

Synthèses à partir de l'acide lactique

L'acide lactique est un acide organique qui se trouve dans de nombreux produits d'origine naturelle (lait, vin, fruits et légumes) et dans les muscles après l'effort. Les premiers rapports parlant de l'extraction de l'acide lactique du lait datent de 1780. L'acide lactique peut être produit par fermentation des sucres (issus du maïs, de la cellulose,...).

Cet acide a trouvé de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire (en tant qu'additif - E 270 - pour son action d'anti-oxygène, acidifiant, exhausteur de goût), dans les produits pharmaceutiques ou cosmétiques. L'acide lactique est aussi un synthon biosourcé pour la synthèse de nombreux composés : des esters d'acide lactique, du propylène glycol, de l'oxyde de propylène, de l'acide acrylique, des lactones ou du poly(acide lactique).

Le sujet aborde lors d'une première partie la synthèse d'une lactone à partir d'un ester de l'acide lactique et dans une seconde partie la synthèse de polyesters biodégradables à partir de l'acide lactique, selon le plan suivant :

Partie 1. Synthèse d'une lactone

Partie 2 : Synthèse de polyesters biodégradables

- A. Comparaison de la polymérisation de différentes lactones
- B. Différentes voies de synthèse du poly(acide lactique)
 - B.I. Synthèse par polymérisation par étapes
 - B.II. Synthèse par polymérisation en chaîne
- C. Caractérisation des polymères par chromatographie d'exclusion stérique (SEC)
- D. Etude cinétique de la synthèse d'un poly(acide lactique)
- E. Propriétés de certains polymères

L'importance de la communication écrite pour un futur enseignant conduit à exiger de la clarté dans la présentation et la rédaction. La concision dans les réponses et la rigueur dans le vocabulaire scientifique sont des qualités prises en compte dans l'évaluation.

Il est conseillé de bien reporter le numéro de chaque question.

Lorsqu'il est demandé d'écrire la structure d'un composé, celle-ci devra comporter tous les substituants, sans omettre la stéréochimie lorsqu'elle est connue. L'écriture des mécanismes réactionnels devra être réalisée avec la plus grande précision possible ; dans un souci de gain de temps, cette écriture pourra se faire avec des groupes génériques pour représenter les parties non réactives des espèces.

Partie 1. Synthèse d'une lactone

Le 2-epibotcinolide (Figure 1) est une espèce chimique extraite pour la première fois d'une plante pathogène *Botrytis cinerea* en 1996¹. Il a été montré que les espèces de la famille des botcinolides, utilisées à faible concentration, présentent une activité biologique significative qui inhibe la croissance de certaines plantes.

La synthèse totale du 2-epibotcinolide s'effectue en 3 étapes : une réaction de lactonisation, la synthèse de la chaîne latérale et le couplage de la chaîne latérale sur la lactone². Les structures du réactif initial, (*R*)-lactate de méthyle, et de quelques espèces intermédiaires sont représentées en Figure 2.

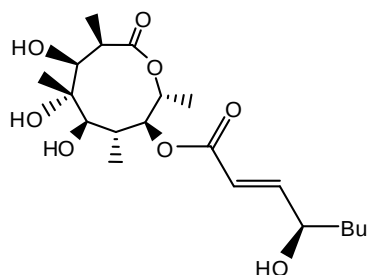


Figure 1. Structure du 2-epibotcinolide **A**

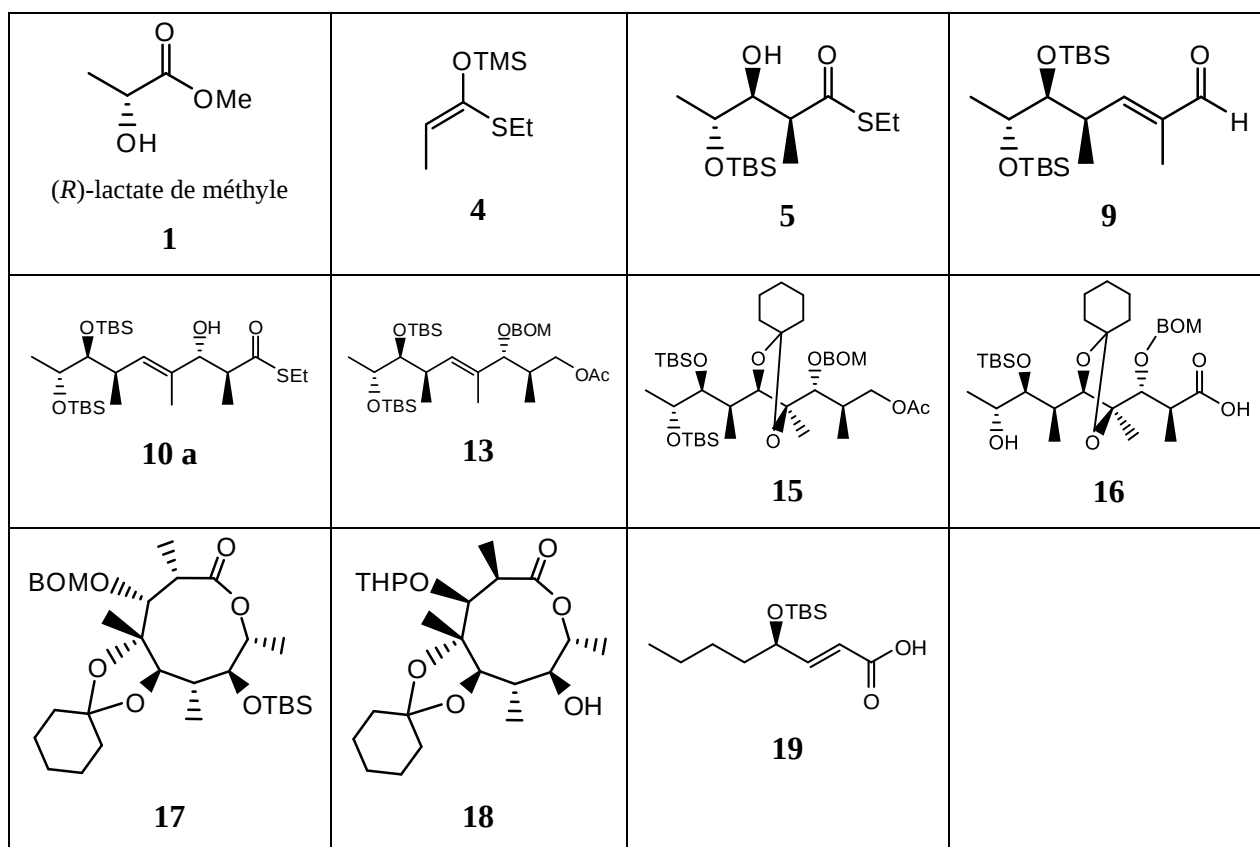


Figure 2. Structure de quelques espèces chimiques intervenant dans la synthèse

À une solution d'hydruide de sodium en suspension dans le THF est ajouté du (*R*)-lactate de méthyle. Le mélange réactionnel est agité 10 minutes à 0 °C puis du

¹ I. Collado *et al.* Phytochemistry 1996, 42, 1621-1624

² I. Shiina *et al.* Organic Letters 2006, 8, 5279-5282

t-butylchlorodiméthylsilane (noté TBSCl) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 50 min à température ambiante puis le solvant est évaporé. Un mélange dichlorométhane / eau (90 / 10) (% v/v) est ajouté au milieu réactionnel. Après décantation, la phase organique est lavée, séchée et filtrée. Le produit **2** est obtenu après évaporation du solvant de la phase organique.

1. Justifier le descripteur stéréochimique (*R*) dans le (*R*)-lactate de méthyle utilisé comme réactif dans la synthèse et représenté en figure 2 ; expliciter succinctement la démarche retenue.
2. Proposer une voie de synthèse du (*R*)-lactate de méthyle à partir du (*R*)-acide lactique.
3. Préciser le rôle de l'hydruure de sodium. Pourquoi doit-on maintenir une température de 0 °C lors de son ajout ?
4. Ecrire la réaction de formation du produit **2** obtenu lors de l'ajout de TBSCl. De quel type de réaction s'agit-il ?
5. Quel appareil du laboratoire de chimie peut-on utiliser pour évaporer le solvant ? Sur quel principe fonctionne-t-il ?
6. Expliquer en quoi consiste une extraction liquide / liquide.

Une solution d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL) (26,1 mmol) est ajoutée à une solution du produit **2** (26,1 mmol) dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 5 h à -78 °C, puis du méthanol est ajouté avant de ramener le mélange réactionnel à température ambiante. Le produit **3** est obtenu après son extraction du milieu réactionnel. En présence d'un réactif d'activation d'un éther silylé, les produits **3** et **4** sont mis en solution dans le dichlorométhane et mélangés en quantité stœchiométrique à -78 °C. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 h à -78 °C. Après le traitement du milieu réactionnel par des opérations d'extraction et d'évaporation du solvant, le produit **5** obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

7. Expliquer le rôle du DIBAL.
8. Proposer un réactif d'activation et écrire le mécanisme de la réaction du produit **2** avec le DIBAL.
9. Proposer un mécanisme réactionnel pour la transformation conduisant au composé **5**.
10. Proposer, en une demi-page, un protocole à mettre en œuvre pour réaliser la purification par chromatographie sur colonne de silice du composé **5**.

Le produit **5**, après réaction avec TBSCl, est transformé en aldéhyde **6** en présence de palladium sur charbon activé et de triéthylsilane dans l'acétone. La modélisation de la catalyse par le palladium est décrite par le cycle catalytique représenté Figure 3.

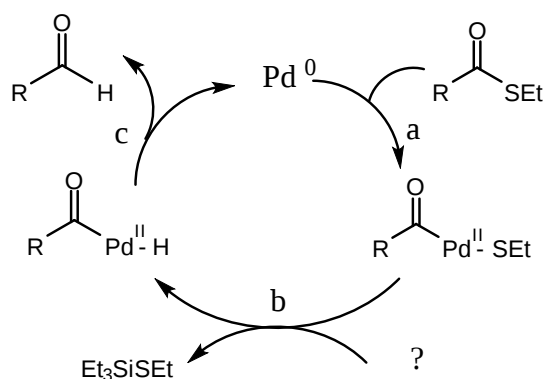
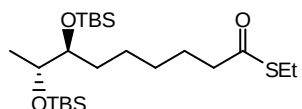


Figure 3. Représentation du cycle catalytique du palladium lors de la formation de l'aldéhyde **6**.

11. Ecrire la formule du produit obtenu lors de la réaction du composé **5** avec TBSCl et identifier le groupe R.
12. Compléter le cycle catalytique (Figure 3) en indiquant le type de réaction intervenant dans chaque étape (a,b,c) et en donnant la formule de la molécule manquante.
13. Ecrire l'équation de la réaction résultant du cycle catalytique et préciser le nom de la réaction dont il s'agit.

A une solution d'aldéhyde **6** dans le toluène est ajouté du $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{Me})\text{COOEt}$ (1,3 équivalent) à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 6,5 h à 100 °C et le solvant est évaporé. Après purification, un mélange de stéréoisomères **7a** et **7b** est obtenu sous forme d'une huile incolore. Le produit **7a** est ensuite transformé en composé **9** en plusieurs étapes (non étudiées). Une solution de (S)-éthyl propanethioate (EtCOSEt) dans le THF à -78 °C est ajoutée à une solution de bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LHMDS) dans le THF. Après agitation du milieu réactionnel durant 20 min, une solution du composé **9** dans le THF est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 h à -78 °C et une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est ajoutée. Après différents traitements du milieu réactionnel (extraction liquide / liquide et évaporation du solvant), le produit **10a** et ses stéréoisomères sont obtenus.

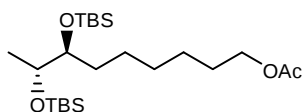
14. Donner les structures des stéréoisomères **7a** et **7b**. Préciser la relation de stéréoisomérisie reliant ces deux stéréoisomères.
15. Ecrire le mécanisme réactionnel conduisant au stéréoisomère majoritaire **7a**. Préciser le nom de la réaction.
16. En prenant appui sur le modèle des orbitales moléculaires, rendre compte de la stéréosélectivité observée de **7a**.
17. Ecrire le mécanisme réactionnel conduisant au composé **10a**.
18. Donner la structure de tous les diastéréoisomères du composé **10a** qui auraient pu être formés eux-aussi au cours de la réaction en complétant la formule suivante :



Le produit **10a** subit plusieurs transformations (non étudiées) pour donner le composé **13**. A une solution du

composé **13** dans la pyridine maintenue à 0 °C est ajouté du tétraoxyde d'osmium (1,6 équivalent). Le milieu réactionnel est agité 48 h à température ambiante, puis est saturé par du sulfure d'hydrogène gazeux et sec. Après évaporation du solvant et purification, on obtient les produits **14a** et **14b** qui sont séparés. Le spectre infra-rouge du produit **14a** présente notamment deux signaux d'absorption à 3502 cm⁻¹ et à 1739 cm⁻¹. Le composé **14a** est ensuite solubilisé dans du dichlorométhane, puis du 1-méthoxycyclohexène est ajouté avec de l'acide (1*R*)-(-)-10-camphorsulfonique (CSA). Le milieu réactionnel est agité 8 h à température ambiante puis une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après extraction liquide / liquide, le solvant est évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne. Le produit **15** est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 97 %.

19. Donner les structures des composés **14a** et **14b** en complétant la formule suivante :



20. Préciser les groupes fonctionnels correspondants aux bandes d'absorption IR indiquées dans le protocole.
21. Proposer un mécanisme rendant compte de la transformation du composé **14a** au composé **15**, en précisant le rôle du CSA.
22. Ecrire l'équation de la réaction se produisant lors de l'ajout de la solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.
23. Proposer la succession des transformations permettant d'obtenir le composé **16** à partir du composé **15** (les mécanismes et les réactifs ne sont pas demandés dans cette question).

Le composé **16** est ajouté à une solution d'anhydride 2-méthyl-6-nitrobenzoïque (MNBA) et de 4-*N,N*-(diméthylamino)pyridine (DMAP) dans le dichlorométhane maintenue à température ambiante. Après agitation du milieu réactionnel pendant 4 h à température ambiante, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après différents traitements du milieu réactionnel et évaporation du solvant, le composé **17** est obtenu avec un rendement de 71 %. Puis le composé **17** subit une suite de transformations pour conduire au composé **18**.

24. Ecrire le mécanisme réactionnel de formation du composé **17**.
25. Préciser le rôle du MNBA et de la DMAP dans cette étape.

Une chaîne latérale (composé **19**) est préparée. Les données des signaux du spectre RMN ¹H du composé **19** sont regroupées dans le Tableau 1. Le composé **19** est couplé sur le composé **18** pour donner le composé **20**. Le composé **20** est mis en solution dans du THF et un mélange de fluorure d'hydrogène / pyridine est ajouté à 0 °C. Le mélange est agité 3 h à température ambiante et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée à 0 °C. Après différents traitements du milieu réactionnel, le 2-epibotcinolide **A** est obtenu.

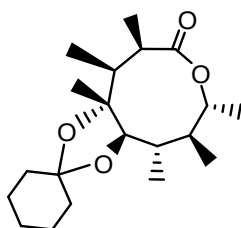
Tableau 1. Signaux du spectre RMN ¹H du composé **19**

δ (ppm)	multiplicité, constante de couplage, n_H
7,05	dd, $J = 4.6, 15.7$ Hz, 1H
5,99	dd, $J = 1.9, 15.7$ Hz, 1H
4,35-4,30	m, 1H
1,59-1,51	m, 2H
1,34-1,25	m, 4H
0,96-0,87	m, 3H

δ (ppm)	multiplicité, n_H , attribution
0,91	s, 9H, TBS
0,06	s, 3H, TBS
0,04	s, 3H, TBS

n_H : nombre d'atomes d'hydrogène

26. Attribuer les signaux RMN 1H donnés dans le Tableau 1 au composé 19.
27. Indiquer le nom de la réaction de couplage et proposer un (ou plusieurs) réactif(s) pour la réaliser.
28. Donner la structure du composé **20** en complétant la formule suivante :



29. Indiquer le rôle du mélange de fluorure d'hydrogène / pyridine utilisé lors de la dernière étape de la synthèse du 2-epibotcinolide **A**.

Partie 2. Synthèse de polyesters biodégradables

A. Comparaison de la polymérisation de différentes lactones

Les lactones sont des esters cycliques de taille variable. Dans cette partie, on s'intéresse à trois monomères : ϵ -caprolactone, β -propiolactone et une dilactone, le lactide qui existe sous forme de 3 stéréoisomères (Figure 4).

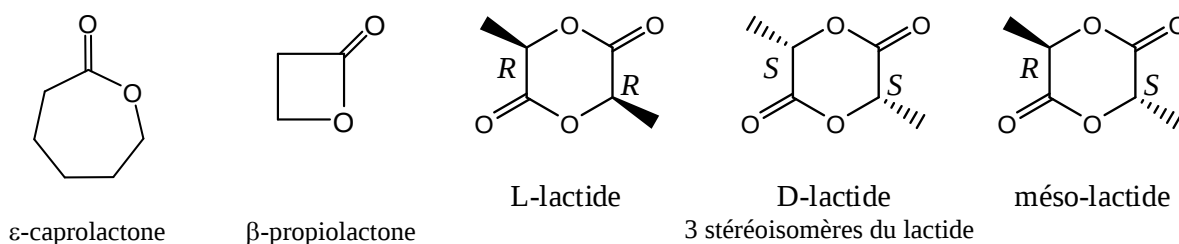


Figure 4. Structure de lactones

De nombreux monomères cycliques, comme les lactones ou les lactides peuvent être polymérisés par ouverture de cycle. Trois méthodes de synthèse peuvent être proposées selon le monomère : la polymérisation anionique, cationique ou de coordination. La polymérisabilité ou l'aptitude à la polymérisation d'un monomère cyclique dépend de facteurs thermodynamiques et cinétiques. Le facteur thermodynamique met en jeu la stabilité relative du monomère cyclique par rapport à la structure linéaire du polymère. Dans le Tableau 2, on donne les valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de propagation pour trois monomères.

Tableau 2. Valeurs d'enthalpie et d'entropie standard de propagation pour trois monomères.

Monomère	$\Delta_p H^0$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_p S^0$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
ϵ -caprolactone	- 28,8	- 53,9
β -propiolactone	- 82,3	- 74
lactide	- 22,9	- 41

$\Delta_p H^0$: enthalpie standard de propagation ; $\Delta_p S^0$: entropie standard de propagation

30. Lors d'une polymérisation en chaîne, on considère que toutes les réactions se produisant au cours de la propagation possèdent les mêmes grandeurs thermodynamiques ($\Delta_p H^0$, $\Delta_p S^0$). Proposer une explication.
31. Justifier le signe de l'entropie standard de propagation.
32. Expliquer la différence d'enthalpie standard de propagation observée pour l'ouverture de cycle des trois monomères.
33. Ecrire, pour les trois monomères, la réaction d'amorçage par le méthanolate de sodium en supposant que cette réaction conduit à la formation d'anions alcoolates.
34. En fait, dans le cas de la β -propiolactone, on observe principalement la formation d'un anion carboxylate. Proposer un mécanisme d'ouverture conduisant à cette espèce.
35. Une fois la réaction d'amorçage réalisée, écrire la première étape de la réaction de propagation se produisant lors de la polymérisation de l' ϵ -caprolactone et de la β -propiolactone.

B. Différentes voies de synthèse du poly(acide lactique)

Toute une famille de poly(acide lactique)s peut être synthétisée à partir du lactide ou de l'acide lactique. Ces polymères diffèrent par la composition énantiomérique des chaînes macromoléculaires. La polymérisation des monomères optiquement purs de L-lactide (ou L-acide lactique), et de D-lactide (ou D-acide lactique) conduisent à des homopolymères isotactiques respectivement de poly(L-acide lactique) (PLLA) et poly(D-acide lactique) (PDLA). Le terme générique « poly(acide lactique) (PLA) » est utilisé indépendamment de la configuration des unités de répétition et de leur distribution le long de la chaîne macromoléculaire.

B.I. Synthèse par polymérisation par étapes

Les premières synthèses de « poly(acide lactique) (PLA) » réalisées dès 1845, notamment par le chimiste français Théophile-Jules Pelouze ³, ont été faites par polymérisation par étapes de l'acide lactique et ont conduit à des poly(acide lactique)s de faible masse molaire. Dans le même temps, la synthèse de lactide a été effectuée par dépolymérisation d'un polymère de faible masse molaire (oligomère) du PLA. En 1995, la première synthèse d'un PLA de grande masse molaire ayant un indice de polymolécularité de 2 a été réalisée

³ H.Benninga, « A History of Lactic Acid Making », Springer, New York, 1990

par polymérisation par étapes du L-acide lactique⁴. Dans cette synthèse du PLLA, la courbe représentant l'évolution des valeurs de la masse molaire moyenne en nombre $\bar{M}_n$ à l'équilibre thermodynamique en fonction de la quantité d'eau formée a été représentée en Figure 5⁵.

36. En utilisant la représentation topologique, écrire l'équation de la réaction de polymérisation par étapes du PLLA.
37. Proposer une explication pour rendre compte de l'allure de la courbe d'évolution de la masse molaire moyenne en nombre en fonction de la quantité d'eau de la Figure 5.
38. Indiquer la quantité d'eau que le milieu réactionnel contient lorsque le polymère a un degré de polymérisation moyen en nombre ($\overline{DP}_n$) de 139.
39. Proposer une méthode permettant d'éliminer l'eau au fur et à mesure de sa formation.
40. Ecrire le mécanisme de formation du lactide à partir d'un oligomère de PLA en catalyse acide (sans tenir compte de sa stéréochimie).
41. La polymérisation de l'acide lactique conduit à la même famille de polymère que le lactide. Donner une explication.

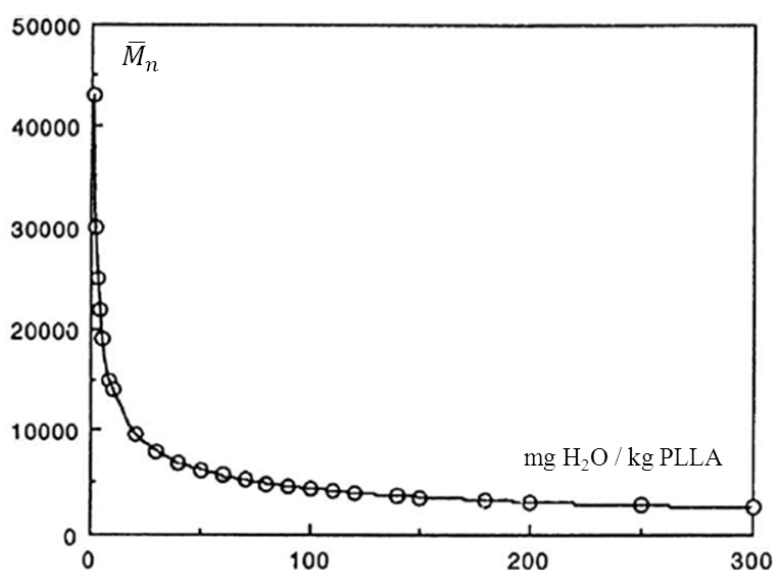


Figure 5. Evolution des valeurs de la masse molaire moyenne en nombre du PLLA ($\bar{M}_n$) en fonction de la quantité d'eau contenue dans le milieu réactionnel lors de la polymérisation par étapes.

B.II. Synthèse par polymérisation en chaîne

Industriellement, le procédé de polymérisation le plus utilisé pour fabriquer du PLA est la polymérisation par ouverture du cycle lactide qui est catalysée par différents composés organométalliques à base notamment d'étain, d'aluminium ou de zinc. Ce procédé permet de préparer des PLA ayant des valeurs de masses molaires

⁴ M. Ajioka *et al.*, Bull. Chem. Soc. Jpn, 1995, 68, 2125-2131

⁵ Matsutani *et al.* Chap 1, « Poly(lactic acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications » RSC Polym.Chem.Series N°12, 201, DOI:10.1039/9781782624806-00001

supérieures à 10^6 g.mol^{-1} . Des chercheurs⁶ ont développé un catalyseur à base d'aluminium : le (*R,R*)-alcoolate de cyclohexylsalen aluminium (ou (*R,R*)-cyclohexylsalen-Al-OiPr) (Figure 6) pour polymériser le lactide selon un mécanisme de coordination - insertion. Une première expérience a été réalisée afin d'obtenir un polymère de faible masse molaire. Après recristallisation du monomère dans le toluène, le L-lactide (0,28 g, 1,94 mmol), le (*R,R*)-cyclohexylsalen-Al-OiPr (noté (*R,R*)-1) (0,102 g, 0,162 mmol) et le toluène (12 mL) sont introduits dans un réacteur fermé muni d'un agitateur magnétique. Le réacteur est placé dans un bain d'huile thermostaté à 70 °C pendant 24 h. A la fin de la réaction de polymérisation, de l'acide acétique est ajouté. Après évaporation du solvant, le brut de réaction est mis en solution dans le dichlorométhane et le polymère est précipité dans un excès de méthanol froid. Après filtration et séchage sous vide à 40 °C, le polymère (poly(L-acide lactique) PLLA) est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un taux de conversion de 92 %. La caractérisation du polymère a permis d'obtenir une masse molaire moyenne en nombre ($\bar{M}_n$) de $1,7 \times 10^3 \text{ g.mol}^{-1}$ et un indice de polymolécularité (I_p) de 1,05. Le spectre RMN ^1H du polymère est donné Figure 7.

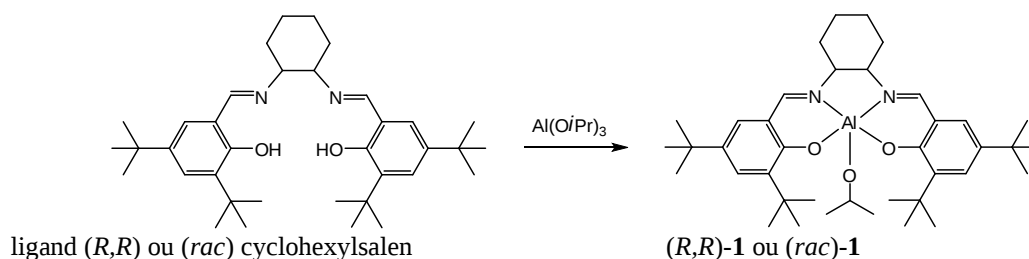


Figure 6. Synthèse du (*R,R*) ou (*rac*) cyclohexylsalen-Al-OiPr noté (*R,R*)-1 ou (*rac*)-1

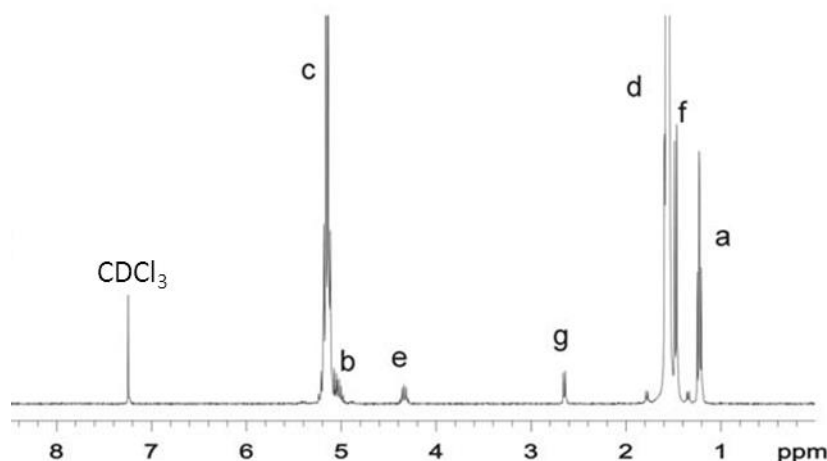


Figure 7. Spectre RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) du PLLA.

42. Attribuer les différents signaux du spectre RMN ^1H aux groupes d'atome correspondant du polymère obtenu, en sachant que le rapport des intégrales des pics **a** et **b** vaut 6.

⁶ Zhong *et al.* JACS 2003, 125, 11291-11298

43. La polymérisation du lactide se produit selon un mécanisme de coordination du monomère avec le complexe d'aluminium puis insertion du monomère. Proposer un mécanisme pour l'étape d'amorçage.
44. Ecrire l'équation de la réaction se produisant lors des étapes de propagation de la réaction de polymérisation.
45. Ecrire l'équation de la réaction entre l'acide acétique et la chaîne macromoléculaire obtenue à la fin des étapes de propagation.
46. Expliquer comment la masse molaire moyenne en nombre $\bar{M}_n$ du polymère pourrait être calculée à partir d'un spectre RMN ^1H .
47. Dans le protocole, il est indiqué qu'il est possible de solubiliser le polymère dans le dichlorométhane et que ce polymère précipite dans le méthanol. Proposer une explication.