

Résumé de thèse

Des xanthates aux γ -thiolactones fonctionnelles :
synthèse et applications à l'ingénierie macromoléculaire

Marvin Langlais

Sous la direction de

Pr Mathias Destarac (directeur de thèse) et Dr Olivier Coutelier (co-directeur de thèse)

Laboratoire des Interactions Moléculaire et Réactivité Chimique et Photochimique (IMRCP)

UMR 5623, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 9

1. Introduction

Différentes méthodes pour la conception d'architectures macromoléculaires complexes, bien définies et fonctionnelles ont été développées comme les techniques de polymérisations radicalaires contrôlées par désactivation réversible (PRDR) ou les réactions de couplages dites « click » permettant d'apporter de nouveaux groupes fonctionnels pour ainsi accéder à des matériaux originaux aux propriétés souhaitées et modulables. Parmi elles, une nouvelle réaction « click » en cascade impliquant les γ -thiolactones et appelée réaction amine-thiol-ène¹ a fait son apparition pour la première fois en science des polymères en 2011 et a été depuis au centre d'un grand nombre d'études². Cette méthode qui consiste en l'ouverture d'une thiolactone par une amine, libérant alors un thiol qui pourra réagir à son tour par réaction thiol-ène peut conduire à la synthèse et à la fonctionnalisation de polymères (Figure 1).

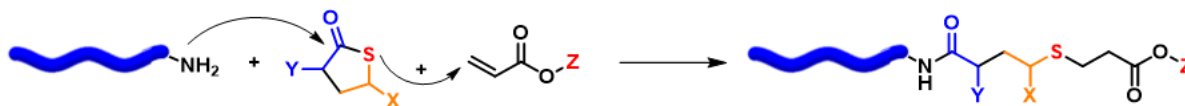


Figure 1 : Description schématique de la fonctionnalisation de polymère par réaction amine-thiol-ène.

L'utilisation des γ -thiolactones en science des polymères apparaît comme un outil très important et puissant pour le développement de nouveaux matériaux fonctionnels. Cependant

la quasi-totalité des γ -thiolactones impliquées dans les différents travaux décrits dans la littérature sont dérivées d'un même réactif de départ : l'homocystéine γ -thiolactone. De plus, les groupements introduits sur la thiolactone servent dans la plupart des cas pour le processus de polymérisation mais n'apportent pas de fonctionnalité et de propriété supplémentaires dans le matériau final.

Bien que cette approche de chimie des γ -thiolactones s'avère très intéressante, l'accès à des thiolactones fonctionnelles n'est pas quelque chose de trivial et pourrait constituer une limite à leur utilisation. Plusieurs méthodes de synthèse sont déjà décrites mais elles requièrent souvent des réactions multi-étapes, dans des conditions difficiles et ne sont pas tolérantes envers un grand nombre de groupements fonctionnels pouvant apporter *in fine* de nouvelles propriétés au polymère formé. Il n'existe pas à ce jour de méthode de synthèse simple qui permette d'accéder à une grande diversité de fonctions sur le cycle des γ -thiolactones. Dans ce contexte, il nous est apparu nécessaire et important de disposer d'une stratégie de synthèse de γ -thiolactones facile à mettre en œuvre et tolérante vis-à-vis des fonctions pouvant être introduites.

L'objectif premier de ces travaux de thèse était donc de développer un nouveau procédé de synthèse conduisant à un large panel de γ -thiolactones substituées et fonctionnelles. Dans cette optique, nous avons choisi une approche basée sur la chimie des xanthates et le but était de déterminer les possibilités et les limites de cette méthode. Le second objectif a été d'utiliser ces nouvelles γ -thiolactones pour étendre l'intérêt de cette classe de molécules à diverses voies d'ingénierie macromoléculaire comme la fonctionnalisation d'extrémités de chaîne, la synthèse de polymère fonctionnel par polymérisation par étapes ou encore la fonctionnalisation de polymères contrôlés obtenus par PRDR.

2. Synthèse de mono- et bis(γ -thiolactones) fonctionnelles

La chimie des composés dithiocarbonates, également appelés xanthates,³ est connue depuis très longtemps et s'est illustrée au travers de réactions d'addition radicalaire⁴ et d'élimination.⁵ En se basant sur ces réactions, nous avons développé deux méthodes d'accès aux γ -thiolactones avec un procédé en deux étapes (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.** et 2) passant par une addition radicalaire d'un xanthate sur un composé insaturé conduisant à ce que nous appelons un monoadduit, qui par décomposition thermique et cyclisation forme une γ -thiolactone. Il est fondamental pour que la cyclisation ait lieu, et conduise à la thiolactone voulue, d'avoir sur la même molécule à la fois le thiol (nucléophile) ainsi qu'un carbonyle

(fonction ester principalement) espacés de trois carbones. Cette fonction ester en position favorable va être soit présente sur le xanthate initial (méthode 1, Schéma 1) soit amenée par l'alcène fonctionnel au cours de l'étape d'addition radicalaire (méthode 2, Schéma 2).

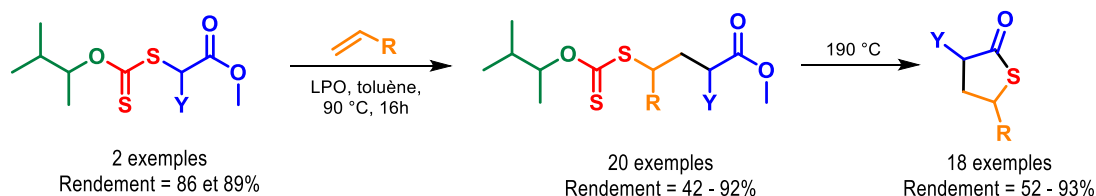


Schéma 1 : Procédé général de synthèse de γ -thiolactones basé sur la méthode 1.

A partir de xanthates judicieusement choisis et d'alcènes fonctionnels, les deux approches différentes proposées ont mené à une série de mono- γ -thiolactones avec l'incorporation d'un ou deux substituant(s) lié(s) au cycle en position α et/ou γ avec de bons rendements (Schémas 1 et 2). Pour chaque approche, différentes combinaisons xanthate/alcène ont été utilisées et l'influence des groupements incorporés par le xanthate et/ou par l'alcène a été discutée pour les différentes étapes. L'insertion en position γ d'une fonction directement liée au cycle s'est montrée facilement modulable par un large choix de composés insaturés fonctionnels ayant des groupements tels que phosphonate, perfluoroalkyle, bromo, hydroxy, époxy, succinimide, nitrile, etc. Cependant la substitution de la position α qui intervient au niveau du choix du xanthate de départ, s'est montrée jusqu'à présent plus difficile et se limite à un substituant méthyle dû à des structures de xanthates moins réactives et non favorables à l'étape de monoaddition.

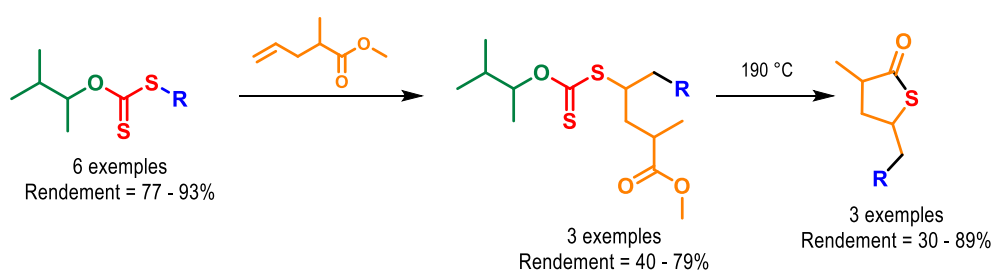


Schéma 2 : Procédé général de synthèse de γ -thiolactones basé sur la méthode 2.

Pour élargir la gamme de fonction, de nouvelles thiolactones porteuses de fonctions telles que méthacrylate, acide phosphonique, dioxaborolane, azoture, thiosulfonate, xanthate ou thiol pouvant avoir des intérêts pour la fonctionnalisation dans le domaine des polymères ou des matériaux hybrides organique/inorganique, mais difficilement accessibles par notre voie de synthèse ont été obtenues par réaction de substitution post-thiolactonisation.

Les bis(thiolactones) peuvent être impliquées dans la synthèse de polymères par polymérisation par étapes.⁶ Afin d'élargir les possibilités de synthèses et d'incorporation de fonctions pendantes dans ces chaînes linéaires, des bis(γ -thiolactones) ont été synthétisées selon le même procédé impliquant la chimie radicalaire des xanthates. Fort de la preuve conceptuelle du procédé mis au point pour la synthèse de γ -thiolactones fonctionnelles, nous avons adapté cette approche pour la synthèse de bis(γ -thiolactones). Deux méthodes ont également été développées (Schéma 3) avec l'utilisation soit de composés diéniques, soit de bis(xanthate) additionné sur des alcènes fonctionnels pour conduire *in fine* à sept nouvelles bis(thiolactones) avec des rendements corrects.

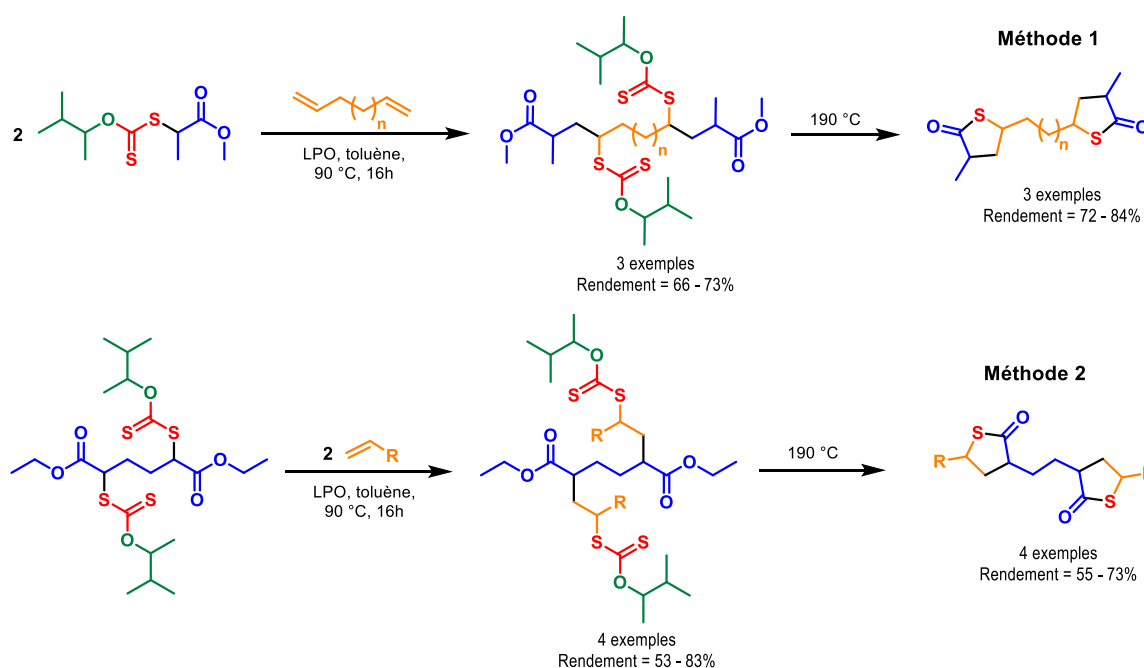


Schéma 3 : Procédés généraux de synthèse de bis(γ -thiolactones).

Le procédé de synthèse de γ -thiolactones développé a permis l'obtention d'un grand nombre de nouvelles molécules fonctionnelles pouvant trouver diverses applications en sciences des polymères, soit par la réactivité de l'unité thiolactone ou alors par la fonction portée par cette dernière. Quelques exemples d'utilisations et d'applications de ces nouvelles molécules seront présentés dans les chapitres suivants.

3. Applications en ingénierie macromoléculaire

Le second objectif de ces travaux de thèse était d'étudier la réactivité des nouvelles γ -thiolactones décrites et de les utiliser pour accéder à de nouvelles macromolécules fonctionnelles.

3.1 Fonctionnalisation de polymères

Nous avons dans un premier temps réalisé la fonctionnalisation d'un poly(éthylène glycol) α -aminé commercial avec l'utilisation d'une γ -thiolactone phosphorée et d'un acrylate dans une réaction amine-thiol-ène dans des conditions simples, stœchiométriques, sans catalyseur et sans étape de purification (Figure 1). Une fois la faisabilité prouvée, nous avons étendu ces réactions de modifications sur différents polymères bis(aminés), avec des thiolactones porteuses de groupe phosphoré, fluoré ou encore *N*-phényl succinimide en présence de différents acrylates dans le but d'obtenir une série de polymères multifonctionnels.

3.2 Polymère fonctionnel par polymérisation par croissance par étapes

Forts des résultats obtenus avec les fonctionnalisations d'extrémités de chaîne et dans l'optique de synthétiser des polymères avec des unités fonctionnelles incorporées de façon régulière, nous avons utilisé des composés bis(aminés) diacrylate et deux équivalents de thiolactone pour synthétiser un polymère multiblocs fonctionnel par polymérisation par étapes (Figure 2). La polymérisation a été suivie par analyse RMN multi-noyaux pour observer la consommation des unités réactives et par CES avec un déplacement des chromatogrammes vers les plus hautes masses molaires attestant de l'obtention d'un polymère.

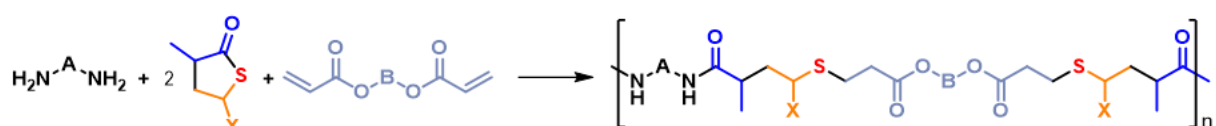


Figure 2 : Synthèse de polymère par polymérisation par étapes à partir d'une réaction amine-thiol-acrylate.

3.3 Polymères terminés thiolactone et modification post-polymérisation

Dans cette dernière étude, nous avons développé, à partir d'une thiolactone porteuse d'une fonction hydroxy, une série de nouveaux agents de PRDR avec deux amorceurs bromés pour l'ATRP, deux xanthates pour la polymérisation RAFT/MADIX et une alcoxyamine pour la NMP. Ces derniers ont été employés pour la polymérisation d'une large gamme de monomères avec la technique de PRDR appropriée, pour conduire à des polymères contrôlés,

terminés par une thiolactone, avec la polymérisation de la VP, de la VCL, de VAc et du NIPAM avec la technologie RAFT/MADIX, de MA et BuA ainsi que du MMA par ATRP et enfin le St par NMP. L'efficacité de cette gamme d'agents de PRDR a pu être mise en évidence par l'obtention d'un bon contrôle des masses molaires ainsi que des dispersités D faibles et de la rétention des extrémités de chaînes caractérisées par MALDI-TOF MS.

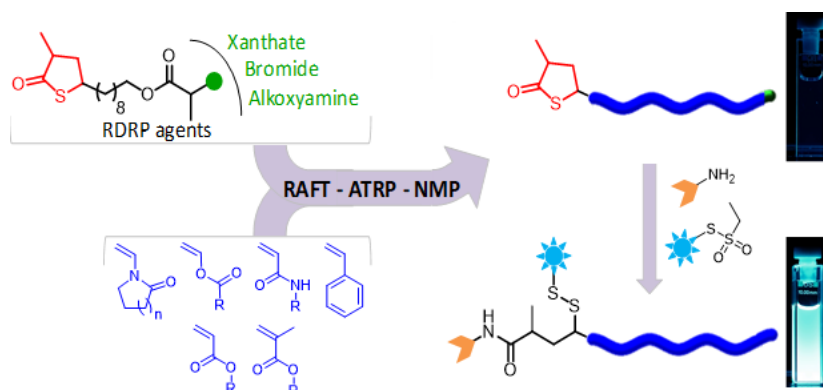


Figure 3 : Description schématique de l'étude de synthèse de polymères contrôlés terminés thiolactone et leur modification par réaction post-polymérisation.

Ces polymères préalablement préparés ont ensuite été utilisés pour incorporer diverses fonctions par modification post-polymérisation. L'extrémité de chaîne thiolactone a été aminolysée par une amine primaire et le thiol généré a été utilisé pour des réactions thiol-thiosulfonate et l'incorporation d'un groupement fluorescent. Enfin, nous avons également synthétisé un PNIPAM thiolactone téléchélique obtenu par élimination thermique du xanthate et de la réaction intramoléculaire du thiol formé sur l'unité pénultième de NIPAM sur la chaîne polymère.

4. Conclusions

Ces travaux de thèse se positionnaient à la croisée entre deux thématiques, avec dans un premier temps l'accès à des nouvelles mono- et bis(γ -thiolactones) fonctionnelles à travers le développement d'un nouveau procédé de synthèse simple permettant l'accès à trente nouvelles γ -thiolactones et sept nouvelles bis(γ -thiolactones) avec l'incorporation d'un grand nombre de fonctions différentes sur le cycle de la γ -thiolactone. Puis dans un second temps, la réactivité et l'intérêt de ces nouvelles molécules ont été démontrés avec leur utilisation pour l'ingénierie macromoléculaire et plus précisément pour la synthèse et la fonctionnalisation post-polymérisation de polymères.

5. Références

1. Espeel, P.; Goethals, F.; Du Prez, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1678-1681.
2. Espeel, P.; Du Prez, F. E. *Eur. Polym. J.*, **2015**, *62*, 247-272.
3. Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.*, **1822**, *35*, 173.
4. Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 672-685.
5. O'Connor, G. L.; Nace, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5454-5459.
6. Mommer, S.; Keul, H.; Möller, M. *Macromol. Rapid Commun.*, **2014**, *35*, 1986-1993.

Production scientifique issue de ces travaux de thèse

Publications :

1. **Langlais M.**; Kulai I.; Coutelier O. and Destarac M. Straightforward Xanthate-Mediated Synthesis of Fonctionnal γ -Thiolactones and Their application to Polymer Synthesis and modification, *Macromolecules*, **2017**, *50*, 3524-3531
2. **Langlais M.**; Coutelier O.; Moins S.; De Winter J.; Coulembier O. and Destarac M. Scope and limitations of ring-opening copolymerization of trimethylene carbonate with substituted γ -thiolactones, *Polym. Chem.*, **2018**, *9*, 2769-2774
3. **Langlais M.**; Coutelier O. and Destarac M. Thiolactone-Functional Reversible Deactivation Radical Polymeriation Agents for Advanced Macromolecular Engineering, *Macromolecules*, **2018**, *51*, 4315-4324
4. **Langlais M.**; Coutelier O. and Destarac M. Scope and Limitations of Xanthate-Mediated Synthesis of Functional γ -Thiolactones, *ACS omega*, **2018**, *3*, 17732-17742
5. **Langlais M.**; Coutelier O. and Destarac M. Xanthate-mediated synthesis of functional bis(γ -thiolactones), *Tet. Lett.*, **2019**, *60*, 1522-1525

Brevets:

1. *Procédé de préparation de thiolactones, thiolactones obtenues par ledit procédé et utilisations* ; Coutelier O., Destarac M., **Langlais M.**, Université Toulouse 3-Paul Sabatier et CNRS, WO 2018134510A1
2. *Nouvelles bis-thiolactones substituées symétriques, leur procédé de préparation et utilisations* ; Coutelier O., Destarac M., **Langlais M.**, Université Toulouse 3-Paul Sabatier et CNRS, FR3075199A1