

Université de Montréal

**Synthèse et caractérisation d'un copolymère de salicylidène de
manganèse-co-adipoyle**

Par

ROULA CHAHWAN

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

en Sciences Pharmaceutiques

Septembre 2001

©Roula Chahwan, 2001



Université de Montréal

QV

705

U58

2002

V.006



Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Synthèse et caractérisation d'un copolymère de salicylidène de manganèse-co-adipoylé

Présenté par :
ROULA CHAHWAN

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

**Président de jury : Dr L. Cartilier Faculté de Pharmacie
Université de Montréal**

**Examineur externe : Dr C. Chebli Senior Scientist
Pharmascience, Canada**

**Directeur de recherche : Dr P. Hildgen Faculté de Pharmacie
Université de Montréal**

Codirectrice de recherche : Dr S. Clas Merck Frost, Canada

Mémoire accepté le 30 janvier 2002

« Science sans conscience n'est que ruine de l'âme » (Rabelais)

À mes très chers parents

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais exprimer ma profonde gratitude au professeur Patrice Hildgen (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) qui, par ses conseils précieux et son encadrement m'a aidé à apprécier la recherche. Je tiens à exprimer aussi un grand respect pour son côté humain rare, son amabilité, sa patience et sa confiance en moi.

Je veux remercier le Dr Sophie Clas (Merck Frosst) pour avoir accepté d'être ma codirectrice et pour son aide technique dans la caractérisation de mes produits.

Je remercie le professeur Louis Cartilier (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal) pour accepter de juger mon travail.

Je remercie également le Dr. Chafic Chebli (R&D, Pharmascience) pour accepter de juger mon travail et pour ses conseils avisés.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté des études supérieures qui par leur support financier ont rendu ce travail possible.

Une profonde gratitude va à mes collègues de laboratoire et à mes amis pour leur soutien moral et leur profonde et solide amitié.

Finalement, je tiens à exprimer une gratitude infinie à mes parents (Adel et Laure) et à mes frères (Roni et Rami) pour leur support tout au long de ces années de recherche, leur amour intarissable et leur confiance en moi.

Sommaire

L'objectif de ce travail était la synthèse et la caractérisation d'un nouveau copolymère présentant des propriétés telles que la conductivité et la biodégradabilité.

Des recherches plus approfondies sur ce produit et certains de ses dérivés seront faites ultérieurement afin de le mettre au point et afin de le rendre disponible pour diverses applications essentiellement dans les domaines biomédical et de génie tissulaire.

Le copolymère est composé de deux unités majeures : un chélate tétradenté de manganèse et un chlorure d'adipoyle. Le produit final est un copolymère de salicylidène de manganèse-*co*-adipoyle ou PSMA.

La synthèse du PSMA se fait en chaîne en passant par trois intermédiaires : un sel d'amine (DCMA), un salicylidène (DSDC), et un salicylidène de manganèse (DSDCM).

La résolution du 1,2-diaminocyclohexane en sa forme *trans* a pour but d'augmenter les rendements de la synthèse globale en améliorant les conditions expérimentales (Gasbol, 1972 et Larrow, 1994). En fait, l'isomère *cis* de l'amine est trop sensible à l'air et soluble dans l'eau (Larrow, 1994). Le rendement de cette étape a été de 90%.

La synthèse du salicylidène est facile avec des rendements généralement élevés (aux alentours de 89%). DSDC est le site d'ancrage du manganèse.

Le dernier produit intermédiaire sera le composé organométallique DSDCM. Les conditions de synthèse de ce dernier, comme on peut l'imaginer deviennent plus difficile. L'encombrement stérique et la tridimensionnalité du DSDC seront parmi les facteurs limitants de la synthèse et on parle d'un rendement qui se situe aux environs de 60%.

Par conséquent, le polymère, PSMA, fruit de cette synthèse en chaîne sera affecté et donnera aussi un rendement aux alentours de 40%.

D'autre part, la caractérisation des produits de synthèse s'est faite par spectroscopie infrarouge (IR) et résonance magnétique nucléaire (RMN).

Ainsi, la spectroscopie infrarouge a permis de suivre la formation et la disparition des produits intermédiaires au fur et à mesure de l'avancement de la synthèse. Le groupe amine du sel à 3000 cm^{-1} , qui a disparu pour donner un groupe imine dans le salicylidène et dans le complexe DSDCM aux environs de 1635 cm^{-1} et 1613 cm^{-1} respectivement, en est un exemple.

De même, la spectroscopie RMN a permis de détecter les changements au cours de la synthèse. Toutefois, cette technique n'a pas été utilisée dans les cas de DSDCM et PSMA car le groupement métallinterférétérféré avec le champ magnétique.

D'autre part, des analyses thermiques tels que la calorimétrie différentielle (DSC) et l'étude thermogravimétrique (TGA) ainsi qu'une analyse élémentaire ont été appliquées afin de déterminer qualitativement la présence du complexe organométallique et du polymère PSMA.

La polarimétrie était aussi une technique utilisée afin de distinguer les agglomérations et la disposition des molécules du polymère obtenu

En conclusion, il est proposé de synthétiser des dérivés de ce copolymère en changeant un des monomères ou en changeant la position de polymérisation ou bien en changeant certains des groupements fonctionnels.

Tables de matières

Identification du jury.....	ii
Remerciements.....	iv
Sommaire.....	v
Table de matières.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Listes des sigles et des abbréviations.....	xiv

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 – NOTIONS GÉNÉRALES SUR LA CHIMIE DES POLYMÈRES.....	001
1.1. Classification des polymères.....	002
1.1.1. Homopolymères vs copolymères	003
1.1.2. Polymères linéaires vs polymères branchés	004
1.1.3. Polymères d'addition vs polymères de polycondensation	004
1.2. Morphologie des polymères	005
1.2.1. Morphologie	005
1.3. Propriétés des polymères	007
1.3.1. Propriétés physiques.....	007
1.3.2. Propriétés mécaniques	007
1.3.3. Propriétés chimiques	008
CHAPITRE 2 – LES POLYMÈRES CONDUCTEURS	015
2.1. Les polyacétylènes	016
2.2. Les polypyrroles	018
CHAPITRE 3 – LES POLYMÈRES BIODÉGRADABLES	027
3.1. Biodégradation chimique	028
3.2. Applications	030
CHAPITRE 4 – LA RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE.....	035

4.1.	La régénération tissulaire.....	036
4.1.1.	Approche chirurgicale	037
4.1.2.	Canaux de guidage	038

**CHAPITRE 5 – COPOLYMÈRES DE SALICYLIDÈNE DE
MANGANÈSE-co-ADIPOYLE..... 042**

5.1.	Une nouvelle approche.....	043
5.2.	Propriétés générales du PSMA	044
5.3.	Applications	047
5.3.1.	Applications chimiques	047
5.3.2.	Applications biochimiques	052
5.3.3.	Autres applications	055

CHAPITRE 6 – MÉTHODOLOGIE ET MATÉRIELS 056

6.1.	Synthèse du (R,R)-1,2-diammoniumcyclohexane-mono-tartrate (DCMA)	057
6.2.	Synthèse du (R,R)-N,N'-sis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2- diaminocyclohexane (DSDC)	059
6.3.	Synthèse du (R,R)-N,N'-bis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2- diaminocyclohexane de manganèse (DSDCM)	061
6.4.	Synthèse du polysalicylidène de manganèse (PMSA)	063

DISCUSSION GÉNÉRALE

CHAPITRE 7 – DISCUSSION GÉNÉRALE	065
7.1. Le sel d'amine ou DCMA	066
7.1.1. Résolution racémique du mélange du Cis/Trans-1,2 diaminocyclohexane	066
7.1.2. Caractérisation de DCMA	069
7.2. (R,R)-N,N-bis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane (DSDC)	075
7.2.1. Conditions de synthèse du DSDC	075
7.2.1. Caractérisation du DSDC	079
7.3. Synthèse du (R,R)-N,N-(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2 diaminocyclohexane de manganèse (DSDCM)	086
7.3.1. Conditions de synthèse du DSDCM	086
7.3.2. Caractérisation du DSDCM	093
7.4. Synthèse du polymère de salicylidène de manganèse- <i>co</i> -adipoyl: PSMA	097
7.4.1. Conditions de synthèse du DSDCM	097
7.4.2. Caractérisation du PSMA	099
7.4.2.1. Spectroscopie Infrarouge	099
7.4.2.2. Analyse thermique	100
7.4.2.3. Microscope polarisant	105
CHAPITRE 8 – CONCLUSION	111

BIBLIOGRAPHIE

Liste des tableaux

		<i>Page</i>
Tableau 7.1	Correction du point de fusion du sel d'amine	070
Tableau 7.2	Caractérisation ^1H du DCMA	071
Tableau 7.3	Caractérisation par bande d'infrarouge	074
Tableau 7.4	Correction du point de fusion du DSDC	080
Tableau 7.5	Caractérisation ^1H du DSDC	082
Tableau 7.6	Caractérisation ^{13}C du DSDC	084
Tableau 7.7	Caractérisation par spectroscopie IR de DSDC	085
Tableau 7.8	Caractérisation par spectroscopie IR de DSDCM	094
Tableau 7.9	Caractérisation par spectroscopie IR de PSMA	099

Liste des figures

		<i>Page</i>
Figure 1.1.	Éthylène	002
Figure 1.2.	Styrène	002
Figure 1.3.	Polybenzimidazole	008
Figure 1.4	Ferrocène	009
Figure 1.5.	Réaction de dégradation chimique	010
Figure 1.6.	Exemples de polymères conducteurs	014
Figure 2.1.	Les deux configurations du PA	017
Figure 2.2.	Mécanisme de polymérisation des pyrroles	019
Figure 3.1.	Stuctures des PG et PL	030
Figure 3.2.	Polyanhydrides	035
Figure 3.3.	Polyorthoesters	035
Figure 5.1.	Poly(salicylidène de manganèse-co-adipoyle)	044
Figure 5.2.	Poly(phtalocyanine) de cuivre	045

Figure 5.3.	Copolyether de salicylidène	046
Figure 5.4.	Molécule chirale	050
Figure 5.5.	1,2-diméthylcyclohexane a-Trans ; b- Cis	050
Figure 5.6.	D-(+)-Glycéraldéhyde b)-D(-)-Acide Tartrique c)- L-(+)-Acide Tartrique	051
Figure 6.1.	Appareil de réaction	059
Figure 7.1.	Mécanisme de formation de (R,R)- <i>Trans</i> -1,2-DCMA et du (S,S)- <i>Trans</i> -1,2-DCMA	067
Figure 7.2.	Type de protons du DCMA	070
Figure 7.3.	Échange protonique en présence de l'eau deutérée	072
Figure 7.4.	Configuration chaise du cyclohexane	073
Figure 7.5.	Mécanisme de synthèse du DSDC	076
Figure 7.6.	(R,R)-N,N-Bis(3,5-di-R-Salicylidène)- 1,2-diaminocyclohexane	077
Figure 7.7.	Types des protons de DSDC	081
Figure 7.8.	Type de carbones du DSDC	084
Figure 7.9.	Mécanisme de formation du complexe DSDCM	088

Figure 7.10.	Les complexes: a) tétraédrique, b) octaédrique	089
Figure 7.11.	Chélate de dichloro-bis(éthylènediamine) cobalt(II)	090
Figure 7.12.	Diagramme du complexe octaédrique du DSDCM	093
Figure 7.13.	TGA du DSDCM	096
Figure 7.14	Mécanisme de polymérisation du PSMA	098
Figure 7.15.	a)-DSC du PSMA ; b)- DSC de l'indium	102
Figure 7.16.	TGA de PSMA	104
Figure 7.17.	Dérivée de la TGA du polymère PSMA	105
Figure 7.18	Sphérolites du PSMA montrant la croix de Malte	108
Figure 7.19.	Combinaison des régions amorphe et cristalline du PSMA	109
Figure 7.20.	Agglomération cristalline du PSMA	110

Liste des sigles et des abréviations

^{13}C	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13
^1H	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton
ACh	Acétylcholine
CA	Catécholamine
DCMA	(R,R)- 1,2-diammoniumcyclohexane-mono-tartrate
DP	Degré de polymérisation
DSC	Differential scanning calorimetry – calorimétrie différentielle à balayage
DSDC	(R,R)-N,N'-Bis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane diaminocyclohexane de manganèse
DCMA	(R,R)- 1,2-DiammoniumCyclohexane-mono-tartrate
DP	Degré de polymérisation
DSC	Diffraction scanning calorimetry – calorimétrie différentielle à balayage
DSDC	(R,R)-N,N'-Bis(2,5-dihydroxy-Salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane
DSDCM	(R,R)-N,N'-Bis(2,5-dihydroxy-Salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane de manganèse
EVAC	Polyéthylène -co-vinyl acétate
Fe-TPAA	Fe(III)-tris[N-(2- pyridylméthyl)-2-aminoéthyl]amine
Fe-TPEN	Fe(II)-tétrakis-N,N,N',N' (2-pyridylméthyl)éthylènediamine

GAG	Glycosaminoglycan - Glycosaminoglycanes
HA	Hyaluronic acid - acide hyaluronique
Hydron	Poly -2 -hydroxyléthyl méthacrylate
IR	Spectrométrie infrarouge
ITO	Indium-Tin Oxide – Oxyde d'étain et d'indium
PA	Polyacétylène
PBI	Polybenzimidazole
PCPM	Poly [bis (P-carboxyphénoxy) méthane]
PCPP	Polycarboxybisphénoxypropane
PG	Poly(glycolide)
PL	Poly(lactide)
PLG	Poly(lactide –co-glycolide)
PP	Polystyrène sulfonate
PPy	Polypyrrole
PSMA	PolySalicylidène de Manganèse-co-Adipoyl
PVDF	Polyvinylidene Fluoride - Fluorure de Polyvinylidène
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SOD	Superoxyde dismutase
Téb	Température d'ébullition
Tf	Température de fusion
Tg	Temperature of Glass Transition - Température de transition vitreuse
TGA	Thermogravimetry Analysis – Analyse thermogravimétrique

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 1

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LA CHIMIE DES POLYMÈRES

1. NOTIONS GÉNÉRALES

La chimie des polymères est fascinante, car elle englobe toutes les branches de la chimie telle que la chimie organique, inorganique, analytique et théorique et touche aussi occasionnellement à la biochimie, à la physique et à l'ingénierie.

Le polyuréthane utilisé dans les cœurs artificiels, le polyéthylène dans les bouteilles de lait, le caoutchouc dans les pneumatiques d'automobiles, la cellulose dans la fabrication de papier, sont tous des applications pratiques de la science des polymères (Scott, 1971 et Stevens, 1990a).

Le terme polymère provient initialement de deux mots grecs « poly » et « mer » ce qui signifie respectivement plusieurs et partie. Polymère est un terme qui signifie une grosse molécule formée d'unités de base répétitives appelées monomères (Stevens, 1990a).

Les polymères à faible poids moléculaire formés de dix monomères ou moins sont appelés des oligomères.

Toutefois, la plupart des polymères synthétiques sont formés en liant des monomères ensemble, ce qui fait qu'il y a toujours un motif répétitif. Ce dernier est généralement représenté entre parenthèses et son groupe terminal est l'unité structurale qui termine une chaîne de polymère. Les figures 1.1 et 1.2 en sont des exemples.

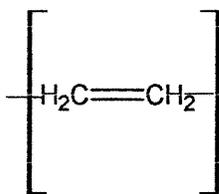


Figure 1.1 :Éthylène

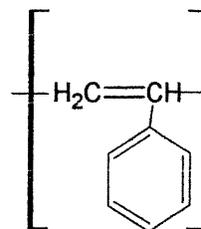


Figure 1.2 : Styène

En général, le squelette du polymère est formé d'atomes de carbone seulement et on parle d'une chaîne homogène de polymère. Si par contre le squelette contient plusieurs types d'atomes (des halogènes , de l'oxygène ou du silicium), on parle alors d'une chaîne de polymère hétérogène (Stevens, 1990a).

Le poids moléculaire et le degré de polymérisation sont deux paramètres importants pour tous les polymères. Le degré de polymérisation (DP) est le nombre n d'unités répétitives dans une macromolécule donnée. Il est relié au poids moléculaire par la formule suivante :

Poids moléculaire = DP x p où p est le poids moléculaire d'une unité de base. Toutefois, la longueur des chaînes dans un polymère donné varie beaucoup et on parle alors de poids moléculaire et de degré de polymérisation moyens (Prud'homme et Prud'homme, 1981).

1.1 CLASSIFICATION DES POLYMÈRES

La classification des polymères s'avère parfois un peu compliquée. Toutefois, on présentera l'ensemble des nomenclatures les plus couramment utilisées (Stevens, 1990a).

1.1.1 Homopolymères vs copolymères

Si un polymère est formé d'un seul type de monomère, soit A, on parle d'un homopolymère. Par contre, si on a deux monomères différents ou plus, on parle d'un copolymère.

Soit A et B deux monomères différents. On parle de **copolymère alterné** si ces deux monomères sont alternés linéairement et systématiquement dans la chaîne.

-A-B-A-B-A-B-A-

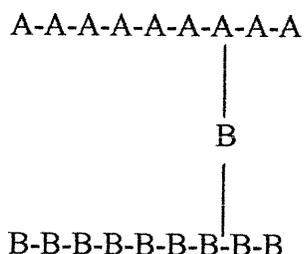
Si toutefois A et B sont dispersés de façon quelconque dans la chaîne, on parle de **copolymère aléatoire** :

-A-B-B-A-A-B-A-A-A-B-A-B

Si des blocs de A et de B alternent respectivement dans la chaîne polymérique, on parle d'un **copolymère en blocs** :



Finalement, si les blocs de monomères ne sont pas liés linéairement, on parle de **copolymères greffés ou réticulés** :



1.1.2 Polymères linéaires vs polymères branchés

On décrit les polymères comme étant des structures linéaires, branchées ou en réseaux. En effet, un polymère **linéaire** ne possède aucun groupement latéral excepté les groupements du monomère lui-même contrairement à un polymère branché.

Des polymères en **réseaux** résultent d'un lien entre deux ou plusieurs chaînes ou bien même de monomères polyfonctionnels.

1.1.3 Polymères d'addition vs polymères de condensation

Suivant le processus de polymérisation, un polymère peut être classé comme polymère d'addition ou de condensation. Si l'unité répétitive du polymère contient le même nombre d'atomes que le monomère de base on parle alors d'un **polymère d'addition**. Si toutefois il contient moins d'atomes à cause des réactions secondaires qui peuvent s'effectuer, alors on parle d'un **polymère de polycondensation**.

1.2 MORPHOLOGIE DES POLYMÈRES

1.2.1 Morphologie

Deux formes sont généralement caractéristiques des polymères : amorphe et cristalline.

Le premier type repose sur un désordre complet entre les molécules contrairement au second type où les molécules sont alignées d'une manière régulière et bien déterminée.

Cependant, les polymères n'atteignent jamais une cristallinité de 100 % et pour cela on les appelle semi-cristallin (Stevens, 1990b).

L'amorphisme est une caractéristique de tous les polymères qui à l'état solide ne montrent aucune régularité dans leur arrangement et par conséquent ne cristallisent pas. Si par contre un polymère garde sa nature amorphe même après son refroidissement et son retour à l'état solide, alors on parle d'un phénomène de vitrification et le polymère dans cet état ressemble au verre (Hayward, 1975).

La différence entre l'état solide et liquide d'un polymère amorphe réside au niveau du mouvement moléculaire. À l'état solide, le mouvement des molécules est limité à une faible vibration et rotation. Si on chauffe, l'énergie cinétique augmente jusqu'au moment où le polymère perd son caractère vitreux et devient caoutchouteux.

La température critique où on observe ce changement d'état, est appelée température de transition vitreuse, T_g . Ceci implique un mouvement de rotation et vibratoire beaucoup plus important causant une augmentation de volume. Cette dernière est aussi une forme de mesure du T_g et la technique correspondante s'appelle dilatométrie.

La température de transition vitreuse T_g est toutefois une mesure qualitative à cause de quelques facteurs. Entre autres :

- La valeur de T_g varie selon la méthode de mesure (thermique ou mécanique).
- La difficulté d'obtenir des échantillons reproductibles peut biaiser les résultats
- Le T_g dépend du temps à cause de facteurs tels que l'oxydation ou l'exposition aux rayons ultraviolets
- Le poids moléculaire peut jouer aussi un rôle : si le poids moléculaire est élevé, le volume libre (ce volume définit la distance entre les atomes) est plus petit et donc la température de T_g est plus élevée. Ainsi, le T_g du polystyrène varie entre 40 °C et 100 °C si le poids moléculaire est respectivement 3,000 et 300,000 (Boyer R.F., 1979 et Brydson J.A., 1972).

De plus, on a déjà mentionné que le T_g est fonction du degré de mouvement de rotation et donc tout ce qui limite la rotation fait augmenter le T_g .

Dans le cas des polymères, si les groupements substitués du squelette sont volumineux alors le mouvement de rotation est limité et par conséquent la température de transition vitreuse est grande.

On arrive maintenant à la deuxième morphologie observée pour les polymères; la forme cristalline.

Cette forme est surtout caractéristique de polymères sans ou avec peu de groupements substitués ou encore de polymères comprenant des groupements extrêmement polaires impliquant des liaisons dipôle-dipôle (des ponts d'hydrogène).

Les caractères cristallin et amorphe coexistent généralement dans tous les polymères. La cristallinité peut être induite par refroidissement d'un polymère fondu, évaporation du solvant ou chauffage du polymère sous vide.

1.3 PROPRIÉTÉS DES POLYMÈRES

1.3.1 Propriétés physiques

Considérons maintenant un polymère linéaire. Si le poids moléculaire est faible, le groupe terminal contribuera à la structure générale et à certaines propriétés telles que la densité, l'indice de réfraction. Toutefois, à des poids moléculaires élevés, la concentration des groupements terminaux sera négligeable et les propriétés énoncées plus haut ne changeront plus, mais plutôt deviendront indépendantes.

1.3.2 Propriétés mécaniques

Ceci ne s'applique pas aux propriétés mécaniques qui sont dépendantes des forces intermoléculaires et du poids moléculaire tels que la compression, la tension, la flexibilité, la résistance contre un impact externe et d'autres. La tension est la force de résistance d'un échantillon à l'étirement par opposition à la compression.

La flexibilité est la mesure de la résistance contre la cassure tandis que la résistance contre un impact est la mesure de dureté de l'échantillon.

1.3.3 Propriétés chimiques

- *Stabilité thermique*

Généralement les polymères ayant des unités répétitives aromatiques sont des substances très résistantes aux températures élevées et sont souvent exploitées industriellement dans divers domaines tels que le domaine aérospatial (Critchley J.P et al, 1983 et Cassidy P.E, 1980 ;)

Un exemple de cette catégorie de polymères est le polybenzimidazole (figure 1.3) connu sous le nom de PBI et utilisé comme matériel vestimentaire de base pour les astronautes, (Stevens, 1990c).

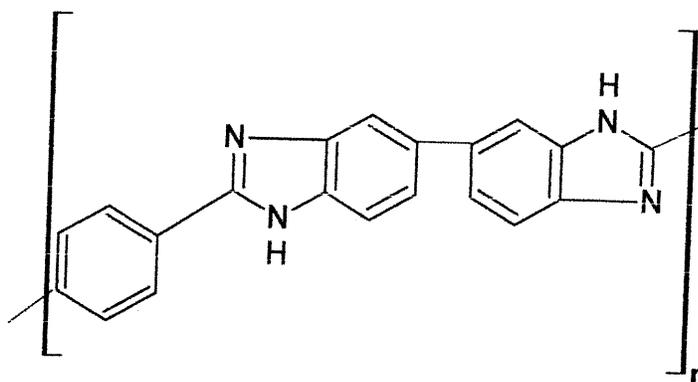


Figure 1.3: Polybenzimidazole

Par conséquent, un polymère thermostable doit avoir une température de transition vitreuse T_g et une température de fusion élevée. En fait, la stabilité thermique dépend des liens d'énergie au niveau de la molécule. Si la température augmente, l'énergie vibratoire augmente et implique une rupture de lien. Dans le cas d'un polymère linéaire, la rupture de lien se fait plus facilement que dans le cas d'un polymère cycliaromatiques.

En fait, dans ces deux derniers cas, la rupture d'un seul lien affecte peu le poids moléculaire général et la probabilité de briser deux liens dans un même cycle aromatique est très peu probable.

De plus, dans le cas des polymères aromatiques la délocalisation électronique est forte et rend les liaisons fortement soudées entre elles comparativement à un polymère aliphatique linéaire. Ceci retarde alors la décomposition qui est en fonction des liens énergétiques moléculaires, (Stevens, 1990c).

Dans ce contexte, une large variété de polymères aromatiques et organométalliques a été développée, mais peu d'entre eux ont trouvé des applications commerciales à cause du coût de fabrication élevé et de la difficulté de traitement physico-chimique.

En fait, grâce à la forte rigidité du squelette aromatique, ces polymères ont des températures de transition vitreuse T_g et des viscosités élevées. De plus, ils sont peu solubles dans presque tous les solvants ce qui les rend difficiles à traiter et à contrôler.

Il faut mentionner peut-être que les polymères organométalliques définies comme des macromolécules ayant essentiellement des liens carbone-métal dans leur squelette. De plus, la majorité de ces substances comprennent dans leur structure des groupes aromatiques et un exemple assez connu de cette catégorie est le ferrocène (Figure 1.4).

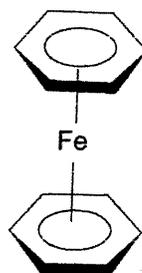


Figure 1.4: Ferrocène

Afin d'améliorer le traitement de ces composés, on a adopté plusieurs approches entre autres l'incorporation de groupes comme les sulfones ou les éthers. Ces groupements améliorent la solubilité et la viscosité aux dépens de la stabilité thermique (Stevens, 1990e).

Une autre approche consiste à incruster un groupe aromatique perpendiculairement au squelette aromatique planaire améliorant la solubilité et la viscosité de même que la stabilité thermique.

- **Dégradation**

La durabilité des polymères est une caractéristique qui leur permet de rivaliser avec les métaux et d'autres matériaux solides.

Toutefois, le souci de la protection écologique a incité les chercheurs à concevoir une nouvelle catégorie de polymères : les polymères dégradables. Les voies de dégradation sont multiples : photochimique, thermique, mécanique et chimique.

La dégradation photochimique se fait en incorporant dans la chaîne polymérique des groupements carbonyles excitables. Ces groupements absorbent les rayons ultra-violet et acquièrent une énergie suffisante pour cliver des liens. Les polycétoesters et les polycétoamines sont des exemples de cette forme de dégradation.

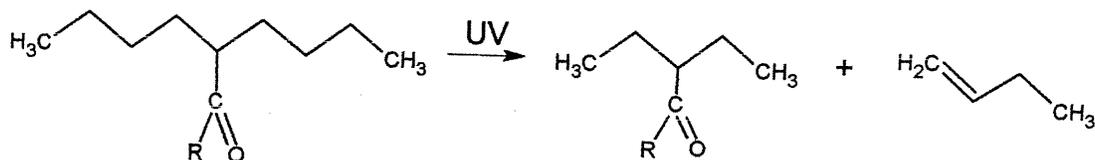


Figure 1.5: Réaction de dégradation photochimique

Une autre approche est plutôt microbiologique. Des micro-organismes jouant le rôle de catalyseur dégradent les polymères par hydrolyse et par oxydation.

Les polymères dégradables suscitent de plus en plus l'intérêt des industries agricole et pharmaceutique.

En agriculture, des combinaisons de polymères naturels (cellulose ou amidon) et de polymères synthétiques (polyesters) sont utilisées comme engrais dégradables par les micro-organismes du sol. Certains herbicides sont incorporés dans ce genre de polymères comme chélate afin d'assurer une libération lente et une minimisation de perte de réactif avec l'eau d'irrigation ou de pluie.

D'autre part, les polymères biodégradables sont énormément recherchés dans les domaines pharmaceutiques, médicaux, biomédicaux et en génie tissulaire. Toutefois, ce sujet sera traité plus en détail dans une section ultérieure, mais pour avoir une vision plus complète, certains de ces aspects seront discutés ici brièvement.

Ainsi, dans l'industrie pharmaceutique, les polymères dégradables ont été et sont recherchés surtout dans le domaine de la formulation des systèmes à libération contrôlée.

Hydron (poly -2 -hydroxyléthyl méthacrylate), EVAC (poly-éthylène - co-vinylacétate) ou l'acide (poly-lactique-co-glycolique) sont des exemples de polymères utilisés comme véhicules dans la libération contrôlée des grosses molécules comme les hormones polypeptidiques (insuline), des polysaccharides (héparine), des anticorps, des enzymes (Langer, 1995).

D'autres sont utilisés comme implants anticancéreux comme dans le cas des polyanhydrides, PCPP (polycarboxybisphénoxypropane).

Ce dernier est utilisé pour libérer la carmustine (ou BCNU), substance active utilisée pour les traitements de cancers du cerveau de type extrêmement fatal tels que le glioblastome ou l'astrocytome (Langer, 1995).

Le mécanisme de libération contrôlée par le biais de ces polymères, est basé sur le principe d'érosion en surface. Il faut imaginer le phénomène d'érosion en surface comme un bottin téléphonique où la première page se dissipe suivie par la deuxième page et ainsi de suite rendant le bottin de en plus mince (Langer, 1995)

On parle aussi de certains polyesters utilisés dans la fabrication des sutures chirurgicales ou comme véhicule de médicaments, entre autres les médicaments tels que le Zoladex ou le Lupron (Hanes et al., 1996).

- *Conductivité électrique*

La plupart des polymères sont isolants. Certains sont photoconducteurs comme les polyvinylcarbazoles. Toutefois, dans les années 70, on a découvert que certains polymères peuvent être extrêmement conducteurs à la suite de l'addition d'un « dopant ». ces polymères comprennent entre autres la famille des polyacétylènes, les polyphénylènes, les polyphthalocyanines et les polypyrrroles (Pethrick, 1997).

Le mécanisme de conduction dans les polymères reste encore très mal expliqué, mais on peut énumérer quelques paramètres favorisants :

1. La délocalisation des charges : les polymères conducteurs contiennent généralement des cycles aromatiques ou des structures à doubles et triples liens.

Ces structures représentent ce qu'on appelle des systèmes conjugués. Ces systèmes assurent un transfert continu de charges à travers le squelette polymérique.

2. Le « dopage » : les dopants sont des substances qui augmentent l'activité électrique d'un substrat.

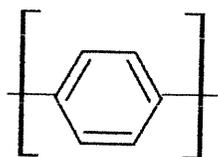
Ils peuvent être électrodonneurs comme les halogènes (Cl, Br, I et F) ou bien des électroattracteurs comme les métaux alcalins. La conductivité peut varier en fonction de la concentration des dopants dans la structure.

3. La morphologie : la conformation ainsi que la configuration d'une molécule peuvent influencer sa conductivité.

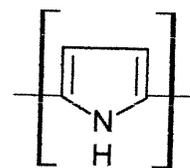
La conductivité σ est exprimée en Mhos par centimètre. Un composé est isolateur si σ est inférieur à $10^{-8} \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Si $\sigma = 10^{-7}$ à $10^{-1} \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$, on a un semi-conducteur et si $\sigma > 10^2 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$, alors on a un système conducteur. À titre d'exemple, les polyacétylènes, les polyphénylènes, les polyphthalocyanines et les polypyrroles ont des conductivités respectives de $1.5 \times 10^5 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $3.8 \times 10^4 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$, $1.4 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$ et $100 \text{ Ohm}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Pethrick, 1997).

Tout au début, les polyacétylènes ont été le centre d'intérêt de ces recherches, car ils montraient un caractère conducteur très accentué. Cependant, les polyacétylènes ($\text{CH}=\text{CH}$) sont moins stables que les autres polymères mentionnés plus haut et sont plus difficiles à traiter.

Les polyphénylènes et les polypyrroles par contre sont synthétisés facilement. Les polyphénylènes sont obtenus par une polymérisation directe du benzène en présence d'un acide de Lewis ou d'un agent oxydant tandis que les polypyrroles sont synthétisés électrochimiquement à partir de la molécule de pyrrole (Figure 1.5).



-Polyphénylène-



-Polypyrrole-

Figure 1.6: Exemples de polymères conducteurs

Les polymères conducteurs, comme on verra ultérieurement revêtent une importance croissante dans le domaine biomédical. Ils sont impliqués surtout dans la régénération tissulaire.

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-co-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 2
LES POLYMÈRES CONDUCTEURS

2. POLYMÈRES CONDUCTEURS

Les polymères conducteurs sont l'objet d'un intérêt croissant car ils ont des applications pratiques dans les domaines technologique, biomédical et autres. On a deux types de polymères conducteurs (Pethrick, 1996) :

- Les polymères dopés : ils sont généralement « dopés » avec des agents électroattracteurs ou électrodonneurs par exemple TiCl_4 , TeCl_4 , SnI_4 , I_2 , Br_2 , Al_3 , Cu et bien d'autres.
- Les polymères intrinsèquement conducteurs ou ICP (intrinsically conductive polymers): ils possèdent un squelette conjugué leur permettant une mobilité et une conductivité électronique assez importantes. Les polyacétylènes, les polyphthalocyanines et les polypyrroles ainsi que le polysalicylidène de manganèse font partie de cette catégorie.

Un survol des polymères conducteurs les plus connus sera fait avant d'aborder le sujet principal du salicylidène de manganèse

Afin de bien les situer, ils seront comparés à quelques conducteurs métalliques. Ainsi, le cuivre et le mercure ont des conductivités relatives de $5 \times 10^{-5} \text{ S/cm}$ et 10^4 S/cm (unité équivalente à $\mu^{-1} \text{ cm}^{-1}$ où μ est la mobilité) tandis que les polyacétylènes et les polypyrroles substitués peuvent arriver jusqu'à 10^{-1} S/cm de conductivité (Jasne, 1985).

2.1 LES POLYACÉTYLÈNES

Les polyacétylènes sont des polymères conducteurs ayant la plus simple structure. Chaque unité est formée de 2 carbones hybridés sp^2 . Chacun des carbones possède quatre électrons de valence. Deux de ces électrons de valence contribuent à la formation de deux liens σ entre deux carbones, un troisième

forme le lien avec l'hydrogène. Le lien π restant forme la structure conjuguée pré-requise pour la conductivité (Pethrick, 1996).

Le polyacétylène (PA) existe sous la forme cis ou trans et sa conductivité diffère selon sa configuration. La forme trans est plus conductrice que la forme cis (Figure 2.1).



Figure 2.1 : Les deux configurations du PA

Le PA est capable de s'aligner s'il est soumis à une élévation. Toutefois, au niveau pratique, les molécules dans le polymère de PA sont enchevêtrées les unes avec les autres et contiennent des régions amorphes assez fréquentes. Cette situation fait qu'au niveau macromoléculaire, il existe une déviation dans la longueur des liens et les angles formés entre eux. Par conséquent, la longueur de la conjugaison effective se trouve limitée (≤ 10 nm).

Ceci affecte nécessairement la conductivité et explique la différence entre les valeurs théorique et pratique (respectivement 2×10^5 S/cm et 10^{-6} S/Cm). De plus, l'enchevêtrement ainsi que la forme fragile, cassante et peu flexible du PA compliquent son traitement et par conséquent rendent son utilisation difficile (Pethrick, 1996).

2.2 LES POLYPYRROLES

Dans cette section, on s'attardera sur les polypyrroles car ils sont les polymères conducteurs les plus étudiés. Ils sont formés à partir de la molécule de pyrrole. On trouve cette dernière dans les acides aminés comme la proline ou l'hydroxyproline. On la trouve aussi dans les pigments biliaries, dans les os (les os chauffés forment une huile qui contient des pyrroles), dans l'hémoglobine et dans la chlorophylle des plantes : ils forment un tétramère sous le nom de porphyrine (Jasne, 1985).

La polymérisation des pyrroles se fait par voie électrochimique en présence d'un électrolyte comme le perchlorate d'argent (réduction du Ag^+ en Ag^0) ou d'autres sels du type MX où $\text{M} = \text{Li}^+, \text{Na}^+$ et $\text{X} = \text{BF}_4^-, \text{PF}_6^-$. Elle commence par la formation d'un radical (Figure 2.2).

Deux radicaux se combinent en libérant deux protons et forment un dimère. Ce dernier réagit avec un autre radical pour former un trimère et ainsi de suite jusqu'à formation du polymère. Il faut mentionner que la neutralité du polymère est assurée par le contre-ion provenant du sel de l'électrolyte présent dans le milieu (Jasne, 1985).

De plus, la réaction réversible d'oxydoréduction des polypyrroles les rend intéressants pour des applications à base de dispositif électrochromique.

Ce dernier terme définit la catégorie des éléments qui change de couleur lors du passage d'un courant électrique. Dans le cas des polypyrroles, la couleur change de bleu/noir à transparent/jaune allant respectivement de la forme oxydée à la forme réduite (Pethrick, 1996).

La polymérisation électrochimique est favorisée, car les réactions se font à température ambiante. Les films sont formés directement à la surface de l'électrode et leur épaisseur est contrôlée par un ajustement du potentiel ou du

courant. Cette voie rend possible l'obtention de films homogènes. Finalement, le sel utilisé assure la conductivité et permet l'incorporation d'anions dans la matrice.

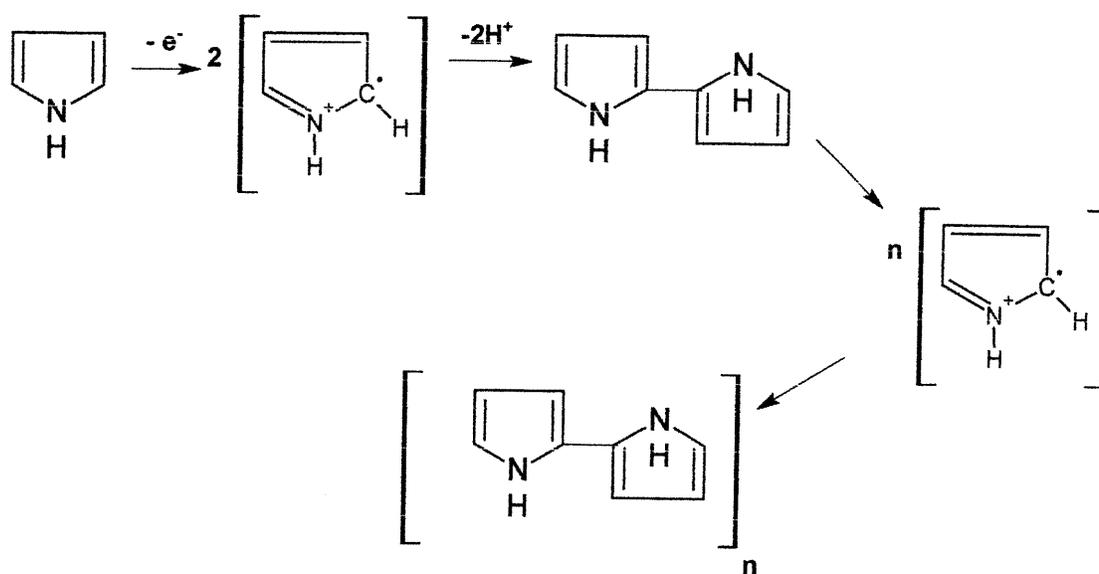


Figure 2.2 : Mécanisme de polymérisation des pyrroles

Les polypyrroles, comme tant d'autres polymères conducteurs, ont trouvé leurs premières applications dans le domaine technologique.

On les utilise dans les composantes de batteries. On les utilise aussi dans le domaine électromagnétique comme élément de blindage contre les interférences électromagnétiques sous forme de films polymériques conducteurs liant plusieurs métaux dont la présence améliore encore l'atténuation (Jasne, 1985).

Cette dernière définit la perte d'énergie une fois que la radiation traverse la matière soit par absorption ou par diffraction.

Des films de polypyrroles sont utilisés aussi comme couche d'enrobage de la surface photo-active empêchant ainsi sa corrosion (Jasne, 1985).

Cependant, il y a une dizaine d'années, les polypyrroles ont commencé à susciter l'intérêt des chercheurs. Leurs propriétés chimiques et électriques ainsi que la facilité de leur synthèse font des polypyrroles des candidats idéaux dans le domaine biomédical et en génie tissulaire.

En fait, l'intérêt porté aux polypyrroles a grandi avec la tendance de former de nouveaux biomatériaux conducteurs hybrides (Khor et al., 1995; Garner et al., 1999) ou homogènes (Wong et al., 1994).

On les a utilisés aussi comme biodétecteurs ou comme substrats de croissance et de maintien des fonctions vitales de plusieurs types de cellules mammaliennes cultivées *in vitro* (Aoki et al., 1996).

Toutefois, une des applications les plus intéressantes des polypyrroles demeure leur contribution dans le domaine de la régénération tissulaire (Schmidt et al., 1997 ; Collier et al., 2000).

Les biomatériaux conducteurs hybrides résultent de la combinaison entre des biopolymères tels que le collagène et des polymères synthétiques tels que les polypyrroles et leurs dérivés. La formation d'un tel matériel a présenté un intérêt spécial dans le domaine du développement des nerfs et vaisseaux sanguins artificiels (Khor et al., 1995).

Cette idée provient du fait que certains biopolymères ont une activité piézo-électrique qui, combinée, avec les propriétés électriques du polymère synthétique, stimule la prolifération ou la différenciation de différents types de cellules (Pethrick, 1996). Mentionnons que l'activité piézoélectrique est le

pouvoir d'un substrat de convertir une force ou tension mécanique en un potentiel électrique .

Toutefois, certains polymères synthétiques, comme le fluorure de polyvinylidène (PVDF), sont piézoélectriques et ont déjà été impliqués dans des biomatériaux hybrides. En combinaison avec des glycosaminoglycanes ou GAG et à la suite d'une déformation mécanique de très courte durée (1 minute), le PVDF génère une décharge électrique temporaire et sur la surface améliorant la croissance de certaines cellules par exemple, les neurites (Schmidt et al., 1997).

Les GAGS sont des polysaccharides trouvés sur la surface cellulaire ayant le rôle de cellules de reconnaissance d'un substrat ou d'autres cellules.

Les protéoglycanes de leur part sont composées des GAGS et sont trouvées dans les tissus structuraux comme les os et les cartilages. Ces protéines assurent la viscoélasticité et le mouvement mécanique des cellules.

Un autre exemple d'utilisation des polypyrroles comme biomatériaux serait la synthèse d'un hybride de polypyrrole-héparine (Garner et al., 1999).

En fait, l'héparine a été incorporée dans le polymère de polypyrrole afin d'obtenir un composite approprié pour la fabrication de prothèses vasculaires et des « stents ». Stent est un terme utilisé pour définir une sorte de ressort déployé dans l'artère après sa dilatation pour éviter la récurrence.

Le polypyrrole était le véhicule de transport de l'héparine. Celle-ci étant le modulateur de l'activité cellulaire. En effet, l'héparine stimule la croissance des cellules endothéliales qui, à leur tour, transmettent des propriétés antithrombogéniques et anticoagulantes sur la surface. Le travail combiné du polymère et de la substance modulatrice a assuré les conditions idéales pour le développement prosthétique.

En plus de leur rôle biotechnologique, les biomatériaux en polypyrrole permettent d'expliquer des mécanismes biochimiques fondamentaux où l'interaction cellules-substrats régularise la physiologie cellulaire. En fait, ces biomatériaux s'adsorbent efficacement à des matrices extracellulaires et facilitent ainsi l'attachement de cellules mammaliennes. Ces dernières ont besoin en fait d'une surface d'ancrage pour pouvoir proliférer (Wong et al., 1994 ; Aoki et al., 1996).

Ainsi, grâce au milieu contenant du polypyrrole où est adsorbée la fibronectine, on a pu observer la propagation des cellules endothéliales de l'aorte.

On a même observé que ces dernières ont pu synthétiser de l'ADN en contraste avec le milieu d'oxyde indium-étain où leur prolifération était complètement inhibée (Wong et al., 1994)

D'un autre côté, les polypyrroles ont été utilisés comme composantes polymériques des biodétecteurs ou « biosensors ».

Ces derniers jouent le rôle d'un capteur qui utilise une matière biologique fixe pour détecter et mesurer la réponse d'un composé chimique : l'utilisation du polypyrrole comme matrice pour détecter électrochimiquement l'oxydation du glucose en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène par l'enzyme glucose oxidase, en est un exemple. Il faut mentionner ici que l'enzyme était encastrée dans la matrice polymérique (Foulds, 1986).

Partant de cette idée, certains chercheurs ont essayé de développer un nouveau milieu de culture basé sur une combinaison d'électrodes et d'un matériel conducteur facilitant ainsi la stimulation des cellules et permettant la détection de leur réponse face à des contraintes externes.

Ils utilisèrent une électrode à base d'oxyde d'indium et d'étain (indium-tin oxyde ou ITO) sur laquelle ils ont synthétisé électrochimiquement le polypyrrole. Les cellules mammaliennes utilisées étaient des cellules chromaffines bovines (Aoki et al., 1996).

Les chromaffines sont des cellules qui entreposent des catécholamines (épinéphrine, norépinéphrine, adrénaline etc..) dans des vésicules et sont situées au niveau de la médullosurrénale. Sous l'effet d'un stress, le système nerveux signale aux vésicules de ces cellules de sécréter leur contenu hormonal.

Ce signal nerveux se traduit par une sécrétion de l'acétylcholine (ACh), substance chimique située dans les neurones et qui transporte l'information à travers l'espace synaptique. L' ACh stimule la sécrétion des catécholamines en venant se fixer sur ses récepteurs spécifiques à la surface des cellules chromaffines.

Ainsi, on a appliqué un potentiel à l'électrode ITO enrobée avec le PPy excitant ainsi les cellules de chromaffines et ce qui a provoqué une sécrétion de catécholamine (CA). On utilisait une électrode de verre enrobée par du collagène comme milieu de contrôle (Aoki et al., 1996) .

L'influence de PPy sur les fonctions sécrétrices était élucidée en se basant sur la quantité de CA secrétée lors de la stimulation puisque ces substances sont oxydées électro-chimiquement et donc facilement détectable.

Après 7 jours de culture, et en comparaison avec le milieu de contrôle, aucun changement morphologique. N'a été détecté dans les cellules cultivées dans le milieu ITO-PPy. On observa aussi que la concentration de la substance de CA libérée était sensiblement pareille dans les deux milieux. Toutefois, les cellules cultivées sur le milieu ITO ont subi une réduction de la concentration de CA après seulement 4 jours. On a déduit donc que l'utilisation du PPy, comme composante d'un milieu de culture cellulaire, est utile, car il permet aux

cellules, même si c'est à court terme, de garder leurs caractères morphologiques et fonctionnels (Aoki et al., 1996).

En dernier lieu, sa facilité de préparation, sa compatibilité avec les cellules mammaliennes ainsi que la facilité de contrôle de ses propriétés de surface, ont rendu le polypyrrole potentiellement utile dans la fabrication de canaux de guidage relevant du domaine du génie tissulaire.

Cependant, quand on parle de propriétés de surface, il faut mentionner le caractère électrochimique réversible des polypyrroles (conducteur/isolateur), la densité de charge et la force de mouillage (degré d'hydrophobicité).

Ces propriétés sont importantes, car elles définissent l'interaction entre la matrice cellulaire et le biomatériau et par conséquent influencent l'adhésion, la différenciation et la prolifération des cellules. Ces propriétés sont particulièrement intéressantes dans les polypyrroles, car elles donnent une marge de flexibilité au niveau de l'adsorption de substances de la matrice cellulaire (ex : protéines) et permettent ainsi de moduler un matériau où les interactions cellules-surface sont prévues ou désirées (Wong et al, 1994; Shastri, 1995).

Dans ce cadre-ci, des études antérieures ont démontré que le polypyrrole est un matériau convenable pour la régénération tissulaire. Son utilisation est appropriée dans un milieu de culture cellulaire *in vitro* et favorise la croissance de cellules excitables électriquement. De plus, ils ont montré aussi que, si implanté dans un tissu de rat, *in vivo*, ce biomatériau ne cause aucun effet hostile (Schmidt et al., 1997).

En fait, un milieu de culture formé d'une électrode d'indium et d'étain (ITO) a été préparé. Un film de polypyrrole dopé avec du polystyrène sulfonate (PP) y a été déposé. Sur ce milieu des cellules PC-12 de rats et des cellules

extraites du nerf sciatique de poule ont été cultivées. Des tissus cultivés sur du polystyrène (TCPS) ont été utilisés comme milieu de contrôle.

En absence de stimulation électrique, les cellules de PC -12 et du nerf sciatique ont interagi avec les milieux (PP et TCPS) en s'attachant et en se propageant sur les surfaces. Cependant, en présence de stimulation électrique, les cellules, cultivées sur PP ont montré une augmentation de la longueur des neurites comparativement à celles qui n'étaient pas exposées à la stimulation (longueurs respectives sont 18.14 μm et 9.5 μm) et comparativement à celles du milieu de contrôle.

De plus, le film de polypyrrole (PP) a été laminé avec du Poly(lactide – co-glycolide) ou PLG afin de pouvoir l'implanter *in vivo* dans un tissu de rat. Il a été démontré par la suite que l'inflammation causée par le PP est beaucoup moins importante que celle causée par le PLG. Par conséquent, il a été déduit que PP est relativement inerte et même qu'il est biocompatible (Schmidt et al., 1997).

Le dopage avec des molécules comme l'acide hyaluronique (HA) est un autre exemple de l'application de ce polymère dans le domaine du génie tissulaire, car cette substance joue un rôle dans la migration et le développement des neurones en plus de son rôle dans les traitements de blessures et dans l'angiogénèse (Collier et al., 2000).

HA est une molécule à base de glycosaminoglycane ou GAG trouvée dans la matrice extracellulaire de la majorité des tissus. L'angiogénèse est le processus de vascularisation d'un tissu par développement de nouveaux vaisseaux sanguins capillaires.

En conclusion, le polypyrrole est un polymère avec plusieurs volets d'applications. Il possède de nombreux avantages attrayants tels que le faible coût et la facilité de fabrication en plus de ses propriétés chimiques et électriques étudiées antérieurement.

Toutefois, ce polymère est non biodégradable. Sa structure chimique le laisse prévoir : une chaîne composée d'une suite de cycles à cinq sommets, aromatiques, est difficilement hydrolysable, car son système conjugué crée une grande délocalisation et implique donc une grande stabilité énergétique. L'implantation *in vivo* des polypyrroles soutient cette théorie : En fait, deux semaines après son introduction dans un tissu de rat, ce polymère est resté intact face aux mécanismes enzymatiques et hydrolytiques (Schmidt et al., 1997)

Le seul moyen de l'extraire du corps après utilisation serait par le biais d'une opération chirurgicale. Ce fait est un facteur limitant pour les applications *in vivo* des polypyrroles.

Ainsi, l'introduction de nouveaux polymères conducteurs et biodégradables appropriés sera intéressante et pratique. Elle remédiera à certains désavantages des implantations et facilitera leur application. En partant de ce principe, on traitera, dans la section suivante, un ensemble de polymères biodégradables utilisés dans les domaines biomédical et génie tissulaire.

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 3

LES POLYMÈRES BIODÉGRADABLES

3. POLYMÈRES BIODÉGRADABLES

3.1 BIODÉGRADATION CHIMIQUE

Durant la dernière décennie, beaucoup de chercheurs se sont intéressés aux polymères biodégradables pour des applications diverses incluant le domaine biomédical. Les polymères biodégradables sont par définition des matériaux éliminés par mécanismes hydrolytique ou enzymatique (Göpferich, 1997).

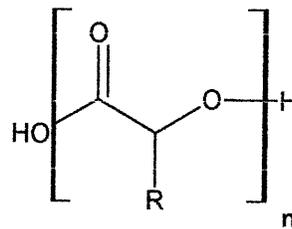
Ces deux mécanismes relèvent de la dégradation chimique des polymères, la forme la plus importante de dégradation dans notre cas. Mais, il est bon de mentionner qu'il existe aussi la photodégradation ainsi que la dégradation mécanique et thermique (voir section 1.3.3)

Le mécanisme chimique est basé sur la présence de groupements fonctionnels hydrolysables dans le polymère. Ces groupements rendent les chaînes sensibles à l'environnement aqueux et facilitent l'hydrolyse. Les groupes fonctionnels diffèrent les uns des autres en terme de vitesse d'hydrolyse. Cependant, il y a plusieurs facteurs qui entrent en jeu augmentant ou diminuant la vitesse :

1- Le type du lien chimique : ce facteur revêt une importance majeure et est facilement observable si on étudie la perte de poids moléculaire durant la dégradation en fonction du type de liaison. Un lien poly(anhydride) et un lien poly(hydroxy-ester) se dégradent respectivement en quelques heures ou quelques semaines tandis qu'un lien de poly(amide) se dégrade en une centaine d'années.

2- Le milieu de catalyse et la variation du pH : l'hydrolyse des liens esters peut changer d'une manière très importante selon qu'on travaille dans un milieu acide ou basique.

3- L'encombrement stérique : si on compare entre le poly(lactide) ou PL et le poly(glycolide) ou PG de la figure 3.1, on trouve que le dernier se dégrade plus rapidement. La lenteur de dégradation dans le deuxième type de polymère est due à la présence des groupements méthyle qui entravent l'attaque de l'eau.



Si R = H poly (glycolide)

Si R = CH₃ poly (lactide)

Figure 3.1 : Structures des PG et PL

4- L'interaction avec l'eau : une hydrolyse comme on l'a déjà mentionné, requiert une interaction entre le polymère et l'eau du milieu. Ainsi, il faut jouer sur la réactivité de la molécule en diminuant, si nécessaire les caractères lipophiles ou hydrophobes des groupements fonctionnels.

5- La cristallinité : ce facteur a un impact direct sur la dégradation. Ainsi, prenons l'exemple du (acide D,L-lactique) et du (acide L-lactique) où on remarque une différence dans la vitesse de dégradation. Ceci est dû au fait que le deuxième type de polylactique est beaucoup plus cristallin que le premier.

6- Le poids moléculaire : ce facteur affecte directement et indirectement la vitesse d'hydrolyse. Ainsi, si le poids moléculaire est élevé, les chaînes sont nécessairement plus longues et le temps requis pour la dégradation est alors plus long. D'un autre côté, une augmentation du poids implique une augmentation de la température vitreuse résultant en une diminution de la vitesse de dégradation, car un polymère vitreux a tendance à se dégrader plus lentement qu'un polymère caoutchouteux.

Enfin, il faut peut être parler un peu du mécanisme enzymatique, qui, lui aussi, fait partie de la dégradation chimique. Celui-là est plutôt applicable aux polymères naturels comme les polysaccharides ou les polypeptides.

Ainsi, les polymères tels que le collagène, la fibrine, la chitine ou l'acide hyaluronique sont considérés comme polymères biodégradables par voie enzymatique. Toutefois, il est possible que des polymères non biodégradables comme le polyéthylène soient sensibles au mécanisme enzymatique, mais à des vitesses très lentes.

3.2 APPLICATIONS

Les polymères biodégradables suscitent beaucoup d'intérêts car ils possèdent deux avantages majeurs que les matériaux non biodégradables n'ont pas.

Premièrement, ces substances sont absorbées graduellement par le corps humain et ne laissent pas de traces résiduelles dans le site d'implantation. Par conséquent, le corps ne déclenche en leur présence aucune réaction inflammatoire permanente ou chronique.

Deuxièmement, certains de ces polymères se trouvent impliqués dans la régénération tissulaire par le biais de leur interaction avec des cellules immunologiques comme les macrophages.

Ainsi, une nouvelle approche s'est forgée afin de reconstruire les tissus endommagés, vieillissants ou simplement malades. Elle consiste à utiliser les polymères biodégradables comme implants chirurgicaux supportant temporairement le développement tissulaire (Vacanti et Vacanti., 2000).

Les polyesters aliphatiques et linéaires tels que les polylactides (PL) et polyglycolides (PG), ont été les premiers polymères biodégradables utilisés commercialement (Vacanti et Vacanti., 2000; Langer, 2000b; Bonassar et Vacanti.,1998). Toutefois, on a introduit récemment de nouvelles lignées de polymères naturels et synthétiques tels que des polysaccharides et les polyorthoesters.

On peut ainsi classer les macromolécules biodégradables en huit groupes :

- 1- les polyesters linéaires aliphatiques : PL, PG, polycaprolactone etc..
- 2- les copolymères de polyesters linéaires aliphatiques et d'autres substances : poly (glycolide-co-triméthylène carbonate), poly(iminocarbonate-co-tyrosine), etc..
- 3- les poly(ortho-esters)
- 4- les poly(esters-éther): poly-p-dioxanone
- 5- les polysaccharides : chitine, chitosan et acide hyaluronique
- 6- les poly(acide aminés) : poly-L-glutamique, poly-L-lysine
- 7- Les polyanhydrides
- 8- Les polymères inorganiques ou organométalliques : polyphosphazène, poly(bis(carboxylatophénoxy)phosphazène).Cependant, les

polymères les plus étudiés en terme de propriétés chimiques, physiques, morphologiques ou biologiques appartenait tous généralement à la famille des lactides ou glycolides et leurs dérivés. Ainsi, le traitement des blessures était le premier champ d'applications réussies où on a utilisé des polymères comme par exemple Maxon (glycolide-co-triméthylène carbonate) ou Vicryl (poly (glycolide –(L)-lactide) à 90 % de PG) (Middleton et Tipton A, 1998).

Le domaine de la libération contrôlée des médicaments forme un autre champ d'applications pour ces polymères biodégradables. Toutefois, leur utilisation pour cet effet est limitée par le phénomène d'érosion dans la masse (Langer, 1995).

Si on reprend l'exemple du bottin téléphonique, l'érosion en masse ressemble à un bottin téléphone qui s'imbibe avec l'eau et devient spongieux et finit par s'effriter complètement

Idéalement, un polymère utilisé pour une libération contrôlée doit subir seulement une érosion de surface conservant ainsi l'intégrité et les propriétés du médicament qu'il véhicule. Cependant, les poly(lactide) PL et les poly (glycolide) PG ainsi que leurs copolymères subissent une érosion dans la masse en plus de l'érosion de surface. Le système devient alors spongieux et se dégrade complètement en entraînant des conséquences majeures (Heller, 1980).

En fait, si le système se détruit complètement, le médicament véhiculé à l'intérieur se trouve répandu partout et ceci conduit à une situation potentiellement dangereuse s'il est toxique (Langer, 1995).

D'autre part, des copolymères à base de PL et PG ont été utilisés dans le domaine de régénération tissulaire. Plusieurs tissus tels que le foie, les os, la peau, les intestins et d'autres sont ciblés par cette approche, mais quelques études antérieures ont traité le cartilage comme tissu idéal

En fait, les tissus cartilagineux ne requièrent aucune croissance de nouveaux vaisseaux sanguins.

In vitro, on a utilisé une matrice polymérique où on a incorporé des chondrocytes et un milieu de contrôle composé seulement de la matrice polymérique (Langer et Vacanti., 1993).

Après 27 jours, le polymère se dégradait dans les deux milieux et la présence de glycosaminoglycan sulfaté a permis la croissance de fibre cartilagineuse Langer et Vacanti ,1993, Vacanti et al., 1991).

In vivo, des chondrocytes prélevés sur des tissus de souris ont été cultivés sur un film de polymère pendant une dizaine de jour. Le système a été implanté en sous cutané. L'implant était excisé 9 mois après son injection et on pouvait voir que les chondrocytes ont été remplacées par du cartilage tandis que le polymère était complètement dégradé (Langer 1995 et Vacanti et al., 1991).

Les cartilages implantés ne montraient pas de différences morphologiques comparativement aux cartilages biologiques. Par conséquent, les polymères utilisés ont été efficaces et sont passés sous études cliniques pour être appliqués à l'homme.

Toutefois, même si ces polymères semblent être idéaux comme support pour l'attachement et la croissance de plusieurs types de cellules, ils ne fournissent pas de signaux et donc n'interagissent pas avec les cellules.

D'autre part, de nouveaux types de polymères biodégradables sont étudiés pour des applications médicales : les polyorthoesters et les polyanhydrides (Langer, 1995).

Les polyorthoesters de leur côté, ont besoin d'additifs pour être érodés et leurs produits de dégradation sont compliqués et causent des réactions allergiques (Heller, 1980). Par conséquent, cette famille de polymères n'est pas encore utilisée pour des implantations humaines.

Les polyanhydrides tels que le poly [bis (p-carboxyphénoxy) méthane] ou PCPM, poly[bis(p-carboxyphénoxy)propane] ou PCPP ont des liens hydrolytiquement moins stables que les autres familles de polymères biodégradables et sont utilisés généralement dans le domaine de la libération contrôlée des médicaments. Toutefois, ils pourront être plus tard des candidats intéressants pour les applications biomédicales telles que les implantations orthopédiques et les prothèses de ligaments ou de tendons (Langer., 1995).

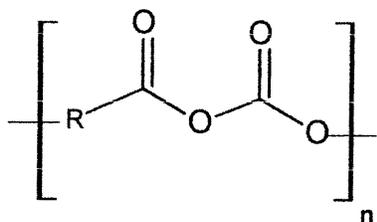


Figure 3.2 :- Polyanhydrides -

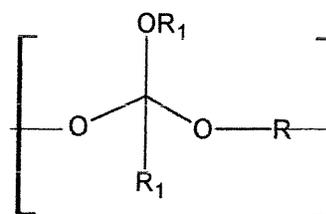


Figure3.3 : - Polyorthoesters –

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 4

La régénération tissulaire

4. LA RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

4.1 LA RÉGÉNÉRATION TISSULAIRE

Dans les chapitres précédents, on a discuté des propriétés conductrices et biodégradables d'un nombre de polymères qui les rendent éligibles à diverses applications, plus spécifiquement dans notre cas, les domaines biomédical et de génie tissulaire.

Ainsi, les polymères conducteurs forment des biomatériaux intéressants pour la croissance et la prolifération des cellules et facilitent la régénération de certains types de tissus grâce à leurs propriétés électriques. Toutefois, ces polymères ne sont pas biodégradables généralement et doivent être extraits chirurgicalement.

De même, les polymères biodégradables ont trouvé beaucoup d'applications dans le domaine pharmaceutique surtout au niveau de certains types d'implantations. Cependant, leur application dans le domaine biomédical ou génie tissulaire reste encore un peu limitée.

Toutefois, avant de montrer la nouvelle approche proposée combinant ces deux propriétés, on a pensé donner une revue brève sur le domaine de la régénération tissulaire a paru nécessaire.

En fait, la régénération tissulaire ou génie tissulaire est une discipline qui explore la relation structure-fonction au niveau des tissus normaux ou endommagés afin de restaurer, de maintenir ou d'améliorer la fonction des tissus vivants. Elle combine de multiples volets de la science : sciences

biologiques, chimie organique et inorganique, chimie des polymères, biochimie, génie biomédical et tant d'autres.

Ce domaine d'application revêt présentement beaucoup d'importance car il touche à des problèmes actuels et très concrets :

En fait, l'endommagement des tissus est causé par de nombreux facteurs tels que les blessures ou simplement la vieillesse. Toutefois, la restauration et le maintien de ces tissus et de leurs fonctions coûtent annuellement et aux services de santé aux Etats-Unis seulement environ 44000 \$.

De plus, il existe un très grand écart entre le nombre d'organes disponibles et le nombre de patients attendant une transplantation. Ainsi, aux Etats-Unis par exemple, 200 000 patients souffrent de problèmes de foie chaque année. 30 000 d'entre eux meurent et seulement 3000 ont droit à une transplantation (Baldwin et Saltzman., 1996).

Ces facteurs et d'autres énumérés ultérieurement font que la recherche de nouvelles technologies et nouvelles approches devient indispensable. Cependant, avant de traiter ces nouvelles pistes, le cheminement de cette discipline sera exposé brièvement et on s'intéressera surtout au domaine de la régénération du système nerveux périphérique.

4.1.1 Approche chirurgicale

La réparation chirurgicale des nerfs périphériques endommagés semble être une ancienne technique, mais les premières études rapportées datent des années 50. En effet, les premières approches consistaient à rattacher bout à bout directement les faisceaux coupés.

Cette méthode a été raffinée plus tard, avec l'avènement de la chirurgie microscopique et la fabrication de matériaux plus appropriés et on a assisté à une nette amélioration dans la restauration des fonctions sensorielles et motrices (Valentini, 1995).

La microchirurgie consiste à apposer et réaligner les bouts de nerfs endommagés par le biais de matériel de suture très fin placé sur le tissu connectif de l'épinèvre. Il arrive parfois qu'il y a une rétraction de nerfs ou une perte de tissu et la méthode mentionnée ci haut n'est plus applicable.

Par conséquent, on a recours à la greffe autologue (donneur et accepteur sont une même personne) où un nerf, comme le nerf sural (nerf se trouvant au niveau du mollet), est interposé entre les bouts des nerfs endommagés. Cependant, cette technique présente des désavantages tels que la perte de fonction du donneur au niveau du site du nerf rétracté ou bien la disparité en dimension entre le nerf endommagé et le nerf greffé (Shmidt et al., 1997).

Ainsi, on a pensé à une alternative qui minimiserait ces facteurs limitants : les canaux de guidage tubulaire.

4.1.2 Canaux de guidage

Le processus de réparation par le biais des canaux de guidage consiste en l'introduction du bout proximal du nerf endommagé dans l'espace interne du canal et par sa fixation avec des sutures. Les canaux de forme tubulaire sont avantageux :

- 1- ils créent un chemin direct et continu entre les bouts de nerfs endommagés

- 2- Ils préviennent la prolifération des fibres extracellulaires comme le tissu conjonctif.
- 3- Ils assurent une orientation pour les neurites et les cellules .
- 4- Ils permettent de conserver les facteurs de croissance libérés par les nerfs endommagés.
- 5- Ces canaux sont pratiques car on peut faire varier leurs propriétés selon le besoin.
- 6- Ils peuvent véhiculer divers médicaments .

On a utilisé cette technique dans la réparation de nerfs de plusieurs espèces telles que les souris, les rats, les lapins. Les propriétés morphologiques (axones myélinisés ou non, présence ou pas de vaisseaux sanguins etc.) et fonctionnelles ont été évaluées afin de quantifier l'efficacité de cette technique.

L'idée de fabrication de canaux de guidage est née au milieu du siècle dernier où les nombreuses guerres ont incité les chirurgiens à trouver des moyens rapides et efficaces pour la restauration des nerfs (Valentini, 1995). Une variété de matériaux biologiques (membrane de collagène, artères, veines) et synthétiques (tubes de gélatine, de caoutchouc ou de magnésium) en forme cylindrique a été premièrement utilisée. Toutefois, leur application était limitée car ils semblaient peu efficaces ou peu biocompatibles (Bonassar et Vacanti, 1998).

Par la suite, des matériaux polymériques plus stables ont été exploités mécaniquement et chimiquement tels que de l'acétate de cellulose et le Silastic (élastomère de silicone). L'acétate de cellulose semblait être très adéquat mais une fois que les essais cliniques ont commencé, ce polymère a induit une calcification dans le corps et s'est fragmenté plusieurs mois après son implantation (Valentini.F., 1995) .

Le Silastic de son côté favorise la régénération s'il est introduit en couche mince et il a été efficace sur une distance spatiale de 10 mm ou moins. Mais même avec ceci, les propriétés fonctionnelles et morphologiques résultantes ont été très différentes. De plus, un canal de guidage formé d'une couche épaisse de Silastic causait une nécrose ou une tumeur nerveuse (Valentini, 1995).

Par conséquent, on a commencé à chercher de nouveaux biomatériaux comme les copolymères acryliques ou des biomatériaux biodégradables comme les polyglycolides, polylactides (Vacanti et Vacanti, 2000) ou leurs copolymères (Langer, 2000a). L'avantage de ces derniers est leur disparition une fois que la régénération est complète. Toutefois, leur succès était limité par le gonflement et la difficulté de contrôler la vitesse de dégradation (Langer, 1995).

De plus, tous ces polymères ont causé des changements morphologiques et fonctionnels au niveau du nerf régénéré comparativement aux conditions biologiques normales.

Par conséquent, les chercheurs sont incités à exploiter d'autres pistes dans le but de trouver un matériau efficace dans la régénération nerveuse. Ce dernier doit être conducteur dans le but de maintenir les fonctions cellulaires.

En fait, en envoyant un choc électrique dans un polymère conducteur, on induit un champ électrique dans les fibres nerveuses. Ces dernières s'allongent et font passer le courant électrique dans d'autres fibres permettant la régénération des cellules nerveuses et le maintien de leurs rôles (Schmidt et al, 1997)

Il faut que ce matériau soit aussi biodégradable afin d'être éliminé naturellement et finalement biocompatible afin d'éviter des problèmes de rejection ou de toxicité.

Ainsi, dans la section suivante, un polymère organométallique synthétique qui est un bon candidat pour remplir ces fonctions sera présenté.

Son squelette contient un complexe métallique qui assurera la conductivité par le biais du transfert électronique entre le métal (le manganèse) et les groupes aromatiques de part et d'autre du ligand.

De plus, le groupement adipoyl est lié au squelette métallique par un lien ester qui facilite la biodégradation et par conséquent l'élimination du polymère

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 5

Copolymère de salicylidène de Manganèse-co-adipoyl

5 - COPOLYMÈRE DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE -co-ADIPOYLE

5.1 UNE NOUVELLE APPROCHE

En fait, il serait extrêmement attrayant et pratique de synthétiser un polymère qui combine les propriétés énumérées dans la section antérieure telles que la biodégradabilité et la conductivité. En fait, un tel polymère serait un candidat idéal pour des applications biomédicales et plus spécifiquement, des applications en génie tissulaire comme la régénération du système nerveux périphérique.

En partant de ce point, l'idée a été émise de synthétiser un copolymère basé sur un monomère organométallique et un ester.

Le monomère organométallique contribue au caractère conducteur et l'ester assure la biodégradation du polymère final. Ce polymère a été polysalicylidène de manganèse-co-adipoyl (PSMA) et sa structure est la suivante(Figure 5.1):

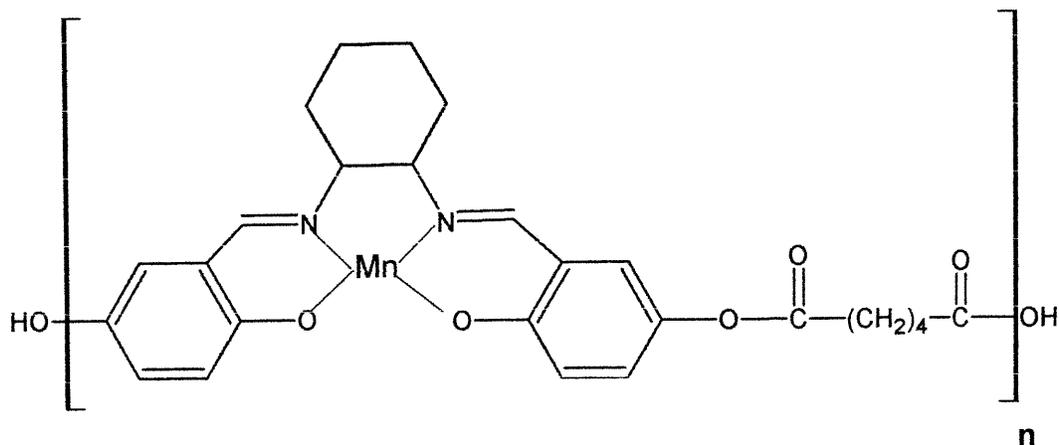


Figure 5.1 : - Poly(salicylidène de manganèse-co-adipoyl) -

5.2 PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DU PSMA

Le polysalicylidène de manganèse-co-adipoyl est un copolymère alterné formé par polycondensation en présence de triéthylamine comme catalyseur. Il est composé d'un ester d'adipoyl et d'un composé organométallique appelé le salicylidène de manganèse.

Un composé organométallique est par définition une molécule qui contient des liens métal-carbone. La science de cette famille de composés est relativement nouvelle. Elle chevauche entre la chimie organique et inorganique et touche inévitablement à la chimie des polymères. Mais à cause de leur coût élevé, la plupart de ces substances restent des curiosités expérimentales. Ils suscitent tout de même l'intérêt de beaucoup de chercheurs dans les domaines

pharmaceutique, médicale, chimique et d'autres grâce à leur propriété électrique et thermique.

Le ferrocène est probablement le composé organométallique le plus familier et il fut parmi les premiers à être étudié.

Les composés de coordination, tels que le salicylidène de manganèse, font partie du domaine organométallique. Leurs propriétés électriques et thermiques les rendent très attrayants pour de nombreuses applications (Stevens, 1990e). Il existe deux méthodes pour la polymérisation des composés de coordination (Stevens, 1995):

1- Cette méthode implique un lien entre le ligand polydentate et un métal utilisant des sels de métaux ou des métaux libres. Les polymères de phtalocyanine (Figure 5.2) en sont un exemple de cette catégorie :

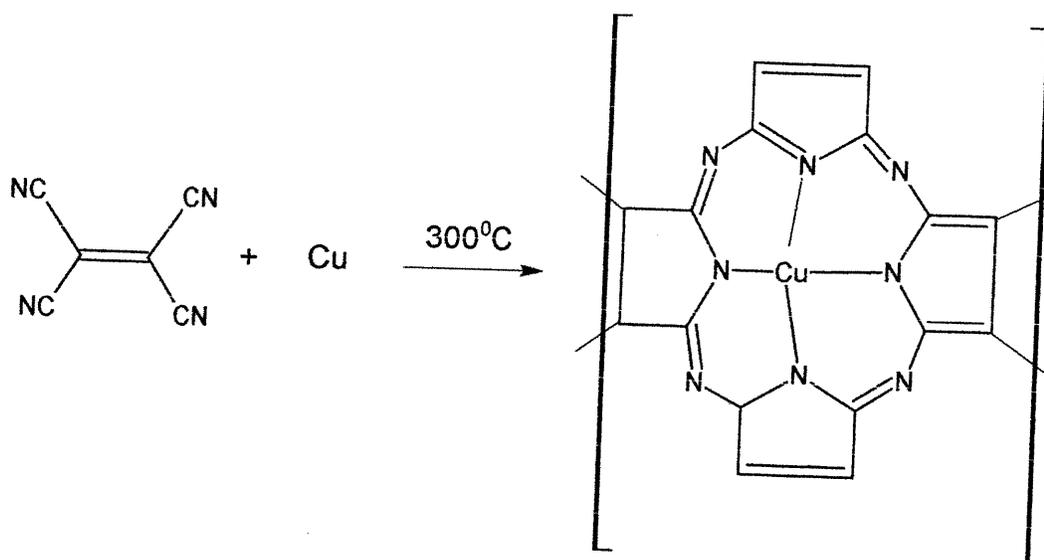


Figure 5.2 : - Poly(phtalocyanine) de cuivre-

Les polyphthalocyanines sont des polymères conducteurs ou semi-conducteurs et ils sont caractérisés par une grande stabilité thermique allant jusqu'à 800 °C.

2- Une deuxième méthode implique la formation du polymère de coordination en polymérisant le chélate de métal via des autres groupements fonctionnels sur la molécule. Un dérivé de salicylidène en présence du phosgène, donnant un polycarbonate, en est exemple de ce type de polymérisation (Figure 5.3).

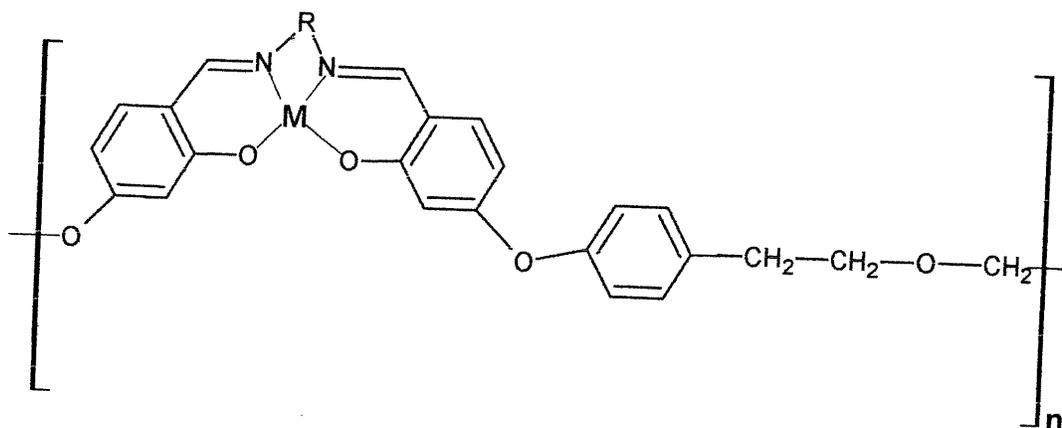


Figure 5.3 : Copolyéther de salicylidène

Les copolymères de cette sorte sont très stables thermiquement mais en général ont des masses moléculaires faibles.

Dans ce contexte, on pense que le polysalicylidène de manganèse-co-adipoyl ou PSMA possède les propriétés électriques et thermiques caractéristiques de sa catégorie ainsi que le caractère biodégradable grâce au lien ester. Toutefois, même si la structure d'un des produits de dégradation est complexe, soit le salicylidène de manganèse, on s'attend à ce qu'elle soit utile pour le corps humain car elle a une structure chimique proche de certaines molécules biologiques (porphyrines) et affiche une activité enzymatique analogue à celle d'une enzyme biologique (superoxyde dismutase) mais ces propriétés seront discutées dans la section suivante.

5.3 APPLICATIONS

La molécule de salicylidène ou ses analogues ont trouvé des applications dans les domaines chimique, biochimique et même technologique. Ainsi, elle est utilisée comme un catalyseur énantiosélectif extrêmement réactif pour l'époxydation des oléfines. Ces dernières sont des hydrocarbures comprenant un double lien ou plus.

5.3.1. Applications chimiques

L'époxydation est la formation d'un cycle d'éther à trois membres et elle est très recherchée car elle a des conséquences biochimiques très avantageuses : en fait le corps humain convertit les composés aromatiques et conjugués (telles que les oléfines) en phénols afin de détoxifier le corps et de pouvoir les excréter. Le foie est l'organe principal ayant ce rôle et utilise des enzymes appelées cytochromes pour cette fin.

La fonction de ces derniers est de convertir l'oxygène de l'air en une substance extrêmement réactive qui attaque les systèmes normalement

résistants et les transformer en époxydes. Ces derniers sont des substances très réactives qui sont converties à leur tour par une autre série d'enzymes en diols ou phénols (Ege, 1989).

D'autre part, on doit s'attarder un peu aussi sur le caractère énantiosélectif de la réaction de catalyse. Ainsi, chimiquement les énantiomères font partie des isomères de configurations. Ce sont deux molécules qui diffèrent l'une de l'autre seulement par l'arrangement de leurs atomes dans l'espace mais qui ne peuvent pas être converties l'une en l'autre par une simple de rotation autour d'une liaison (Ege, 1989).

En fait, deux énantiomères sont deux isomères qui sont l'image l'un de l'autre dans le miroir mais qui ne sont pas superposables. Ils possèdent tous les deux les mêmes propriétés physico-chimiques excepté l'activité optique où l'un tourne dans le sens opposé de l'autre.

Les énantiomères sont généralement chiraux ou asymétriques. La chiralité est une propriété spécialement importante dans les systèmes biologiques comme le corps humain. Elle existe au niveau le plus fondamental dans la structure des enzymes où les réactions se font avec une orientation spécifique de la molécule dans l'espace.

Ainsi, un énantiomère de l'enzyme se comporterait comme une hormone active tandis que l'autre serait complètement inactif. De plus, les propriétés physico-chimiques des énantiomères peuvent changer dans un milieu chiral (Ege, 1989).

Dans ce cadre, il est bon de rappeler rapidement la classification des configurations moléculaires. Celle-ci joue un rôle primordial dans la synthèse des produits intermédiaires.

Configurations R et S

Commençons par dire que ces termes sont utilisés pour décrire la configuration de molécules organiques ayant un ou plusieurs centres asymétriques.

Stéréocentre ou carbone asymétrique sont deux synonymes qui définissent un carbone portant quatre groupements différents.

Ces derniers peuvent s'arranger dans l'espace de seulement deux manières : un arrangement droitier et un arrangement gaucher correspondant à deux énantiomères.

L'arrangement droitier est symbolisé par la lettre R, dérivée du terme latin *rectus* qui signifie droitier. S par contre est dérivée du terme *sinister* qui signifie gauche et symbolise donc l'arrangement gaucher.

Afin d'assigner un arrangement ou l'autre à une molécule, il faut suivre quelques règles :

- À Chacun des atomes attachés au stéréocentre est assigné un numéro de priorité selon son numéro atomique, par exemple $\text{Cl} > \text{O} > \text{N} > \text{C} > \text{H}$.

- Si deux atomes attachés au stéréocentre sont identiques, on passe à l'atome voisin dans le même groupe de substitution et on le compare avec l'atome voisin dans l'autre groupe de substitution. Ainsi, la priorité est donnée à celui qui est le numéro atomique le plus élevé. Par exemple, le stéréocentre $^*\text{C}$ de la molécule suivante (Figure 5.4), a deux atomes adjacents identiques.

Toutefois, $^{***}\text{C}$ a un atome Cl avoisinant que $^{**}\text{C}$ n'a pas. Ainsi, la priorité va pour $^{***}\text{C}$.

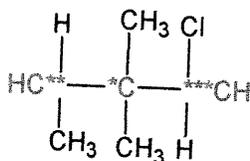


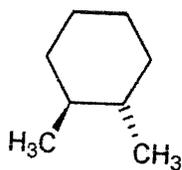
Figure 5.4: Molécule chirale

- Un double ou triple lien est compté pour deux ou trois liens respectivement.
- Après que les priorités aient été assignées, la molécule est observée de manière à ce que le groupement de plus faible priorité soit en arrière plan. Par la suite, on regarde les trois groupements restants en allant de la plus haute priorité jusqu'à la plus petite. Si ces groupements sont arrangés dans le sens des aiguilles d'une montre, on leur assigne le terme R sinon on leur assigne le terme S.

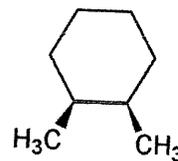
D'autre part, une molécule peut avoir deux stéréocentres ce qui implique quatre stéréoisomères. Un de ceux-là est un énantiomère par rapport à un des trois autres et un diastéréoisomère par rapport aux deux qui restent.

- **Configurations Cis et Trans**

Une molécule peut être rigide et peut limiter la liberté de rotation des atomes. Par conséquent, la rotation se fait seulement autour du lien carbone-carbone. Si les groupements de substitutions sont de part et d'autre du plan, on parle de forme Trans (Figure 5.5.a). S'ils sont dans le même plan, on parle de forme Cis (Figure 5.5.b)



a -Trans



b- Cis

Figure 5.5 : 1,2-diméthylcyclohexane a-Trans ; b- Cis

Configurations L et D

Le chimiste Rosanoff (Ege, 1995) assigna au début du siècle le terme D à toutes les molécules qui ont une configuration semblable à celle du (+)-glycéraldéhyde (figure 5.6.a). Par contre, L était assigné aux molécules arrangées contrairement au (+)-glycéraldéhyde, par exemple le cas de l'acide tartrique. (Figure 5.6.c).

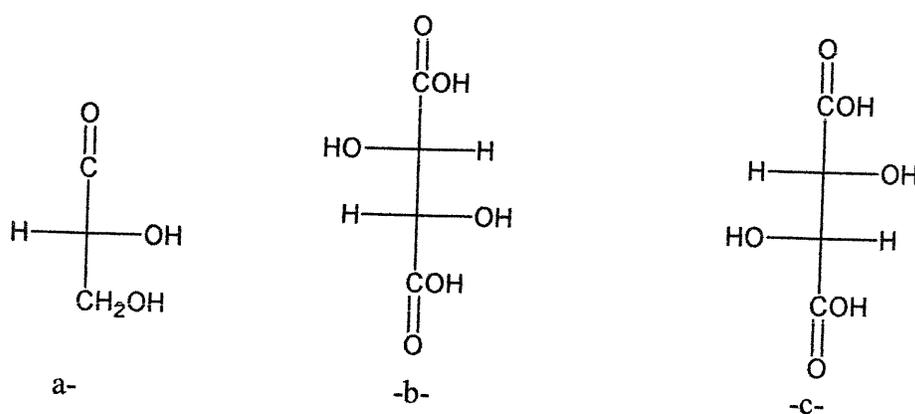


Figure 5.6 : a)- D-(+)-Glycéraldéhyde b)-D(-)-Acide Tartrique
c)- L-(+)-Acide Tartrique

- **Activité optique**

Les molécules organiques achirales sont généralement optiquement actives. Ainsi, suite à leur interaction avec une lumière polarisante, elles changent l'orientation du plan de polarisation .

Si la rotation du plan de polarisation se fait dans le sens des aiguilles d'une montre, on parle d'un composé dextrogyre et on lui affecte un signe positif (+).

Par contre, si elle se fait dans le sens contraire, on dit que le composé est lévogyre et on lui affecte un signe négatif (-).

5.3.2 Applications biochimiques

Le salicylidène peut jouer le rôle d'un catalyseur biochimique car il a une structure très proche de celle des porphyrines.

Ces dernières sont des groupements prosthétiques de protéines qui existent dans les systèmes animaux ou végétaux. Elles sont chélatées avec des métaux tels que le calcium, fer, magnésium, zinc, cuivre et nickel. Elles entrent dans la composition des chlorophylles, de l'hémoglobine et des cytochromes dont on a parlé antérieurement (Srinivasan et al., 1996).

Des recherches ont prouvé que le salicylidène de manganèse a une activité enzymatique analogue à celle de la superoxyde dismutase ou SOD. Cette enzyme est une substance antioxydante qui se trouve dans le corps et dont le rôle physiologique n'est pas élucidé encore entièrement. On sait toutefois qu'elle joue un rôle vital dans la défense du corps contre les lésions causées par les radicaux libres générés à partir de l'oxygène.

Cette famille d'enzymes catalyse la conversion des radicaux libres d'oxygène O_2^{\bullet} en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 qui à son tour est réduit en H_2O par une catalase. La SOD possède plusieurs effets bénéfiques tels que la protection contre des facteurs associés à une augmentation de production de radicaux libres d'oxygène.

Elle offre ainsi une protection contre les maladies telles que l'anoxie qui est une déficience en oxygène dans les tissus ou organes (Musleh et al., 1994).

En fait, l'anoxie produit un effet destructif sur la transmission synaptique à cause de la production des radicaux O_2^\bullet dans l'hippocampe suite à l'étape de ré-oxygénation. Toutefois, la SOD empêche cet effet en catalysant le radical en peroxyde qui par la suite sera réduit en eau.

Les enzymes de la famille de la SOD apparaissent sous plusieurs formes dans le règne végétale et animal. Les formes contenant les métaux cuivre et zinc se trouvent dans l'espace extracellulaire des mammifères ainsi que dans le cytoplasme d'autres espèces eucaryotes et procaryotes (Riley, 1999).

Les formes contenant le manganèse se trouvent dans les mitochondries des mammifères et dans les mitochondries de certaines bactéries comme E.Coli (Riley, 1999).

Les espèces procaryotes anaérobiques possèdent l'enzyme SOD avec le fer comme métal central (Riley, 1999).

D'autre part, les molécules organométalliques à base de cuivre et fer possèdent une activité semblable à celle du SOD : Fe(II)-tétrakis-N,N,N',N' (2-pyridylméthyl)éthylènediamine(Fe-TPEN) et Fe(III)-tris[N-(2-pyridylméthyl)-2-aminoéthyl]amine (Fe-TPAA) bloquent l'activité toxique du paraquat sur la croissance des cellules Escherichia coli sans induire la production de l'enzyme naturelle; prouvant ainsi qu'ils représentent des substances mimétiques de la SOD (Tamura et al., 2000).

Le paraquat est un herbicide dont le nom chimique est 1, 1-diméthyl-4, 4-dipyridinium.

De même, d'autres études ont conclu que le complexe de manganèse de desferrioxamine aussi connu sous le nom Desferal-Mn exhibe une activité mimétique de la SOD. On a montré expérimentalement que par le biais du cycle réversible d'oxydoréduction, elle protège les lapins de la cataracte induite par un herbicide tel que le diquat (Bhuyan et al. 1991).

Le diquat est connu sous le nom chimique de (Dipyrido1,2-a:2',1'-c) - 6,7-dihydropyrazinediium.

De plus, le Desferal-Mn offre une protection contre les pathologies cérébrales (tels que la maladie d'Alzheimer ou Huntington chorea).

Récemment, on a ciblé plusieurs dérivés du complexe de salicyldène de manganèse (Mn-salen) comme composés mimétiques de la SOD car ils sont très stables et comprennent des sites disponibles pour les liaisons hydrogène .

En fait, le Mn-salen possède même une analogie structurelle avec la SOD : son manganèse forme des liens de coordination avec deux atomes d'azote et deux autres avec des atomes d'oxygène comparativement à Mn dans la SOD qui est coordonné avec 3 cycles imidazole (Baudry et al., 1993).

De plus le Mn-salen et ses dérivés sont lipophiles à cause de la présence de nombreux cycles aromatiques dans la structure. Ceci les rend encore plus attrayants car il est connu que les cycles aromatiques proches du métal de la SOD favorisent son activité (Baudry et al., 1993).

Enfin, le Mn-salen aussi bien que les autres complexes mentionnés antérieurement révèlent un caractère antioxydant. Toutefois, le Mn-salen devance les autres en conservant longtemps sa fonction enzymatique : en fait il la maintient plusieurs semaines comparativement au Desferal-Mn qui la garde plusieurs heures seulement. Ceci suggère que le Mn-salen est actif biologiquement et approprié pour activités thérapeutiques (Baudry et al, 1993).

5.3.3 Autres applications

Finalement, des polymères de salicylidènes de cuivre et de nickel sont examinés pour des applications dans le domaine de la technologie photonique grâce à leur propriété de non linéarité optique et on pense que le polysalicylidène de manganèse-co-adipoyl exhibe cette caractéristique aussi (Vitalini et al., 1996).

Ainsi, une telle molécule serait une bonne candidate pour des applications dans les domaines biomédical et de génie tissulaire.

Ceci nous conduit à envisager de nouveaux dérivés : soit en changeant le site de polymérisation, soit en changeant la nature du comonomère attaché à l'unité organométallique ou encore en la greffant sur d'autres types de polymères déjà connus.

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 6
MÉTHODOLOGIE ET MATÉRIELS

6-MÉTHODOLOGIE ET MATÉRIELS

Cette partie comporte en détail les quatre étapes de synthèse du polysalicylidène de manganèse-co-adipoyl, PMSA. Dans chacune des étapes, on commencera par énumérer les réactifs et solvants utilisés. Ensuite, on détaillera la méthodologie suivie et, finalement, on énumérera les méthodes de caractérisation.

6.1- SYNTHÈSE DU (R,R)-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE-MONOTARTRATE OU DCMA

Dans cette réaction, on a utilisé deux réactifs, l'acide tartrique (1) et le 1,2-cis,trans-diaminocyclohexane (2). Les deux solvants utilisés sont l'eau et l'acide acétique glacial.

L'acide L-(+)-tartrique (1), est une poudre blanche dont la formule simple est $C_4H_6O_6$. Son poids moléculaire est $150.09 \text{ g.mol}^{-1}$ et son point de fusion est de 205°C . Tout au long de la synthèse, on a utilisé un lot de 500 g provenant des laboratoires Denis Giroux. Le diaminocyclohexane provient de la compagnie Aldrich. Il est composé à 90% d'un mélange de cis et trans. C'est un liquide jaunâtre de poids moléculaire (PM) $114.19 \text{ g.mol}^{-1}$. Sa formule est $C_6H_{10}(NH_2)_2$, son point d'ébullition est 92°C et sa densité est de 0.931 g.mL^{-1} .

L'eau est une eau purifiée avec densité de 1 g.mL^{-1} , T_{eb} . 100°C . L'acide acétique dont la formule brute est $C_2H_4O_2$ a une masse moléculaire de 60.05 g.mol^{-1} . Son point d'ébullition est 118°C et sa densité de 1.053 g.mL^{-1} .

On utilise un ballon tricol de 250 mL équipé d'une ampoule à addition, un condensateur à reflux et un thermomètre (Figure 6.1). À température ambiante, on met 40 mL d'eau avec 15 g (0.099 moles) de 1 dans le ballon sous

agitation magnétique vigoureuse. Une fois que la dissolution est complète, on ajoute 24 mL (0.194 moles) de **2** on chauffe lentement jusqu'à 70°C. Par la suite, on ajoute lentement au mélange 10 ml (0.175 moles) de l'acide acétique glacial en chauffant jusqu'à 90°C.

On remarque la formation d'un précipité blanchâtre au fond du ballon au fur et à mesure qu'on ajoute l'acide acétique. Le chauffage est ensuite arrêté et on laisse le mélange refroidir pendant 2 heures à la température ambiante. De même, le mélange est refroidi encore deux autres heures à une température de $\leq 5^\circ\text{C}$.

Le précipité est ensuite récupéré par filtration sous vide. Il est lavé avec 10 mL d'eau et cinq fois un volume de 10 mL de méthanol. Sa formule brute est CH_3OH et sa masse moléculaire est de $32.04 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Sa densité est de $0.791 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$ et son point d'ébullition est de 65°C .

Finalement, le solide blanchâtre obtenu est séché sous vide dans un dessiccateur où la matière absorbante est le pentaoxyde de phosphore (P_2O_5).

Le sel d'amine obtenu (**3**) est caractérisé par résonance magnétique nucléaire (RMN). Les spectres des carbones et des protons ont été faits sur un appareil Bruker ARX-400 MHz. Le produit est solubilisé dans le diméthylsulfoxyde ou D_2O . Il est aussi caractérisé par spectroscopie infrarouge et analyse élémentaire.

L'étude infrarouge est faite en pastille de KBr à 1% en utilisant un appareil IR-FTIR Hewlett Packard.

Le point de fusion est mesuré dans un appareil BUCHI dans des capillaires KIMAX (Kimble product) avec des dimensions de 0.8-1,10 x 90 mm.

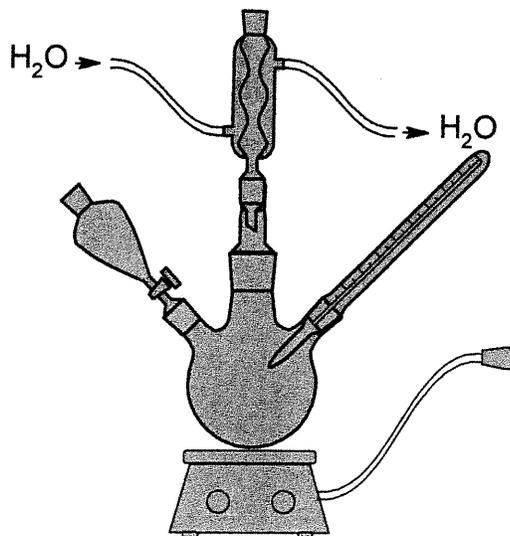


Figure 6.1: Appareil de réaction

6.2 – SYNTHÈSE DU (R,R)-N,N'-dis(2,5-DIHYDROXY-SALICYLIDÈNE)-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE (DSDC)

Les produits utilisés dans cette étape sont les suivants :

Le réactif, 2,5-dihydroxy-benzaldéhyde (**4**) provient de la compagnie Aldrich. et possède une pureté de 98%. Ce produit est une poudre verte dont la formule simple est $C_7H_6O_3$ et dont le poids moléculaire est de $138.12 \text{ g.mol}^{-1}$. Ce solide a un point de fusion (m.p.) qui se situe entre 100°C et 103°C .

Le réactif suivant est le carbonate de potassium (**5**) et provient de la compagnie Sigma. Sa formule simple est K_2CO_3 et son poids moléculaire est 138.2 g.mol^{-1} . Il se présente sous la forme d'une poudre blanche .

Finalement, le dernier réactif est le sel d'amine (produit 3) synthétisé dans la section 5.2 dont la formule simple est $C_{10}H_{20}N_2O_6$ et dont le poids moléculaire est de $264.27 \text{ g.mol}^{-1}$

On a utilisé deux solvants dans cette réaction : l'eau et l'éthanol.

L'éthanol dont la formule brute est C_2H_6O a une pureté de 98 % . Son point d'ébullition est à 78.5°C et sa densité est de 0.789g.ml^{-1} .

Dans un ballon tricol de 250 mL équipé avec un thermomètre, un condensateur à reflux et une ampoule de coulée, on place 10.005g (0.0724 mole) de K_2CO_3 , 9.567g (0.0362 mole) du sel d'amine et 48.15 mL d'eau. On commence par les mélanger jusqu'à dissolution complète et ceci se fait à température ambiante et sous agitation magnétique continue.

Une fois que le mélange est homogène, on ajoute 192.6 mL d'éthanol et on commence à chauffer à reflux jusqu'à atteindre 80°C .

À l'aide de l'ampoule d'addition, on ajoute goutte à goutte dans le milieu réactionnel 10g (0.0724 mole) de benzaldéhyde dissous dans 80.3 mL d'éthanol . On suit la réaction par chromatographie sur couche mince (ccm) : L'éluant est un mélange de 50% d'hexane et 50% d'acétate d'éthyle. La solution révélatrice est une solution de ninhydrine 2%.

Ainsi, on commence par prendre le R_f du benzaldéhyde avant la réaction et on l'utilise comme point de référence afin de contrôler le progrès de la réaction. Le R_f du benzaldéhyde est de 0.70 (valeur moyenne). Mentionnons que le R_f est le rapport entre la distance parcourue par l'analyte et la distance parcourue par l'éluant.

La solution est chauffée sous reflux pendant quelques heures et elle est suivie par ccm ($R_{f\text{produit}} = 0.50$). On remarque la formation d'une pâte jaune. Le reflux est arrêté lorsque tout le produit initial a réagi ou en d'autres termes lorsque le benzaldéhyde n'a plus de trace apparente sur ccm.

On procède par la suite à une isolation du produit final : on ajoute 50 mL d'eau et on évapore le mélange à l'aide d'un évaporateur rotatif modèle Rotavap BUCHI RE121. Ensuite, on écrase la pâte dans le fond du ballon avec 7 fois 100 mL d'acétate d'éthyle afin de récupérer le produit organique formé, le N,N'-bis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane (6). La solution est ensuite évaporée avec l'évaporateur rotatif et le produit est séché sous vide.

Une fois le produit séché, on fait une ccm pour s'assurer qu'on l'a bien isolé. De même, on fait une ccm des résidus dans le ballon principal afin de bien s'assurer que tout le produit organique (6) a été extrait.

La caractérisation de ce produit comprend une étude de résonance magnétique nucléaire du ^{13}C et du ^1H sur un appareil Bruker ARX - 400MHz. Le solvant utilisé est le DMSO^d dont le poids moléculaire est 79.13 g.mol⁻¹ et le point de fusion est 182°C. (le DMSO est deutérié)

On a fait aussi une étude de spectroscopie infrarouge à l'aide d'un spectromètre IR-FTIR Hewlett Packard.

Finalement, on a fait une analyse élémentaire et on a pris le point de fusion. Le point de fusion est mesuré dans un appareil BUCHI dans des capillaires KIMAX (Kimble product) avec des dimensions de 0.8-1,10 x 90mm.

6.3 – SYNTHÈSE DU (R,R)-N,N'-bis(2,5-DIHYDROXY-SALICYLIDÈNE)-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE DE MANGANÈSE (DSDCM)

La complexation avec le manganèse se fait à cette étape en utilisant comme réactif l'acétate de manganèse tétrahydraté (7).

Ce dernier provient de la compagnie Aldrich ayant le numéro de catalogue suivant , 22,100-3 et il a une pureté de 99%. Sa formule brute est $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ et son poids moléculaire est $245.09 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ce produit est une poudre blanche dont le point de fusion est supérieur à 300°C et dont la densité est de $1.588 \text{ g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

On utilisera le produit (6) synthétisé antérieurement dont la formule brute est $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ et dont le poids molaire est de $354.40 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Les solvants utilisés sont l'eau, l'éthanol et l'acétone.

Dans un ballon tricol équipé avec un condensateur à reflux, un thermomètre et une ampoule d'addition (voir figure 6.1) et sous atmosphère inerte (N_2), on place 22.8 g ($0.093 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) de (7) et 204.5 mL d'éthanol. On chauffe le mélange à reflux jusqu'à 80°C .

On ajoute par la suite lentement et à l'aide de l'ampoule d'addition le produit (6) solubilisé dans 85 mL d'éthanol et on commence à suivre le déroulement par chromatographie sur couche mince (ccm). L'éluant est 50% acétate d'éthyle dans l'hexane et la solution révélatrice est la ninhydrine 2% dans l'éthanol.

Le ligand de manganèse est un solide vert qui se forme au fur et à mesure que la réaction avance. Celle-ci est arrêtée quand tout le produit (6) a réagi, en d'autres termes, lorsqu'on ne voit plus de trace du produit (6) sur ccm mais plutôt une tâche verte sur la ligne de base ($R_f = 0$) caractérisant le $\text{N,N}'$ -bis(2,5-dihydroxy-salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane de manganèse (8).

Ensuite, on procède à une évaporation du mélange de solvants par le biais de l'évaporateur BUCHİ RE121. Dans le milieu réactionnel, on lave le composé de manganèse 2 fois avec 100 ml d'eau. On extrait du solide restant le ligand de manganèse avec 5 fois 100 ml d'acétone .

Ce mélange est encore évaporé , puis séché sous vide dans un dessiccateur en utilisant le pentoxyde de phosphore comme desséchant.

Dans cette étape, une caractérisation par RMN s'est avérée impossible alors on a caractérisé par spectroscopie infrarouge et on a fait une analyse élémentaire et une série d'analyses thermiques : calorimétrie différentielle (ou DSC) et étude thermogravimétrique (TGA).

6.4 - SYNTHÈSE DU POLYSALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE OU (PSMA)

Dans ce cas, la polymérisation comporte une estérification dans un milieu basique.

Les réactifs dans cette réaction sont les suivants :

Le chlorure d'adipoyle provient d'Aldrich avec une pureté de 98% et avec un numéro de catalogue de 16,521-2. Ce produit est un liquide jaunâtre dont la formule brute est $C_6H_8O_2Cl_2$ et dont le poids moléculaire est $183.03 \text{ g.mol}^{-1}$. Son point d'ébullition se trouve dans un intervalle entre 105°C et 107°C et sa densité est de 1.259g.mL^{-1} .

La triéthylamine est la base utilisée. Elle provient de la compagnie Anachemia avec une pureté de 99%. Ce produit aussi est un liquide jaune dont la formule brute est $(CH_3CH_2)_3N$ et le poids moléculaire est $101.19 \text{ g.mol}^{-1}$. Son point d'ébullition se trouve dans un intervalle entre 88°C et 90°C et sa densité est de 0.726g.mL^{-1} .

Le dernier réactif est le produit (8) synthétisé dans la section précédente dont la formule brute $C_{20}H_{24}N_2O_6Mn$ et dont le poids moléculaire est $443.35 \text{ g.mol}^{-1}$.

L'acétone est le solvant utilisé. Sa formule brute est C_3H_6O et sa masse moléculaire est 58.08 g.mol^{-1} . Il a une pureté de 99.5%. Son point d'ébullition est de 56°C et sa densité est de 0.791 g.ml^{-1} .

Dans un ballon tricol équipé d'un condenseur, d'un thermomètre et lié à un système de vide, on solubilise 2g (4.51 millimoles) du produit (8) dans 50 mL d'acétone. Une fois que le mélange est homogène, on ajoute 1.37mL de triéthylamine (9.02mmole) et 1.31mL de chlorure d'adipoyl (9.02mmole) et on chauffe jusqu'à 50°C .

Le ballon est enveloppé par une couche de laine de verre et d'aluminium pour préserver la chaleur. On laisse la réaction deux heures sous chauffage puis on la refroidit. On évapore le solvant au rotavap et on extrait le polymère par un mélange à 80% de diméthylformamide (DMF) dans l'eau.

DMF est un solvant organique dont la formule brute est $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$. Son poids moléculaire est de 73.09g.mol^{-1} et sa densité est de 0.944 g.ml^{-1} . Son point d'ébullition est de 153°C et sa pureté de 99.9%

Une fois le polymère récupéré, on le filtre sur filtre poreux sous vide et on le lave avec 50 mL d'acétone.

Dans cette étape, une caractérisation par RMN s'est avérée impossible. On a donc caractérisé le produit par spectroscopie infrarouge et fait une analyse élémentaire et une étude thermique : DSC et TGA. De plus, on a pu caractériser qualitativement le polymère par microscopie polarisante et par diffraction de rayon X.

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 7
RÉSULTATS ET DISCUSSION GÉNÉRALE

7 – RÉSULTATS ET DISCUSSION GÉNÉRALE

Dans ce chapitre, nous allons étudier en détail les différentes étapes de synthèse en procédant de la manière suivante : les résultats de chacune des étapes seront présentés et discutés dans une section à part.

Ainsi, les quatre étapes de synthèses sont les suivantes :

- La synthèse du DCMA
- La synthèse du DSDC
- La synthèse du DSDCM
- La synthèse de PSMA

7.1 LE SEL D'AMINE OU DCMA

Le sel d'amine a été synthétisé à partir du cis/trans-1,2-diaminocyclohexane et de L -(+)- l'acide tartrique (Gasbol et al, 1972). Il a été utilisé à cause de son activité énantiosélective : il favorise la synthèse d'un énantiomère du salicylidène aux dépens de l'autre. Ce dernier possède la configuration R au lieu de la configuration S.

7.1.1. Résolution Racémique du mélange du Cis/Trans-1,2-diaminocyclohexane

La forme active du diaminocyclohexane est la forme Trans avec une configuration R. Toutefois, le produit commercial disponible et à prix plus abordable, est le mélange racémique Cis/trans.

Il se présente sous la forme Trans avec deux configurations différentes, R et S, qui sont des énantiomères l'une par rapport à l'autre (Figure 7.1.a .et

7.1.b) De même la forme Cis est un diastéréoisomère des formes Trans. Il faut mentionner qu'un mélange racémique est composé en proportions égales des deux énantiomères dont l'activité optique globale est nulle.

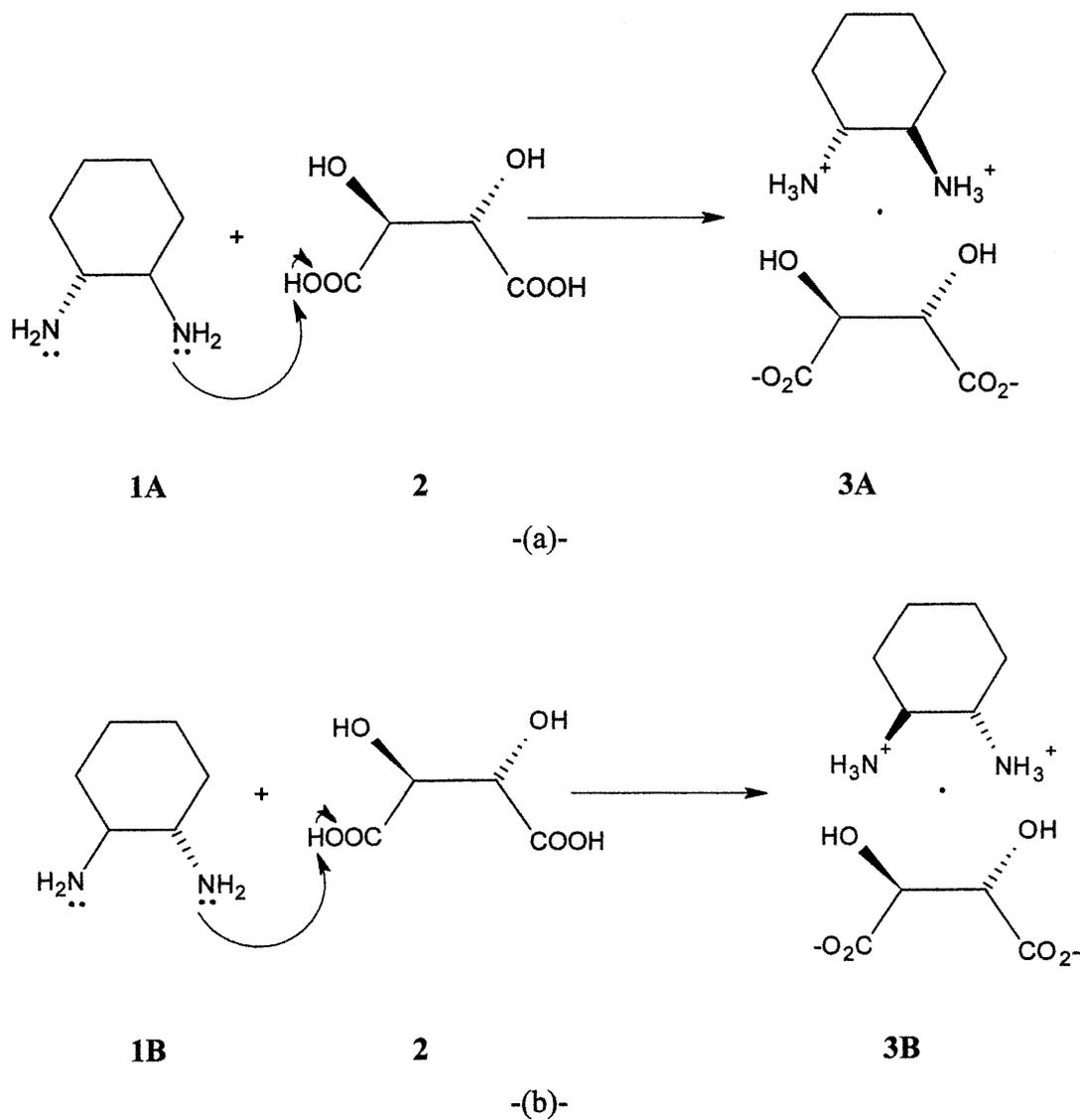


Figure 7.1: (a)-Mécanisme de formation du (S,S)-Trans-1,2-DCMA;
(b)mécanisme de formation de (R,R)-Trans-1,2-DCMA

Le but de cette première étape de synthèse est d'isoler la forme R-trans du diaminocyclohexane par ce qu'on appelle la résolution d'un mélange

racémique (Ege, 1994). Les diastéréomères trans et cis seront séparés par une méthode chimique.

Normalement, les mélanges de composés organiques sont séparés par un ensemble de techniques : la distillation est utilisée pour séparer deux composés ayant deux points d'ébullition différents. L'extraction ou la recristallisation sont utilisées pour séparer deux composés ayant différentes affinités pour un certain solvant. La chromatographie est utilisée pour séparer des composés à polarité différente ou même pour séparer des diastéréoisomères.

Cependant, ces techniques ne s'appliquent pas à deux énantiomères R et S d'un même produit, car ceux-ci possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques (à l'exception l'activité optique). Par conséquent, on a recours à une technique basée sur la réaction entre un acide chirale (tel que l'acide tartrique dans notre cas) et une base racémique (telle que le diaminocyclohexane). Cette technique est ce qu'on appelle la résolution d'un mélange racémique. La réaction conduit à la formation de deux diastéréoisomères qui peuvent être séparés par recristallisation (Jacques et al, 1981).

Cette méthode a été appliquée dans notre synthèse pour isoler le R – trans-diaminocyclohexane **3A** en le faisant réagir avec l'acide tartrique chirale. Premièrement, la forme cis de l'amine est inactive et ne forme pas de sel et elle est éliminée dans la phase aqueuse. Par contre, la forme trans est la forme active et se présente sous deux configurations différentes, R et S.

Par conséquent, deux sels de configuration différente sont formés : **3A** et **3B**. Ces derniers sont des diastéréoisomères. La formation de **3A** est favorisée

dans l'acide acétique et il est ensuite récupéré et soumis à de multiples lavages avec le méthanol. Le composé **3B** par contre est éliminé dans la phase aqueuse.

7.1.2 Caractérisation de DCMA

La synthèse du DCMA est facile et reproductible. . Le rendement global de la réaction varie entre 85 % et 95 %. Ce sel se trouve sous la forme d'une poudre blanchâtre Son point de fusion mesuré varie dans un intervalle entre 168 °C et 170 °C, mais il faut faire une correction et la nouvelle valeur se situe entre 180 °C et 182 °C.

En fait, la mesure du point de fusion est faite par rapport à une référence et elle est corrigée par la suite en fonction de la valeur de cette référence : on a utilisé ici le produit 5,5 -diméthyl-1,3-cylohexanedione comme référence. Son point de fusion théorique varie entre 147 °C et 149°C. Toutefois, la valeur pratique change d'un appareil à l'autre et dans ce cas ci, la valeur de référence mesurée était de 135 °C.

Ceci dit, la différence entre la valeur théorique et pratique se trouve entre 12 °C et 14°C. Par conséquent, un ajustement du point de fusion du sel d'amine s'est fait en fonction de cette différence (Tableau 7.1.).

TABLEAU 7.1 : Correction du point de fusion du sel d'amine

<u>Point de fusion théorique de la référence</u> (°C)	<u>Point de fusion expérimentale de la référence</u> (°C)	<u>Point de fusion mesuré du DCMA</u> (°C)	<u>Interval de point de fusion corrigé du DCMA</u> (°C)
<u>147-149</u>	<u>135</u>	<u>168</u>	<u>180-182</u>

Le DCMA a été caractérisé aussi par spectroscopie RMN ^1H , par spectroscopie infrarouge (IR) et par une analyse élémentaire (Kemp, 1991).

En ce qui concerne la caractérisation par RMN, le produit a été solubilisé dans l'eau deutérée, D_2O . Le tableau 7.2 comprend les déplacements chimiques correspondants à chacun des types de protons du DCMA. Ainsi, cette molécule possède huit types de protons différents (tableau 7.2 et Figure 7.2).

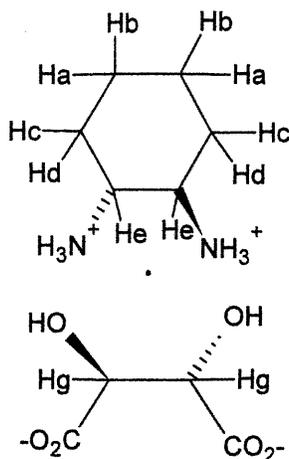
**Figure 7.2:** Type de protons du DCMA

TABLEAU 7.2 : Caractérisation ^1H du DCMA

Type de proton	Nombre de protons	Déplacement chimique δ (ppm)	Multiplicité
H_a	2	1.2 ou 1.4	Multiplet
H_b	2	1.2 ou 1.4	Multiplet
H_c	2	1.8	Multiplet
H_d	2	2.15	Multiplet
H_e	2	3.3	Multiplet
H_g	2	4.3	Multiplet
OH	2	—	Multiplet
NH_3^+	6	—	Multiplet

Toutefois, les bandes larges, typiques des protons phénoliques et amines, ne paraissent pas sur le spectre à cause du phénomène d'échange isotopique très rapide avec l'eau deutérée. Un pic correspondant à ces protons se trouve à 4.8 ppm. Cet échange se fait avec un équilibre dynamique entre les différentes formes de molécules (Figure 7.3) par exemple :

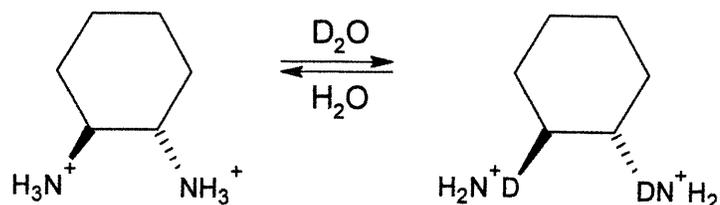


Figure 7.3 : Échange protonique en présence de l'eau deutérée

D'autre part, on voit que la totalité des autres pics de trouvent dans un domaine allant de 1.2 ppm à 2.15 ppm et ceci est typique des protons alicycliques et aliphatiques. Toutefois, les protons, Hg, situés sur les carbones en α des carboxyles sont les plus déblindés et sortent à 4.2 ppm. De même, on a un multiplet à 3.3 ppm qui représente He, les protons qui sont sur les mêmes carbones que les groupements ammonium.

À 2.15 ppm, on a un multiplet qui représente les deux protons, Hd, en position α des groupements NH_3^+ . Ces protons sont plus déblindés que les protons Hc dont le multiplet sort à 1.8 ppm à cause de la configuration tridimensionnelle du cyclohexane.

En fait, on aurait pu penser que, les protons Hd et Hc sur chacun des carbones, sont équivalents chimiquement et devraient par conséquent avoir le même déplacement chimique. Cependant, en pratique, la conformation préférée et stable d'une molécule de cyclohexane substituée, sera la conformation chaise (Figure 7.4) où les substituants seront en position équatoriale. Cette conformation fait que les protons Hd, subissent fortement l'effet électroattracteur des groupements ammonium et explique leur déblindage par rapport aux protons Hc qui sont relativement plus loin .

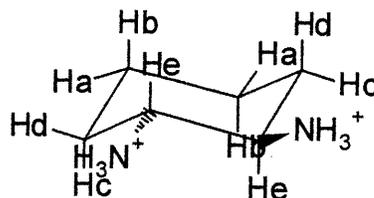


Figure 7.4: Configuration chaise du cyclohexane

Finalement, on ne pourra pas facilement attribuer un déplacement chimique à l'un ou l'autre des protons Ha et Hb mais théoriquement, les protons axiaux (Hb) sont généralement plus déblindés que les protons équatoriaux (Ha).

On ne peut pas parler de couplage dans ce type de synthèse, car même après une séparation diastéréomique, il restera toujours un résidu de la forme extraite ce qui implique un dédoublement de pics et pour cela on parlera en général de multiplet de pics.

En ce qui concerne la spectroscopie infrarouge, il est difficile d'attribuer chacune des bandes du spectre à un type de liaison. Toutefois, on a montré dans le tableau 7.3 quatre types de liens spécifiques à la molécule DCMA dont les plus importants sont les liens C-N et N-H. Le lien C-N se traduit par une bande caractéristique à 710 cm^{-1} et le lien N-H se traduit par une bande large typique à 3000 cm^{-1} .

TABELAU 7.3 : Caractérisation par bande d'infrarouge

Type de lien	Bande IR (cm^{-1})
C-O	1308.3
C-C	1265.1 ou 1225.4
N-H	3000
C-N	710.0

7.2(R,R)-N,N-bis(2,5-DIHYDROXY-SALICYLIDÈNE)-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE (DSDC)

7.2.1 Conditions de synthèse du DSDC

Dans cette section, on étudiera la formation du DSDC à partir d'une réaction entre le sel d'amine et le benzaldéhyde. En fait, la synthèse commence par une attaque de la base, carbonate de potassium, K_2CO_3 (5), sur l'ion ammonium du sel d'amine (3A) générant ainsi le bicarbonate de potassium $KHCO_3$ et le tartrate dipotassique. Ces deux produits secondaires sont éliminés dans la phase aqueuse tandis ce que le diamninocyclohexane (1) régénéré est majoritairement récupéré dans la phase organique.

On ajoute par la suite le benzaldéhyde (4) dont le groupement aldéhyde réagit avec le groupement amine de (1) donnant une imine appelée base de Schiff (6) (Figure 7.5).

Le mélange de solvants dans le milieu réactionnel est évaporé et le produit final (6) est extrait avec l'acétate d'éthyle.

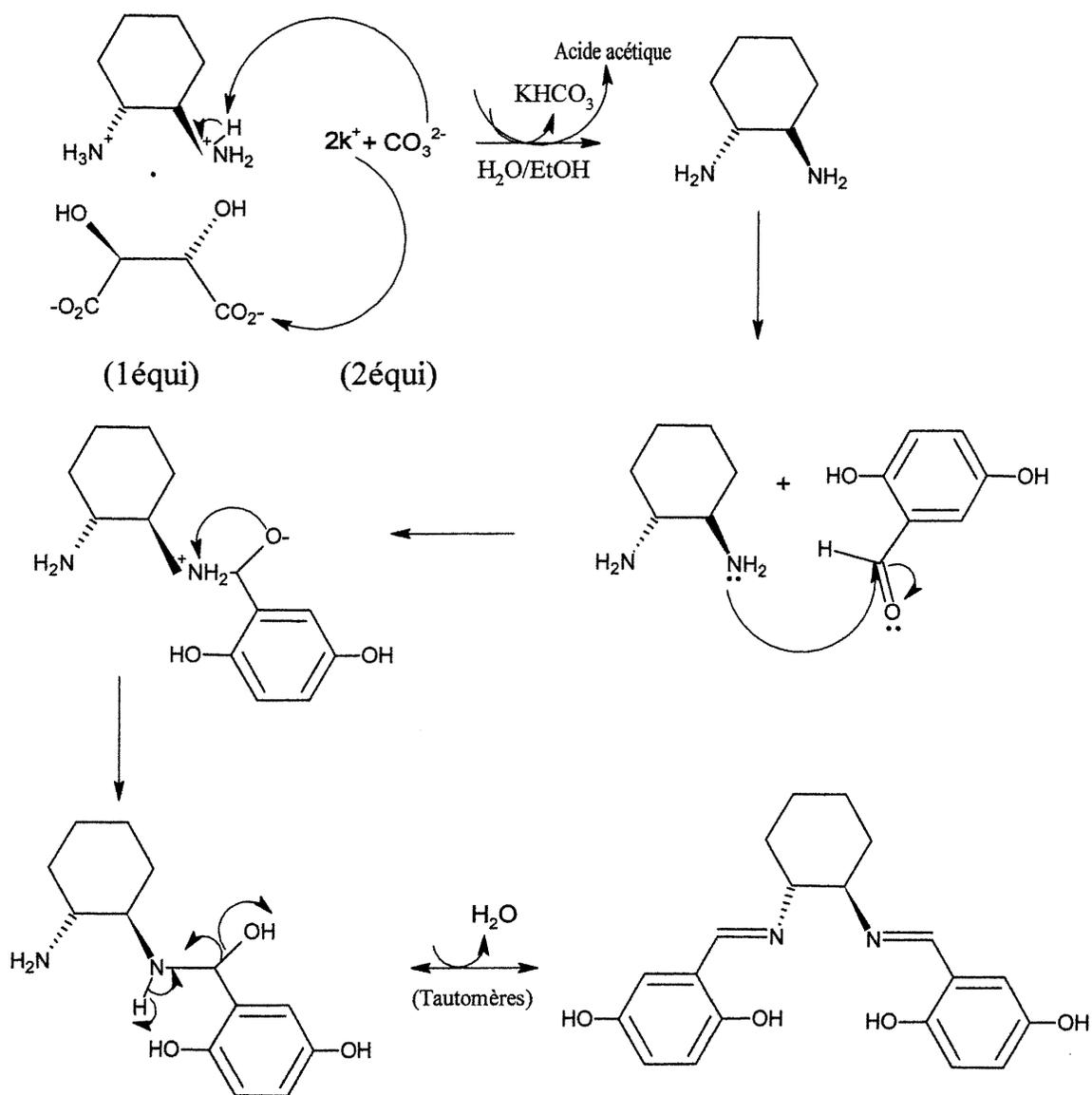


Figure 7.5 : Mécanisme de synthèse du DSDC

Le rendement de cette synthèse se situe entre 85 % et 93 %. Toutefois, afin de l'obtenir, on a dû faire quelques modifications dans le protocole de synthèse théorique.

En fait, les premiers essais de synthèse se sont fait en milieu eau/éthanol au reflux avec un chauffage constant afin d'enlever toute trace du benzaldéhyde. On le resolubilisait par la suite dans du dichlorométhane et on l'extrayait avec de l'eau (Larrow et Jacobsen, 1994).

En effet, ces auteurs suivait ce protocole pour obtenir des salicylidènes substitués (Figure 7.6) avec des groupements tels que le terbutyl ($C(CH_3)_3$), le méthoxy (OCH_3) ou le méthyl (CH_3) dont la molécule correspondante est la suivante :

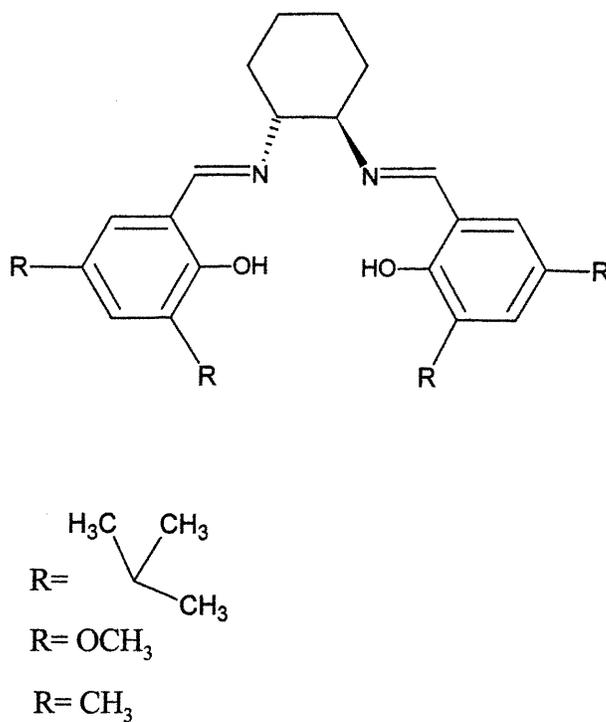


Figure 7.6 : (R,R)-N,N-bis(3,5-di-R-salicylidène)-1,2-diaminocyclohexane

Toutefois, d'après la littérature, des rendements de 95 % à 99 % étaient décrits dans le cas de ces molécules . Ce protocole était beaucoup moins

efficace dans notre cas, car il donnait un rendement général situé entre 40 % et 50 % et ceci pour plusieurs raisons qu'on a essayé de contourner.

En effet, le lavage à l'éthanol, après avoir obtenu le salicylidène et après la filtration sous vide, suppose que le produit final est peu soluble dans l'éthanol ce qui ne s'applique pas dans notre cas en raison des groupements phénols générant une polarité importante dans ces molécules. En fait, l'utilisation de l'éthanol pour laver le DSDC conduisait à une grande perte du produit qui partait par entraînement dans la phase aqueuse. L'eau et éthanol sont miscibles l'un dans l'autre en toutes proportions.

Il fallait alors changer de type de solvant de lavage et choisir de préférence un solvant non-polaire comme l'hexane ou le toluène. L'hexane a été choisi car il est beaucoup plus volatil que le toluène et laisse peu de traces résiduelles.

D'autre part, dans le protocole théorique, les auteurs faisaient une recristallisation avec le dichlorométhane suivie d'une extraction avec l'eau (Larrow et Jacobsen, 1994).

Cependant, quoique l'étape de solubilisation se faisait assez bien dans le dichlorométhane, l'étape d'extraction était beaucoup moins facile. En fait, l'extraction avec l'eau produisait une émulsion assez importante qu'on a essayé de casser partiellement en ajoutant une solution saturée de chlorure de sodium. Ce dernier jouait le rôle d'un antiémulsif. Mais même avec cette précaution, la récupération du produit final s'est avérée difficile impliquant une diminution de rendement.

La recristallisation a été essayée dans d'autres solvants que le dichlorométhane, tels que l'acétate d'éthyle et le chloroforme mais une émulsion est toujours apparue dans l'étape d'extraction.

L'eau était utilisée dans l'extraction, car elle permettait de se débarrasser du maximum des résidus énantiomériques.

Suite à tous ces problèmes, on a isolé et séché une quantité de DSDC et on a fait une étude de solubilité dans différents solvants. Le solvant idéal alternatif à l'éthanol était l'acétate d'éthyle. De plus, on a modifié les étapes de la manière suivante :

Une fois la réaction finie, le produit est filtré sous vide entraînant dans la phase aqueuse les résidus énantiomériques ainsi que les produits secondaires formés tels que le bicarbonate de sodium et l'acide tartrique. Par la suite, on extrait plusieurs fois avec l'acétate d'éthyle, récupérant ainsi le maximum de salicylidène sans passer par les étapes de recristallisation et d'extraction.

Le produit est ensuite séché et on récupère une poudre jaune qu'on caractérisera par plusieurs méthodes : L'analyse élémentaire, la détermination du point de fusion, la spectroscopie RMN du ^1H et du ^{13}C ainsi que par la spectroscopie infrarouge.

7.2.2 Caractérisation du DSDC

Le produit final a un poids moléculaire de $354.40\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et sa structure simple est $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Sa composition théorique en carbone, hydrogène et azote est respectivement 67.78 %, 6.26 %, 7.91 % comparativement à 64.41%, 6.36 % et 7.49 % trouvés par analyse élémentaire. On fait une analyse élémentaire généralement afin de quantifier la pureté d'un produit. On remarque que les valeurs mesurées sont proches des valeurs théoriques sauf pour le carbone dont le pourcentage d'erreur entre la valeur théorique et expérimentale est aux alentours de 5 % ce qui est acceptable.

Le point de fusion obtenu se situe entre 132 °C et 134 °C et il a été mesuré de la même manière que pour le sel d'amine. La référence utilisée est le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione (Tableau 7.4).

TABLEAU 7.4 : Correction du point de fusion du DSDC

<u>Point de fusion théorique de la référence</u> (°C)	<u>Point de fusion expérimental de la référence</u> (°C)	<u>Point de fusion mesuré du DSDC</u> (°C)	<u>Intervalle de point de fusion corrigé du DSDC</u> (°C)
<u>147-149</u>	<u>163</u>	<u>150</u>	<u>132 -134</u>

D'autre part, l'échantillon a été solubilisé dans du DMSO puis caractérisé par RMN ^1H et ^{13}C (tableau 7.5 et 7.6).

Si on commence par l'étude des protons, on remarque que théoriquement on a dix types de protons différents sachant que la molécule a un plan de symétrie (Figure 7.7).

Une bande élargie à 12.3 ppm est caractéristique des protons phénoliques labiles qui se trouvent au bout des chaînes. Un multiplet à 8.25 ppm représente les protons très déblindés (Hf) du groupement imine. En fait, le déplacement chimique des protons d'imine est très semblable à celui des protons carboxyliques qui sortent entre 10 et 13 ppm. Toutefois, le groupement carboxylique a un effet un peu plus déblindant qu'une imine.

D'autre part, les protons aromatiques sortent normalement entre 7 et 8 ppm. Dans notre cas, les protons Hg, Hi et Hj sortent entre 6.4 ppm et 6.8 ppm à cause de l'effet blindant des groupements OH.

Finalement, les protons alicycliques sortent entre 0.8 ppm et 1.9 ppm. On peut voir aussi sur le spectre un pic de solvant DMSO à 2.3 ppm ainsi que trois pics d'impuretés qui correspondent à des traces résiduelles d'acétate d'éthyle dont la structure est $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$.

En fait, quoique le salicylidène ait été séché sous vide pendant quelques jours, il restait toujours une quantité minime d'acétate d'éthyle dans le produit final.

Ceci explique le triplet qui sort à 1,1 ppm et qui représente le groupement CH_2 voisin du CH_3 ainsi que le singulet à 2.05 ppm intégrant pour le CH_3 voisin du carbonyle. Finalement, le quadruplet à 4 ppm intègre pour le groupement méthyle voisin du CH_2 .

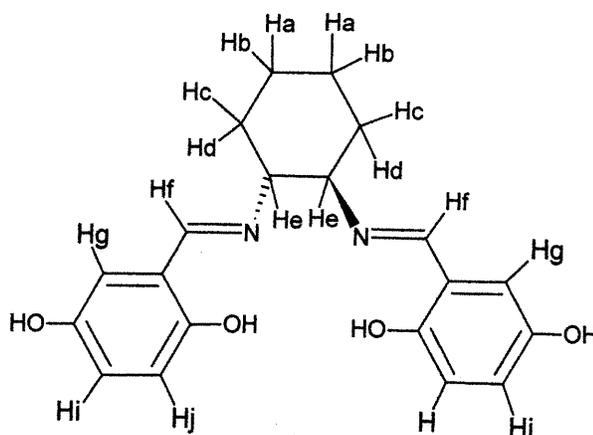


Figure 7.7 : Types des protons de DSDC

TABLEAU 7.5 : Caractérisation ^1H du DSDC

Type de proton	Nombre de protons	Déplacement chimique $\delta(\text{ppm})$	Multiplicité
$\text{H}_a, \text{H}_b, \text{H}_c, \text{H}_d$	8	0.8 – 1.8	Multiplet
H_e	2	3.3	Multiplet
H_f	2	8.25	Multiplet
$\text{H}_g, \text{H}_i, \text{H}_j$	6	6.4 – 6.8	Multiplet
OH	4	12.3	Multiplet

La caractérisation du carbone ^{13}C , nous montre dix types de carbones (Figure 7.8). Toutefois, dans le cas des carbones, il s'avère difficile d'attribuer d'une manière spécifique chacun des pics à chacun des carbones mais on peut toujours les différencier selon leur type de liaison et selon leur environnement (Tableau 7.6).

Ainsi, on a 4 types de carbone : primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire. Un carbone est primaire s'il est lié à un seul carbone ou un hétéroatome (O,N,mais H n'est pas considéré un hétéroatome), secondaire si il est lié à deux carbones et ainsi de suite.

Des liens doubles ou triples sont considérés respectivement comme des liens entre deux ou trois carbones.

D'autre part, on a recours à un spectre de référence qu'on appelle DEPT-135 qui facilite l'attribution des pics par élimination. En fait, les carbones quaternaire ne paraissent pas sur le DEPT-135 et les carbones secondaires sortent en position négative, vers le bas du spectre (voir annexe).

Trois pics de carbones quaternaires ont pu être identifiés sur le spectre ^{13}C sortant à 120 ppm, 150 ppm et 155 ppm. Ces pics correspondent en pratique aux carbones C5, C7 et C10 respectivement.

De plus, en comparant entre le spectre ^{13}C et DEPT-135, on peut voir qu'il y a deux carbones secondaires qui sortent à 24 ppm et 34 ppm. Ces dernier correspondent aux carbones secondaires cycliques C1 et C2.

Ils restent dans la structure 5 carbones tertiaires à identifier. Le pic à 165 ppm intègre pour le carbone C4 de l'imine qui est assez déblindé. Les carbones tertiaires aromatiques C6,C7 et C8 sortent dans la zone allant de 118 ppm et 122 ppm.

On peut voir ici aussi 3 pics d'impuretés correspondant à l'acétate d'éthyle ainsi qu'un pic à 40 ppm correspondant au solvant DMSO.

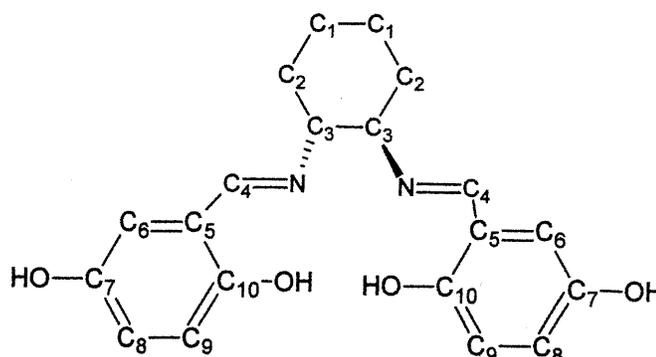


Figure 7.8 : Type de carbones du DSDC

TABLEAU 7.6 : Caractérisation ^{13}C du DSDC

Type de carbone	Nombre de carbones	Déplacement chimique $\delta(\text{ppm})$	Multiplicité
C1	2	24	Multiplet
C2	2	34	Multiplet
C3	2	73	Multiplet
C4	2	165	Multiplet
C5	2	120	Singulet
C6,C8,C9	2	118-122	Multiplet
C7	2	150	Singulet
C10	2	155	Singulet

Une dernière caractérisation a été faite avec par spectroscopie infrarouge. On mentionnera ici les bandes les plus caractéristiques mais la liste détaillée se trouve dans le tableau 7.7.

Les liens typiques de cette molécule sont les suivants :

- Le lien phénolique OH est caractérisé par une large bande à 3343.3 cm^{-1} ainsi que le lien CO à 1157.7 cm^{-1} .
- Le double lien de l'imine CN est à 1635.1 cm^{-1} ainsi que le simple lien CN à 1281.1 cm^{-1} .
- Le lien CC aromatique caractéristique possède deux bandes : une à 2932.8 cm^{-1} et l'autre à 787.3 cm^{-1} .

TABLEAU 7.7 : Caractérisation par spectroscopie IR de DSDC

Type de lien	Bande IR (cm^{-1})
O-H	3343.3
C-O	1157.7
C=N	1635.1
C-N	1282.1
C-H aromatique	2932.8 et 787.3
C-H aliphatique	2858.9
C-C aliphatique	1489.1

7.3 SYNTHÈSE DU (R,R)-N,N(2,5-DIHYDROXY-SALICYLIDÈNE)- 1,2 DIAMINOCYCLOHEXANE DE MANGANÈSE-(DSDCM)

7.3.1 Conditions de synthèse du DSDCM

La synthèse du salicylidène de manganèse, DSDCM, s'est avérée un peu plus compliquée que les deux premières étapes de synthèse. Le rendement général de cette réaction se situait entre 20 % et 30 %. En fait, le protocole suivi est celui de la synthèse du (R,R)-N,N-bis(3,5-di-tert-butylsalicydène)-1,2-diaminocyclohexane de manganèse 5. Il consiste à dissoudre le salicylidène dans du toluène et à le mettre dans le milieu réactionnel avec l'acétate de manganèse tétrahydraté solubilisé dans l'éthanol. Une fois le salicylidène de manganèse obtenu, on ajoute une solution de NaCl saturé et on fait une extraction. Le composé de manganèse est récupéré dans la phase du toluène, lavé à l'eau et séché sur Na₂SO₄ (Larrow et Jacobsen, 1994).

Par la suite, le produit est recristallisé dans mélange heptane/dichlorométhane, évaporé au rotavap et séché sous vide. Le rendement pour ce produit est 95 % -99 %.

Toutefois, l'application de cette méthode dans notre cas s'est avéré peu efficace. Premièrement, le salicylidène est peu soluble dans le toluène mais très soluble dans l'éthanol. Le solvant du milieu réactionnel alors était seulement l'éthanol. Par conséquent, l'étape d'ajout de NaCl ainsi que l'étape d'extraction ont été éliminées.

Le déroulement de la réaction était contrôlé par chromatographie sur couche mince où l'éluant était un mélange à 50 % d'acétate d'éthyle dans l'hexane. Le salicylidène DSDC a un R_f de 0.50 tandis ce que le complexe de manganèse a un R_f nul et donc reste sur la ligne de base. La réaction dure une

dizaine d'heures sous atmosphère inerte jusqu'au moment où on ne voit plus aucune trace du produit DSDC.

Par la suite, le solvant a été évaporé du milieu réactionnel. On a observé dans le bécher un produit pâteux foncé qui était composé du complexe avec de l'acide acétique, des traces résiduelles des produits initiaux et d'autres impuretés.

Cette pâte est lavée deux fois avec l'eau. L'acétone est utilisée par la suite pour extraire le composé de manganèse du solide restant. Le rendement de cette réaction est aux alentours de 60 %, ce qui est une nette amélioration par rapport aux rendements antérieurs.

Dans la figure 7.9, nous présentons le mécanisme de formation du complexe de manganèse basé sur un échange de ligands.

Toutefois, il serait intéressant de discuter brièvement la chimie des métaux de transition (Bernard, 1994 ; Cotton et Wilkinson, 1995 ; Huheey et al, 1996) afin de mieux comprendre les conditions de la réaction ainsi que les propriétés du complexe métallique obtenu.

Un métal de transition est par définition un élément dont la sous-couche d est incomplète. Ces substances ont des caractéristiques qui les différencient des autres métaux du tableau périodique, entre autres :

- 1- Ils ont des constantes physiques élevées (la température d'ébullition, $T_{éb}$, et la température de fusion, T_f). Ils sont bons conducteurs et peuvent former des alliages.
- 2- Ils possèdent plusieurs degrés d'oxydation. Prenons le manganèse comme exemple puisque son degré d'oxydation peut varier entre 7 et 0. ainsi, on a $Mn^{VII}O_4^-$, $Mn^{VI}O_4^{2-}$, $Mn^{IV}O_2$, $Mn_2^{III}O_3$, $Mn^{II}(aq)^{2+}$, $Mn_2^0(CO)_{10}$.

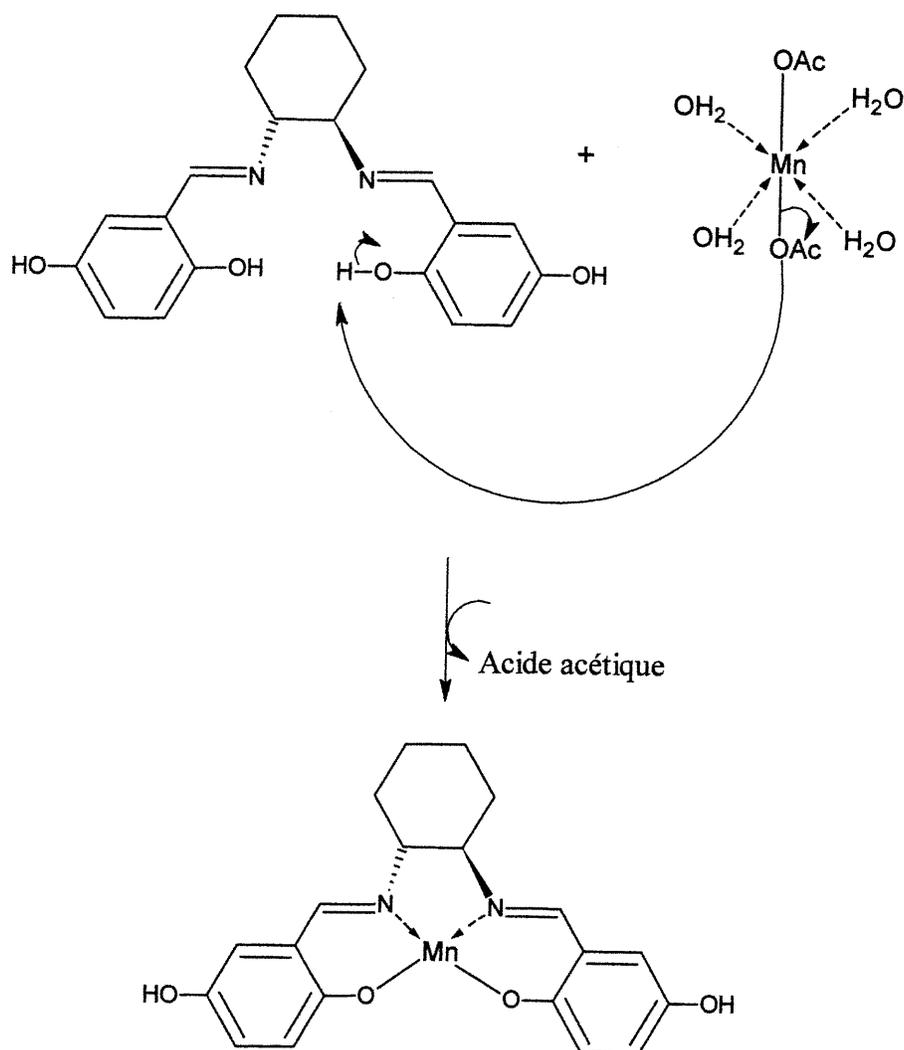


Figure 7.9 : Mécanisme de formation du complexe DSDCM

- 3- Certains de ces métaux ou de leurs dérivés possèdent le caractère paramagnétique ou ferromagnétique.
- 4- Certains de ces éléments ou de leurs dérivés possèdent des activités catalytiques comme par exemple le fer et le molybdène présent dans l'enzyme

nitrogénase qui fixe l'azote et le transforme en ammoniacque ou encore le cobalt présent dans la vitamine B₁₂.

5- Finalement, les éléments de transition forment des complexes de coordination.

Les complexes de coordination sont composés d'un atome central qui est généralement un métal. Ce dernier est attaché à d'autres atomes appelés ligands dont le nombre dépasse la valence classique de l'atome central d'où la formation des liens de coordinations.

Le nombre de coordination peut varier entre 2 et 9, mais les valeurs les plus fréquentes sont 4 et 6. D'autre part, à chacun de ces types de coordination correspond une structure tridimensionnelle. Ainsi une structure pyramidale trigonale correspond à un nombre de coordination de 3, une bipyramide trigonale correspond à un nombre de coordination de 5.

Toutefois, les complexes tétraédriques et octaédriques sont les structures les plus fréquentes et correspondent respectivement aux nombres de coordinations 4 et 6 (voir figure 7.10 a) et b)).



Figure 7.10 : Les complexes ; a) tétraédrique, b) octaédrique

Les ligands de leur côté sont en majorité monodentates ce qui signifie qu'ils cèdent un doublet non liant pour former le lien avec le métal.

Le doublet libre de l'azote dans NH_3 ou dans CN est un exemple. Le doublet libre de l'oxygène dans CO ou H_2O est un autre exemple de ce type de liaison.

Toutefois, on a des ligands bidentates assez répandus comme l'éthylènediamine, EN, qui a deux groupements azotés ce qui impliquent deux liens avec la même molécule et la formation d'un cycle et on parle ici d'une chélation. Le complexe formé est appelé un chélate (Figure 7.11).

Il existe aussi des ligands tridentates et tétradentates. La phtalocyanine ou les couronnes d'éther en sont des exemples. Le salicylidène DSDC est aussi un ligand tétradentate et forme un chélate de manganèse.

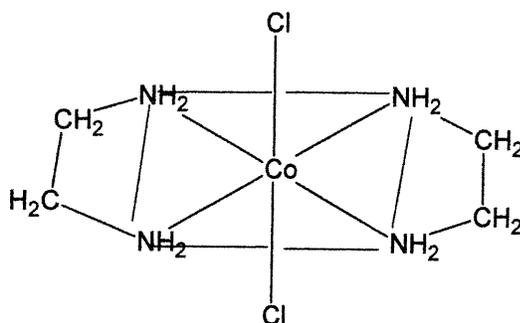


Figure 7.11: Chélate de Dichloro-bis(éthylènediamine) Cobalt(III).

Nous arrivons maintenant à la théorie des orbitales moléculaires. Celle-ci donne un modèle performant pour expliquer les différentes configurations structurales des complexes de coordination et l'existence des phénomènes tels que le paramagnétisme (Cotton et Wilkinson, 1995; Huheey et al, 1996).

Cette théorie consiste à sélectionner les orbitales atomiques du métal convenable énergétiquement et les combiner à des orbitales atomiques de même

symétrie des ligands afin d'obtenir des orbitales moléculaires liantes, antiliantes et non liantes.

Dans notre cas, le métal en question est le manganèse dont la configuration électronique est la suivante :

- $\text{Mn}^0 : 1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^2 3d^5$
- $\text{Mn}^{\text{II}} : 1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 4s^0 3d^5$

Cependant, avant d'élaborer sur ce sujet, il faudrait mentionner que l'acétate de manganèse tétrahydraté utilisé comme réactif ainsi que le complexe DSDCM obtenu comprennent tous les deux un atome de manganèse(II). Ils forment tous les deux des complexes octaédriques

D'autre part, quoique le ligand tétradentate du salicylidène donne généralement des complexes métalliques planaires, la non planéité n'est tout de même pas exclue (Collman et al, 1987).

Donc, le manganèse possède neuf orbitales périphériques; une orbitale s, trois orbitales p et cinq orbitales d.

Dans le complexe octaédrique, six orbitales sur neuf permettent des recouvrements. Ce sont les orbitales 4s, 4p et $3d_{x^2-y^2}$ et $3d_{z^2}$. La position des orbitales d_{xy} , d_{yz} et d_{xz} ne permet pas de recouvrement. Par conséquent, ces trois orbitales d sont non liantes.

Du côté du ligand, on forme six combinaisons de même symétrie que les orbitales 4s, 4p et $3d_{x^2-y^2}$ et $3d_{z^2}$ (Huheey et al, 1996).

Donc, si on récapitule, on a au total six orbitales liantes, six orbitales antiliantes et trois orbitales non liantes dans le complexe octaédrique (Figure 6.16). Les sigles se rapportent au nombre et à la symétrie de ces orbitales : a désigne une orbitale simple (ici les orbitales s), e deux orbitales dégénérées, t trois orbitales dégénérées. Les termes g (de l'allemand gerade) ou u (ungerade)

se rapportent à l'existence ou non d'un centre de symétrie (Cotton et Wilkinson, 1995)

D'un autre côté, on a 12 électrons qui proviennent des ligands et 4 électrons qui viennent du métal pour donner un total de 16 électrons.

Douze électrons occuperont les six orbitales liantes, trois électrons occuperont partiellement les trois orbitales non-liantes et l'électron restant occupera une orbitale antiliante dégénérée.

Cependant, avant de présenter le diagramme des orbitales moléculaires pour complexe, il faudrait introduire les notions de spin bas et spin élevé.

Ces notions s'appliquent à toutes les formes de complexes métalliques et sont dépendantes de la nature du ligand. Ainsi, un complexe de spin élevé est un complexe où le ligand crée un champ faible ce qui provoque un écart Δ_0 plus faible que P. Δ_0 est l'écart entre t_{2g} et e_g et P est l'énergie de couplage ou de pairage des électrons.

Ceci dit, si le champ est faible et $\Delta_0 < P$, le couplage des électrons devient impossible. Les halogènes créent généralement ce genre de spin.

En revanche, si le champ est fort, $\Delta_0 > P$, on parle d'un complexe à spin bas conduisant à un couplage de tous les électrons car l'écart entre t_{2g} et e_g est important. NH_3 , NO_2^- , CN^- et CO sont des exemples de ligands créant ce type de spin (Huheey et al, 1996).

Dans le cas du manganèse(II), seulement les ligands extrêmement forts comme le CN^- donnent des complexes à spin bas sinon les complexes de manganèse(II) se trouvent à spin élevé.

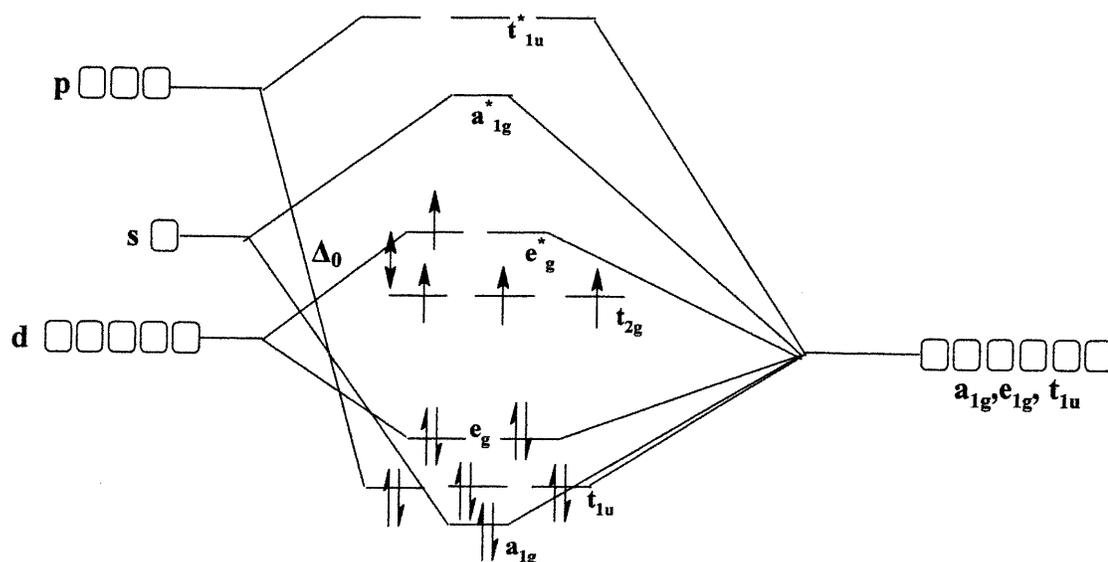


Figure 7.12 : Diagramme du complexe octaédrique du DSDCM

La figure 7.16 montre la configuration électronique effective dans le complexe de manganèse formé et met en évidence son caractère paramagnétique puisqu'il a quatre électrons non pairés. Le ligand tétradentate contribue avec 4 liens et les deux autres liens proviennent des molécules d'eau qui solvatent le complexe.

6.3.2 Caractérisation du DSDCM

Dans le cas du complexe de manganèse DSDCM, la caractérisation par RMN s'est avérée difficile à cause de son caractère paramagnétique qui perturbe le champ et cause des interférences qui donnent des signaux très difficilement interprétables. Par contre, on a pu le caractériser par la spectroscopie infrarouge, l'analyse élémentaire et l'étude thermique.

TABLEAU 7.8 : Caractérisation par spectroscopie IR de DSDCM

Type de lien	Bande IR (cm^{-1})
O-H (H_2O)	3025
C-O	1161.4
C=N	1613.5
C-N	1277.1
C-H aromatique	2944.5 et 822.5
C-H aliphatique	2861.3
C-C aliphatique	1435.1

Comme on peut le voir, la spectroscopie IR donne une preuve d'existence qualitative du salicylidène de manganèse. Les bandes caractérisant l'imine ou les phénols sortant entre 3400 cm^{-1} et 3300 cm^{-1} ne paraissent pas car elles sont cachées par la bande large de l'eau qui s'étale entre 3000 et 3500cm^{-1} . Ceci prouve la solvataion du complexe avec des molécules d'eau.

En ce qui concerne l'analyse élémentaire, le produit final n'est pas extrêmement pur et ceci est compréhensible car dans le cas des complexes métalliques, une grande purification signifie une grande perte de rendement. Toutefois, notre produit est dans la limite acceptable ($<5\%$) puisqu'on a 54.5% de carbone, 4.92% d'hydrogène et 5.5% d'azote comparativement à 54.18% , 5.46% et 6.32% respectivement pour les valeurs calculées. Ceci est dû probablement à la présence de solvant résiduel emprisonné dans le complexe.

D'autre part, une analyse thermique s'est faite dans le cas du composé organométallique : une étude thermogravimétrique ou TGA. Cette technique permet d'analyser qualitativement la dégradation du produit en fonction du temps (Figure 7.17).

Dans le cas du DSDCM, la dégradation commence aux alentours de 200 °C par une perte de 8% environ de la masse totale du produit. Ce pourcentage correspond à la perte des deux ligands d'eau. On remarque une autre phase de dégradation aux alentours de 440 °C de même qu'une dernière dans un intervalle allant de 600 °C à 800 °C . Dans ce dernier intervalle, 40% environ de la masse totale du composé est dégradée.

On pourrait penser qu'à ce stade, les liens ligand-métal sont brisés impliquant la destruction du complexe organométallique d'une part et la création de nouvelles molécules d'autre part.

Cependant, il est difficile de définir exactement les produits de dégradation à ce stade en raison des nombreuses possibilités de recombinaisons chimiques existantes.

Toutefois, aux environs de 1000 °C, la dégradation est terminée et on observe que la masse résiduelle est de 18 % environ.

Ce pourcentage massique s'approche énormément de la composition en manganèse du composé organométallique qui est aux environs de 12,4 % . La température de fusion du métal de manganèse se situe aux alentours de 1517 °C (Bernard, M, 1994).

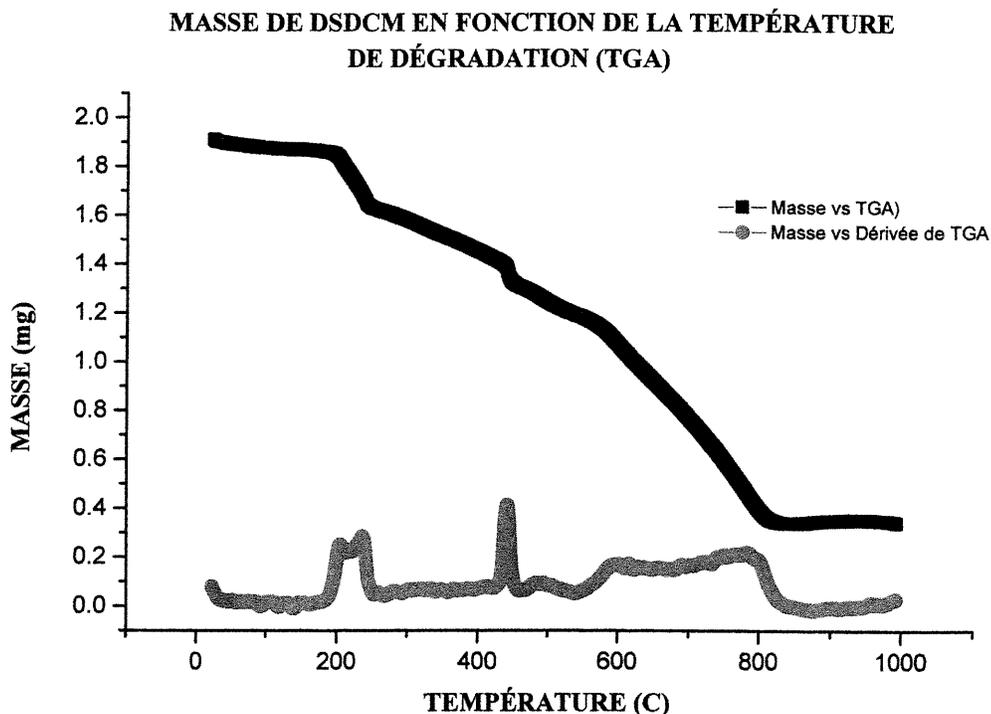


Figure 7.13 : TGA du DSCD

7.4 SYNTHÈSE DU POLYMÈRE DE SALICYLIDÈNE –CO-ADIPOYLE:

PSMA

7.4.1 Conditions de synthèse du PMSA

Cette dernière partie concerne la synthèse du copolymère de salicylidène de manganèse-co-adipoyle. Ce polymère comme son nom l'indique est un polyester avec un noyau organométallique. Sa synthèse se fait dans un milieu basique utilisant la triéthylamine comme base sous atmosphère inerte.

Le produit (8) est d'abord dissous dans l'acétone et ceci à température ambiante. Ensuite, on ajoute la triéthylamine et le chlorure d'adipoyle, puis on chauffe jusqu'à 50 °C.

Ceci dit, la triéthylamine va déprotoner les groupements phénols de chaque bord de la molécule. Celle-ci étant déprotonée, elle attaquera le carbonyle du chlorure d'adipoyle et formera le lien ester. Une fois la réaction terminée, on évapore le solvant et on extrait le polyester avec un mélange à 80 % de DMF dans l'eau.

Afin de purifier le produit, on aurait pu faire une cristallisation mais celle-ci implique une grande baisse dans le rendement .

Le produit final obtenu est une poudre noire qui est surtout soluble dans le tétrahydrofurane (THF), insoluble dans l'acétone et l'hexane et partiellement soluble dans une panoplie d'autres solvants tels que l'eau, l'éthanol, l'acétonitrile, le méthanol, l'acétate d'éthyle et le dichlorométhane.

Dans la figure 7.14, on présente le mécanisme détaillé de polymérisation et ceci sous atmosphère inerte d'azote.

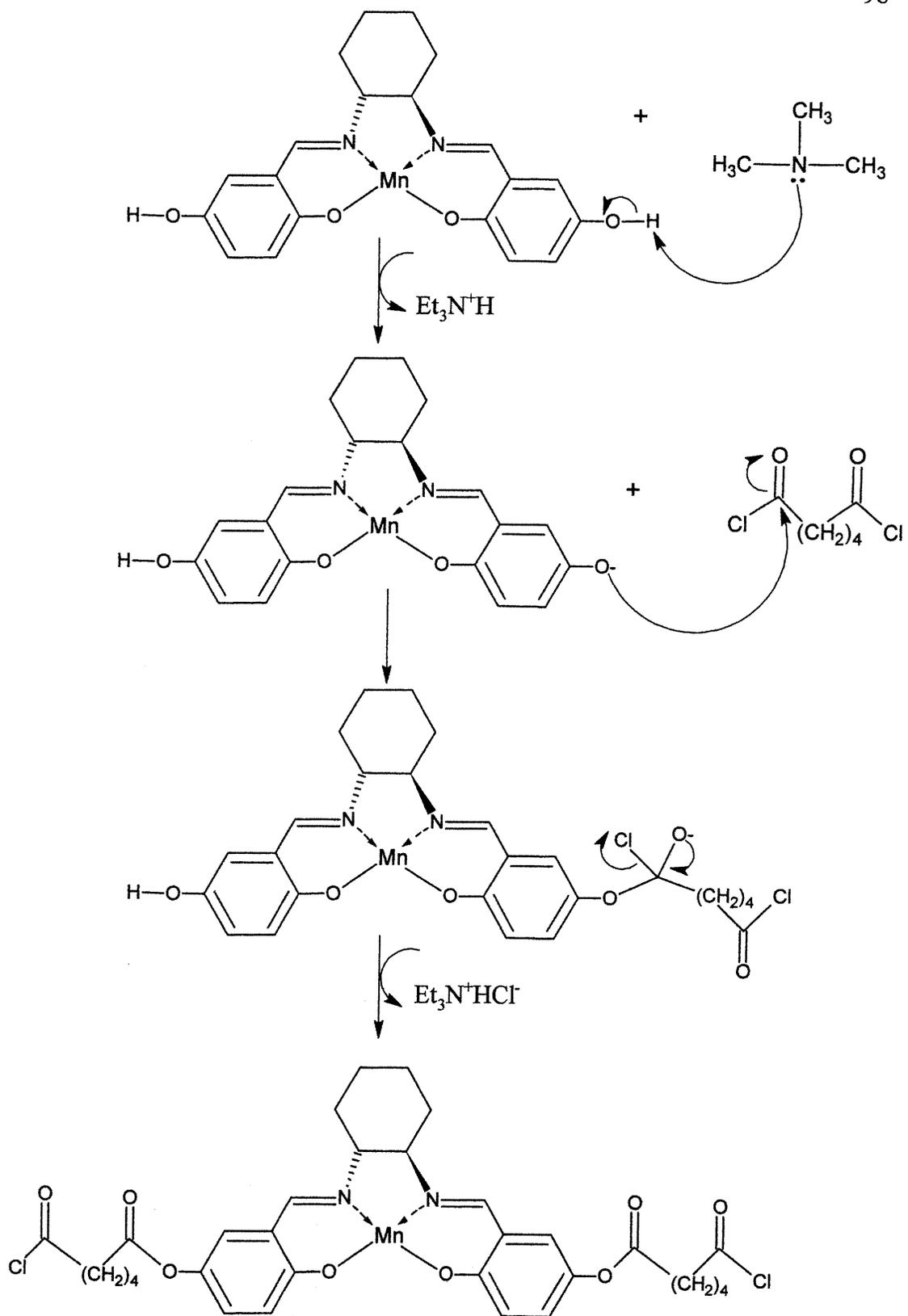


Figure 7.14 : Mécanisme de polymérisation du PSMA

7.4.2 Caractérisation du copolymère PSMA

Le copolymère PSMA a une texture poudreuse fine, il est de couleur noire. Il a été caractérisé par spectroscopie infrarouge, analyse thermique (TGA et DSC) ainsi que par polarimétrie et rayon-X.

7.4.2.1 Spectroscopie Infrarouge

Commençons par la spectroscopie infrarouge dont les bandes caractéristiques sont très similaires à celles du monomère organométallique à l'exception des liens esters dont typiquement le lien simple C-O et le lien double C=O.

Ces bandes sortent respectivement à 1219.7 cm^{-1} et 1670 cm^{-1} (Kemp, W, 1991)

TABLEAU 7.9 : Caractérisation par spectroscopie IR de PSMA

Type de lien	Bande IR (cm^{-1})
O-H (H_2O)	3364.0
C-O(complexe)	1161.5
C=N	1610.7
C-N	1274.6
C-C aromatique	2932.0 et 820.6

TABLEAU 7.9 : Caractérisation par spectroscopie IR de PSMA (suite)

Type de lien	Bande IR (cm^{-1})
C-O(ester)	1219.7
C=O	1670
C-C aliphatique	1444.7

7.4.2.2 Analyse thermique

D'autre part, le PSMA a été caractérisé par analyse thermique : analyse enthalpique différentielle (DSC) et thermogravimétrie (TGA).

En fait, les polymères peuvent se présenter sous divers états physiques dépendamment de la température. Ainsi certains sont des solides complètement amorphes, certains plutôt cristallins mais la majorité des polymères se trouvent dans la catégorie des semi-cristallins. Toutefois, il est possible de passer d'un état à l'autre par élévation ou abaissement de température.

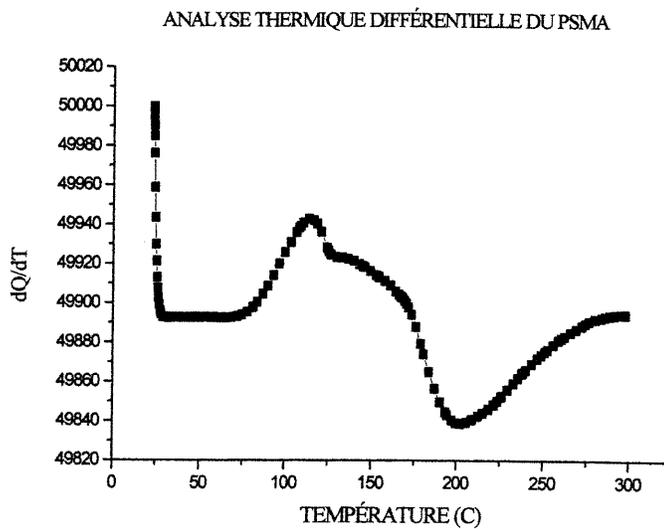
Partant de cette idée, deux températures semblent critiques dans le cas des polymères : la température vitreuse (T_g) et la température de fluidification (T_{fl}). La première définit la transition du polymère de l'état vitreux à l'état caoutchouteux et la deuxième définit la transition de l'état caoutchouteux à l'état visqueux.

Cependant, dans le cas des polymères semi-cristallins, la température de fusion est un paramètre important qui s'ajoute aux deux autres car elle tient compte de la fusion de la phase cristalline.

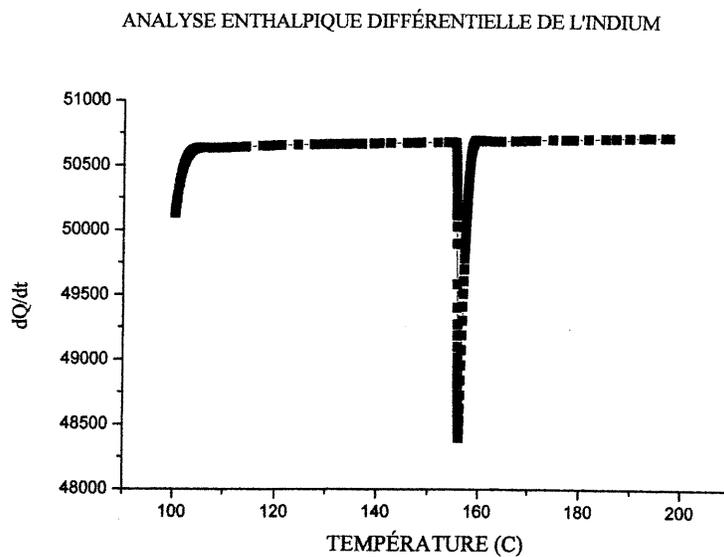
L'analyse enthalpique différentielle est une des méthodes thermiques permettant la détection de ces changements de phase. Dans notre cas, elle a permis de détecter la température de fusion et la température de cristallisation.

En fait, dans les polymères semi-cristallins comme le PSMA, la température de fusion se trouve étalée sur plusieurs degrés comparativement aux petites molécules dont la température de fusion est bien définie (Prud'homme J et Prud'homme R, 1981). Ceci est dû au fait que les petites molécules sont plutôt homogènes en poids et en taille comparativement à la distribution hétérogène des molécules dans les polymères.

Ainsi, dans le cas du PSMA, la température de fusion se trouve étalée dans un intervalle allant de 175 °C jusqu'à 250 °C comparativement à celle de l'indium (Figure 7.15 a et b) qui est une molécule relativement petite utilisée habituellement comme substance de référence en DSC, dont le point de fusion est 156.8 °C (Prud'homme J et Prud'homme R, 1981).



-a-



-b-

Figure 7.15 : a)-DSC du PSMA ; b)- DSC de l'indium

En fait, la température est une interprétation macromoléculaire de l'énergie dégagée des degrés de mouvement micromoléculaire de translation, de rotation et de vibration. La température de fusion définit en plus le passage de la molécule de l'état solide à l'état liquide accompagné d'un accroissement dans les degrés de mouvement et dans la dépense énergétique traduite par une élévation température. La nature des liens, la disposition spatiale et la taille des molécules sont parmi les facteurs les plus importants affectant la température de fusion.

Ainsi, PSMA est un polymère semi-cristallin dans lequel la nature complexe des liens, l'encombrement stérique et le caractère amorphe/cristallin peuvent être des facteurs limitant du mouvement moléculaire et requièrent une importante dépense énergétique. Ceci explique alors la valeur relativement élevée de la température de fusion déterminée .

D'autre part, on peut voir aussi la température de cristallisation du produit qui est un phénomène exothermique et qui est définie par une bande étalée dans un intervalle allant d'environ 90 °C jusqu'à 130 °C (Figure 7.15.a)

En ce qui concerne l'étude thermogravimétrique, la dégradation commence ici aussi aux alentours de 200 °C impliquant aussi une perte de l'eau solvatée.

Cependant, on peut voir sur le graphe une pente aux alentours de 120 °C qui définit la perte de solvants (mélange de DMF et d'eau). Ces derniers sont des solvants résiduels de la synthèse du polymère.

D'autre part, même si le profil de dégradation de PSMA est proche de celui du DSDCM, on remarque que dans le premier cas, la dégradation se fait plus lentement et ceci est dû à l'encombrement des chaînes polymériques qui

rend la macromolécule moins flexible. Cette rigidité lui confère une stabilité relative et ralentit sa dégradation.

Les figures 7.16 et 7.17 donnant respectivement la TGA ainsi que sa dérivée en fonction de la température

On peut observer dans la figure 7.16 que la dégradation se fait par palier. La détermination des produits de dégradation est difficile dans notre cas.

Cependant, on pourrait penser que les zones thermiques allant de 250 °C à 500 °C et de 500 °C à 900 °C peuvent être attribuées à une destruction du complexe métallique ou des liens esters et à une formation d'oxyde métallique, de carbone ou même d'azote ainsi que d'autres produits de dégradation difficilement prévisibles.

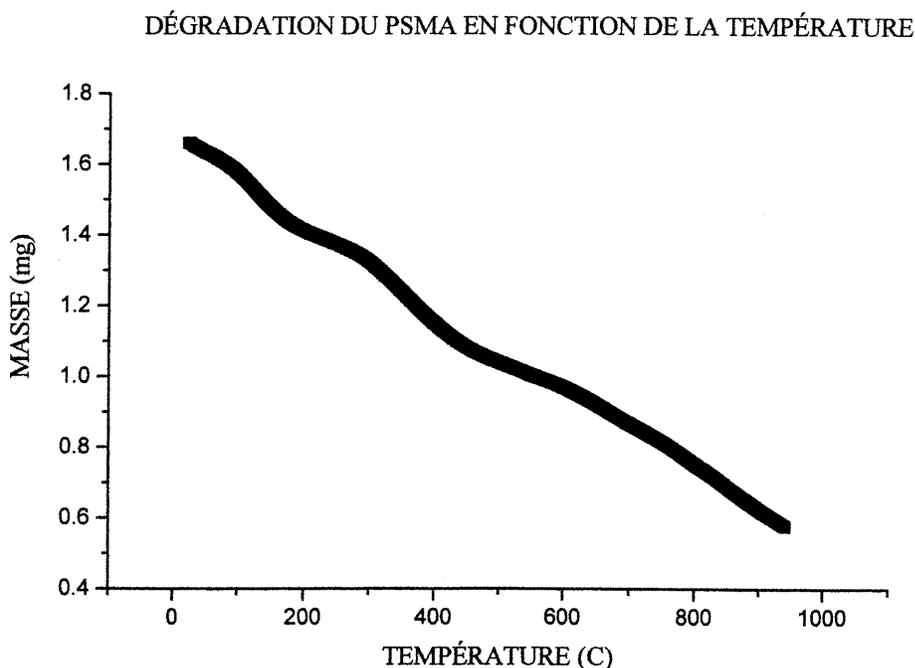


Figure 7.16 : TGA de PSMA

DÉRIVÉE DE LA MASSE EN FONCTION DE LA TEMPÉRATURE

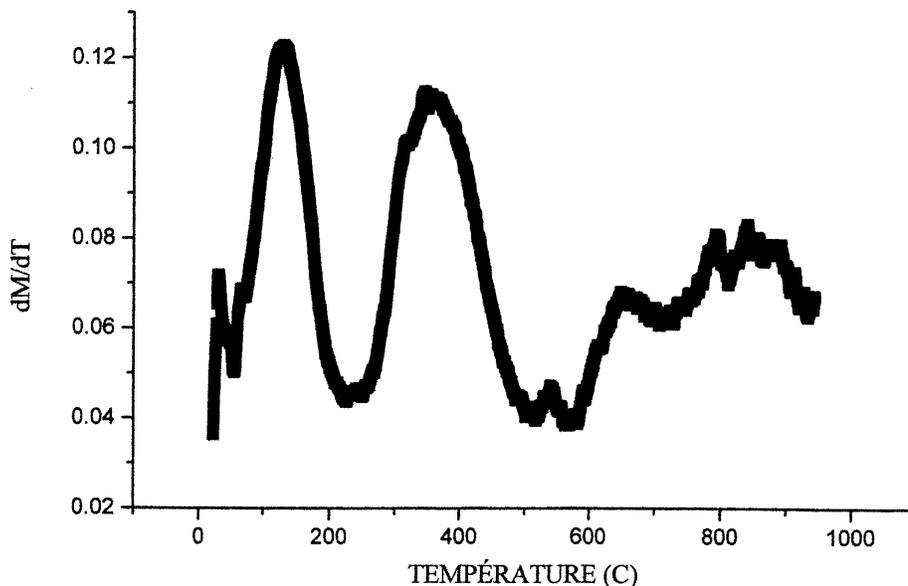


Figure 7.17 : Dérivée de la TGA du polymère PSMA

7.4.2.3 *Microscope polarisant*

L'organisation de la matière au sein d'un polymère influence ses propriétés mécaniques et optiques. Afin de déterminer si la structure est cristalline amorphe ou semi amorphe, on a recours à des méthodes telles que la polarimétrie ou bien la diffraction des rayons-X.

Dans cette section, nous traitons la polarimétrie, une technique permettant d'étudier la morphologie des lamelles formant les zones cristallines. Elle permet aussi de voir les zones amorphes dans un polymère semi-cristallin tel que PMSA.

La polarimétrie est une technique basée sur un microscope optique auquel on a ajouté un polariseur entre la source lumineuse et l'échantillon ainsi qu'un analyseur entre l'objectif et l'oculaire. Si le polariseur et l'analyseur sont perpendiculaires l'un par rapport à l'autre, il n'y a pas de transmission lumineuse à travers le système optique du microscope.

Dans le cas d'un matériau isotrope, l'indice de réfraction est identique dans toutes les directions et la lumière incidente polarisée induit un dipôle suivant sa propre direction de polarisation empêchant ainsi sa transmission à travers l'analyseur dont la direction de polarisation est perpendiculaire à celle du polariseur (Prud'homme J et Prud'homme R, 1981). Un matériau isotrope est un corps homogène qui présente les mêmes propriétés physiques dans toutes les directions par opposition à un matériau anisotrope formé de composants distincts dont les propriétés physiques changent selon la direction.

Ainsi, dans le cas d'un matériau anisotrope, comme les polymères amorphes ou semi-cristallins, l'échantillon produit une double réfraction d'un rayon lumineux.

En fait, cet échantillon possède un axe optique dont l'indice de réfraction est n_1 et un autre axe perpendiculaire au premier dont l'indice de réfraction n_2 d'où le terme de biréfringence.

Dans le cas de ces matériaux anisotropes, on a deux facteurs qui affectent la transmission de la lumière :

- L'orientation de l'axe optique : si la lumière incidente polarisée frappe l'échantillon, elle crée un dipôle induit selon l'axe optique de l'échantillon et non pas suivant son propre axe de polarisation. Ainsi, une partie de la lumière incidente est transmise sauf dans le cas où l'axe optique et l'axe de polarisation (du polariseur ou analyseur) coïncident.

- Le phénomène de retard : ce phénomène est dû à la propriété de biréfringence d'un matériau anisotrope. Cette propriété fait que la lumière incidente polarisée se divise en deux rayons qui interfèrent l'un avec l'autre à la sortie du milieu donnant lieu à un rayon résultant partiellement transmis par l'analyseur.

L'étude de la morphologie des polymères est une des applications les plus courantes de la microscopie polarisante.

Dans notre cas, les lamelles s'agglomèrent sous la forme sphérolithe. Comme son nom l'indique, une sphérolithe est une agglomération très régulière de lamelles en forme de sphère centrosymétrique. Le noyau de ces entités est appelé noyau sphérolitique (Sperling L.H, 2001).

Les lamelles dont l'axe majeur est parallèle à l'axe de polarisation du polariseur ou de l'analyseur ne transmettent pas la lumière et créent des phases d'extinctions dans la structure d'une sphérolithe. Ce phénomène d'extinction donne aux sphérolithes un aspect particulier caractérisé par ce qu'on appelle la croix de Malte.

Dans notre cas, on peut voir ce phénomène clairement dans la figure 7.18 : la morphologie des cristaux est bel et bien sphérolitique. Ces cristaux transmettent une couleur orange et on peut y voir clairement la croix de Malte caractéristique. On peut voir aussi dans cette même image une grosse masse amorphe avec des cristaux emprisonnés.

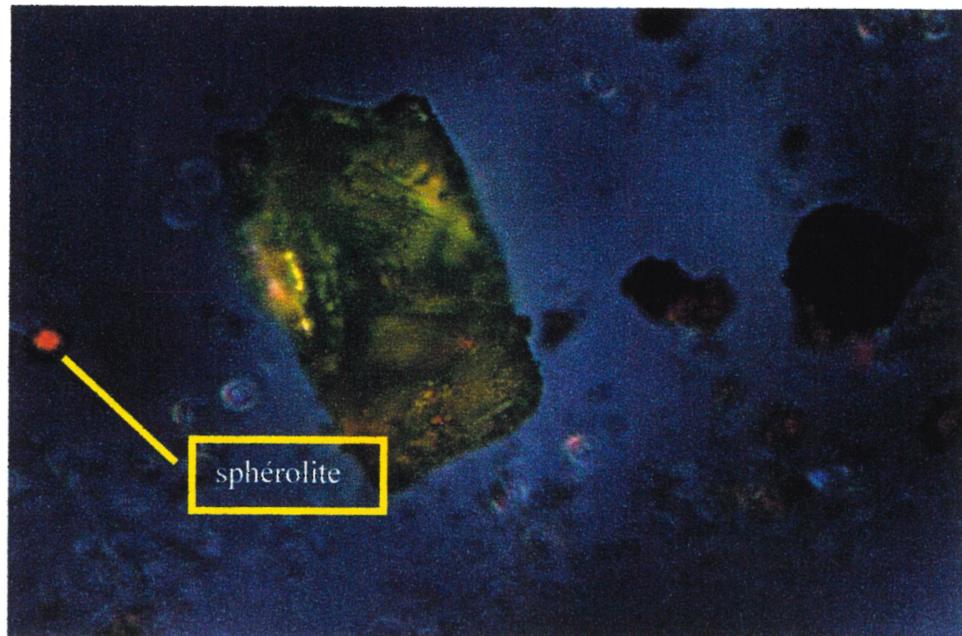


Figure 7.18 : Sphérolites du PSMA montrant la croix de Malte

On peut voir cette structure semi-cristalline plus clairement dans la figure 7.19 où apparaît un enchevêtrement de structures amorphes et cristallines. On peut voir aussi que la couleur des cristaux varie entre le bleu et l'orange à cause d'une variation dans la transmission de la lumière incidente polarisée. Ceci implique que l'orientation des cristaux dans le polymère est plutôt non uniforme.

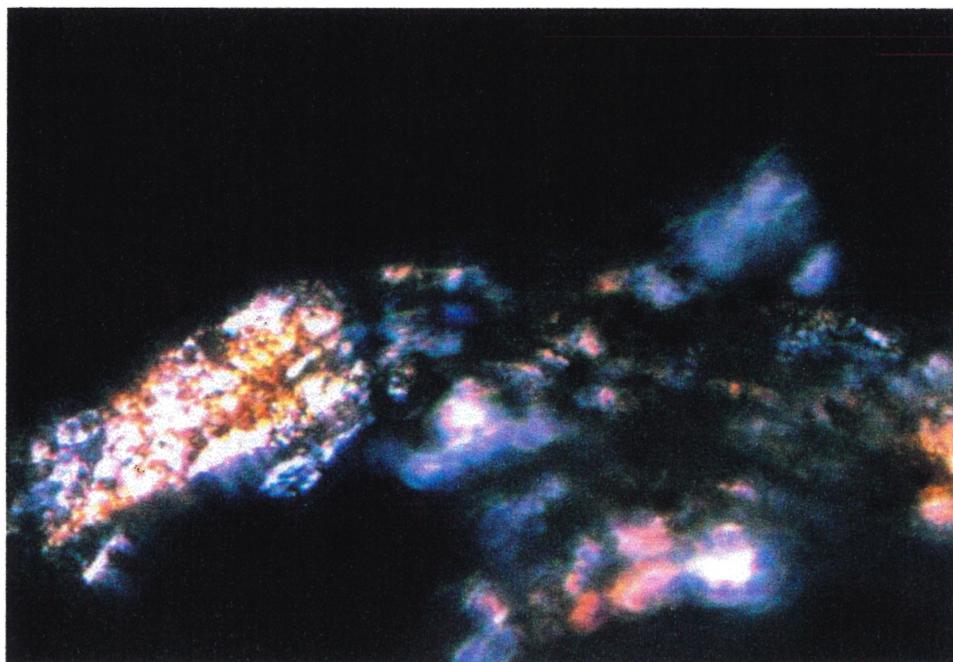


Figure 7.19 : Combinaison de région cristalline et amorphe du PSMA

Finalement, la figure 7.20 montre une orientation plus globale du polymère et on peut voir que les structures cristallines sont semées d'une façon aléatoire et par agglomération dans la masse dominante amorphe.

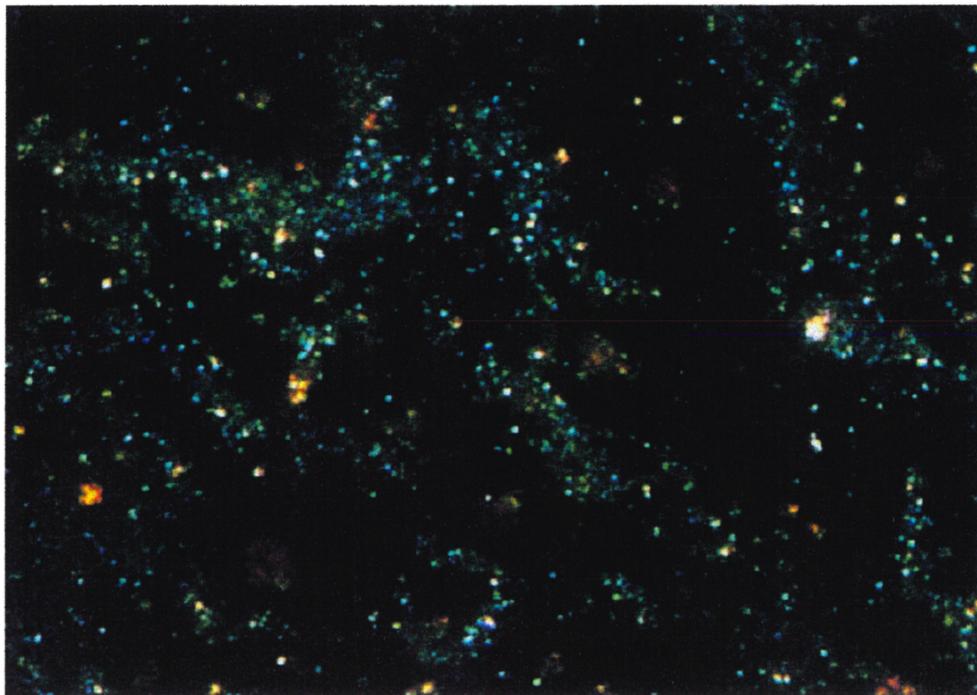


Figure 7.20 : Agglomération cristalline dans PSMA

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

CHAPITRE 8
CONCLUSION

7 - CONCLUSION

Dans le cadre de ce projet de recherche, un copolymère organométallique alterné (A-B-A-B-A) a été synthétisé.

Le composé organométallique à base de manganèse devrait conférer à cette macromolécule plusieurs caractéristiques intéressantes dont son activité catalytique chimique (Minutolo et al., 1996 ; Jacobsen et al., 1991; Zhang et al., 1990; Corey et al., 1989) et son activité enzymatique mimétique (Liu et al., 1994; Musleh et al., 1994) ainsi que sa conductivité (Audebert et al., 1992) et sa biodégradabilité.

Ces propriétés rendraient un tel polymère intéressant dans plusieurs domaines dont principalement les domaines pharmaceutique, biomédical et génie tissulaire.

Cependant, le rendement de synthèse reste encore faible (43%) et les méthodes de caractérisation sont limitées. Malgré ces limites, ce polymère ouvre la voie à une nouvelle série de polymères efficaces et qui peut apporter des nouveautés surtout aux domaines biomédical et génie tissulaire ainsi que le domaine biochimique.

En fait, on pourrait commencer par faire varier l'unité organométallique soit en remplaçant le métal de transition par un autre comme le cuivre, le zinc ou le cobalt, soit en changeant les types de ligands. Plusieurs recherches de ce genre sont présentement en cours. On peut prendre comme exemple les ligands macrocycliques ayant le manganèse comme métal de transition (Riley et Weiss., 1994; Riley et al., 1997; Riley., 1999).

Ces complexes visent surtout l'activité enzymatique mimétique de la superoxyde dismutase.

D'autre part, on peut toujours changer la nature du comonomère. Au lieu d'utiliser un chlorure d'adipoyle, on peut utiliser un autre type de chlorure de diacide . On peut aussi utiliser les polylactides fonctionnalisés comme comonomères.

En dernier, on peut changer le site de polymérisation et changer les groupements fonctionels au bout de chaîne.

Finalement, il reste encore plusieurs pistes intéressantes à explorer dans le cadre d'un travail de longue durée. Toutefois, la nature très diversifiée de cette famille de polymères nous permet de toucher à différents domaines passionnants de la science ce qui donne envie d'aller toujours plus loin et de se surpasser .

**SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DU COPOLYMÈRE
DE SALICYLIDÈNE DE MANGANÈSE-*co*-ADIPOYLE.**

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Aoki T., Tamino M., Samui K., Ogata N., et Kumakura K.(1996), *Secretary function of adrenal chromaffin cells cultured on polypyrrole films,*

Biomaterials. **17** : 1971-1974.

Audebert P., Capdevielle P., et Maumy M.(1992), Redox and conducting polymers based on salen type metal units electrochemical study and some characteristics, *New.J.Chem..* **16**:697-703.

Baldwin S.P. et Saltzman M.(1996)., *Polymer for Tissue Engineering,* *Trends.Polym.Sci.,* **4**: 177-182.

Ball S.C., Cragg-Hine I., Davidson M.G., Davies R.P., Lopez-Solera M.I.,

Raithby P.R., Reed D., Snaith R., et Vogl. E.M.(1995), *Dilithiated complexes :Chiral (salenLi₂.Hmpa)₂ and deliberated partial hydrolysis to give [(salen)Li₂]₃.Li₂O.2tmen.H₂O,* *J.Chem.Soc., Chem.Commun,* **20** :2147-2149.

Baudry M., Etienne S., Bruce A., Palucki M., Jacobsen E., et Malfroy B.(1993), *Salen manganese complexes are superoxide dismutase mimics,* *Biochem.Biophys.Res. Commun.* **192** : 964-968.

Bernard M. (1994), *Éléments de transition : Composé de coordination* in « Cours de chimie minérale », éd par Dunod, 2^{ième} édition, pp. 333-349.

Bhuyan K.C., Bhuyan D.K., Chui W., Malik S., et Fridovich.(1991), *Desferal-Mn(III) in the therapy of diquat-induced cataract in rabbit.*, Arch.Biochem.Biophys., **288**:525-532

Boyer R.F.(1979), in *Encyclopedia of polymer Science and Technology*, Wiley Interscience, New York.

Brydson J.A.(1972), in *Polymer Science*, éd par Jenkins A.D., Amsterdam, Vol:1, Chap.3.

Bonassar.L, et Vacanti.C.(1998), *Tissue engineering: the first decade and beyond*, J.Cell.Biochem., Suppl 30: 297-303

Cassidy P.E (1980), in *Thermally Stable Polymers*, Dekker, New York.

Critchley J.P., Knight G.J., et Wright W.W (1983), in *Heat-Resistant Polymers*, Plenum Press, New York.

Champetier G., Monnerie L.(1969), *Propriétés physiques des composés macromoléculaires* in « Introduction à la chimie macromoléculaire », edt par Masson & Cie, pp.392-395 et 450-469.

Chih-Chang.C.(1995), *Biodegradable polymeric biomaterials: an overview* in “The biomedical engineering handbook”, editor in chief:Bronzino J.D., CRC Press, pp.611-627.

Collier J.H., Camp J.P., Hudson T.W., et Schmidt C.E.(2000), *Synthesis and characterization of polypyrrole-hyaluronic acid composite biomaterials for tissue engineering applications*, J.Biomed.Mater.Res. **50**: 574-584.

Collman J.P., Hegedus L.S., Norton J.R., et Finke R.G.(1981), *Structure and bonding* in “Principles and applications of organotransition metal chemistry”, edt par University Science Books, California, pp.21-51 et pp.180-182.

Conwell E.M., Mizes H.A., et Jeyadev S.(1991), *Band structure and conductivity of metallic polyacetylene*, Synth.Met. **41**:3341-3346.

Corey E.J., Imwinkelried R., Pikul S., et Xiang (1989), *Practical enantioselective diels-alder and aldol reactions using a new chiral controller system*, J.Am.Chem.Soc. **111**:5493-5495.

Cotton F.A., Wilkinson G., et Gaus P.L.(1995), *Transition elements* in « Basic inorganic chemistry », edt par John Wiley & Sons Inc., 3^{ième} édition, pp. 503-625.

Dahm C. et Peters D.(1994), *Catalytic Reduction of iodoethane and 2-Iodopropane carbon electrodes coated with anodically polymerized films of nickel(III) salen*, Anal.Chem. **66**:3117-3123.

Di Bella S., Fragala I., Ledoux I., Marks T.J.(1995), *Role of electronic properties in tuning the second order nonlinear optical response of coordination complexes: a combined experimental and theoretical investigation of a homologous series of (N,N'-disalicylidene-1,2-phenylenediaminato)M(II) (M=Co, Ni, Cu) complexes*, J.Am.Chem.Soc. **117**:9481-9485.

EGE, S., *Organic chemistry: structure and reactivity*, D.C. Heath and Cie., 3^{ième} édition, 1989, Chapitre 6, 27, 24

Fukuda T. et Katsuki T.(1995), *Co(III) salen catalyzed asymmetric cyclopropanation*, Synlett. **8** :825-826.

Foulds N. et Lowe C. (1986), *enzyme entrapment in electrical conducting polymers*, J. Chem. Soc., **82**: pp.1259-1264.

Gangopadhyay R. et De A.(2000), *Conducting polymer nanocomposite : a brief overview*, Chem.Mater. **12**:608-622.

Garner B., Georgevich A., Hodgson A.J., Liu L., et Wallace G.C.(1999), *Polypyrrole-heparin composites as stimulus-responsive substrates for endothelial cell growth*, J.Biomed.Mater.Res. **44**: 121-129.

Gasbol F., Steenbol P. et Sorensen S.(1972), *The preparation, separation and characterisation of the IeI_3 and ob_3 isomers of Tris(trans-1,2-cyclohexanediamine)rhodium(III) complexes*, Acta Chem.Scand. **26**: 3605-3611.

Göpferich.A.(1997), *Mechanisms of polymer degradation and elimination in "Handbook of biodegradable polymers"*, edt par Domb J., Kost J., et Wiseman M.D., pp.451-471

Hadlock T., Elisseeff J., Langer R. Vacanti J., et Cheney M.(1998), *A tissue engineered conduit for peripheral nerve repair*, Arch.Otolaryngology : Head&neck, **124**:1081-1086.

Hanes J., Chiba M., et Langer R.(1996), *Synthesis and characterization of degradable anhydride-co-imide terpolymers containing trimellitylimido-L-tyrosine: novel polymers for drug delivery*, Macromolécules. **29**:5279-5287.

Hayward R.N (1975), in *Molecular behavior and the development of the polymeric materials*, edt par Ledwith A., et North A.M, Wiley interscience, New York, Chap.12.

Heller J.(1980), *Controlled release of biologically active compound from bio-erodible polymers*, *Biomaterials*, **1**:51-58

Huheey J.E., Keiter E.A., et Keiter R.L. (1996), *Chimie inorganique*, edt par De Boeck Université, Chap. 14 et Chap.15.

Jacobsen E.N., Zhang W., Muci A.R., Ecker J.R., et Deng L.(1991), *Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2- diaminocyclohexane*, *J.Am.Chem.Soc.* **113**:7063-7064.

Jasne S.(1985), *polypyrroles* in “*Encyclopedia of polymer science and engineering*”, edt par John wiley & Sons, New York, **13**: 42-55.

Khor E., Li H.C., et Wee A.(1995), *In situ polymerization of pyrrole in animal tissue in the formation of hybrid biomaterials*, *Biomaterials*. **16**:657-661.

Langer R., et Vacanti J.(1993), *Tissue Engineering*, *Science*, **260**: 920-926

Langer R.(1995), *Polymers for drug delivery and tissue engineering*,
Annal.Biomed.Eng. **23**:101-111.

Langer R.(2000a), *Biomaterials in drug delivery and tissue engineering: one
laboratory's experience*, Acc.Chem.Res. **33**:94-101.

Langer R.(2000b), *New tissues for old*, Chem.britain. **36**:32-36.

Larrow J.F. et Jacobsen E.N. (1994), *A practical method for the large-scale
preparation of N,N'-Bis(3,5-di-tert-butylsalicylidene)-1,2-
cyclohexanediaminato manganese(III)chloride, a highly enantioselective
epoxidation catalyst*, J.Org.Chem. **59**:1939-1942.

Liu Z.X., Robinson G.B., Gregory E.M.(1994), *Preparation and
characterization of Mn salophen complex with superoxide scavenging activity*,
Arch.Biochem.Biophys. **315**:74-81.

Micheli-Tzanakou E.(1995), *Nervous System* in "The biomedical engineering
handbook", editor in chief:Bronzino J.D., CRC Press, pp.22-33.

Middleton J.C., et Tipton A.J. (1998), *Synthetic Biodegradable Polymers as
Medical Devices* , Medical.Plastics and Biomaterials, **March edition**: 30-40.

Minutolo F., Pini D., et Salvadori P.(1996a), *Polymer-bound chiral complex as heterogenous catalyst in rapid and clean enantioselective epoxidation of unfunctionalised olefins*, Tetrahedron. Lett. **37**:3375-3378.

Minutolo F., Pini D., Petri A., et Salvadori P.(1996b), *Heterogeneous asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by polymer bound salen manganese complexes*, Tetrahedron:Assymetry. **7**:2293- 2302.

Musleh W., Bruce A., Malfroy B., et Baudry M.(1994), *Effects of EUK-8, a synthetic catalytic superoxide scavenger, on hypoxia and acidosis induced damage in hippocampal slices*, Neuro.Pharmacology, **33**: 929-934.

Naarman H.(1991), *Strategies for synthesizing conducting polymers*, Synthetic Metals. **41**:1-6.

Naruta Y., Tani Fumito., Ishihara N., et Maruyama K.(1991), *Catalytic and asymmetric epoxidation of olefins with iron complexes of twin coronet poryphyrins : a mechanistic insight into the chiral induction of styrene derivatives*, J.Am.Chem.Soc, **113**:6865-6872.

Pethrick R.A.(1997), *Conducting polymers in “ Desk reference of functional polymers: synthesis and applications”*, edt par Reza Arshady, pp.463-486.

Prud'homme J. et Prud'homme R.(1981), *Caractérisation à l'état solide* in « Synthèse et caractérisation des macromolécules », edt par Les Presses de l'Université de Montréal, Québec, pp. 125-167.

Puelacher W.C., Mooney D., Langer R., Upton J., Vacanti J., et Vacanti C.(1994), *Design of nanoseptal cartilage replacements synthesized from biodegradable polymers and chondrocytes*, *Biomaterials*, **15**: 774-778.

Riley.D. et Weiss.R.H.(1994), *Manganese macrocyclic ligand complexes as mimics of superoxide dismutase*, *J.Am.Chem.Soc*, **116**: 387-388.

Riley.D. Lenon.P.J., Neumann.W.L., et Weiss.R.H.(1997), *Toward the rational design of superoxide dismutase mimics: mechanistic studies for elucidation of substituent effects on the catalytic activity of macrocyclic manganese(II) complexes*, *J.Am.Chem.Soc*, **119**:6522-6528.

Riley.D.(1999), *Functional mimics of superoxide dismutase enzymes as therapeutic agents*, *Chem.Rev.*, **99**: 2573-2587.

Schimmel T., Glaser D., Schwoerer M., et Naarman H.(1991), *Conductivity barriers and transmission electron microscopy on highly conducting polyacetylene*, *Synth.Metals*. **41**:19-25.

Schmidt C.E., Shastri V.R., Vacanti J.P., et Langer R.(1997), *Stimulation of neurite outgrowth using an electrically conducting polymer*,

Proc.natl.Aca.Sci.USA. **94** : 8948-8953.

Scott J.R., et Roff W.J. (1971), *Handbook of Common Polymers*, CRC Press, Cleveland, pp.140-142.

Senanayake C.H. et Jacobsen E.N.(1999), *Chiral salen Mn(III) complexes in asymmetric epoxidations: practical synthesis of cis-aminoindanol and its applications to enantiopur drug synthesis* in "Process chemistry in the pharmaceutical industry" , edt par Gadamasetti K.G., Marcel Dekker Inc., pp. 347-353.

Shastri V.R.(1995), Ph.D Dissertation, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY.

Sperling L.H.(2001), *the crystalline state* in « Introduction to physical polymer science", edt par Wiley Interscience, New York, 3^{ième} édition, pp.220-230.

Srinivasan K., Michaud P., et Kochi J.K.(1996), *Epoxidation of olefins with cationic salen Mn complexes and the modulation of catalytic activity by substituents*, *J.Am.Chem.Soc.* **108**:2309-2320.

Stevens P. M.(1990a), *Basic principles* in “Polymer chemistry : an introduction” edt par Oxford University Press, 2^{ième} édition, pp.3-14.

Stevens P. M.(1990b), *Chemical structure and polymer morphology* in “Polymer chemistry : an introduction” edt par Oxford University Press, 2^{ième} édition, pp.70-85.

Stevens P. M.(1990c), *Chemical structure and polymer properties* in “Polymer chemistry : an introduction” edt par Oxford University Press, 2^{ième} édition, pp.114 – 137.

Stevens P. M.(1990d), *Evaluation, characterization, and analysis of polymers* in “Polymer chemistry : an introduction” edt par Oxford University Press, 2^{ième} édition, pp.167-171.

Stevens P. M.(1990 e), *Inorganic and partially inorganic polymers* “Polymer chemistry : an introduction” edt par Oxford University Press, 2^{ième} édition, pp.499-506.

Tamura M., Urano Y., Kikuchi K., Higuchi T., Hirobe M., et Nagano T.(2000), *Superoxide Dismutase Activity of Iron(II)TPEN Complex and Its Derivatives*, Chem. Pharm. Bull., 48:1514-1518.

Uhrich K.E., Larrier D.R., Laurencin C.T., et Langer R.(1996), *In vitro degradation characteristics of poly(anhydride-imides) containing pyromellitulimidoalanine*, J.Polym.Sci. part A: Polymer chemistry. **34**:1261-1268.

Vacanti C.A., Langer R., Schloo B., et J.P. (1991), *Synthetic polymers seeded with chondrocytes provide a template for new cartilage formation*, J.Plastic Surg., **88**: 753-759

Vacanti.C.A , et Vacanti.J.P.(2000), *The science of tissue engineering*, Orthopedic.Clin.North.Am., **31**: 351-357.

Valentini R.F., Vargi T.G., Gardella J.A., et Aebischer P.(1992), *Electrically charged polymeric substrates enhance nerve fibre outgrowth in vitro*, Biomaterials. **13**:183-190.

Valentini.F.(1995), *Nerve Guidance Channels* in "The biomedical engineering handbook", editor in chief:Bronzino J.D., CRC Press, pp.1985-1997.

Vitalini D., Mineo P., Di Bella S., Fragala I., Maravigna P., et Scamporrino E.(1996), *Synthesis and matrix –assisted laser desorption –ionization-TOF characterization of an exactly alternating copolycarbonate and two random*

copolyethers containing Schiff base copper(II) complex nonlinear optical units in the main chain, *Macromolécules*. **29**:4478-4485.

Wong J.Y., Langer R., et Ingber D.E.(1994), *Electrically conducting polymers can noninvasively control the shape and growth of mammalian cells*, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. **91**:3201-3204.

Yang C.P., Hsaio S.H., et Yang H.W.(1999), *Synthesis and properties of polyamides based on 1,1-Bis(4-(4-aminophenoxy)phenyl)cyclohexane*, *Polym.J.* **4**:359-363.

Zhang W. et Jacobsen E.N.(1991), *Asymmetric olefin epoxidation with sodium hypochlorite catalysed by easily prepared chiral Mn salen complexes*, *J.Org.Chem.* **56**:2296-2298.

Zhang W., Loebach J.L., Wilson S.R., Jacobsen E.N.(1990), *Enantioselective epoxidation of unfunctionlized olefins catalyzed by salen manganese complexes*, *J.Am.Chem.Soc.* **112**:2801-2803.