, PCL), 1.54 – 1.59 ppm (m, 3H, OCHCH<sub>3</sub>, PLA), 1.61 – 1.68 ppm (1.5H, 2CH<sub>2</sub>, backbone, PCL), 2.31 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.51H, CH<sub>2</sub>O, PCL), 2.37 ppm (m, 0.11H, hetero-dyads LA-CL), 4.06 ppm (t,  $J = 6.6$  Hz, 0.49H, C(O)CH<sub>2</sub>, PCL), 4.11 ppm (m, 0.13H, hetero-dyads LA-CL), 5.10 – 5.30 ppm (m, 1H, OCHCH<sub>3</sub>, PLA).

SEC(THF):  $M_n = 25\ 000$  g/mol,  $M_w/M_n = 1.40$ .

**Typical procedure for *rac*-LA/  $\epsilon$ -CL sequential copolymerization:** All glassware used for polymerizations was oven-dried. A representative procedure is given below. In the glovebox, a schlenk was charged with  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$  (10 mg, 0.025 mmol, 1 equiv) and *rac*-Lactide (108,2 mg, 1 mmol, 30 equiv.). Me-THF (1.5 mL) was added to dissolve the monomer/complex mixture. PMP (4,53  $\mu\text{L}$ , 0.025 mmol, 1 equiv.) was then added to the mixture. The reaction was stirred at 65°C for 6 hours. An aliquot was

withdrawn from the reaction and quenched with HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.050 mmol) solution. After evaporation of the solvent, the crude material was analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and SEC (95% conversion,  $M_n = 18\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.3$ ). ε-CL (83.2 μL, 1 mmol, 30 equiv.) was then added to the solution and after 24h, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.050 mmol) solution to observe the conversion. After 75% of conversion, the copolymer was isolated by removal of the salts upon filtration in toluene and precipitation in cold ether. The polymer was washed twice with pentane (2 x 1.5 mL) and dried under vacuum. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 298 K): δ 1.37 – 1.41 ppm (m, 1.2H, CH<sub>2</sub> backbone, PCL), 1.54 – 1.59 ppm (m, 3H, OCHCH<sub>3</sub>, PLA), 1.61 – 1.68 ppm (2.1H, 2CH<sub>2</sub>, backbone, PCL), 2.31 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 0.85H, CH<sub>2</sub>O, PCL), 2.37 ppm (m, 0.19H, hetero-dyads LA-CL), 4.06 ppm (t,  $J = 6.6$  Hz, 0.83H, C(O)CH<sub>2</sub>, PCL), 4.11 ppm (m, 0.22H, hetero-dyads LA-CL), 5.10 – 5.30 ppm (m, 1H, OCHCH<sub>3</sub>, PLA). SEC (THF):  $M_n = 36\ 300$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.5$ .

**Typical procedure for ε-CL / *rac*-LA sequential copolymerization:** Zn(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (10.0 mg, 0.025 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of ε-CL (111 μL, 1 mmol, 40 equiv.) in Me-THF (2 mL). PMP (4,53 μL, 0.025 mmol, 1 equiv.) was subsequently added using a micro-syringe to the mixture. The reaction was stirred at 65°C for 5 hours. An aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.050 mmol) solution. After evaporation of the solvent, the crude material was analyzed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and SEC (99% conversion,  $M_n = 14\ 500$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.34$ ). *rac*-Lactide (144,3 mg, 1 mmol, 40 equiv.) was then added to the solution and after 12h, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a HCl/Et<sub>2</sub>O (2.0 mol/L, 0.050 mmol) solution to observe the conversion. After complete

conversion (98%) the copolymer was isolated by removal of the salts upon filtration in toluene and precipitation in cold ether. The polymer was washed twice with pentane (2 x 1.5 mL) and dried under vacuum.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K):  $\delta$  1.37 – 1.41 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2$  backbone, PCL), 1.54 – 1.59 ppm (m, 6H,  $\text{OCHCH}_3$ , PLA), 1.61 – 1.68 ppm (4H,  $2\text{CH}_2$ , backbone, PCL), 2.31 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ , PCL), 4.06 ppm (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C(O)CH}_2$ , PCL), 5.10 – 5.30 ppm (m, 2H,  $\text{OCHCH}_3$ , PLA).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 298 K):  $\delta$  173.5 ppm ( $\text{CO}$ , PCL), 169.6 – 169.1 ppm ( $\text{CO}$ , PLA), 69.1 ppm ( $\text{CH}$ , PLA), 64.1 ppm ( $\text{CH}_2\text{-O}$ , PCL), 34.1 ppm ( $\text{CO-CH}_2$ , PCL), 28.4 ppm ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ , PCL), 25.5 ppm ( $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ , PCL), 24.6 ppm ( $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ , PCL), 16.7 ppm ( $\text{CH}_3$ , PLA).

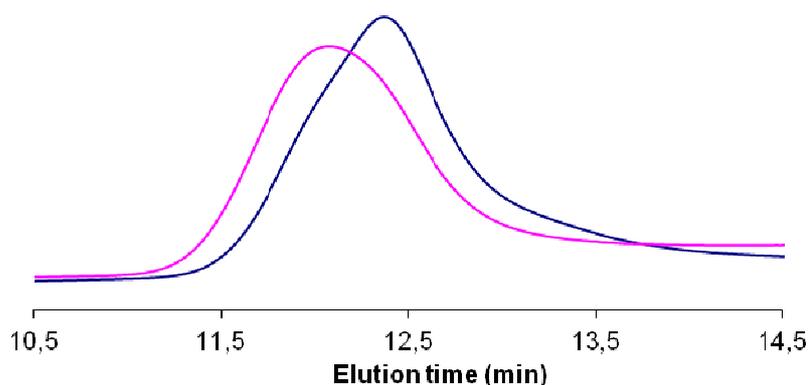
SEC (THF):  $M_n = 37\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.39$ .

#### **Synthesis of a linear block copolymer PCL–PLA:**

The linear PCL–PLA block copolymer was prepared in two steps using an organocatalytic approach.<sup>153,154</sup> First, *neo*-Pentanol (4,4 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.) was added to a solution of  $\epsilon$ -CL (831  $\mu\text{L}$ , 7.5 mmol, 150 equiv.) in toluene (8.3 mL). Methanesulfonic acid (AMS) (9.7  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol, 3 equiv.) was then added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours.<sup>153</sup> An aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with DIEA (100  $\mu\text{L}$ ). The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$  to determine the monomer conversion (>99%). The polymer was isolated by precipitation in cold methanol, giving a linear PCL of  $M_n = 17\ 500$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.12$ . Then, PCL–OH (0.01 mmol, 172.1 mg) was used as a macroinitiator for the ROP of *rac*-Lactide using thiourea/sparteine as catalyst.<sup>154</sup> PCL–OH (0.01 mmol, 172.1 mg) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL), then *rac*-Lactide was

added to the Shlenk (144,3 mg, 1 mmol, 100 equiv.), followed by a solution of thiourea (18.5 mg, 0.05 mmol, 5 equiv.) and sparteine (5.9 mg, 0.025 mmol, 2.5 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL). After 8h, an aliquot was withdrawn from the reaction and quenched with a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution of benzoic acid. The solvent was evaporated under vacuum, and the crude material was analyzed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy in  $\text{CDCl}_3$  to determine the monomer conversion (93% conversion). The copolymer was then isolated by precipitation in cold methanol, filtration and drying under vacuum.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 0.91 ppm (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ,  $^n\text{PentO}$ ), 1.37 – 1.41 ppm (m, 304H,  $\text{CH}_2$  backbone, PCL), 1.54 – 1.59 ppm (m, 560H,  $\text{OCHCH}_3$ , PLA), 1.61 – 1.68 ppm (m, 610H,  $2\text{CH}_2$ , backbone, PCL), 2.31 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 320H,  $\text{CH}_2\text{O}$ , PCL), 4.06 ppm (t,  $J = 6.6$  Hz, 322H,  $\text{C(O)CH}_2$ , PCL), 4.28 ppm (q, 1H,  $\text{(C=O)CHCH}_3\text{OH}$ , PLA), 5.10 – 5.30 ppm (m, 186H,  $\text{OCHCH}_3$ , PLA). SEC (THF):  $M_n = 30\ 000$  g/mol and  $M_w/M_n = 1.13$ .

**Figure S1.** SEC traces of a block PCL/PLA copolymer before and after addition of the second monomer batch.



*Conclusion générale.*

---

***Conclusion générale***

*Conclusion générale.*

---

## Conclusion générale.

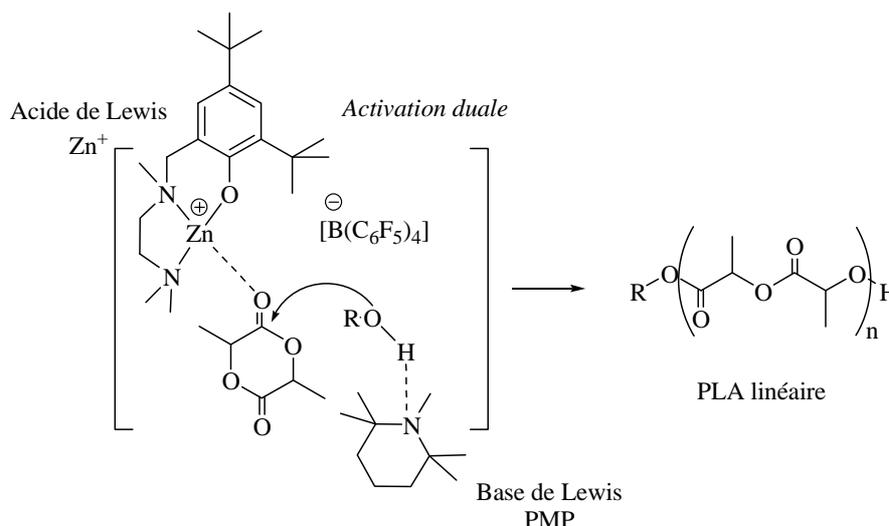
Les polyesters représentent une classe de polymères biodégradables offrant des perspectives très prometteuses dans le domaine des matériaux plastiques (pour des applications dans l'emballage, par exemple) mais aussi dans le biomédical. Le poly(lactide) ou PLA est un polyester qui peut être issu de ressources renouvelables et est le polymère le plus intéressant et le plus étudié dans cette optique.

La méthode la plus utilisée pour la synthèse de ces polyesters biodégradables est la polymérisation par ouverture de cycle (ROP). De nombreuses études ont été consacrées à développer des systèmes catalytiques permettant la synthèse contrôlée de ces polymères. Ainsi, une grande variété de complexes métalliques d'une part, mais aussi d'organocatalyseurs d'autre part se sont avérés très efficaces en ROP. Les complexes métalliques opèrent souvent de la même façon, *via* un mécanisme de coordination-insertion, alors que les organocatalyseurs peuvent être très variés et différents modes d'action (activation acide, basique, nucléophile et bifonctionnelle) peuvent intervenir. Les deux types de systèmes présentent des avantages et inconvénients vis-à-vis de la ROP. Par exemple, les complexes métalliques donnent souvent lieu à des activités très élevées, peuvent induire du stéréocontrôle sur la chaîne de polymère et habituellement, un complexe métallique est actif envers plusieurs monomères différents. En revanche, les complexes métalliques sont généralement sensibles à l'humidité et/ou l'oxygène, ils restent la plupart du temps liés à la chaîne de polymère et certains d'entre eux sont toxiques. Les organocatalyseurs, quant à eux, permettent de préparer des polymères biodégradables en absence de traces métalliques, peuvent être utilisés en quantité catalytique et sont plus tolérants vis-à-vis des groupements fonctionnels des autres molécules et moins sensibles aux conditions d'humidité et d'oxygène. Par contre, ils

sont souvent spécifiques d'un type de monomère, et ils donnent lieu rarement à de polymérisations stéréocontrôlées.

Ce travail de thèse avait un double objectif. Tout d'abord, nous voulions démontrer la faisabilité d'une approche de catalyse duale en chimie de polymérisation et étendre ainsi le champ d'application de la combinaison catalyse organique/catalyse par les complexes métalliques. Le second objectif était de développer un système catalytique combinant un acide de Lewis et une base organique permettant de mettre à profit cette *approche duale* pour la synthèse de polyesters avec des architectures particulières.

Ainsi, dans le **premier chapitre**, nous avons développé une nouvelle approche duale organique/métallique pour la ROP d'esters cycliques. Le système catalytique développé est constitué d'un complexe de zinc cationique et d'une amine tertiaire. Le mécanisme de polymérisation a été étudié en détail et il met en jeu une activation duale du monomère et de l'amorceur. En effet, le complexe de zinc cationique active le lactide de façon électrophile, tandis que l'amorceur subit une activation basique de la part de l'amine tertiaire par établissement d'une liaison hydrogène (Schéma 1).



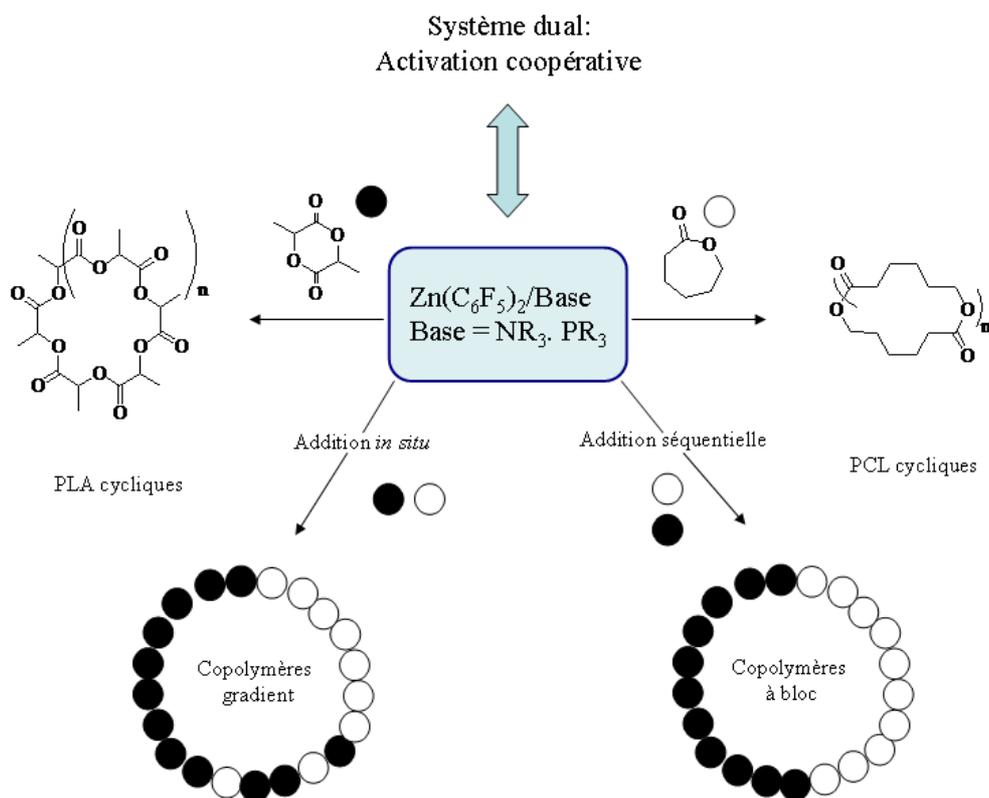
**Schéma 1. Activation duale organique/métallique en ROP du lactide.**

Cette approche nous a permis de synthétiser des PLA linéaires de façon efficace et contrôlée dans des conditions douces, et en utilisant des quantités vraiment catalytiques de métal, puisqu'il ne reste pas lié de façon covalente à la chaîne de polymère. De plus, nous avons montré que la modulation de l'activité était possible en jouant sur la nature de la base organique. La possibilité de moduler les deux composés (l'acide et la base) pourrait nous aider dans le futur à développer des systèmes catalytiques plus performants en termes d'activité et de stéréocontrôle. Ces résultats ont ainsi démontré pour la première fois une nouvelle approche de la catalyse de ROP complémentaire des deux grandes stratégies basées sur la catalyse métallique et organique.

Dans le **deuxième chapitre**, nous nous sommes intéressés à l'application du concept de catalyse duale de ROP pour préparer des PLA avec une architecture cyclique. Ainsi, nous avons d'abord développé un nouveau système dual combinant un acide de Lewis à base de zinc ( $\text{Zn}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ ) et une base organique de Brønsted ou de Lewis (amines et phosphines) pour l'activation coopérative du lactide. Cette approche nous a permis de synthétiser de façon sélective des PLA d'architecture cyclique. La structure des polymères obtenus a été analysée par différentes techniques analytiques (RMN, spectroscopie de masse, SEC).

La versatilité de ce système catalytique (Schéma 2) a été démontrée dans le **troisième chapitre**. Le système dual est aussi actif pour la ROP de la  $\beta$ -butyrolactone et l' $\epsilon$ -caprolactone pour donner des polymères de structure cyclique. De plus, nous avons pu démontrer que cette nouvelle approche de la catalyse de ROP permettait de préparer des copolymères inaccessibles avec les systèmes organiques et métalliques. En effet, nous avons pu préparer différents types de copolyesters présentant des compositions de type gradients ou blocs par polymérisation *in situ* de lactide et d' $\epsilon$ -caprolactone ou par

polymérisation séquentielle. La capacité du système dual pour l'extension de chaîne nous a ainsi permis, pour la première fois, de préparer des copolyesters cycliques à blocs.



**Schéma 2. Activation coopérative du lactide avec la paire  $Zn(C_6F_5)_2$ /base organique pour la synthèse des (co)polyesters à architecture contrôlée.**

Sur la base de ce travail de thèse, il est évident qu'une meilleure compréhension du mécanisme de polymérisation avec le système  $Zn(C_6F_5)_2$ /base organique est nécessaire pour avoir une vision claire des modulations possibles à apporter au système. Ainsi, des études cinétiques (études à différentes concentrations et ratios monomère/zinc pour la détermination de l'ordre en zinc, études à l'échelle stœchiométrique pour essayer de piéger des intermédiaires zwitterioniques de réaction...). Ces études permettront de

définir des systèmes plus performants pour la synthèse contrôlée de polyesters cycliques.

De plus, une étude approfondie des propriétés physiques de ces nouveaux copolymères cycliques semble nécessaire. Pour cela, nous pourrions mener des études comparatives entre ces copolymères cycliques et leurs analogues linéaires. Parmi les études envisagées on pourra penser à des études DSC, de cristallinité, de dégradation, à des analyses microscopiques (TEM, AFM) pour étudier l'organisation et la structuration de ces copolymères (séparation de phase, analyses de surface...). La possibilité de préparer des copolymères cycliques avec des compositions variées permettra de mener une étude fine de la relation structure/propriétés des nouveaux matériaux.

D'un point de vue synthétique, l'application de ces systèmes à la ROP d'autres types de monomères (éthers cycliques, carbonates cycliques, NCAs, OCAs) ainsi qu'à des monomères fonctionnalisés pourra aussi être envisagée. En effet, la ROP d'esters cycliques ou carbonates présentant des fonctions latérales permettrait de préparer des polymères cycliques avec des fonctions pendantes. Ces fonctions pendantes pourraient être ensuite utilisées pour des réactions de post-fonctionnalisation pour préparer des matériaux présentant des architectures tridimensionnelles (tubes, boucles...).



**Nouvelle approche duale métallique/organique pour la catalyse de polymérisation d'esters cycliques: du concept de coopérativité vers la synthèse de polyesters à architectures originales.**

Thèse soutenue par Estefanía PIEDRA-ARRONI, le 11 juin 2013  
Directeurs de thèse : Abderrahmane AMGOUNE et Didier BOURISSOU

---

Ce travail a porté sur le développement d'une nouvelle approche pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) d'esters cycliques. Ainsi, nous avons mis en évidence un phénomène de coopérativité entre plusieurs acides de Lewis à base de zinc et plusieurs bases de Brønsted ou de Lewis, générant une réactivité originale jamais décrite au préalable et rendant possible l'accès à de nouvelles architectures.

Dans le premier chapitre, nous avons développé une nouvelle approche duale organique/métallique pour la polymérisation contrôlée du lactide. En effet, la combinaison d'un complexe cationique de zinc et d'une amine tertiaire encombrée s'est avérée active pour la ROP contrôlée du lactide dans des conditions douces. Le mode d'action de ce système a pu être mis en évidence, et il implique l'activation électrophile du lactide et une amine organique jouant le rôle d'activateur d'un amorceur protique. Des Poly(Lactide) (PLA) linéaires de taille contrôlée ont ainsi pu être synthétisés.

Dans le deuxième chapitre, nous avons mis au point un système dual combinant  $Zn(C_6F_5)_2$  et une base organique pour la polymérisation efficace du lactide. Dans ce cas, les deux partenaires activent de façon coopérative le monomère pour générer des polyesters cycliques de hautes masses bien définis.

Dans le troisième chapitre, la versatilité du système dual acide de Lewis/base organique en ROP a pu être mise en évidence. Ainsi, l'association de  $Zn(C_6F_5)_2$  et d'une base (amine, phosphine) a donné des résultats positifs en ROP d'autres monomères ( $\epsilon$ -caprolactone,  $\beta$ -butyrolactone). La réactivité unique de ce système dual a permis l'obtention, pour la première fois, de copolyesters cycliques à blocs.

Mots clé : Catalyse duale, ROP, PLA cyclique, Paire de Lewis, copolymères à blocs.