

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE M'HAMED BOUGUARA DE BOUMERDES
FACULTE DES HYDROCARBURES ET DE LA CHIMIE
DEPARTEMENT GENIE DES PROCEDES
CHIMIQUES ET PHARMECEUTIQUES

Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de
Magister en Pétrochimie

Par
M^{me} MESBAH Yamina

**SYNTHESE DES OLIGOMERES
PYRIDINIQUES**

Soutenu publiquement le 19 juin 2006 devant le jury :

M. HAMADI	Professeur de l'Université de Boumerdès	Président
M.N. MOULAY	Professeur CU de Médéa	Examineur
O. KADDOUR	MC de l'Université de Boumerdès	Examineur
B. HAMADA	Professeur de l'Université de Boumerdès	Rapporteur

Résumé

Les composés contenant dans leur structure moléculaire l'atome d'azote occupent une place majeure dans l'industrie chimique. Ces composés possèdent des propriétés actives (bactéricide, films d'oxydes,...) et s'avèrent être le moyen adéquat pour lutter contre les phénomènes nocifs telle que la corrosion.

Le travail s'inscrit dans le domaine de la chimie combinatoire supramoléculaire organique à base de liaisons hydrogène et carbone pour découvrir rapidement et de manière productive des molécules dotées de nouvelles propriétés utiles. Sur la base de cette nouvelle technique, nous avons réussi à synthétiser des structures de polypyridine, qui ont été identifiées par les différentes méthodes spectroscopiques et chromatographiques.

Cette approche combinatoire est caractérisée par deux étapes principales :

- la synthèse d'une collection de molécules, dite bibliothèque combinatoire, qui peut être un mélange chimique de composants ou un ensemble de composants individuels purs ;
- l'identification du composant actif et l'optimisation de ce dernier.

Une étude théorique d'optimisation de degré de polymérisation a été développée pour cerner l'influence de certains paramètres opératoires sur la taille des produits synthétisés.

Des tests d'application ont permis de montrer une efficacité inhibitrice élevée en tant qu'inhibiteur organique azoté de corrosion.

Abstract

The compounds containing in their molecular structure the nitrogen atom occupy a major place in the chemical industry. These compounds have active properties (bactericide, films of oxides...) and prove to be the adequate means to fight against the harmful phenomena such as corrosion.

Work falls under the field of organic supramolecular combinatorial chemistry containing hydrogen and carbon bonds in order to discover, quickly and in a productive way, molecules equipped with new useful properties. On the basis of this new technique, we succeeded to synthesize structures of polypyridine, which were identified by the various spectroscopic and chromatographic methods.

This combinatorial approach is characterized by two principal stages:

- The synthesis of a collection of molecules, known as combinatorial library, which can be a chemical mixture of components or a whole of pure individual components;
- Identification of the active component and the optimization of this last.

A theoretical optimization study of degree of polymerization was developed to determine the influence of certain operational parameters on the size of the synthesized products. Tests of application made it possible to show a high inhibiting effectiveness as a nitrogenized organic inhibitor of corrosion.

ملخص

إن المركبات التي تحوي في بنائها الجزئي على ذرة الأزوت تنبؤ مكانة كبيرة في الصناعة الكيميائية. هذه المركبات تمتلك خصائص حيوية (مبيد الجراثيم، غشاء الأكسيد...) ويتضح أنها الوسيلة المناسبة لمكافحة الظواهر الضارة كالتآكل.

العمل المقدم يندرج ضمن مجال الكيمياء العضوية ذات الترابط الجزئي التركيبي على أساس روابط الهيدروجين و الكربون، لأجل اكتشاف، بسرعة و بكيفية منتجة، جزيئات ذات خصائص جديدة و مفيدة. على أساس هذه التقنية الجديدة، نجحنا في إستخلاص هياكل البريديين، والتي تم التحقق من طبيعتها بمختلف طرق التحليل الطيفي و الكروماتوغرافي.

هذه الطريقة التركيبية تتميز بمرحلتين أساسيتين:

- إستخلاص مجموعة من الجزيئات، تسمى مكتبة تركيبية، والتي يمكن أن تكون خليطا من العناصر الكيميائية أو عناصر كيميائية مفردة و خالصة.
- التحقق من طبيعة العناصر الحيوية و إستخلاصها بطريقة مثلى.

وتم أيضا تطوير دراسة نظرية خاصة بدرجة التكثيف المثلي لحصر تأثير بعض العوامل التطبيقية على حجم المنتجات المستخلصة.

كما أن الاختبارات التطبيقية لمادة متعدد البيريدين أثبتت فاعلية تثبيط عالية كمانع عضوي للتآكل.

A Raïd, Rached et Toufik
A mes parents

Remerciements

Ce travail a été effectué au Département Génie des procédés chimiques et pharmaceutiques dans le Laboratoire de synthèse pétrochimique à la faculté des hydrocarbures et de la chimie, Université M'hamed Bougara de Boumerdès dirigé par le Professeur B. Hamada.

Merci à mon directeur de mémoire, qui ma fait l'honneur de diriger et de bien suivre cette recherche, ainsi que par ces conseils judicieux, je n'oublierai jamais son soutien moral, et sa confiance pour mener à bien ce travail, je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour la patience et la disponibilité dont il a fait preuve à mon égard et j'espère que mes efforts et mes résultats ont été à la mesure de son attente.

Mes remerciements vont plus particulièrement à Monsieur Le Professeur Jean Mari Lehn, Prix NOBEL de chimie, pour avoir mis à notre disposition ses travaux dans le domaine de la chimie combinatoire, aide sans laquelle ce travail de recherche n'aurait pu aboutir.

Je remercie l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'examiner mon travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté : Mr M. HAMADI, Professeur de l'Université de Boumerdès, Mr M.N. MOULAY, Professeur au Centre Universitaire de Médéa et Mr O. KADDOUR, Maître de Conférence à l'Université de Boumerdès.

Ce manuscrit ne serait pas ce qu'il est sans les corrections de M^{elle} A. Chahmana, que je la remercie chaleureusement.

Ce travail a pu se faire dans les meilleures conditions grâce à un certain nombre de personnes que je remercie :

- Mon mari M^r T. Hakkar qui trouve ici toute ma reconnaissance et mon affection pour son inquiétude à mon égard en m'accompagnant dans les moments difficiles, pour son soutien souvent précieux ainsi pour son aide concernant les problèmes informatiques. J'exprime ma profonde gratitude pour sa large compréhension, et je lui exprime ici toute ma reconnaissance.
- M^r A. Amrani Ingénieur au laboratoire de synthèse pétrochimique, d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour le déroulement du travail au laboratoire.
- M^{me} L. Bournissa (secrétaire de direction de laboratoire) pour son soutien constant et sa disponibilité.

- M^{me} C. Benamara, F. Tibaoui (Centre de Recherche et Développement de Sonatrach) pour la réalisation des spectres IR, analyse microscopique ainsi pour les tests d'applications.
- M^{elle} N. Najari (Université des Sciences et de le Technologie Haouari Boumediene) pour l'élaboration des analyses chromatographiques.
- M^{elle} F. Louafi (département de chimie, université de Constantine), pour son aide quant à la l'acquisition des spectres RMN ainsi pour son soutien.
- M^{rs} R. Khiari et A. benabbes Université Montérial CANADA, D'avoir m'envoyer touts les articles nécessaires, trouvent ici l'expression de mes plus vifs remerciement.

Je remercie toutes les personnes que j'ai rencontrées aussi bien au laboratoire de synthèse pétrochimique avec qui j'ai passé d'agréables moments. Aussi que, l'ensemble du corps enseignant et administratif.

Enfin, merci à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

9

CHAPITRE 1 METHODES CONVENTIONNELLES DE SYNTHÈSE DES LIGANDS POLYPYRIDINES

1.	Introduction	12
2.	La configuration de 2,2':6',2''-terpyridine	13
3.	Les méthodes pour la synthèse des ligands terpyridines	13
3.1.	Méthodologies de condensation	13
3.2.	Synthèse des ligands	13
3.2.1.	La synthèse de 4'-éthoxy- substitué et de 4'-hydroxy-2,2':6',2''-terpyridines	13
3.2.2.	La synthèse de 2,6-[bis-(2,2' :6',2''-terpyridin-4'-yl)]-4-chloropyridine	14
3.2.3.	La synthèse de 4', 4'-.bis (2, 2' :6', 2''-terpyridine) amine.	15
3.2.4.	Exemple d'un complexe de fer (II)	15
3.2.5.	Complexe de Ruthénium (II)	15
4.	Obtention de l'ester du polypyridine	17
5.	Conclusion	19

CHAPITRE 2 THEORIE DE LA CHIMIE COMBINATOIRE

1.	Aspects de la chimie combinatoire	21
2.	Définition de la synthèse combinatoire	21
3.	Caractéristiques de la chimie combinatoire	23
4.	La synthèse de bibliothèques combinatoires	24
4.1.	Taille et type de bibliothèque	25
4.2.	Concept de chimie combinatoire dynamique – l'approche supramoléculaire à la chimie combinatoire	27
4.3.	Caractéristiques de DCLs et VCLs	28
5.	Stratégie de synthèse	30
5.1.	Synthèse organique et recherche de composés biologiquement actifs	31
5.2.	Identification d'un composant actif	32
5.3.	Préparation de produits isolés ou en mélanges	33
6.	Chimie combinatoire et science des matériaux	36
7.	Auto-assemblage de systèmes organiques	37
8.	Conclusion	37

CHAPITRE 3 SYNTHÈSE ET IDENTIFICATION DES PRODUITS POLYPYRIDINIQUES

1.	Introduction	39
2.	Généralités sur l'élaboration de synthèse combinatoire	39
3.	Synthèse des produits polypyridiniques	41
3.1.	Synthèse de -2,6- ester, acide dicarboxylique diméthyle pyridine (3)	42
3.2.	Synthèse de l'Acide -2,6- dicarboxylique pyridine bis-[(6-amino-pyridin-2-yle)-amide.(N,N'-bis(6-aminopyridin-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide) (Terpyridine (5)).	43
3.3.	Synthèse de 2,6-Bis-[[6-(6-decanoyl-amino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-pyridine-2-carbonyl]-amino]-pyridine (6a)	45
3.4.	Synthèse de -2,6- acide dicarboxylique- pyridine bis-[(6-[6-(6-décanoylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-decyloxy-pyridine-2-carbonyle]-amino-pyridin-2-yl)-amide. (Heptamère (7)).	46
3.4.1.	Synthèse de -2,6-acide dicarboxylique pyridine 2-[(6-amino-pyridin-2-yle)-amide] 6-[(6-décanoylamino-pyridin-2-yle)-amide] (5a), et -2,6-acides dicarboxylique pyridine bis-[(6-décanoylamino-pyridin-2-yl)-amide] (5b).	47
3.4.2.	Préparation de l'heptamère (7)	48

4.	Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus	49
5.	Interprétation du schéma réactionnel	50
5.1.	Préparation des brins heptamériques	50
5.2.	Préparation des brins pentamériques	51
5.3.	Formation de polymères fibreux	52
6.	Reconnaissance moléculaire des structures obtenus par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	52
6.1.	Etude de spectre RMN de l'heptamère (7) dans le chloroforme deutéré	53
6.2.	Etude de spectre RMN de pentamère (6) dans le chloroforme deutéré	54
6.3.	Etude du spectre RMN du terpyridine (5)	55
7.	Reconnaissance moléculaire des structures obtenus par chromatographie phase liquide à haute performance (HPLC)	56
8.	Etude structurale de l'heptamère	58
9.	Structuration en hélices simples des brins oligopyridine-dicarboxamides	59
10.	Tests d'application des produits obtenus	60
10.1.	Test d'efficacité d'inhibiteur de corrosion	60
10.2.	Test classique	60
10.3.	Méthodes électrochimiques	61
10.3.1.	Courbes de polarisation	61
10.3.2.	Mesure de la résistance de polarisation	63
10.4.	Etude d'inhibition de la corrosion de l'alliage cuivre-zinc en milieu ammoniacal par le terpyridine (5)	64
10.4.1.	Comportement de l'alliage cuivre-zinc à différents pH en présence du terpyridine (5)	64
10.4.2.	Evolution du potentiel de corrosion en présence du terpyridine (5)	65
11.	Courants de corrosion et taux d'inhibition	65
12.	Inhibition de la corrosion de l'alliage cuivre-zinc en milieu chloruré, neutre et alcalin	66
13.	Conclusion	68

CHAPITRE 4

OPTIMISATION DU DEGRE DE POLYMERISATION

1.	Introduction	70
2.	Principes généraux	70
3.	Traitement mathématique de l'approche thermodynamique	71
4.	Discussion et interprétation des résultats obtenus	76
4.1.	Distributions calculées d'espèces (la concentration et la fraction molaire)	76
4.2.	Influence de la stoechiométrie sur les distributions de fraction molaire	78
4.3.	Influence de la concentration totale du mélange de deux composants sur le degré de polymérisation	78
CONCLUSION GENERALE		86
BIBLIOGRAPHIE		89
ANNEXES		
	ANNEXE 1 : Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus	96
	ANNEXE 2 : Abréviations	99

Liste des figures

CHAPITRE 1

METHODES CONVENTIONNELLES DE SYNTHÈSE DES LIGANDS POLYPYRIDINES

Figure 1 : structure de terpyridine	12
Figure 2 : configuration du terpyridine	13
Figure 3 : l'accouplement des trois anneaux de pyridine	14
Figure 4 : synthèse de 2,2' :6',2''-Terpyridine	14
Figure 5 : synthèse du terpyridine contenant un groupement hydroxyle	15
Figure 6 : préparation du polypyridine ligand	15
Figure 7 : Synthèse du 4',4'- bis-(2,2':6',2''-terpyridine)-amine	16

CHAPITRE 2

THEORIE DE LA CHIMIE COMBINATOIRE

Figure 1 : Synthèse organique conventionnelle	22
Figure 2 : Synthèse organique combinatoire	22
Figure 3 : Synthèse organique combinatoire multiétapes	23
Figure 4 : Nombre de produits formés	23
Figure 5 : Méthode Split	24
Figure 6 : Principe de coulage et de moulage	28
Figure 7 : Processus réversible pour la génération de VCLs moléculaires et supramoléculaires	29
Figure 8 : Spectre de masse d'une bibliothèque combinatoire de 600 composants	33
Figure 9 : Méthode en parallèle de préparation de composés célibataires	34
Figure 10 : Méthode en parallèle de préparation de mélanges de composés	34

CHAPITRE 3

SYNTHÈSE ET IDENTIFICATION DES PRODUITS POLYPYRIDINIQUES

Figure 1 : Exemple d'unité synthétique de type amine	39
Figure 2 : Formation de carbamates	40
Figure 3 : Unités réactives bifonctionnels	40
Figure 4 : Composés multifonctionnels	41
Figure 5 : Modulation de la fonctionnalité	41
Figure 6 : Schéma de synthèse de diester de méthyle	42
Figure 7 : spectre IR de l'ester diméthyle (3)	43
Figure 8 : Schéma de synthèse de Terpyridine	43
Figure 9 : Schéma de synthèse des pentamères	44
Figure 10 : Spectre IR terpyridine (5)	45
Figure 11 : Spectre IR de pentamère (6)	46
Figure 12 : Schéma de synthèse des Terpyridines 5a & 5b	46
Figure 13 : Spectre IR du Terpyridine (5b)	47
Figure 14 : Schéma de synthèse de l'héptamère	48
Figure 15 : Spectre IR de l'héptamère (7)	48
Figure 16 : Synthèse de l'heptamère (7)	50
Figure 17 : Mécanisme réactionnel de formation des pentamères	51
Figure 18 : Analyse microscopie électronique de l'heptamère	52
Figure 19 : Spectre du proton RMN de l'heptamère (7)	53
Figure 20 : Spectre RMN de la partie aromatique avant séparation du mélange de	54

Figure 21 : Spectre RMN de pentamère (6)	55
Figure 22 : Spectre RMN de terpyridine (5)	55
Figure 23 : Analyse de l'heptamère par HPLC	56
Figure 24 : Analyse du pentamère (6a) par HPLC	57
Figure 25 : Formes rotamériques possibles du brin moléculaire heptamère (7)	59
Figure 26 : Représentation schématique des courbes intensité-potentiel caractéristique d'une cinétique	63
Figure 27 : Variation du taux d'inhibition de la molécule terpyridine (5) avec le pH du système cuivre-zinc	64
Figure 28 : Evolution du potentiel de corrosion de l'alliage cuivre-zinc avec le temps en présence et en absence de terpyridine	65
Figure 29 : Résistance de polarisation du cuivre-zinc en présence d'inhibiteur à différentes températures	67

CHAPITRE 4

OPTIMISATION DU DEGRE DE POLYMERISATION

Figure 1 : Séquence linéaire alternée de AA & BB	71
Figure 2 : Association en fonction de la stœchiométrie	72
Figure 3 : (a) variation de degré de polymérisation en fonction de la concentration, (b) variation de degré de polymérisation en fonction de fraction molaire	77
Figure 4 : (a) variation de degré de polymérisation en fonction de la concentration, (b) variation de degré de polymérisation en fonction de fraction molaire	77
Figure 5 : Impact de la stoechiométrie sur le degré de polymérisation	78
Figure 6 : Le degré de polymérisation max en fonction de la concentration totale	79



INTRODUCTION



Les composés contenant dans leur structure moléculaire l'atome d'azote occupent une place majeure dans l'industrie chimique. En plus de leur utilisation pour la recherche de nouveaux produits et matériaux présentant des propriétés physico-chimiques particulières, ces composés possèdent des propriétés actives (bactéricide, films d'oxydes,...) et s'avèrent être le moyen adéquat pour lutter contre le phénomène de corrosion.

Les produits oligopyridiniques représentent une partie de cette famille des composés azotés. A cet effet, l'objectif de cette recherche est de synthétiser un certain nombre de ces derniers produits. La recherche bibliographique effectuée a montré que la chimie organique dite "classique" n'est plus en mesure de fournir assez de composés dans un laps de temps aussi court et avec une bonne productivité. Il est aisé de conclure que la synthèse seule de produits les uns après les autres et l'extraction de composés naturels se révèlent être aujourd'hui des sources relativement insuffisantes pour la recherche de composés actifs. Pour remédier à ces limites, une autre voie qui fait intervenir le concept de Chimie Combinatoire a été développée essentiellement par Jean-Marie LEHN¹. Il s'agit en effet de synthétiser rapidement un grand nombre de molécules sans les isoler, puis de les tester vis-à-vis d'une ou plusieurs cibles biologiques. La purification et la caractérisation peuvent être effectuées seulement sur les produits actifs.

Notre travail s'inscrit dans le domaine de la chimie combinatoire supramoléculaire organique à base de liaisons hydrogène et carbone pour découvrir rapidement et de manière productive des molécules dotées de nouvelles propriétés actives utiles. Les travaux initiaux portent sur l'utilisation de la reconnaissance moléculaire dans des systèmes modèles récepteurs-substrats pour la mise en pratique du concept de bibliothèques combinatoires dynamiques. Ces travaux devraient mener à la découverte de nouvelles substances bio actives et plus particulièrement de molécules présentant des propriétés spécifiques en vue d'une application précise et reposent sur la mise en oeuvre de plusieurs stratégies.

Le travail s'articule autour des axes suivants :

1. étude bibliographique sur la synthèse des produits polypyridiniques dans la littérature scientifique en mettant l'accent sur les travaux réalisés par Reza-Ali FALLAHPOUR

¹ Prix de Nobel de chimie en 1984

et Abdel Karim EL-GHAYOURY pour la synthèse organique des terpyridines.

2. présentation des principes et des concepts de la chimie combinatoire dynamique ainsi que l'utilisation de la reconnaissance moléculaire à base de liaisons hydrogène dans des systèmes modèles récepteurs substrats. Cette partie du travail décrit l'auto organisation en simples hélices d'une nouvelle famille de brins moléculaires synthétiques et leur reconnaissance moléculaire.
3. présentation de la stratégie, les méthodes et les techniques qui peuvent être utilisées pour la synthèse des composés polypyridiniques. Cette partie expérimentale met en œuvre la synthèse, le traitement d'information moléculaire, la programmation des systèmes supramoléculaires et le passage des unités moléculaires de base à des oligomolécules. L'identification et la caractérisation des produits obtenus ont été effectuées par les différentes méthodes spectroscopiques (RMN, HPLC & IR). Et nous terminons cette partie par des tests d'application afin de montrer les propriétés actives des produits obtenus.
4. une étude d'optimisation de degré de polymérisation en utilisant un modèle mathématique thermodynamique afin de confirmer les observations expérimentales avec les résultats théoriques.

CHAPITRE 1

**METHODES CONVENTIONNELLES DE
SYNTHESE DES LIGANDS POLYPYRIDINES**

1. Introduction

La recherche bibliographique effectuée nous a permis d'explorer différents travaux réalisés dans le domaine de synthèse des composés oligopyridiniques et de constater une carence dans ce domaine. Les produits visés par ces recherches ont des utilisations spécifiques dans le domaine nucléaire et électronique et ont été synthétisés par la voie de la chimie conventionnelle. Ces travaux seront exposés brièvement à l'aide de quelques exemples choisis.

L'architecture supramoléculaire des molécules présentées est un processus multi étapes impliquant plusieurs composants informés. Elle est caractérisée par un enchaînement de formation de liaisons non-covalentes, dont l'ordre d'occurrence peut être plus ou moins bien défini. Une coopération positive caractérise souvent les étapes de construction de nombreux édifices discrets obtenus tels que les hélicates [1], membranes, micelles, et semi-conducteurs/conducteurs organiques. Le résultat est une architecture complexe bien définie, dont les étapes de construction ne peuvent que difficilement être différenciées.

Certain auto assemblages se produisent par une séquence d'étapes bien définie. Un tel processus peut être considéré comme un cas extrême de coopération infinie, donnant lieu à la construction progressive de la superstructure finale. Ainsi, la génération d'une structure intermédiaire donnée dépendra de la précédente et préparera la suivante, définissant ainsi une certaine coordination entre les étapes pour l'obtention d'un ligand, particulièrement dans la réaction utilisant les métaux de transition pour leur activité catalytique. Une partie des ligands d'azote est retrouvé spécialement dans la chimie des oligopyridines (Figure 1).

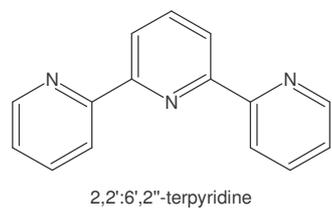


Figure 1 : structure de terpyridine

La section suivante est consacrée à l'illustration, à l'aide de quelques exemples, de systèmes artificiels et biologiques.

La synthèse des oligopyridines a suscité l'intérêt de beaucoup de chimistes, Burstall et Morgan ont rapporté la première synthèse du terpyridine [2,3], cette dernière est utilisée avec un grand

nombre de métaux pour préparer des complexes. La cinétique et le mécanisme de formation des complexes en métal et leur stabilité ont été également étudiés.

Les complexes terpyridines ont été appliqués comme catalyseurs, surtout les complexes terpyridines des métaux de transition qui ont trouvé une large application, par exemple le Ru(IV) ou le Ru(VI), ont été utilisés au cours de l'oxydation des alcools[4,5], en tant qu'agents de blanchissement [6,7], et dans la carbonylation des composés aromatiques [8,9] qui décrivent un aspect intéressant de l'activation catalytique [10,11]. Ainsi les dérivés chiraux des ligands 2,2' :6',2''-terpyridine ont été préparés [12,13], et appliqués aux réactions pour la formation des hélicates avec les métaux de transition [14] [15,16].

2. La configuration de 2,2' :6',2''-terpyridine :

Les trois configurations dépendent de l'exposition des anneaux de pyridine concernant le carbone-carbone inter-annulaire qui correspond (Figure 2). Cette configuration réduit au minimum les interactions électrostatiques entre les seules paires d'azote et également les interactions de Van der Waals entre les atomes.

Lorsque un ligand terpyridine est collé sur un métal, il isomérise en donnant une configuration cis-trans, de préférence à une configuration cis - cis (figure 2c), Les trois anneaux de pyridine sont habituellement près d'être coplanaires. Les angles inter planaires des deux anneaux terminaux avec l'anneau central sont semblables.

Cependant, la formation des liaisons hydrogène provoque la déviation des angles qui est observée dans les composés semblables.

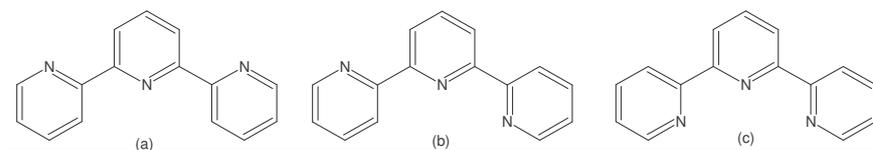
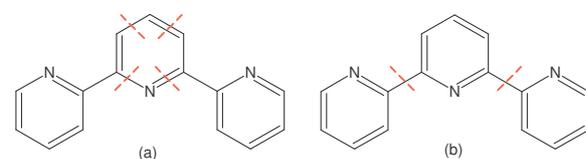


Figure 2 : configuration du terpyridine.

3. Les méthodes pour la synthèse des ligands terpyridines :

Du point de vue synthétique il existe quelques méthodes utilisées dans la synthèse de terpyridine pour arriver à un repliement sous forme de ligand ; plusieurs approches ont été explorées dans des systèmes synthétiques et seront exposées brièvement à l'aide de quelques exemples choisis.

Les méthodologies générales utilisées dans la synthèse de 2,2':6',2''-terpyridines impliquent la synthèse de l'anneau central (figure 3 a) ou l'accouplement des trois anneaux de pyridine (figure 3 b)



: l'accouplement des trois anneaux de pyridine.3Figure

3.1. Méthodologies de condensation :

Hantzsch [17] et Tschitschibabin [18] ont lancé les deux premières méthodes pour la synthèse de la pyridine ; un premier exemple de molécules synthétiques a décrit la synthèse d'oligopyridine ; la recherche conduit dans ce domaine à une meilleure compréhension des processus complexes à savoir la synthèse du 2,2' :6',2''-Terpyridine.

Beaucoup de tentatives ont été réalisées pour optimiser la préparation de 2,2' :6',2''-terpyridine [2,3] [19,20], la méthodologie la plus efficace pour la synthèse de 2,2' :6',2''-terpyridine a été rapportée par Jameson [21] : Le 2-Acetylpyridine (A) a été mis en réaction avec N, acétal diméthylique de N-diméthylformamide pour donner l'enaminone «3-(diméthylamino)-1-pyridin-2-ylprop-2-en-1-one» (B). Ce produit (B) est condensé avec le sel de potassium de 2-acetylpyridine avec une perte de diméthyle amine, cette condensation donne le 2,2' :6',2''-terpyridine (C) (Figure 4).

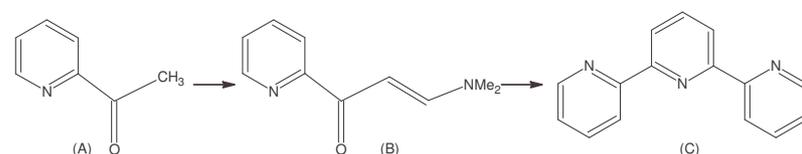


Figure 4 : synthèse de 2,2' :6',2''-Terpyridine.

3.2. Synthèse des ligands

Une autre méthodologie de construction de motifs hélicoïdaux repose sur l'exploitation de structures hélicoïdales à l'aide de systèmes synthétiques supramoléculaires et a été activement poursuivie par de nombreux chercheurs, on peut citer quelques exemples :

3.2.1. La synthèse de 4'-éthoxy- substitué et de 4'-hydroxy-2,2':6',2''-terpyridines

Kröhnke [22] a établi une méthode pour préparer les terpyridines contenant un groupement hydroxyle, à partir de la pyridine substituée. La structure est présentée sur le schéma suivant :

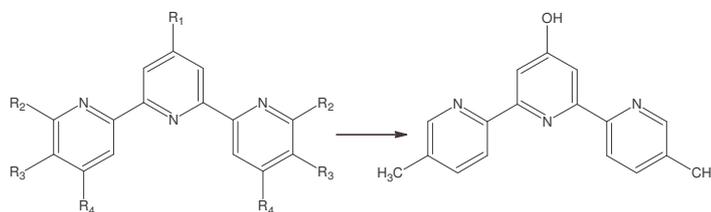


Figure 5 : synthèse du terpyridine contenant un groupement hydroxyle.

3.2.2. La synthèse de 2,6-[bis-(2,2' :6',2''-terpyridin-4'-yl)]-4-chloropyridine :

La méthodologie de Kröhnke a été employée pour préparer le ligand suivant avec un bon rendement [23,24].

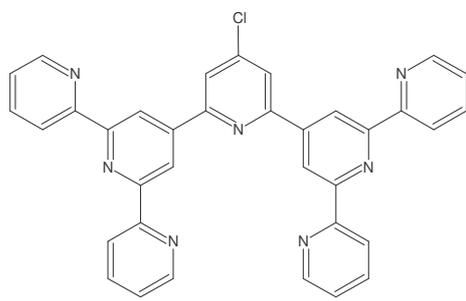


Figure 6 : préparation du polypyridine ligand

3.2.3. Les dérivés de carboxylate :

Des dérivés acides d'oligopyridines carboxyliques, phosphoniques et sulfoniques des ligands terpyridines ont suscité une attention particulière due à leur capacité d'être employés pour le transfert d'énergie [25,26].

D'autres dérivés carboxyliques ont été synthétisés par des réactions plus complexes. La manière la plus facile semble être l'oxydation des groupements méthyliques.

Les dérivés méthyliques des ligands terpyridines sont aisément accessibles par la méthodologie de Kröhnke [27]. L'oxydation sélective des groupes méthyliques n'est pas possible et tous les autres groupements fonctionnels sensibles à l'oxydation ou à l'hydrolyse devraient être évités. En outre, les rendements obtenus sont faibles et les procédés d'oxydation ne sont pas aussi faciles [28,29]. Ainsi certains des produits de départ ne sont pas aussi facilement accessibles.

Kröhnke s'est intéressé aux ligands terpyridines amines pour leur application dans la formation des complexes en métal. Ces ligands sont généralement des nucléophiles faibles. Les recherches dans ce domaine ont conduit à la préparation de structures de ligands complexes avec de nouvelles propriétés ; on peut présenter quelques structures :

Exemple d'obtention de 4', 4'-bis (2, 2' :6', 2''-terpyridine) amine

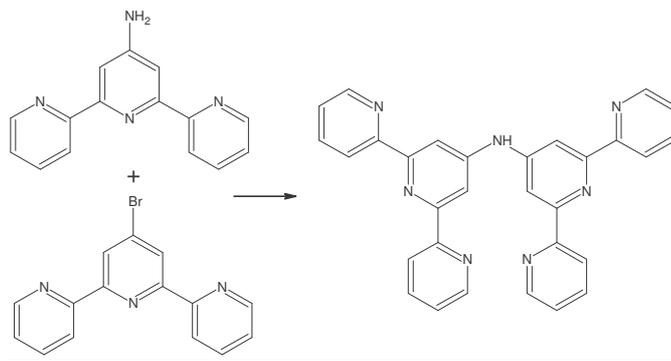
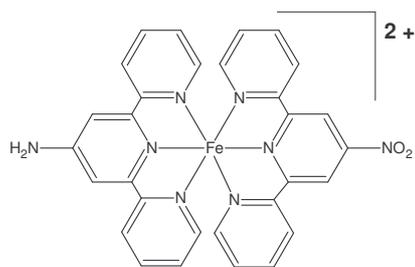


Figure 7 : Synthèse du 4',4'- bis-(2,2':6',2''-terpyridine)-amine

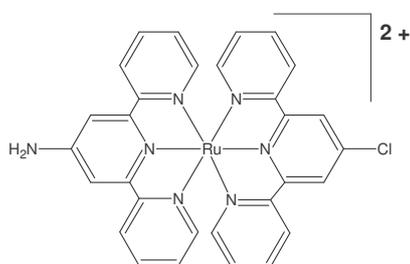
Exemple d'un complexe de fer (II)

4'-amino-2,2' :6', 2'' –terpyridine –4' –nitro-2,2' :6', 2'' –terpyridine[8].



Complexe de Ruthénium (II)

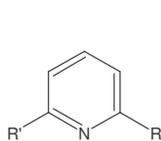
4' -amino-2,2' :6',2'' -terpyridines de complexe Ru (II) [9].



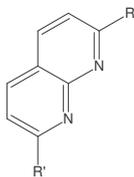
4. Obtention de l'ester du polypyridine

Un développement d'un nouveau protocole de synthèse des esters polypyridiniques substitués avec des rendements assez importants a été publié [30], ces travaux ont été réalisés dans des conditions assez sévères dans le but de synthétiser différents composés polypyridiniques, nous présentons ci-dessus les démarches effectuées :

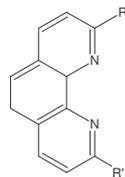
Schéma 1 [30] présentation des produits obtenus :



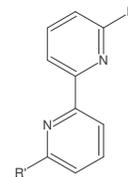
1a : R =R'= Br.
1b : R =R'=CO₂C₄H₉
1c : R = Br,R'=CO₂C₂H₅



2a :R=Cl
2b :R = CO₂C₄H₉



3a :R =R'= Cl
3b :R=Cl;R'=Br
3c : R =R'= CO₂C₄H₉



4a : R =R'= Br.
4b : R =R'= CO₂C₄H₉
4c : R =R'= CO₂C₂H₅
4d : R =Br;R'= CO₂C₂H₅
4e : R =Br; R'=CH₂OH
4f : R =Br; R'=CHO

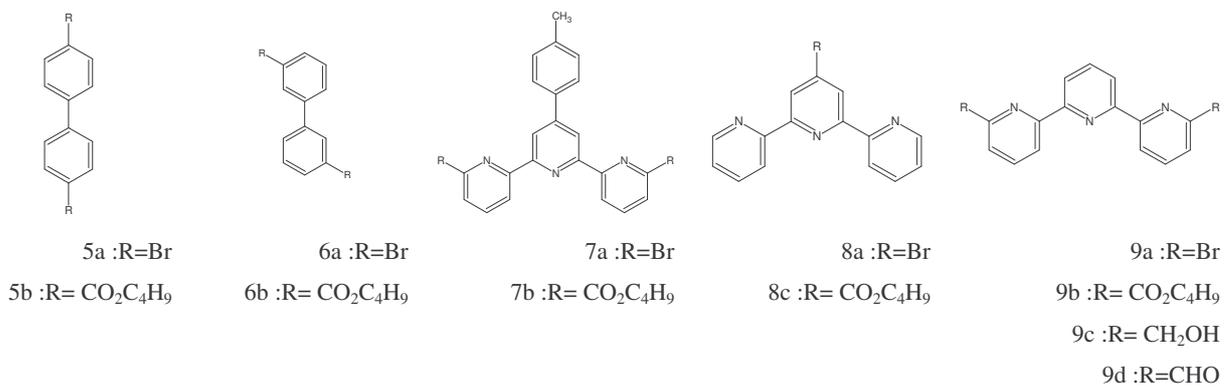


Schéma 2[31]:

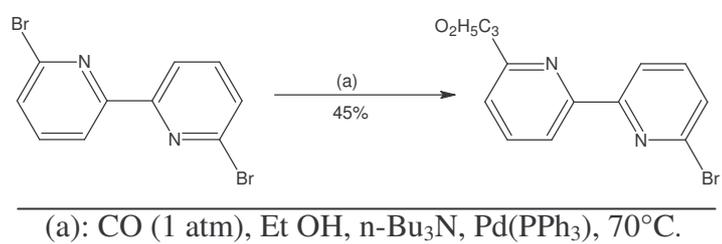
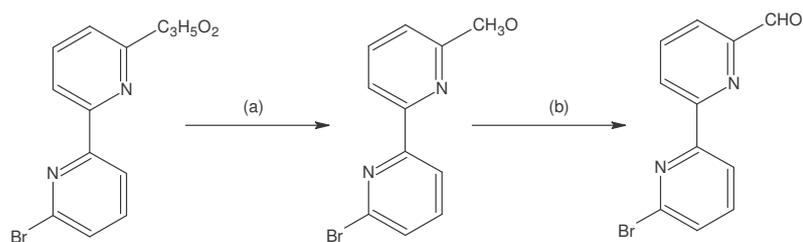
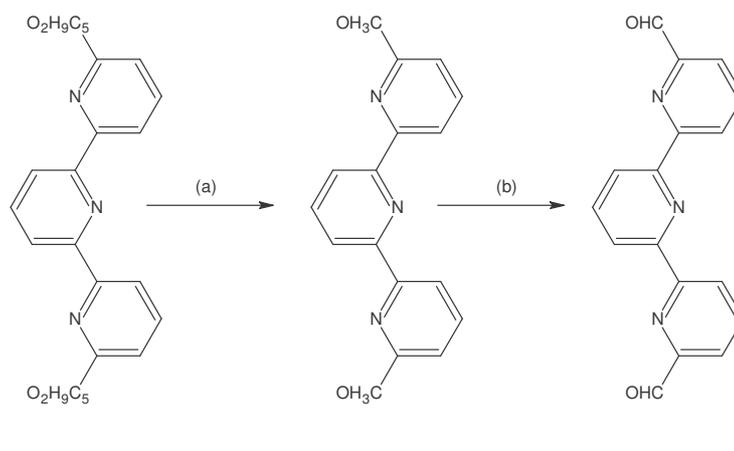


Schéma 3[31]





(a) : NaBH₄, EtOH, (COCL)₂, DMSO, CH₂CL₂, Et₃N – 60°C.

Les réactifs et les conditions opératoires des différentes réactions sont présentés dans le tableau suivant [31]:

Composé de départ	Produit obtenu	solvant	Température (°C)	Temps de réaction (h)	catalyseurs
4a	4b	nBuOH/nBu ₃ N	120	96	Pd (PPh ₃) ₂ Br ₂
4a	4b	nBuOH/nBu ₃ N	120	120	"
4a	4c	EtOH/Et ₃ N	70	12	"
4a	4c	EtOH/Et ₃ N	70	12	"
4a	4b	nBuOH/nBu ₃ N	120	96	"
3a	3c	nBuOH/nBu ₃ N	120	72	"
3b	3c	nBuOH/nBu ₃ N	120	72	"
8a	8c	nBuOH/nBu ₃ N	120	72	"
8b	8c	nBuOH/nBu ₃ N	120	72	"
10a	10b	nBuOH/nBu ₃ N	120	96	"
10a	10c	EtOH/Et ₃ N	70	96	"
11a	11b	EtOH/Et ₃ N	70	8	"

5. Conclusion :

En résumé, les travaux présentés ci-dessus ont conduit à la synthèse de terpyridines dont les difficultés dans leurs obtentions sont nombreuses notamment en ce qui concerne les conditions opératoires (manque de réactifs et la cherté des catalyseurs ainsi les durées de réactions). Ces difficultés ont poussé les chercheurs d'explorer d'autres voies de synthèse en se basant sur des nouvelles techniques notamment la chimie combinatoire qui présente l'objet de notre recherche.



CHAPITRE 2

SUR LA CHIMIE COMBINATOIRE THEORIE



1. Aspects de la chimie combinatoire

La découverte de nouvelles substances actives, et plus particulièrement de molécules présentant des propriétés spécifiques en vue d'une application précise, repose sur la mise en oeuvre de plusieurs stratégies : la synthèse en série de molécules individuelles, soumises, l'une après l'autre, à des tests, notamment sur leur activité potentielle pour une cible biologique donnée. Ces stratégies se sont développées sous l'approbation du précepte que notre aptitude à prédire des propriétés de molécules sur la base de leur structure est toujours à son début. [32] Le besoin de découvrir rapidement et de manière productive des molécules dotées de nouvelles propriétés utiles a émergé ainsi dans le développement de la chimie combinatoire, [32,33] révolutionnant les méthodes de travail en chimie médicinale. Plus de 10000 publications et 500 revues parues durant les 15 dernières années témoignent du succès de ce domaine hautement pluridisciplinaire. Aujourd'hui, aucune entreprise pharmaceutique ne renoncerait à se servir pleinement de cet outil puissant et performant, indispensable à sa productivité et à sa compétitivité.

La chimie combinatoire implique la synthèse rapide d'un grand nombre de composants. Cette collection de molécules, appelée bibliothèque combinatoire [33], peut être un mélange chimique de composants ou un ensemble de composants individuels purs. Cette collection est ensuite soumise au criblage « screening » pour une activité biologique, permettant d'identifier d'éventuels composants actifs. D'une manière simplifiée, l'approche combinatoire est donc caractérisée par deux étapes principales : la synthèse de la bibliothèque et l'identification du composant actif [34].

2. Définition de la synthèse combinatoire

Traditionnellement, en synthèse organique classique, deux réactifs A et B sont mis en réaction pour donner majoritairement un produit A-B (Figure.1). A l'opposé, en synthèse combinatoire, les réactions mettent en jeu des ensembles de réactifs ; en général, un ensemble de composés de réactivité A ($A_1...A_n$) est combiné avec un ensemble de composés de réactivité B ($B_1...B_n$). Prenons l'exemple simple de deux ensembles constitués de deux familles possédant chacune 3 éléments, A_1, A_2 et A_3 réagissant avec B_1, B_2 et B_3 pour donner $A_1B_1, A_2B_1, A_3B_1, A_2B_1, A_2B_2, A_2B_3, A_3B_1, A_3B_2, A_3B_3$ sous forme d'un mélange de $3 \times 3 = 9$ produits. D'une manière générale, la réaction de n composés A avec n' composés B conduira à un mélange n x n' composés différents [32].

Aucune séparation n'est effectuée à ce stade. Le mélange est directement soumis aux tests chimiques et biologiques. Si l'un d'eux s'avère positif, alors on procèdera à l'identification du composé responsable de l'activité biologique (Figure.2).

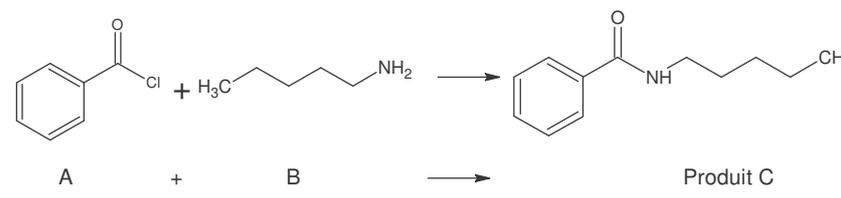


Figure 8 : Synthèse organique conventionnelle

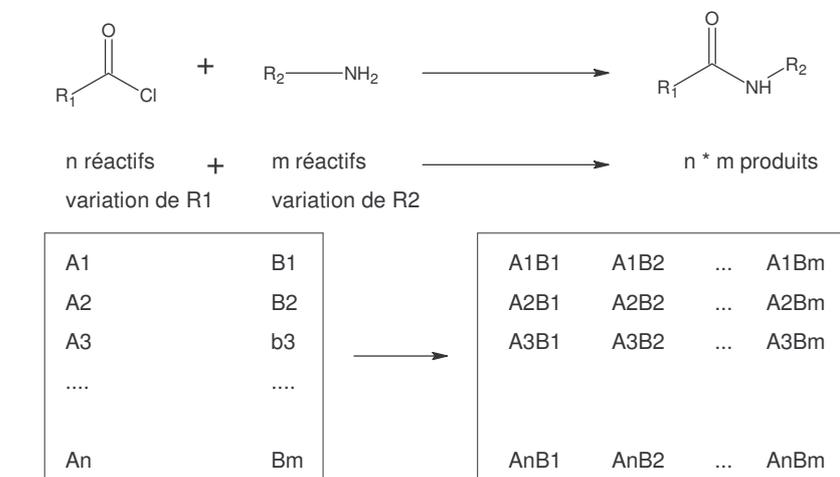


Figure 9 : Synthèse organique combinatoire

Une telle stratégie entraîne de sévères contraintes au niveau de la synthèse chimique employée. En effet, il faut que la réaction de A avec B conduise à un composé générique A-B avec un bon rendement. Si d'autres produits (sous produits) sont formés, alors la synthèse combinatoire conduira à un mélange inextricable de produits et sous produits rendant impossible tout essai d'identification structurale de l'espèce active.

Dans l'exemple décrit ci-dessus, nous avons la formation de produits en une seule étape. Si on étend ce principe de combinaisons aux synthèses multi étapes, ce qui est généralement le cas dans la recherche de composés biologiquement actifs, on obtient un grand nombre de produits pour un faible nombre d'unités réactives. Prenons quatre unités synthétiques différentes An, Bn, Cn et Dn, chacune d'elles est composée de n=5 sous unités présentant des réactivités similaires

[32,35] (Fig.3). Le graphe représenté sur la figure 4 permet de visualiser le nombre de produits formés en fonction du nombre d'étapes réactionnelles [36].

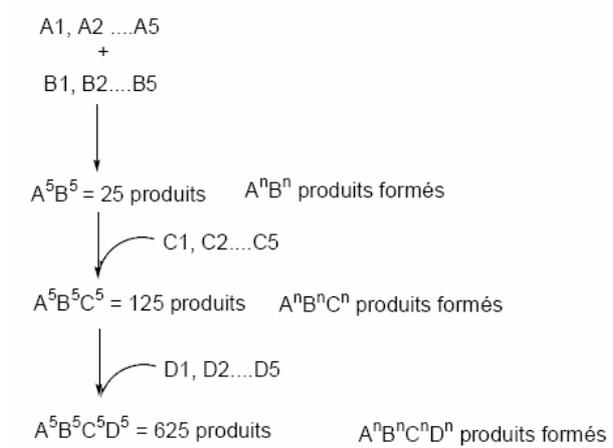


Figure 10 : Synthèse organique combinatoire multiétapes

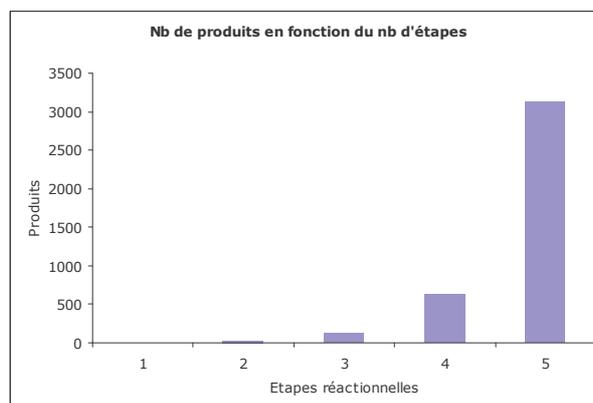


Figure 11 : Nombre de produits formés

L'ensemble des produits possibles préparés lors de la synthèse est appelé bibliothèque, banque ou collection de composés [37]. Selon la méthode utilisée, une bibliothèque créée peut être constituée de produits différents isolés dans le cas de synthèses en parallèle, ou d'un mélange de composition définie pour la synthèse combinatoire.

3. Résumé des caractéristiques les plus importantes de la chimie combinatoire

Une bibliothèque combinatoire 'classique' consiste en un ensemble réel de différents composants organiques discrets, covalents, chimiquement stables, préparés de manière irréversible à partir d'une collection d'unités de base (réactifs de départ) en appliquant des séquences répétitives de synthèse propres et quantitatives (cas idéal), afin de créer la plus grande diversité structurale possible. Idéalement, cette bibliothèque statique est constituée de composants en fractions

équivalents. Si le composant actif ne se trouve pas ou en quantité très faible dans le mélange, le criblage de la bibliothèque restera négatif, bien que tous les éléments pour construire le substrat idéal puissent être contenues dans l'ensemble des constituants de la bibliothèque. De plus, il y a une stricte séparation entre la synthèse des bibliothèques, qui se fait en absence de la cible, et leur criblage. Le criblage, à son tour, implique des procédures de déconvolution et/ou d'encodage pour la détermination du composant actif dans la bibliothèque.

4. La synthèse de bibliothèques combinatoires

L'idée de base est de conduire des réactions avec plusieurs réactifs de départ à la fois, soit en parallèle (petites bibliothèques), soit avec des mélanges (grandes bibliothèques) [38]. Ainsi, toutes les combinaisons possibles sont formées systématiquement à chaque étape, générant une bibliothèque avec une grande population de composants à partir d'un petit nombre de réactifs de départ. La taille de la bibliothèque en nombre de composants croît de manière exponentielle avec le nombre de réactifs de départ et la quantité d'étapes mise en jeu [39,40]. La diversité ainsi créée aux niveaux moléculaire et structural n'est, en principe, limitée que par la disponibilité et la diversité de ces réactifs de départ.

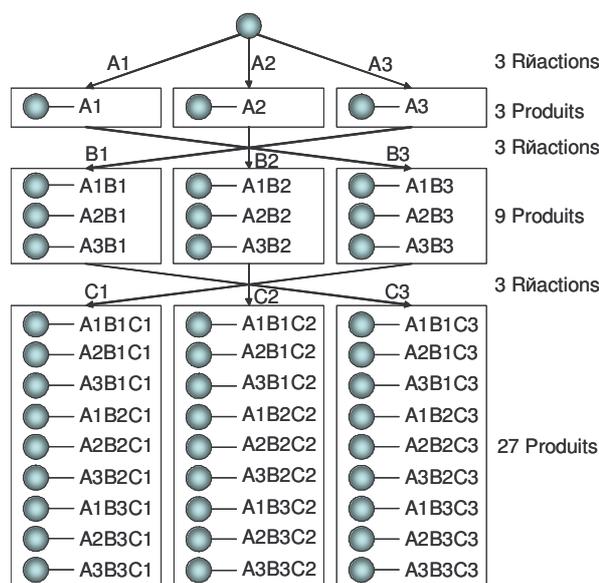


Figure 12 : Méthode Split.

La synthèse combinatoire, également appelée synthèse à haute capacité « high throughput synthesis », a stimulé le développement de nouveaux outils puissants, notamment la synthèse hétérogène sur support solide [38]. Elle requiert de nouvelles méthodes de synthèse telles que par exemple la méthode « divide-couple-and-recombine » « split method » [41] (Fig.5), permettant de contourner les problèmes de purification et d'isolation et de générer des bibliothèques avec une distribution statistique idéale (équimolaire) des composants. La chimie combinatoire met en

jeu de faibles quantités de réactifs et requiert des méthodologies de synthèse efficaces et sélectives.

Si des informations structurales sur le site actif de la cible sont connues, l'évaluation des paramètres interactionnels à l'aide de méthodes assistées par ordinateur telle que la modélisation moléculaire[42], permet de concevoir intelligemment une bibliothèque ciblée (« rational design», « structure based combinatorial synthesis »). Ceci permet de focaliser la diversité des bibliothèques autour d'un point d'intérêt spécifique. Malheureusement, de telles informations structurales ne sont pas disponibles pour la plupart des cibles biologiques. C'est alors que les méthodes d'essai et d'erreur trouvent leur intérêt, essayant de couvrir le plus grand espace interactionnel possible en créant des bibliothèques avec des réactifs de départ les plus variés possibles[38]. Le succès d'une telle démarche repose en grande partie sur un bon équilibre entre le nombre et la diversité des composés testés, les critères de diversité considérés devant rendre compte, dans la mesure du possible des différentes propriétés susceptibles de moduler l'activité biologique.

4.1 Taille et type de bibliothèque

Nous venons de voir qu'une bibliothèque peut être constituée d'un mélange plus ou moins complexe mais également de composés individuels. Le type de test qui sera effectué par la suite va conditionner principalement la décision d'utiliser un format particulier. Par exemple, une répartition en sous bibliothèques constituées de n produits, chacune pouvant se révéler inadaptée au test considéré, alors que la préparation de composés isolés est envisageable.

Si on utilise un mélange, un nombre significatif de composés peut être synthétisé et testé par unité de temps. Cependant, la synthèse devra fournir toutes les structures moléculaires possibles en quantité équivalente dans le mélange [43,44], (il faut en effet que toutes les molécules théoriquement attendues soient réellement présentes au sein de la bibliothèque).

De faux positifs et/ou négatifs substances actives peuvent être observés dans certains cas, ceci dépend de la synthèse et du système de test qui est utilisé. Ces « artefacts » [45] peuvent être invalidés lors d'une détermination d'activité effectuée ultérieurement (voir, détermination de substances actives dans les bibliothèques).

Par ailleurs, certaines substances actives peuvent ne pas être détectées au moment de l'évaluation de la bibliothèque dû à la présence d'autres composés dans le mélange. Un des moyens de contourner ce problème est de considérer que l'on peut se permettre de « manquer » quelques molécules actives pendant le « criblage » (screening) grâce au grand nombre de substances testées. Une quantité suffisante de substances intéressantes en terme d'activité sera probablement détectée [46]. Néanmoins, certaines expériences réalisées par des chimistes tendraient à montrer qu'il existe un nombre optimal de composés par mélange ne dépassant pas plusieurs dizaines.

En effet, si la bibliothèque de mélange est trop grande, alors la fiabilité de la détection de composés actifs diminue. Un compromis doit être trouvé entre la taille de la bibliothèque constituée de mélange (donc de la diversité) d'une part et la fiabilité des tests pratiqués d'autre part. Par ailleurs, le temps économisé avec un mélange complexe ayant de nombreux composés peut être perdu par la déconvolution nécessaire pour identifier le composé actif [33], c'est à dire, effectuer une nouvelle synthèse de sous bibliothèques moins complexes ou de substances individuelles.

En fait, deux cas différents se présentent :

- Soit il s'agit de l'identification d'une tête de série (lead structure). Dans ce cas il est nécessaire de fabriquer des bibliothèques relativement importantes, comprenant au moins 10 000 composés mélangés pour avoir une certaine efficacité. Si le résultat de l'évaluation est négatif, alors tous les produits préparés sont à éliminer et il faut chercher ailleurs. Le point positif ici réside sur le fait que l'intérêt du test biologique pour ces produits n'est plus nécessaire. Ce processus par élimination permet un gain de temps non négligeable comparé aux méthodes de screening (criblage)[40] usuelles. Dans le cas où ce mélange se révèle actif, il faudra déterminer le composant actif.
- Soit la tête de série a déjà été identifiée mais une optimisation de la structure est envisagée. Dans ce cas, il est alors préférable de séparer la recherche en sous bibliothèques ne dépassant pas 1 000 molécules chacune, pour éviter une trop longue déconvolution. La préparation de substances isolées est envisageable à ce stade.

Une autre considération fondamentale à prendre en compte est le test envisagé et sa fiabilité par rapport à la taille de la bibliothèque. Il est également nécessaire de se préoccuper de la méthode de synthèse combinatoire qui peut être effectuée en solution ou sur support solide [47].

La composition des bibliothèques varie selon le but visé : la recherche d'une piste, c'est-à-dire d'un produit ayant une activité intéressante sur la cible donnée, ou l'optimisation d'une piste [50]. (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de bibliothèques combinatoire

Recherche de piste	Optimisation de la piste
Bibliothèques aléatoires	Bibliothèques ciblées
Plusieurs cibles	Une cible ou une famille de cibles
Synthèse sur support solide (synthèse de bibliothèques de petites molécules)	Synthèse en solution/support solide (la structure de la piste détermine la chimie)
Synthèse « split »	Synthèse parallèle automatisée
Mélanges de composants (« one bead, one compound »)	Composants individuels
>> 10000 composants	<< 10000 composants
< 1 mg par produit	> 1 mg par produit
Criblage de mélanges (avec déconvolution)	Criblage de composants individ. (avec décodage)

4.2. Concept de chimie combinatoire dynamique – l'approche supramoléculaire à la chimie combinatoire.

Récemment, un nouveau domaine de la chimie combinatoire s'est développé, nommée chimie combinatoire dynamique « Dynamic Combinatorial Chemistry » \equiv DCC). La DCC met en jeu des connections réversibles entre les unités de base (réactifs de départ) et les équilibres consécutifs entre les composants de la bibliothèque combinatoire dite dynamique (« Dynamic combinatorial Library » \equiv DCL) [48] ou virtuelle (« Virtual Combinatorial Library » \equiv VCL) ainsi formée. Le mot 'virtuel' a été délibérément choisi pour exprimer la notion qu'une VCL peut contenir ou exprimer potentiellement, mais pas nécessairement, toutes les combinaisons possibles réversibles entre les unités de base. La réversibilité permet la variation des proportions entre les composants de la bibliothèque et leur adaptation à des facteurs externes. Ainsi, le rajout d'une cible donnée à une VCL va sélectivement stabiliser le composant avec la plus forte affinité

par des interactions non covalentes attractives, entraînant le déplacement des équilibres en faveur de sa formation (Figure 7). La cible joue alors le rôle de « template ».²

Cette amplification dynamique du meilleur substrat contraste avec le caractère statique de bibliothèques combinatoires ‘classiques’. Synthèse combinatoire et criblage ne sont plus considérés comme des processus séparés, mais la synthèse des composants à l’équilibre thermodynamique est effectuée en présence de la cible, permettant de discriminer et d’identifier le composant avec les propriétés désirées comme produit majeur du mélange [49].

Cette morphogénèse complémentaire peut être vue comme un processus de moulage de la cible par effet template. Selon que la cible soit un récepteur (concave) ou un substrat (convexe), on parle alors de coulage « casting » et de moulage « molding », respectivement.

Quelques travaux [50] ont également mis l’accent sur la ressemblance entre de tels processus et l’évolution Darwinienne où la génération du composant avec la plus grande affinité pour la cible est favorisée au sein du mélange, au détriment d’autres espèces. La figure 6 illustre le principe de la DCC.

4.3. Caractéristiques de DCLs et VCLs

La réversibilité est la caractéristique fondamentale de la DCC qui rend l’approche dynamique et permet la création de VCLs par l’interconversion permanente et spontanée de ses composants.

C’est elle qui assure le caractère adaptatif d’une telle bibliothèque [50].

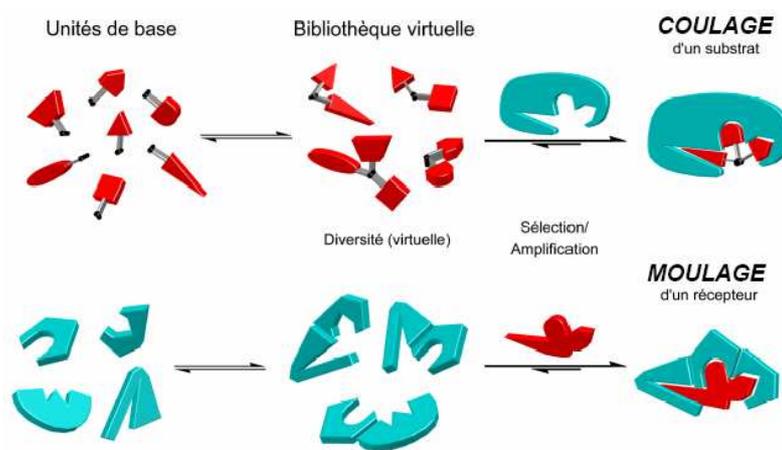


Figure 13 : Principe de coulage et de moulage

² L’utilisation de ce terme anglo-saxon sera préférée plutôt qu’une traduction incomplète en français. Le terme le plus proche, matrice, ne permet que de recouvrir la notion de support physique de la réaction mais n’exprime pas la complémentarité entre formes.

Le succès de l'implémentation du concept de DCC repose en grande partie sur l'élaboration de processus réversibles pour la génération de la diversité dynamique. La chimie offre un certain nombre de connections réversibles, covalentes ou non-covalentes, résumées en Figure 7.

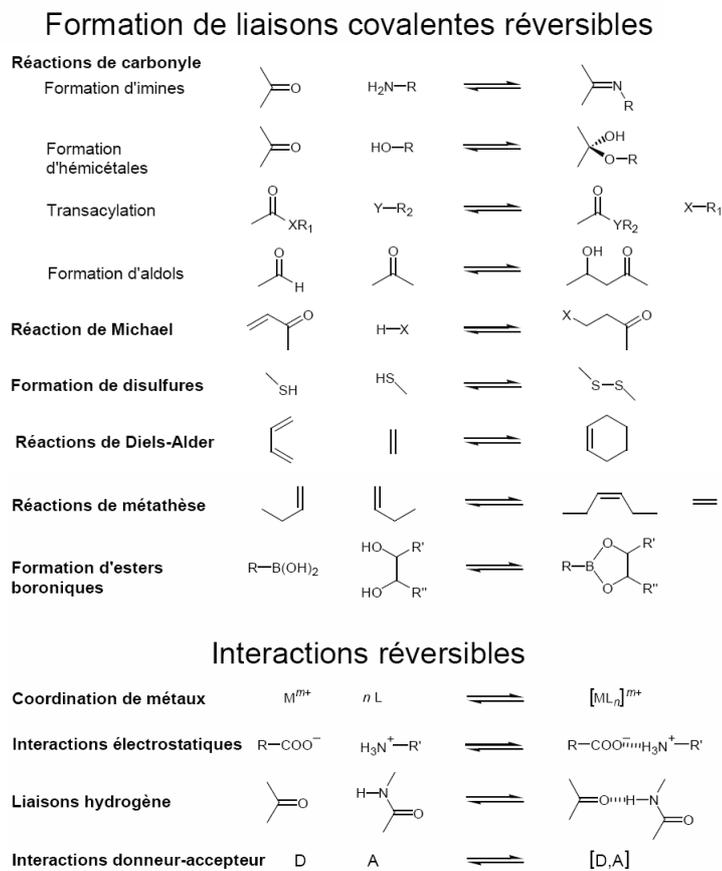


Figure 14 : Processus réversible pour la génération de VCLs moléculaires et supramoléculaires

Au niveau moléculaire, le groupement réactif le plus intéressant est sans doute la fonction carbonyle, en particulier par condensation réversible avec des amines en imines, oximes ou hydrazones. Les réactions de transimination, estérification et amidation, mais aussi l'échange entre disulfures ou esters de boronates, ou encore des réactions de type Diels-Alder, condensation de Michael ou réactions de métathèse peuvent être de bons candidats. Ces réactions réversibles covalentes forment alors des bibliothèques de molécules.

Au niveau supramoléculaire, la connexion non covalente réversible entre les composants peut être assurée par des liaisons hydrogène, par des interactions donneur accepteur ou van-der-Waals ou par la coordination de métaux, menant à des bibliothèques de super molécules. Le niveau intramoléculaire englobe tous les processus capables de générer la diversité dynamique par des modifications de formes et de dispositions spatiales tels que les équilibres conformationnels, configurationnels et structuraux [51].

Les unités de base portent en plus de leur fonction réactive, des groupements de reconnaissance avec la cible. Une proximité entre ces groupements peut parfois induire, par des effets électroniques, des différences entre réactivités des unités de base et stabilités relatives des composants à l'équilibre thermodynamique. Afin de réaliser des bibliothèques isoénergétiques [51], il peut être souhaitable de séparer, par l'introduction d'un espaceur, site de reconnaissance et fonction réactive.

Si les méthodes d'analyse ne permettent pas d'identifier le composant dans son complexe avec la cible, il est indispensable de disposer de méthodes pour bloquer les équilibres dans la bibliothèque en préservant les proportions des composants, afin de permettre une analyse du mélange sans crainte de perturbation des équilibres par le système analytique. Ainsi par exemple des imines peuvent être réduites irréversiblement en amines ou stabilisées par augmentation du pH.

5. Stratégie de synthèse

De nombreux avantages et inconvénients sont associés aux synthèses en solution et sur support solide. Par conséquent, il est primordial de comparer ces deux techniques lors de la mise en place d'une stratégie synthétique. En principe, les préparations combinatoires ou en parallèle peuvent être effectuées suivant ces deux techniques.

Cependant la phase solide présente beaucoup d'avantages :

- Les traitements compliqués de réaction en solution sont remplacés par de simples lavages en phase supportée.
- La réaction peut être complète grâce à l'utilisation d'un excès de réactif, elle peut dans certains cas être accélérée.
- Les procédures faisant intervenir la phase solide sont plus facilement automatisées.

La synthèse en phase liquide présente également des avantages non négligeables comme par exemple :

- La synthèse combinatoire en solution ne requiert pas de réaction supplémentaire de greffage et clivage du support.
- La stabilité de la liaison d'ancrage n'est pas à considérer.
- Les conditions des réactions classiques ne doivent pas être adaptées à la phase solide.
- Le passage à des quantités plus importantes (scale up) est plus facile à mettre en place que dans le cas de la phase solide.

Il est possible de combiner synthèse sur support et synthèse en solution dans une séquence réactionnelle [52].

Tableau 2 : synthèse combinatoire, phase solide/solution. Avantages et inconvénients

	Phase solide	Phase solution
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> – Purification facile (lavage) – Les réactifs utilisés en excès sans problème de séparation – "Pseudo" dilution – Automatisation possible – Synthèse faisant intervenir un composé par bille 	<ul style="list-style-type: none"> – Quantité de produits non limitée – Pas de réaction de couplage et clivage – Toutes les réactions de la chimie organique sont utilisables – Pas d'adaptation nécessaire
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> – Réactions additionnelles (greffage et clivage) – Pas encore assez développé pour certaines synthèses – Le suivi analytique des réactions peut être fastidieux 	<ul style="list-style-type: none"> – Isolement et purification relativement difficiles – Les réactifs ne peuvent pas être utilisés en excès sans traitement additionnel

5.1. Synthèse organique et recherche de composés biologiquement actifs

L'identification de molécules actives peut être effectuée par des tests d'évaluation biologiques qui mettent généralement en jeu des cibles comme des récepteurs ou des enzymes. La mise au point et le développement de méthodes chimiques permet actuellement de déterminer l'activité d'un grand nombre de composés différents dans un temps limité relativement faible [53]. Ces techniques, dites de criblage à haut débit, proviennent principalement des progrès de la biologie moléculaire, la robotique et l'informatique. Elles permettent aujourd'hui de tester plusieurs centaines de milliers de produits par semaine vis à vis d'une ou plusieurs cibles simultanément.

Face à de telles performances, la chimie organique dite "classique" n'est plus en mesure de fournir assez de composés dans un laps de temps aussi court. Avant l'arrivée de la chimie combinatoire, les produits testés étaient soit issus de la synthèse chimique classique univoque, soit d'origine naturelle comme par exemple les plantes ou les animaux (venins de serpents). Il est

aisé de comprendre que la synthèse seule de produits les uns après les autres et l'extraction de composés naturels se révèlent être aujourd'hui des sources partiellement insuffisantes pour la recherche de composés actifs [33].

Les chimistes ont proposé récemment une troisième voie qui fait intervenir le concept de Chimie Combinatoire. Il s'agit en fait de synthétiser rapidement un grand nombre de molécules sans les isoler, puis de les tester vis à vis d'une ou plusieurs cibles biologiques. La purification et la caractérisation peuvent être effectuées seulement sur les produits actifs. La chimie combinatoire est une révolution culturelle et technique, car traditionnellement soixante dix pour cent du temps du chimiste organicien est utilisé pour la purification et la caractérisation des composés isolés.

La synthèse combinatoire peut intervenir à différents niveaux du processus de recherche de nouveaux médicaments. Initialement, l'utilisation conjointe des bases de la chimie médicinale (identification d'une cible moléculaire...) et de la synthèse combinatoire peut conduire, grâce à l'achat d'unités synthétiques disponibles, à la création d'un grand nombre de molécules différentes susceptibles de montrer une activité biologique. Cette diversité moléculaire permet d'explorer et éventuellement d'identifier une famille de composés actifs appelée tête de série.

Ensuite, afin d'optimiser l'activité de ce groupe de produits, la synthèse combinatoire peut être à nouveau employée en parallèle avec la chimie traditionnelle et la modélisation moléculaire.

Après l'optimisation de la tête de série, les composés présentant les meilleurs résultats deviendront des candidats chimiques.

Les potentialités de cette approche sont énormes car elle peut aller puiser dans un vaste réservoir de composés inconnus. En effet, si on considère les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 750 g/mole, il existe 10^{180} combinaisons possibles ou imaginables. Seulement 10^7 molécules différentes ont été explorées à ce jour [43].

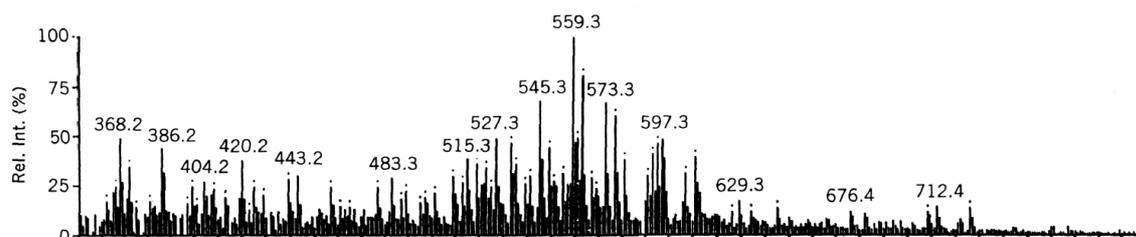
5.2. Identification d'un composant actif

La stratégie d'identification structurale est directement conditionnée par la façon dont les bibliothèques ont été conçues. Les mélanges seront testés de manière classique, comme dans le cas d'un composé individuel. La principale différence par rapport aux mélanges d'origines naturelles est que le format sous lequel est présenté un mélange combinatoire sera conçu dès le départ pour la détermination d'une substance active. Le principe général consiste à jouer sur la subdivision de l'ensemble des composés (bibliothèque) par une série de sous ensembles de produits. Ces sous bibliothèques sont évaluées séparément.

Le criblage de mélanges implique le développement de procédures pour identifier le composant actif. La déconvolution, l'utilisation de bibliothèques indexées, le balayage positionnel et l'utilisation de bibliothèques codées (code chimique ou non chimique) sont des techniques couramment utilisées et ne seront pas détaillées ici.

Toutefois, dans le contexte du criblage de mélanges, deux méthodes récemment décrites méritent une courte présentation dans le contexte de ce chapitre. Il s'agit des méthodes de sélection par affinité. Elles permettent l'identification rapide d'une piste dans une bibliothèque combinatoire en tirant parti d'une discrimination des ligands lorsqu'ils s'associent à la cible [48]. Une première méthode consiste à incuber une bibliothèque combinatoire avec le récepteur cible suivi d'une séparation par chromatographie d'exclusion de taille. Le récepteur, contenant le/des substrat(s) lié(s), est récupéré, son substrat libéré est analysé par spectrométrie de masse.

La Figure 6 montre un exemple d'une telle sélection par affinité à l'aide d'un exemple de la littérature. [49]



Une autre méthode consiste à faire passer le mélange dans une phase sur laquelle la cible a été greffée. Cela conduit à la rétention sélective et à la séparation des meilleurs ligands suivies de leur identification par une analyse chimique. [32] Ce sont donc des méthodes de criblage qui se servent de la reconnaissance moléculaire non seulement pour détecter une affinité mais, à un niveau supérieur, pour isoler de la bibliothèque le(s) produit(s) ayant la plus grande affinité. On parle alors de « target-assisted screening » de mélanges combinatoires [33,50].

L'utilisation de codes chimiques nécessite la manipulation de molécules capables de transporter une certaine quantité d'informations [22]. L'utilisation des composés aromatiques halogénés qui sont immobilisés sur le support solide par l'intermédiaire de bras écarteurs modulables. L'emploi de dérivés halo-aromatiques comme lettres du code moléculaire est justifié par leur détection à de faible concentration par chromatographie en phase gazeuse et détection à capture d'électron.

5.3. Préparation de produits isolés ou en mélanges

Le terme "combinatoire" est utilisé pour la synthèse de bibliothèques constituées de mélanges mais on admet également souvent sous cette dénomination, la préparation de bibliothèques de produits individuels isolés.

Lorsque les substances préparées sont seules, l'ensemble de molécules est fabriqué individuellement en parallèle. C'est à dire que n produits sont fabriqués dans n réacteurs différents. Il faut noter la simplicité de ce type de synthèse, qui peut être aisément adapté à la préparation rapide à haut débit (Figure 9). Il convient de souligner à ce niveau, que la synthèse dite en parallèle peut également être employée pour la préparation de mélanges. Cette méthode s'oppose alors à la technique dite de partage [59,60] et mélange (Figure 10).

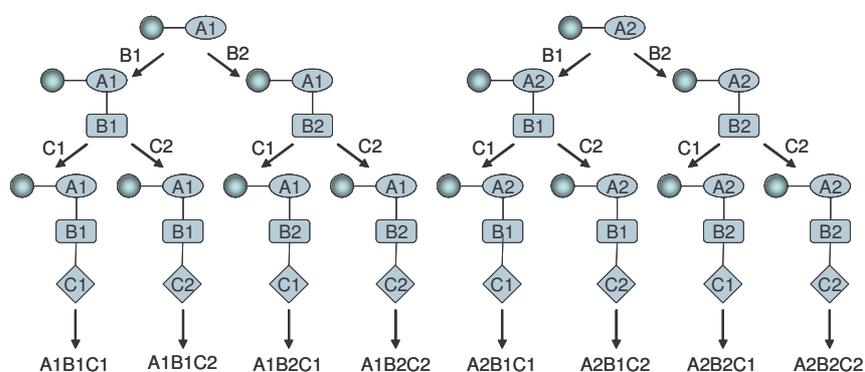


Figure 16 : Méthode en parallèle de préparation de composés célibataires

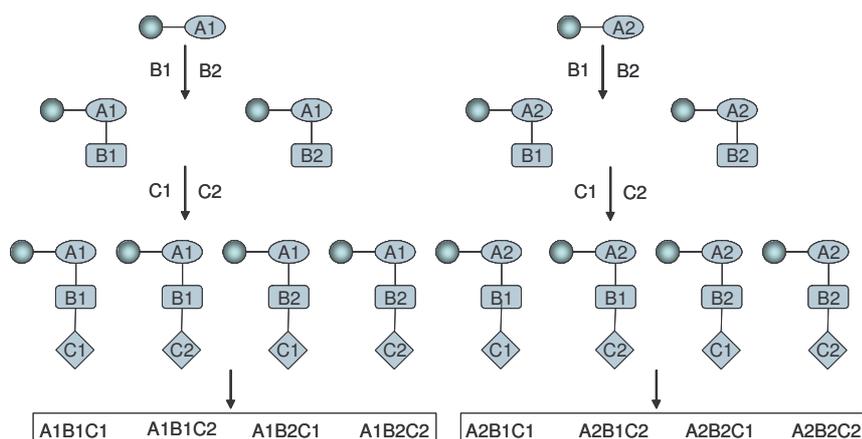


Figure 17 : Méthode en parallèle de préparation de mélanges de composés

La synthèse de mélanges de compositions définies requiert des procédures qui délivrent un grand nombre de composés de structures connues en quantité équimoléculaire. Un mélange de composés doit être utilisé dans chaque étape de manière à ce qu'ils réagissent dans un seul réacteur au même moment. En pratique, il peut s'avérer difficile de former tous les produits en

quantité égale [61]. Certains réactifs réagissent moins bien que d'autres, donc les produits issus de ces réactions sont peu ou pas formés [62]. En fait, la disparité d'un mélange n'est pas observée lorsque les unités constitutives ou les synthons présentent des réactivités similaires.

Un exemple complémentaire de la technique partage/mélange est caractérisé par trois types d'unités synthétiques A, B et C composées chacune de deux réactifs 1 et 2 sont utilisés pour la construction de deux sous bibliothèques. Après clivage de la résine, les huit produits sont obtenus sous la forme de deux sous ensembles [32].

La synthèse de mélanges de compositions définies requiert des procédures qui délivrent un grand nombre de composés de structures connues en quantité équimoléculaire. Un mélange de composés doit être utilisé dans chaque étape de manière à ce qu'ils réagissent dans un seul réacteur au même moment. En pratique, il peut s'avérer difficile de former tous les produits en quantité égale [60]. Certains réactifs réagissent moins bien que d'autres, donc les produits issus de ces réactions sont peu ou pas formés [62]. En fait, la disparité d'un mélange n'est pas observée lorsque les unités constitutives ou les synthons présentent des réactivités similaires.

L'exemple présenté sur la figure 5 (Méthode Split) permet d'obtenir 27 produits sous la forme de 3 mélanges ou sous bibliothèques constituées de 9 composés chacune. Dans ce cas, 9 réactions sont nécessaires pour assembler les 9 unités synthétiques différentes. Une méthode synthétique classique nécessite 81 étapes réactionnelles (3 réactions pour un produit, donc pour 27 produits $3 \times 27 = 81$ réactions) [32]. Prenons l'exemple d'un tripeptide formé à partir de 20 aminoacides (AA). Dans la première étape, les 20 AA sont greffés séparément sur une résine en 20 réactions. Ces 20 résines couplées aux AA sont mélangées en un ensemble. Ce mélange est ensuite partagé en 20 lots équivalents qui réagissent à nouveau séparément avec les 20 AA pour conduire à 400 dipéptides partagés en 20 sous bibliothèques. Ces opérations sont répétées une nouvelle fois pour l'obtention du tripeptide. Ici, 8000 composés partagés en 20 ensembles sont préparés en 3×20

= 60 réactions alors que par synthèse conventionnelle $3 \times 8\,000 = 24\,000$ réactions sont accomplies [62,63].

Le gain en nombre de réactions est donc sans appel, puisque $24\,000 - 60 = 23\,940$ réactions ont été évitées.

Un exemple complémentaire de la technique partage/mélange est caractérisé par trois types d'unités synthétiques A, B et C composées chacune de deux réactifs 1 et 2 sont utilisés pour la construction de deux sous bibliothèques. Après clivage de la résine, les huit produits sont obtenus sous la forme de deux sous ensembles [32].

Le nombre de composés préparés correspondant à ce procédé est donné par l'équation générale suivante : $N = n_1 n_2 n_3 \dots n_m$ [36]

Avec

N : nombre de produits finaux

n : nombre d'unités synthétiques

m : nombre d'étapes réactionnelles

N : nombre de produits finaux.

n : nombre d'unités synthétiques.

m : nombre d'étapes réactionnelles.

6. Chimie combinatoire et science des matériaux

La chimie combinatoire n'est pas seulement utilisée pour la recherche de nouveaux médicaments. Certaines propriétés de composés à l'état solide peuvent se révéler particulièrement intéressantes vis à vis de multiples applications. A titre d'exemple, pour mieux cerner le véritable potentiel d'une démarche combinatoire dans ce domaine, il est possible de se reporter à un travail original permettant la recherche de nouveaux supraconducteurs à hautes températures [41]. L'approche synthétique consiste, dans ce cas, à déposer successivement sur la même cible des oxydes de

nature différente. L'ordre et les quantités employées sont variables. La bibliothèque est alors constituée de films d'oxydes. Les chimiothèques [60] initiales de ce type ont permis l'évaluation de plusieurs composés sur des surfaces bien définies.

D'une manière générale, il existe quelques principes qui peuvent permettre une prédiction des propriétés attendues pour des composés à l'état solide. Ainsi, il est possible d'envisager la synthèse de nouvelles structures plus performantes vis-à-vis d'une ou plusieurs propriétés données. La préparation conventionnelle étape par étape et l'évaluation de ces produits est souvent longue et onéreuse. De ce fait, les techniques combinatoires peuvent ouvrir de nouveaux horizons et faciliter la découverte de nouveaux matériaux et de nouvelles propriétés [65]. A côté de l'utilisation de la chimie combinatoire pour la recherche de nouveaux catalyseurs, il est possible de concevoir également des applications dans le domaine des supraconducteurs, ou des matériaux présentant des propriétés physico-chimiques particulières (diélectrique, ferroélectrique, luminescence, zéolites...). Les techniques de synthèse rapide et d'évaluation à haut débit permettent d'envisager aujourd'hui de nombreuses applications dans ce secteur des matériaux.

Schématiquement, la recherche de ces nouvelles propriétés peut être réalisée par l'intermédiaire d'une procédure se rapprochant d'une synthèse en parallèle. Dans ce cas, un grand nombre de composés individuellement répartis sont disposés sur une structure en deux dimensions. Chaque local contient une composition différente identifiable. Le criblage à haut débit vis à vis d'une ou plusieurs propriétés identifie le matériau le plus intéressant. D'une manière similaire à celle employée pour la recherche de substances biologiquement actives, deux types de processus peuvent être utilisés soit la détermination d'une tête [66] de série, soit l'optimisation d'une structure possédant une propriété notable.

7. Auto-assemblage de systèmes organiques

La génération et le contrôle de processus d'auto organisation supramoléculaire reposent sur la mise en oeuvre de systèmes programmés opérant sur la base de l'information structurale contenue dans les molécules constitutives et de la lecture de ces instructions suivant un algorithme défini par les interactions intermoléculaires mises en jeu. L'auto-assemblage de systèmes organiques utilise en particulier des séquences de sites donneur ou accepteur de liaison hydrogène [66].

Il devient ainsi possible d'induire la formation d'architectures supramoléculaires variées mono-, di- ou tridimensionnelles.

8. conclusion

Ce chapitre explique la théorie de la chimie combinatoire : l'exploration de son concept, la mise au point des conditions pour l'auto organisation. Cette technique de la chimie combinatoire a changé de manière significative les processus d'élaboration de nouvelles molécules avec de nouvelles propriétés.

Toute cette approche va nous permettre de mettre en place, de manière plus précise, une élaboration de synthèse qui fera l'objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 3
SYNTHESE ET IDENTIFICATION DES
PRODUITS OLIGOPYRIDINIQUES

1. Introduction

Le thème choisi fixe comme objectif la synthèse des produits polypyridiniques. Pour cela nous avons procédé dans un premier temps à l'exploitation des généralités sur l'élaboration de synthèses combinatoires dynamiques, et à l'application de son principe sur le plan chimique avec l'examen de certains paramètres. Ensuite l'investigation a porté sur l'application du schéma de synthèse. L'étape suivante de notre démarche est l'identification, l'analyse et l'interprétation des résultants. Et enfin ce chapitre se termine par une étude d'efficacité d'inhibiteur de corrosion.

2. Généralités sur l'élaboration de synthèse combinatoire

Il convient de rappeler à ce stade que les synthèses combinatoires peuvent être utilisées pour la création de nouvelles molécules, l'importance capitale de cette méthode est la préparation de bibliothèques de mélanges ou de composés célibataires.

Plusieurs paramètres doivent être examinés lors de l'élaboration d'une synthèse combinatoire :

- Tout d'abord, les unités qui interviennent dans l'élaboration de la structure cible doivent être disponibles facilement. En outre, il est nécessaire de pouvoir les obtenir en plusieurs exemplaires pour favoriser la création de la diversité moléculaire, c'est à dire, permettre l'obtention d'un grand nombre potentiel de produits différents (Figure 1).

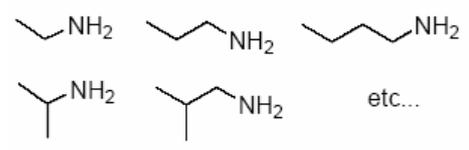


Figure 18 : exemple d'unité synthétique de type amine disponible en plusieurs exemplaires

- La séquence synthétique doit faire intervenir la formation de liaisons carbone-carbone (C-C) ou carbone-hétéroatome. La molécule cible est ainsi constituée par réactions successives d'unités synthétiques. [66]
- Sur le plan chimique, la formation de la nouvelle liaison doit conduire à une structure déjà synthétisée ou connue. Le produit doit être obtenu sélectivement avec de hauts rendements. Par exemple, l'action d'un alcool sur un isocyanate conduit dans des

conditions appropriées à la formation d'une liaison carbamate (Figure 2) [53]. L'idéal est de trouver un enchaînement synthétique qui autorise l'utilisation d'un maximum d'unités synthétiques de manière à créer un nombre important de produits différents. Dans le cas de la formation d'une liaison amide, l'unité synthétique chlorure d'acide est un bon choix car elle réagit très bien avec les amines [54]. En outre, elle est commercialement disponible avec une grande variété de structures différentes.

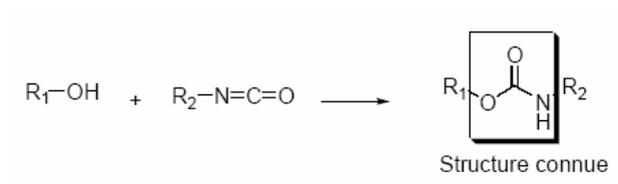


Figure 19 : Formation de carbamates

- Il est important de penser aux applications éventuelles de la synthèse combinatoire développée. Par exemple, les schémas synthétiques et les conditions opératoires doivent conduire à une optimisation possible.
- Il est bien entendu impératif de garder à l'esprit l'objectif recherché, notamment lorsqu'il s'agit d'une cible biologique. En effet, si une grande variété de composés formés, l'opportunité de trouver dans le lot un produit susceptible de réagir avec le substrat biologique cible sera augmentée (les interactions mises en jeu sont généralement les liaisons hydrogènes) [50,64].

Il n'est pas étonnant de constater que la synthèse peptidique a été historiquement une des premières applications en chimie combinatoire. En effet, ce type de synthèse remplit pleinement les conditions nécessaires qui viennent d'être précisées.

Enfin, il se pose la question de la stratégie proprement dite, trois grandes classes de réactions combinatoires peuvent être imaginées [12,68].

- a. La première fait intervenir des unités réactives bifonctionnelles. Les réactions sont successives, chacune des unités réagit avec une des fonctions de la suivante (Figure 3).

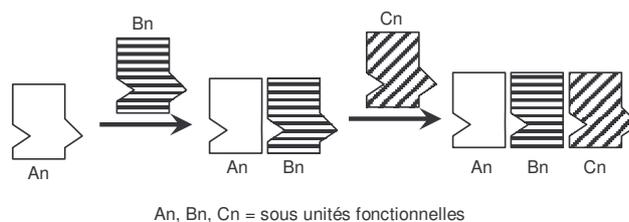


Figure 20 : Unités réactives bifonctionnels

- b. La deuxième stratégie utilise des composés multifonctionnels. Dans ce cas, les synthons Bn, Cn et Dn réagissent avec un dérivé central An (appelé core ou scaffold) présentant plusieurs fonctions différentes (Figure 4).

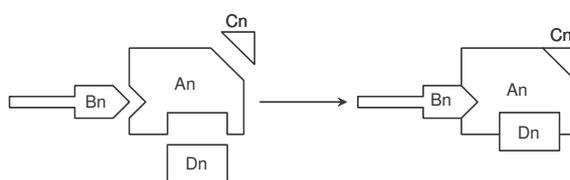


Figure 21 : Composés multifonctionnels

- c. La troisième stratégie utilise la fonctionnalité des unités qui peut être changée ou modulée lors des réactions mises en jeu. Sur l'exemple de la figure 5, après réaction de l'unité Bn, la réactivité de An est modifiée. La réaction avec Cn conduit alors au produit AnBnCn (Figure 5).

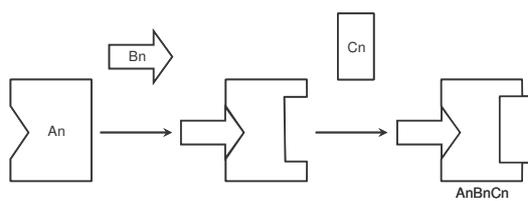


Figure 22 : Modulation de la fonctionnalité

Les recherches conduites dans ce domaine ciblent une meilleure compréhension des processus complexes biologiques de repliement par le contrôle et la conception de motifs de repliement bien spécifiques. Le contrôle de l'hélicité moléculaire dans ces systèmes synthétiques explorés représente un défi particulier. Ainsi, les 'foldamères' synthétiques capables d'adopter des conformations bien précises selon le code moléculaire à la base de leur auto-organisation, pourront peut-être nous renseigner sur les problèmes de défauts de repliement des bactéries responsables d'un nombre important de corrosion, les matériaux

bio-inspirés pourraient avoir des propriétés nouvelles et améliorées grâce à leur comportement de repliement bien défini [31, 68].

3. Synthèse des produits oligopyridiniques

L'une des exigences en matières premières est un haut degré de pureté afin de diminuer la probabilité de déroulement des réactions secondaires. Dans cette partie tous les réactifs utilisés ont été distillés et analysés avec une vérification des caractéristiques physiques. Il faut noter aussi que toutes les réactions ont été réalisées sous la hotte, les manipulations ont exigé le port d'un masque et de lunettes protectrices. Toutes les réactions ont été exécutées en verrerie standard, dans un milieu inerte (gaz nitrogène).

Différentes stratégies de synthèse ont été élaborées pour obtenir les oligopyridines désirés. Elles ont permis la préparation d'un grand nombre de dérivés de longueur variable et de motifs de substitution différents, ayant toujours un nombre impair de noyaux aromatiques. La synthèse de ces produits suit une séquence réactionnelle déjà employée avec succès pour la synthèse d'autres oligomères.

On note que l'obtention des oligopyridines nécessite la préparation du terpyridine considéré comme unité de base pour la préparation des produits polypyridiniques. Le terpyridine aussi nécessite la préparation de sa propre unité de base pour son obtention.

3.1. Synthèse de -2,6- ester, acide dicarboxylique diméthyle pyridine (3)

La synthèse du terpyridine a nécessité la préparation de l'ester pyridinique, qui est, lui-même, préparé après la conversion de l'acide pyridinique (1) en chlorure d'acide (2), le diester de méthyle (3) est obtenu après traitement du chlorure d'acide (2) avec le méthanol [67]. (Figure 6)

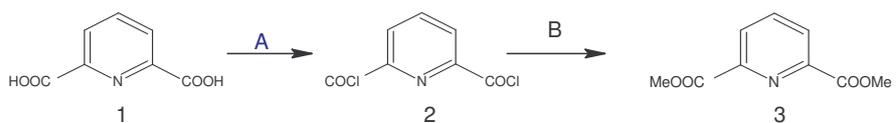


Figure 23 : Schéma de synthèse de diester de méthyle

(A) : SOCl_2 , reflux, B) MeOH , 0°C

(1) : -2,6- acide dicarboxylique pyridinique (diacide pyridinique).

(2) : -2,6-chlorure diacide pyridinique (diacide chlorhydrique).

A) Mode opératoire :

Le chlorure sulfoxyde (SOCl_2) est ajouté au de 2,6- diacide pyridinique (4,0g), le mélange sera chauffé au reflux pendant une heure en connectant le sommet par un piège d'absorption de gaz et un piège à eau. Le mélange obtenu sera évaporé et dissout dans 50 ml de toluène, refroidi jusqu'à 0°C . Ensuite on rajoute lentement 50 ml de méthanol et on laisse la solution pendant 30 minutes à 0°C , et pendant une heure, à température ambiante. Dans ces conditions le mélange a été évaporé et recristallisé avec EtoAc/hexane puis séché pendant 48 heures dans l'étuve. Le rendement de cette réaction est estimé à 91%.

B) Identification de l'ester pyridinique :

- Point de fusion : $72-73^\circ\text{C}$
- Aspect : poudre blanche.
- Spectre IR (I) : les études infrarouges (IR figure7) nous montrent la nature de la substance obtenue. Les bandes d'absorption caractéristiques de chaque produit coïncident avec leurs bandes d'absorptions théoriques. Les résultats de l'analyse IR sont regroupés dans le tableau (I).

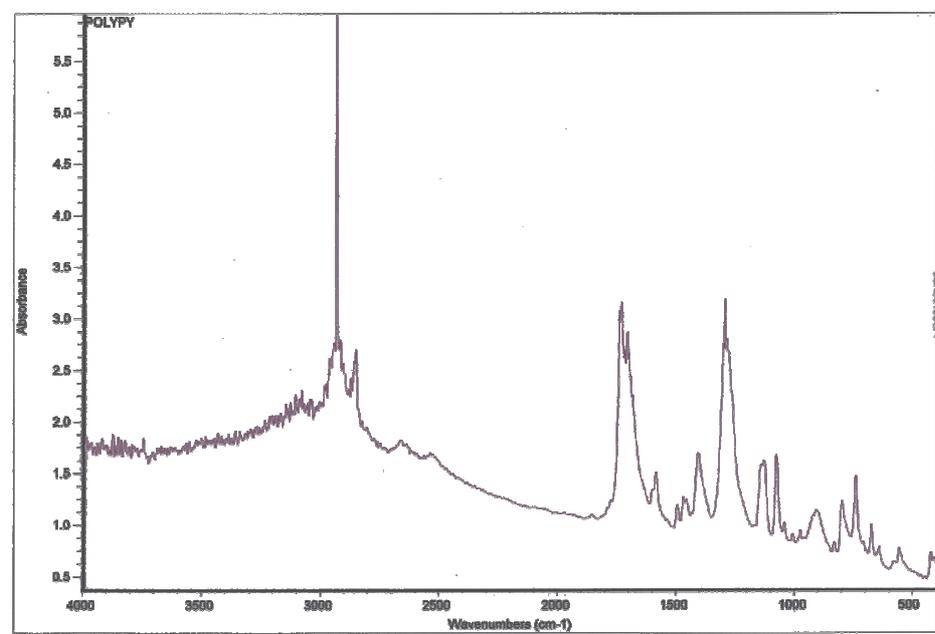


Figure 24 : spectre IR de l'ester diméthylrique (3).

3.2. Synthèse de l'Acide -2,6- dicarboxylique pyridine bis-[(6-amino-pyridin-2-yle)-amide.(N,N'-bis(6-aminopyridin-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide) (Terpyridine (5)).

Le terpyridine (5) est synthétisé selon le schéma suivant :

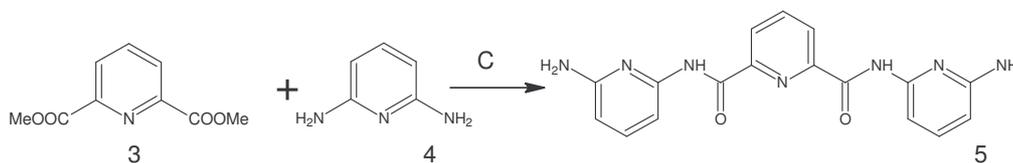


Figure 25 : Schéma de synthèse de Terpyridine

(C) : BuLi, THF, -78°C.

Le terpyridine est préparé par la condensation de 2,6- diaminopyridine (4) commercialisé avec le 2,6- pyridine dicarboxylate (3). La réaction est initiée par le normal butyle de lithium et son rendement est de 40%. Le trimère (5) possède deux fonctions amine primaire aromatique [31].

Mode opératoire :

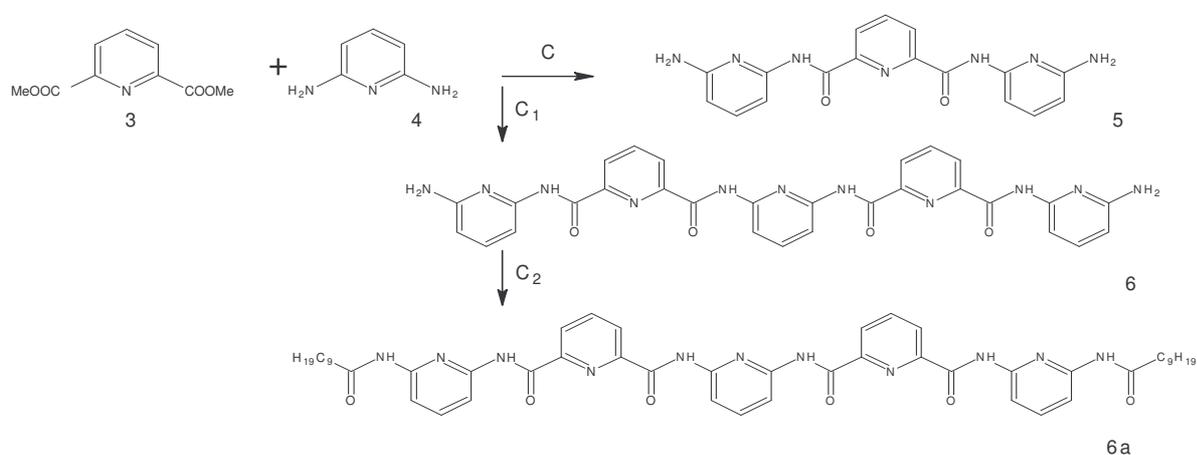
Dissoudre 1,8 g de 2,6-diaminopyridine (4) dans 50 ml de THF, après une agitation manuelle de 20 minutes, une quantité de 0,8 g de 2,6- pyridine dicarboxylate (3) dissoute dans 10 ml de THF, est rajoutée au premier mélange.

Ensuite nous avons versé, goutte à goutte le nBuLi (190 ml) en même temps qu'une petite quantité d'héxane au mélange réactionnel. La réaction menée tout d'abord à -78°C pendant 12 heures, sera ensuite mise en agitation durant 12 heures à une température ambiante, le résidu obtenu passe à la purification.

Traitement de purification :

On lave le produit obtenu par une solution de NaHCO₃ (50 ml), l'extraction du produit désiré a été faite par *EtoAc*, le *MeOH*, puis le *MgSO₄*, ensuite le produit extrait est passé dans une colonne chromatographique remplie avec le gel de silice utilisant comme solvant *EtoAc* et hexane avec des proportion de (2:1) on sépare les différentes espèces obtenues, on procède à l'évaporation de ces derniers avant d'effectuer les analyses.

La séparation a donné deux produits : le terpyridine (5), solide de couleur jaune avec un rendement de 40%, et 30% de pentamère (6), qui ont été isolées. Le schéma prend alors deux voies (C et C₁, C₂) :



: Schéma de synthèse des pentamères 26

(C) BuLi, THF, -78°C.

(C₁) BuLi, THF, -78°C.

(C₂) BuLi, C₉H₁₉COCl, THF, NEt₃, 50°C.

Il résulte de cette réaction une bibliothèque combinatoire de terpyridine (5) et de pentamère (6), son nom chimique est le suivant:

2,6-bis-[6-(6-amino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-pyridine-2-carbonyl]-amino-pyridine (6).

Ceci conduit à l'obtention du deuxième pentamère (6a) (voie C₂)

3.3. Synthèse de 2,6-Bis-[[6-(6-décanoyl-amino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-pyridine-2-carbonyl]-amino}-pyridine (6a)

Ce dernier obtenu par le traitement de pentamère (6) à l'aide de chlorure de décanoyle [60a].

Mode opératoire

Une quantité de 5,18 g de ce pentamère (6) a été ajoutée à 5.13 g de chlorure de décanoyle (C₉H₁₉COCl) en présence de 2 ml de NEt₃ et de 0.5 ml de THF. La réaction se déroule pendant 3 heures et 30 minutes à une température ambiante

puis 15 minutes à 50°C. Le produit résultant sera évaporé, séché et purifié dans une colonne chromatographique [gel de silice, EtoAc, CH₂Cl₂]. Le rendement de la réaction est de 75%.

– **Identification de terpyridine (5) :**

- Point de fusion >260°C.
- L'étude du spectre IR (figure 10) obtenu est représentée sur le tableau (I).

le

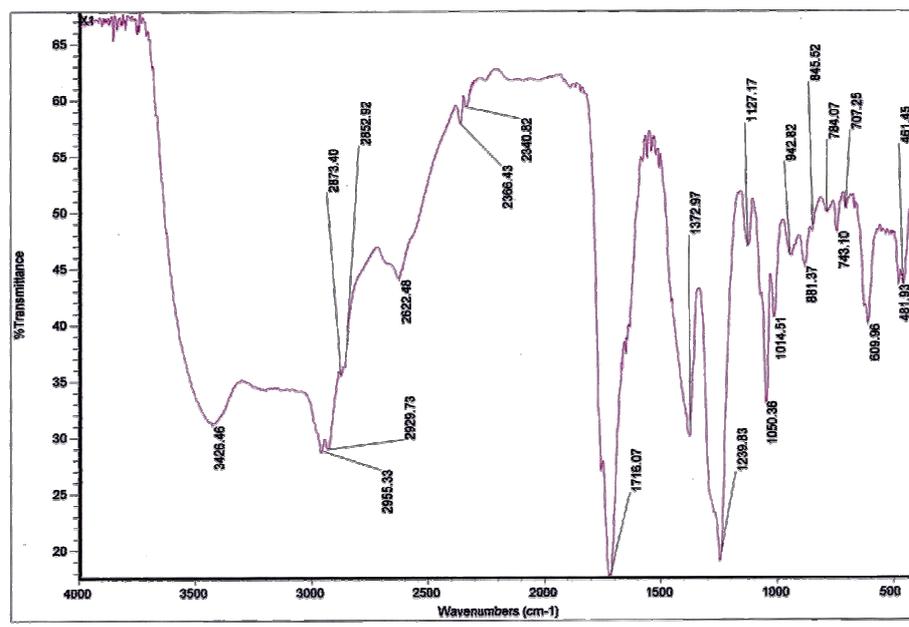


Figure 27 : spectre IR terpyridine (5).

– **Identification du pentamère (6) :**

- Point de fusion = 261°C.
- Solubilité : très peu soluble dans le DMSO, DMF, THF.
- IR : les types de vibration du spectre IR (figure11) ci-dessous sont confirmés par les bandes théoriques (voir le tableau 1).

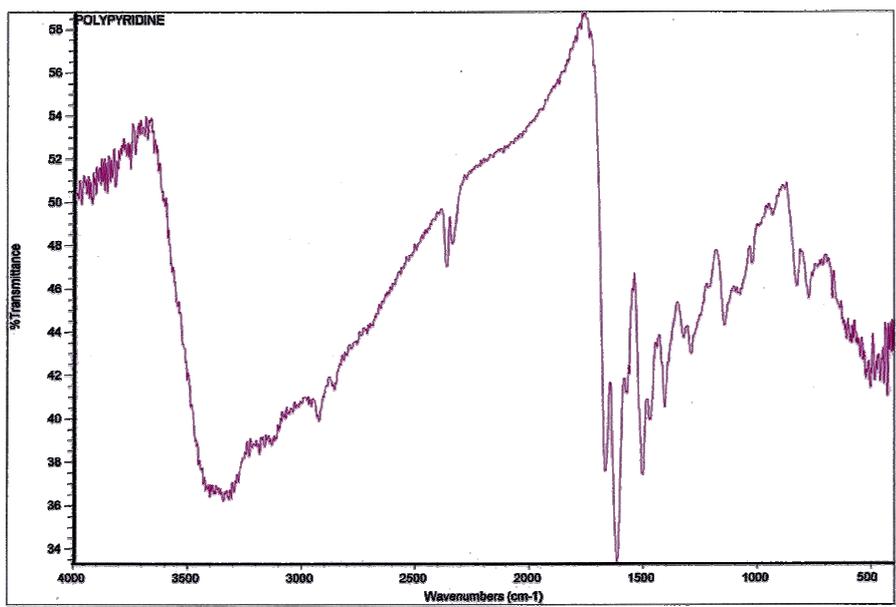


Figure 28 : spectre IR de pentamère (6).

– **Identification du pentamère (6a) :**

- Point de fusion = 162°C.
- Aspect : Solide Gris Blanc.
- IR : des types de vibration ont été trouvés, les résultats de l'analyse IR sont regroupés dans le tableau (1).

3.4. Synthèse de -2,6- acide dicarboxylique- pyridine bis-[(6-[6-(6-décanoylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-decyloxy-pyridine-2-carbonyle]-amino-pyridin-2-yl)-amide. (Heptamère (7)).

Le terpyridine (5) est le point de départ pour la préparation des autres oligopyridines, cependant la synthèse d'heptamère nécessite la préparation des terpyridine (5a) et (5b) [60] selon la réaction suivante :

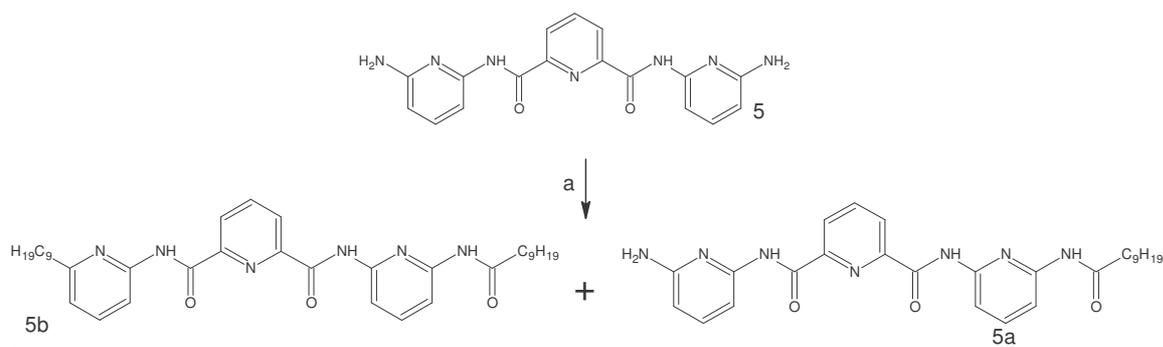


Figure 29: Schéma de synthèse des Terpyridines 5a & 5b
(a): $C_9H_{19}COCl$, NEt_3 , THF, $0^\circ C$.

3.4.1. Synthèse de -2,6-acide dicarboxylique pyridine 2-[(6-amino-pyridin-2-yle)-amide] 6-[(6-décanoylamino-pyridin-2-yle)-amide] (5a), et -2,6-acides dicarboxylique pyridine bis-[(6-décanoylamino-pyridin-2-yl)-amide] (5b).

Mode opératoire :

On mélange 0,16 g de terpyridine (5) avec 0,032 g de triéthylamine, une quantité de 5 ml THF a été additionné au mélange précédent, ensuite une autre quantité de 0,0482 g chlorure de décanoyle a été ajouté à l'aide d'une micro- seringue à $0^\circ C$, la réaction reste 30 minutes à cette température, ensuite la réaction se poursuit à la température ambiante, le mélange obtenu est filtré et évaporé. On procède à la purification par une colonne chromatographique [gel de silice utilisant le mélange de solvant EtOAc/héxane (1 :2)].

La purification nous a donné 30% de (5a), et de 20% de (5b), avec récupération du produit (5) qui n'a pas réagi.

Identification :

Terpyridine (5a).

Aspect : poudre jaunâtre.

Point de fusion est de $83^\circ C$.

Terpyridine (5b) :

Point de fusion est de $81^\circ C$

IR : le spectre IR est présenté sur la figure13, l'étude des bandes d'absorption est montrée sur le tableau 1.

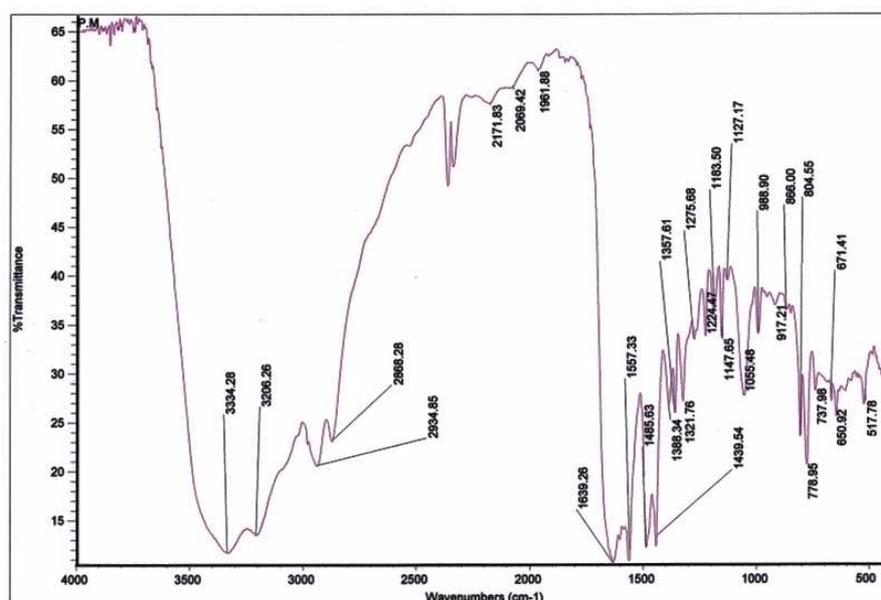


Figure 30 : spectre IR du Terpyridine (5b)

3.4.2. Préparation de l'heptamère (7)

L'obtention de (7) est présentée dans le schéma suivant :

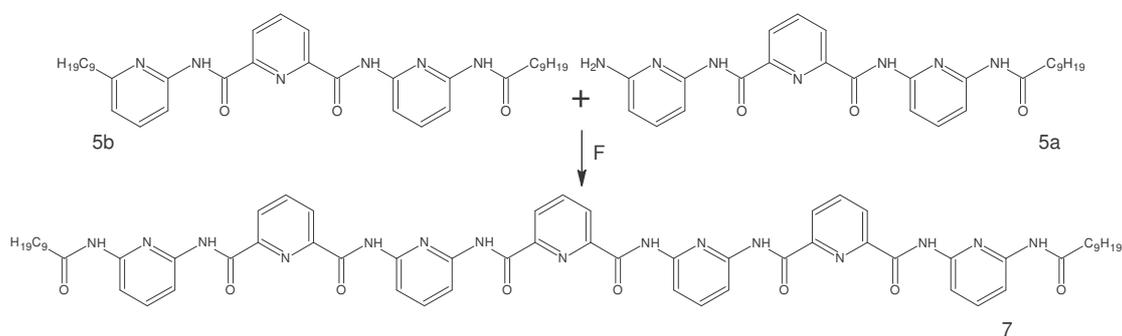


Figure 31 : Schéma de synthèse de l'heptamère
(F) : NEt_3 , THF, chlorure d'acide (2), $0^\circ C$.

Mode opératoire :

On prend une quantité de 0,48 g de diacide chlorhydrique (2), dissout dans 8 ml de toluène, à laquelle nous avons ajouté une solution de mono amine (5a).

D'autre part on verse 0,26 g de triéthylamine dans 40 ml de toluène. Ensuite on procède au mélange des deux préparations, puis au refroidissement avec agitation à $0^\circ C$ pendant 30 minutes. La réaction se déroule jusqu'à l'augmentation de la température (T° ambiante) pendant 12 heures.

En dernier lieu on procède à la filtration et à l'évaporation du solvant, le résidu est purifié dans une colonne chromatographique [gel de silice, $MeOH/CH_2Cl_2$].

Les fractions rassemblées ont été évaporées et séchées, le produit final obtenu avec un rendement de 80% est un solide gris pâle.

Identification de l'heptamère (7) :

- Point de fusion 258°C.
- IR : les bandes d'absorption (figure 15) ont été confirmées et regroupées dans le tableau I

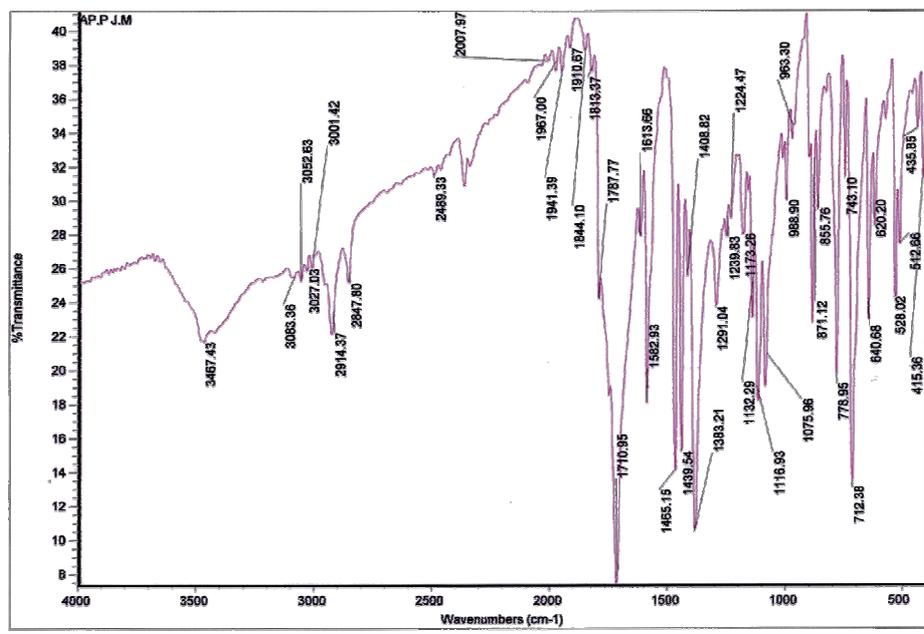


Figure 32 : spectre IR de l'héptamère (7)

Tableau 3 : Fréquences de vibrations des principales fonctions rencontrées dans les composés synthétisés [69].

Nombre d'ondes cm^{-1}		Types de vibration
Produits (oligomère)	Référence	
Diméthyle ester de pyridine (3)		
2950-2648-2853-2520-	2900-2500	(2800-2600) Valence C-H et H-C=O, O-H
1723-1609-1520-1473-1460-1306-1113-1070	1700-1030	(1700-1500)C=O, (1500-1400) N-H déformation amide, C-H déformation (1400-1200) -COO (structure acide)
932-888-818-710-690	999-730	Cycle aromatique
Terpyridine (5)		
3426-2955-2873-2622	3440-2600	(3500-2900) valence N-H, valence C-H, Valence C-H et H-C=O, O-H
1716-1600-1420-1239-1372-1127-1050	1720-1000	(1700-1500)C=O, N-H, -COO (1400-1200) C-O
942-881-743	990-700	noyau aromatique

Pentamère (6) 3400-3360-3210-2950-2850 1620-1520-1310-1240-1300-1460-1070-1001 880-790	3440-2600 1600-1000 900-700	(3400-3360) valence N-H, (3500-2900) N-H et O-H, (2900-2800) valence C-N, H-C=O. (1700-1600) C=O, N-H, -COO. (1500-1300) C-H, C-O. (1300-1000) aromatique, valence C-N noyau aromatique
Terpyridines (5b) 3334-2934-2868- 1691-16900-1639-1485-1388-1224-1117-1055 778-804	3340-2700 1700-1000 900-700	(3400-3360) Valence N-H, -OH (acide) (2900-2800) valence C-N, H-C=O. (1400-1300) C-H, C-O. (1300-1000) valence C-N Noyau aromatique.
heptamère (7) 3467-3080-3052-2914-2847 1844-1710-1694-1582-1465-1439-1465-1388-1291-1239-1116-1173-1132-1075 971-778-712	3400-2800 1800-1000 990-700	(3467-3325)OH, (2900-2800) C-H déformation. (1694-1500) valence C=O, N-H. (1520-1463) C-O, C-N, (1345-1305) C-O, COO (acide), (1300-1200) aromatique. (1150-1117) valence C-N, (1110-1030) C-N. noyau aromatique.

4. Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés ont été confirmés avec l'utilisation du logiciel **ChemSketch**.

(Voir annexe 2)

5. Interprétation du schéma réactionnel

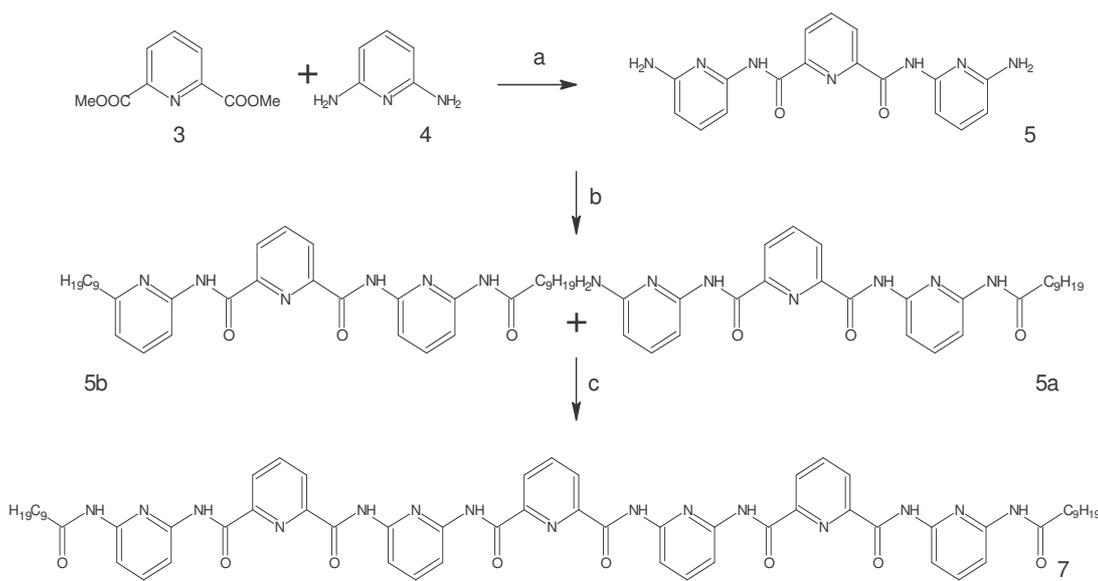
5.1. Préparation des brins heptamériques

Dans un premier temps, nous avons employé une stratégie initialement conçue pour mener à un heptamère composé de quatre unités 2,6-diaminopyridine et de trois unités pyridine-2,6-dicarbonyle en seulement trois étapes de synthèse. La synthèse de l'heptamère (7) a été réalisée selon le plan de synthèse suivant : A partir de l'acide pyridinedicarboxylique on prépare l'ester pyridinique après sa conversion en chlorure d'acide de pyridine (1), le diester de méthyle pyridinique (3) est obtenu après traitement par le méthanol. La première étape clé est une double condensation du butyle de lithium de la 2,6-diaminopyridine (4) avec le diméthyle 2,6-pyridine dicarboxylate (3) pour donner, avec un rendement de 40%, le trimère (5) possédant deux fonctions amine primaire aromatique, l'une de ces deux amines est ensuite acylée avec le chlorure de décanoyle. Le mono-amine (5a)

et le mono-amide (5b) issus de cette réaction sont ensuite traités par un demi équivalent du dichlorure d'acide (2) pour donner l'heptamère (7) correspondant.

Tous les noyaux pyridiniques de ces composés en position para sont solubles dans des solvants apolaires [53]. La synthèse de ces produits suit une séquence réactionnelle déjà employée avec succès pour la synthèse d'autres heptamères.

Le schéma global de l'obtention de l'heptamère est présenté dans la figure suivante :



: Synthèse de l'heptamère (7).33Figure

a) *n*-BuLi, THF, -78°C.

b) C₉H₁₉COCl, Et₃N, THF, 0°C.

c) dichlorure d'acide -2,6-pyridinedicarboxyle, Et₃N, THF, 0°C.

5.2. Préparation des brins pentamériques

Si l'on essaie d'appliquer la même méthodologie de synthèse à la 2,6-diaminopyridine (4) et au diméthyle 2,6-pyridinedicarboxylate (3) commerciaux, l'étape initiale de condensation en présence d'un excès du butyle de lithium conduit à la formation du trimère (5), mais, chose intéressante, la diamine pentamérique (6) a été également isolée.

Pour la formation de ce pentamère (6a) dans les conditions de la réaction. Les faibles rendements observés, de 40% pour (5) et de seulement 30% pour (6), sont justifiés par les réactions parasites d'une polymérisation basée sur le même mécanisme (figure 17).

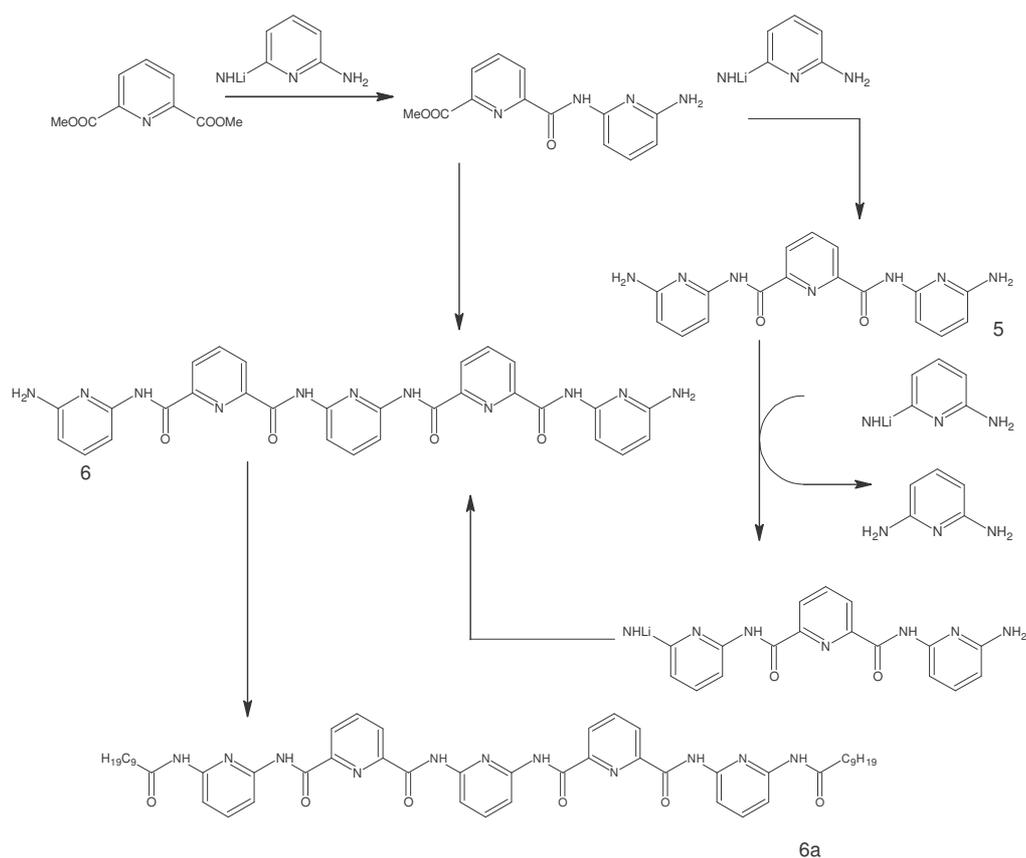


Figure 34 : Mécanisme réactionnel de formation des pentamères [61].

Le trimère (5) n'est que très peu soluble dans les solvants organiques communs, ce qui empêche sa conversion ultérieure en heptamère correspondant. Par contre, la diamine pentamérique (6) est remarquablement plus soluble que la diamine trimérique (5), ce qui permet sa fonctionnalisation ultérieure, rendant accessible une variété de pentamères.

5.3. Formation de polymères fibreux

Le produit (7) obtenu sous forme de liquide visqueux a été recristallisé sous forme de fibres après son traitement de purification. La formation de fibres représente un cas de processus d'auto-assemblage [53] d'une architecture supramoléculaire qui est définie comme un processus multi-étapes impliquant plusieurs composants. La visualisation de ce produit par microscopie électronique a permis de constater des fibres qui se présentent dans un désordre aléatoire.

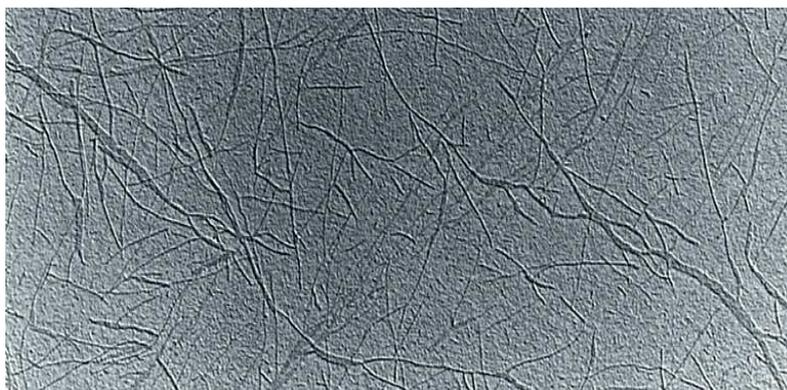


Figure 35 : analyse microscopie électronique de l'heptamère

Ce phénomène peut être expliqué par la chimie des polymères supramoléculaires qui concerne les entités générées par polyassociation de monomères connectés par des interactions non-covalentes [70, 71]. La nature des interactions mises en jeu définit le type de polymère obtenu. La plupart des travaux dans ce domaine concerne les associations par liaison hydrogène [53, 54, 71, 72], les associations utilisant une seule liaison H, reposent principalement sur l'interaction entre un groupe —OH d'acide carboxylique et de pyridine un site N, en particulier.

Les études théoriques ont montré que la taille des objets poly-associés produits ont une influence sur le degré de polymérisation qui lui-même dépend en particulier de la constante d'association et de la concentration dans un milieu donné. Le développement de cet aspect sera bien détaillé dans le chapitre 4.

6. Reconnaissance moléculaire des structures obtenus par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

L'analyse des polypyridine–dicarboxamides dans le chloroforme deutéré donne des spectres RMN du proton qui décrivent la présence des éléments constituant cette structure. L'interprétation des résonances nous indique une structure symétrique par rapport au noyau pyridine central.

6.1. Etude de spectre RMN de l'heptamère (7) dans le chloroforme deutéré

L'identification de ce composé est basée sur une analyse du mélange par RMN, la complexité du mélange est bien illustrée par son spectre proton (figure 19).

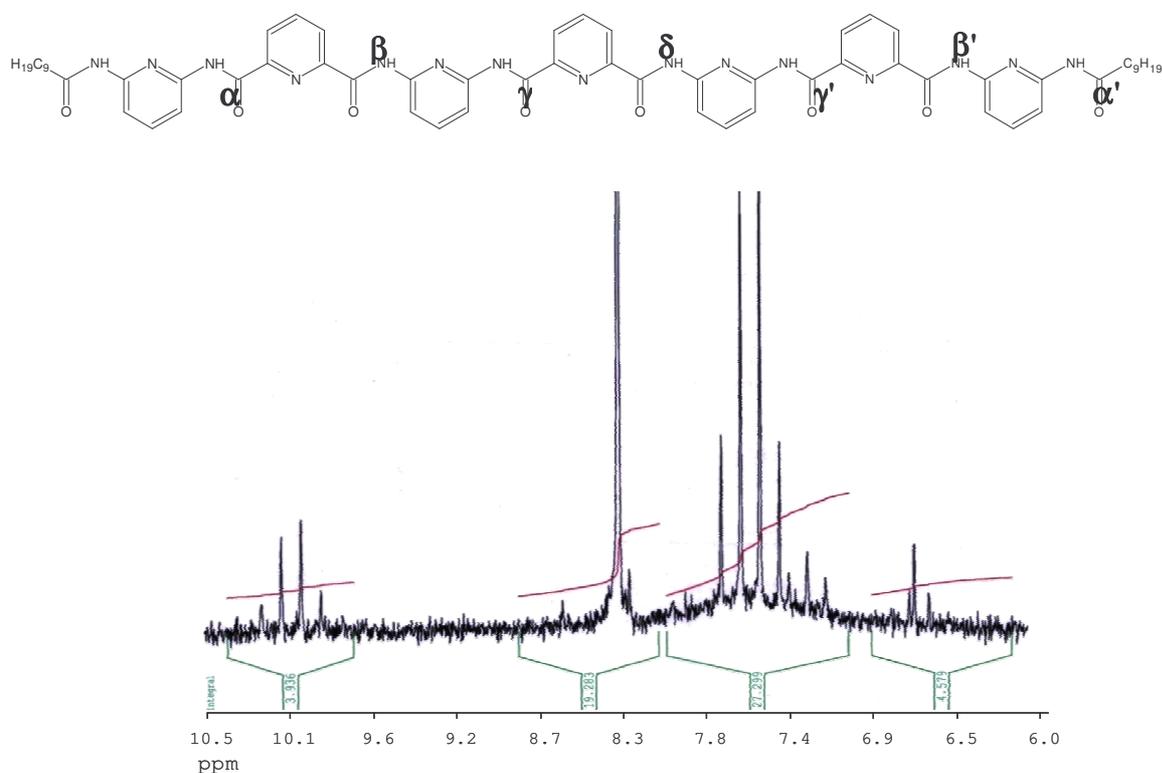
Le spectre RMN contient de nombreux signaux qui caractérisent des espèces bien définies [83], la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires se manifeste par des signaux d'amide NH. Trois signaux ont des déplacements chimiques de 10.01, de 10.18 et de 10.30 ppm, l'amide terminal, n'étant pas impliqué dans la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires résonne à une fréquence de 7,40 ppm.

Les signaux des protons des noyaux diamino pyridine terminaux (noyau α) dans l'heptamère ont des déplacements chimiques de 7.10ppm (H-3) , 7,41 ppm (H-4) et 7,58ppm (H-5).

Les signaux des protons des noyaux diaminopyridine centraux (noyau γ) de (7) ont des déplacements chimiques suivants : 7,22 ppm (H-3), 7,42 ppm (H-4) et 8,40 ppm (H-5).

Les deux signaux H-3 et H-5 des noyaux pyridine-2,6dicarboxyle (noyau β) sont situés à 6,75 et 7,18 ppm. Ceci constitue une très grande différence, malgré le fait que les substituants sont presque identiques en position 2 et 6 de cette unité hétérocyclique.

Le signal H-3/H-5 de la pyridine centrale (noyau δ) est de 7,65 ppm, L'ensemble de ces données est en bon accord avec une structure hélicoïdale de l'heptamère (7).



L'analyse par RMN du mélange obtenu lors de la synthèse, représentée dans la figure 8 nous montre la partie aromatique de la bibliothèque, les résultats de cette analyse sont inexploitable à cause de la multiplicité des protons ce qui complique l'interprétation du spectre (figure 26)

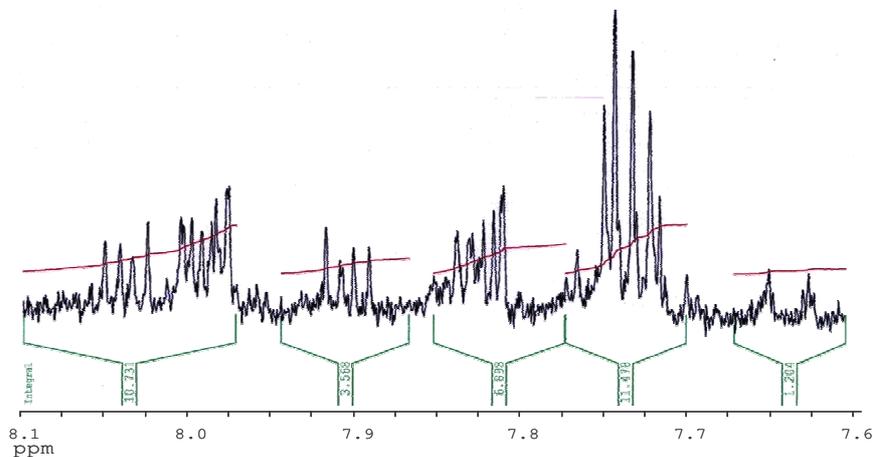


Figure 37 : spectre RMN de la partie aromatique avant séparation du mélange de bibliothèques obtenu par synthèse (schéma 8) .

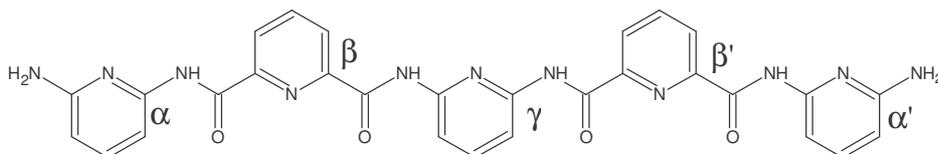
6.2. Etude de spectre RMN de pentamère (6) dans le chloroforme deutéré

Les deux signaux d'amide NH, ont des déplacements chimiques de 10.28 et 10.35 ppm. L'amide terminal, 7,40ppm.

Les déplacements chimiques suivants : 7,01 ppm et 8,62 ppm , correspondent aux signaux des protons des (noyau α) .

Les deux signaux des noyaux pyridine-2,6dicarbonyle (noyau β) sont situés à 7,20 et 7,60 ppm.

Le signal H-3/H-5 de la pyridine centrale (noyau γ) est de 7,65 ppm.



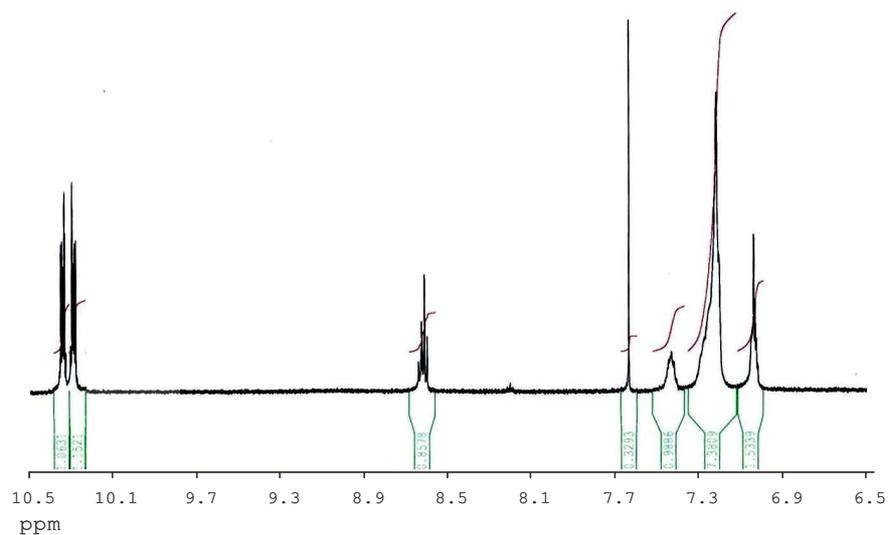


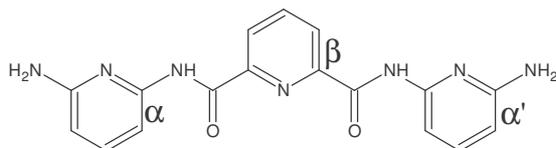
Figure 38 : spectre RMN de pentamère (6)

6.3. Etude du spectre RMN du terpyridine (5)

Le spectre obtenu caractérise le déplacement chimique des protons suivant :
 L'amide NH, a un déplacement chimique de 10.00 ppm, l'amide terminal, 7,20ppm.

Les déplacements chimiques suivants : 7,02ppm et 8,30 ppm, correspondent aux signaux des protons des (noyau α).

Le signal du pyridine centrale (noyau β) est de 8,50 ppm.



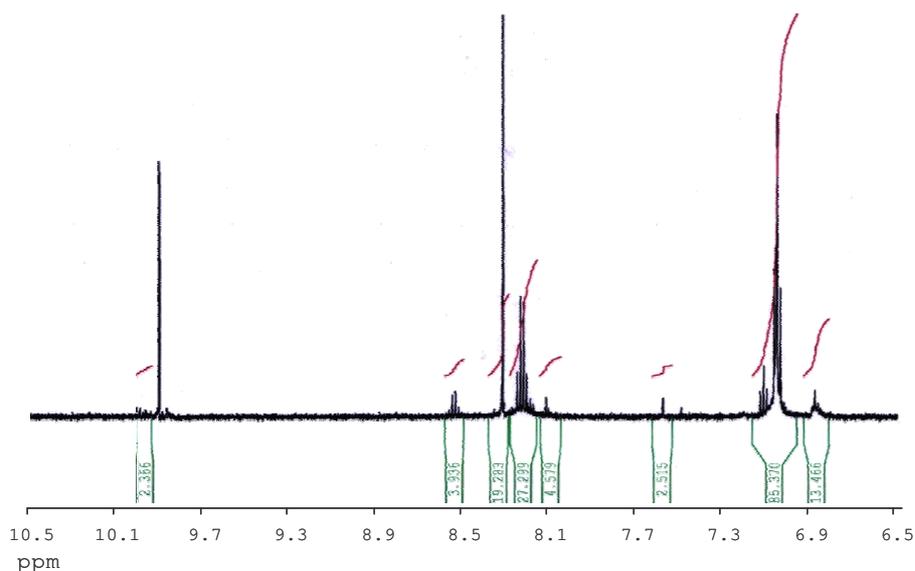
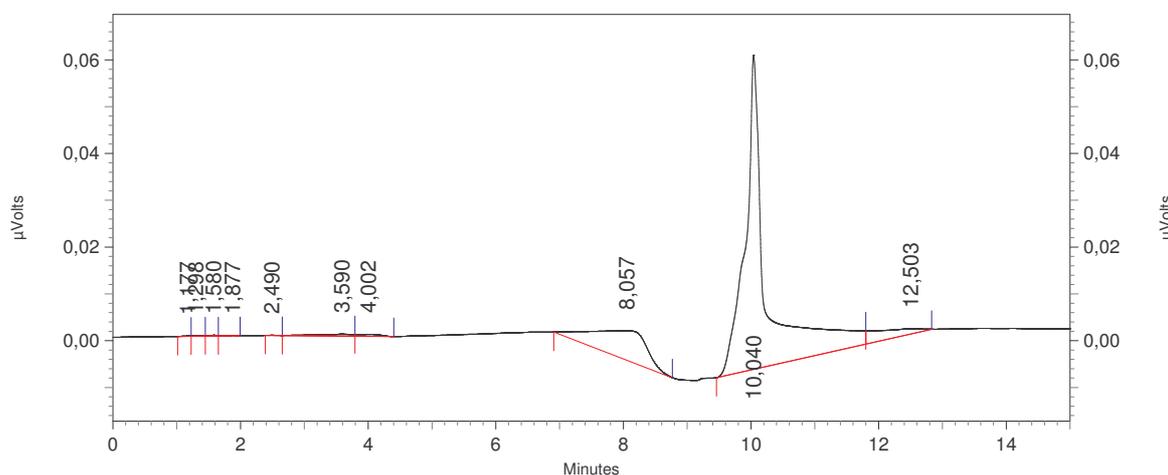


Figure 39 : spectre RMN de terpyridine (5)

7. Reconnaissance moléculaire des structures obtenus par chromatographie phase liquide à haute performance (HPLC)

L'analyse et l'identification des produits obtenus ont été complétées par la chromatographie phase liquide à haute performance (HPLC). Les résultats de cette analyse sont présentés ci-dessous.

Le chromatogramme présenté sur la figure (23) caractérise l'heptamère (7) par un temps de rétention de 10.04 min avec un rendement de 86.38%. (tableau 2)



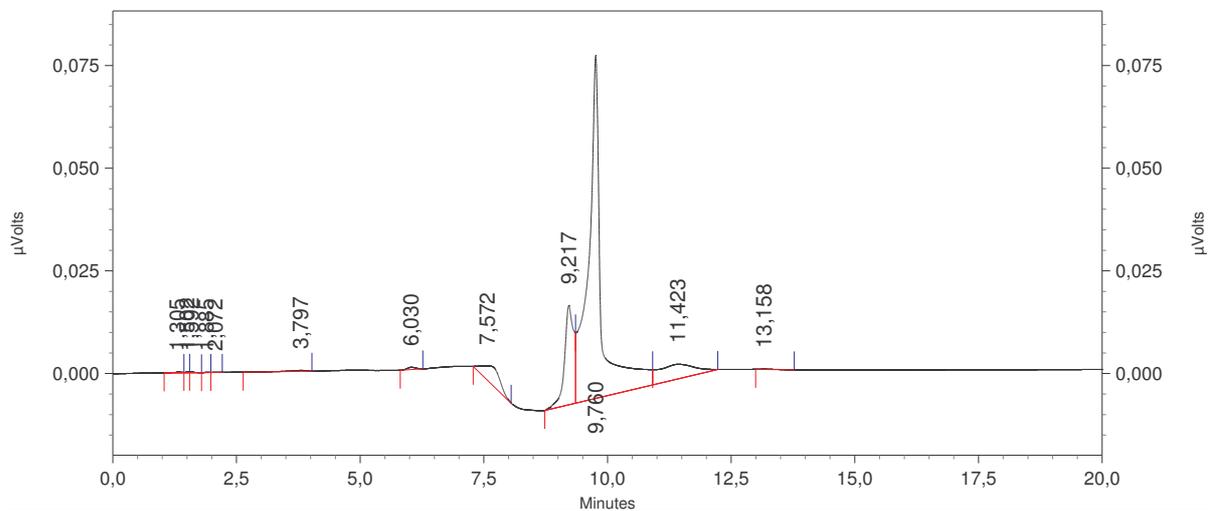
: analyse de l'heptamère par HPLC40Figure

Tableau 4 : résultats numériques de l'analyse HPLC de l'heptamère

UV1000 Results (Original)					
Name	Retention Time	Area	Height	Area Percent	Integration Codes
	1,177	483	87	0,02	BV
	1,298	1729	193	0,08	VV

	1,580	1159	180	0,06	VV
	1,877	592	57	0,03	VV
	2,490	458	42	0,02	BV
	3,590	14387	432	0,70	VV
	4,002	9815	386	0,48	VV
	8,057	158956	6280	7,76	BV
	10,040	179642	67150	86,38	VV
		6			
	12,503	91353	1092	4,46	VV
Totals		2048421	75899	100,00	

Le pentamère (6a) est caractérisé par un temps de rétention de 9,76 min présenté sur le chromatogramme suivant (figure 24), avec un rendement de 71,10% présenté dans le tableau 3.



: analyse du pentamère (6a) par HPLC41Figure

Table 5 : résultats numériques de l'analyse HPLC du pentamère (6a)

UV1000 Results (Original)					
Name	Retention Time	Area	Height	Area Percent	Integration Codes
	1,305	2159	191	0,10	BV
	1,502	1194	246	0,06	VV

	1,592	1260	252	0,06	VV
	1,885	520	80	0,02	VV
	2,072	423	53	0,02	VV
	3,797	6606	257	0,30	BV
	6,030	6768	554	0,31	BV
	7,572	105026	3475	4,84	BV
	9,217	313324	24121	14,45	VV
	9,760	154186	83531	71,10	VV
		0			
	11,423	187871	3560	8,66	VB
	13,158	1416	62	0,07	BV
Totals		2048421	75899	100,00	

Les différentes méthodes d'analyse effectuées ont permis de caractériser quantitativement et qualitativement les produits olygopyridiniques obtenus.

8. Etude structurale de l'heptamère

L'heptamère obtenu est composé d'une séquence linéaire de sous unités à base de la 2,6-diaminopyridine, générant des motifs de liaisons hydrogène de type "Substrat-récepteur". Quatre unités diamino pyridine sont connectées de manière linéaire, les liaisons connectrices étant des amides –CO–NH-. Le système dispose de 6 liaisons aryle–CO autour desquelles une rotation plus ou moins libre est possible (indiquées par les flèches de rotation sur le brin moléculaire en Figure 20. Considérant les 36 différents rotamères obtenus par rotation autour de ces 6 liaisons aryle-CO, le brin d'heptamère génère une bibliothèque dynamique.

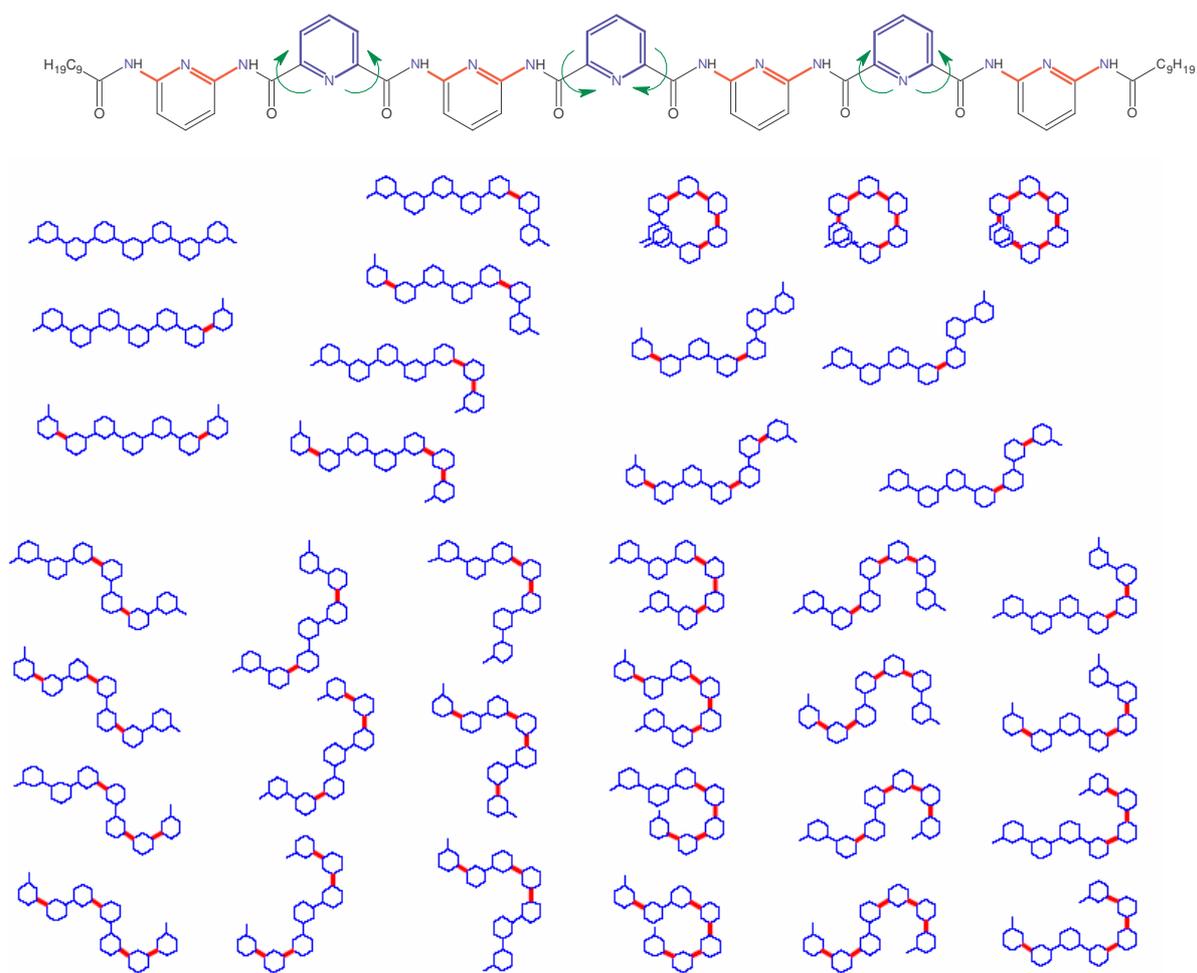
L'étude des conformations possibles d'un tel brin nous renseigne sur les structures qu'il peut adopter, ces dernières dépendent de la conformation préférentielle d'unité diamino pyridine, deux formes rotamériques possibles [73, 74] trans/trans et cis/cis. Ainsi pour chacune des unités de 2,6 dicarbonyl pyridine trois formes rotamériques planaires conjuguées sont possibles, la forme cis/cis, trans/cis, et trans/trans.

En général, cette molécule organique possède une infinité de conformations non isolables qui résultent de la rotation autour des liaisons qu'elle comporte [75, 76].

On notera que l'on passe d'une conformation à une autre sans rompre de liaison, ce qui distingue les conformations d'une molécule [78].

Puisque ces diverses conformations de la molécule présentent des arrangements spatiaux de leurs atomes différents, ce sont des stéréo-isomères, on les nomme isomères de conformation.

Les interactions intramoléculaires spécifiques (liaisons hydrogène, interactions dipolaires) rendent la molécule stable au point de devenir exclusive (structure en hélice), et de prendre différentes conformations en raison de la libre rotation des atomes autour des liaisons simples.



: Formes rotamériques possibles du brin moléculaire heptomère (7)42Figure

9. Structuration en hélices simples des brins oligopyridine-dicarboxamides

La reconnaissance moléculaire entre brins reste une caractéristique presque exclusive des acides nucléiques et de leurs analogues, pour les autres cas rares, elle pilote la formation de structures en double hélice, (tels que les polypeptides naturels et synthétiques, composés d'acides aminés à configurations alternées *D,L* ou encore quelques polymères synthétiques). Les oligopyridine-dicarboxamides présentent la propriété de se replier en simple hélice, cette formation de structures complexes en simple et double hélice est une caractéristique, fréquemment observée dans les auto-assemblages. La mise en évidence de la propriété

remarquable des oligopyridine-dicarboxamides à s'auto assembler en structures double hélicoïdales représente une découverte d'un intérêt particulier. En effet, la reconnaissance directe entre ces brins moléculaires synthétiques, par liaisons hydrogène et par interactions d'empilement aromatique, assure la cohésion des doubles hélices artificielles formées [8]. Par cette caractéristique, inhérente à cette famille, ces molécules miment le comportement moléculaire et structural de l'ADN. Les oligopyridine-dicarboxamides présentent donc en plus de leur programmation en simples hélices la capacité de se reconnaître pour former des assemblages bien définis en double hélice pour une variété de dérivés structuraux. En résumé, les structures cristallines, obtenues pour différents dérivés d'oligopyridine-dicarboxamides, démontrent la forte tendance de ces molécules à se reconnaître, et révèlent également que la reconnaissance entre brins permet une certaine flexibilité par rapport à la topologie des structures stables en forme d'hélice simple et de double hélice, générées à l'état solide.

La formation d'hélice implique une légère déviation de la conformation planaire préférée par les brins moléculaires. Les angles de torsion résultants entre des noyaux hétérocycliques adjacents sont similaires d'une structure à l'autre (13.4° en moyenne) [42, 64, 68], mais varient de manière significative au sein d'un même brin, en fonction de leur position centrale ou terminale dans le brin.

Pour que les structures à nombre impair de noyaux hétérocycliques forment une hélice symétrique, il faut que la ligne passant par l'atome de carbone C-4 et l'azote de l'unité pyridinique central soit un axe de symétrie. L'hélice formée par l'heptamère (7) présente en effet une parfaite symétrie [44].

10. Tests d'application des produits obtenus

10.1. Test d'efficacité d'inhibiteur de corrosion

Dans l'industrie pétrolière, 90% des inhibiteurs de corrosion sont des amines grasses et leurs dérivés. Généralement la molécule de ces inhibiteurs comporte un seul centre actif se trouvant au bout de la chaîne carbonée. Habituellement, le terme de polymère est associé aux isolants.

Dans ce paragraphe nous allons étudier l'évaluation des paramètres d'une corrosion en particulier pour tester l'efficacité inhibitrice du terpyridine (5).

Dans notre cas différents tests et mesures sont effectués et les observations consignées afin de servir de référence de la conception de structures de mêmes types en contact avec des milieux d'agressivité comparable ; le problème le plus souvent rencontré dans ce genre de test est d'extrapoler à la durée de vie attendue de la structure, les observations faites dans le temps limité de l'expérience. En effet , cette extrapolation, à partir des mesures collationnées pendant un tems d'exposition limité, peut conduire à des conclusions trop pessimistes car la vitesse de corrosion évolue et souvent diminue avec le temps.

10.2. Test classique

But : montrer l'efficacité de notre produit en tant qu'inhibiteur ; protection par un inhibiteur de corrosion [78] (terpyridine)

Liste du matériel :

- 2 tubes à essais.
- 2 clous en fer.
- Pipette de 1 ml.
- Propipette.
- Acide chlorhydrique (6 mol/L).
- Terpyridine (1g /L).
- Ferricyanure de potassium (1g/L).

Mode opératoire :

Préparer dans un premier tube à essais contenant une solution d'acide chlorhydrique de concentration 6 mol. L⁻¹. Le volume utilisé doit permettre l'immersion du clou en fer (8 mL environ). Ajouter quelques gouttes de ferricyanure de potassium (indicateur d'ions Fe⁺²).

Dans le deuxième tube ajouter 1 mL du terpyridine.

Dans chaque tube à essais, placer un clou en fer (non traité contre la corrosion, 5 cm de long).

Observation :

Dans le premier tube, la corrosion du fer caractérisée par :

- dégagement de dihydrogène.
- Apparition d'ions fer (II).

Dans le deuxième tube, l'absence de corrosion en présence de terpyridine. Ce dernier arrête la corrosion lorsqu'il est introduit en faible quantité, dans un milieu corrosif.

La méthode précédente a montré que le terpyridine s'est avéré très efficace tant qu'inhibiteur de corrosion.

L'étude du comportement à la corrosion et l'évaluation du pouvoir protecteur d'un composé et/ou d'un revêtement polymère (L'efficacité) ont été réalisées par des méthodes électrochimiques stationnaires (courbes et résistance de polarisation).

10.3. Méthodes électrochimiques

10.3.1. Courbes de polarisation

Un métal plongé dans un milieu électrolytique quelconque tend à se dissoudre et à se charger électriquement avec création d'une double couche électrochimique assimilable à un condensateur électrique. Au bout d'un temps suffisamment long,

l'électrode métallique prend par rapport à la solution un potentiel, appelée potentiel de corrosion (E_{corr}). Ce potentiel ne peut être connu en valeur absolue. Il est repéré par rapport à une électrode de référence.

Si, à l'aide d'un générateur extérieur et d'une contre électrode, on fait passer un courant à travers l'électrode métallique, son état stationnaire est modifié, sa surface prend une nouvelle valeur de potentiel. Les courbes $E = f(I)$ ou $I = f(E)$ constituent les courbes de polarisation.

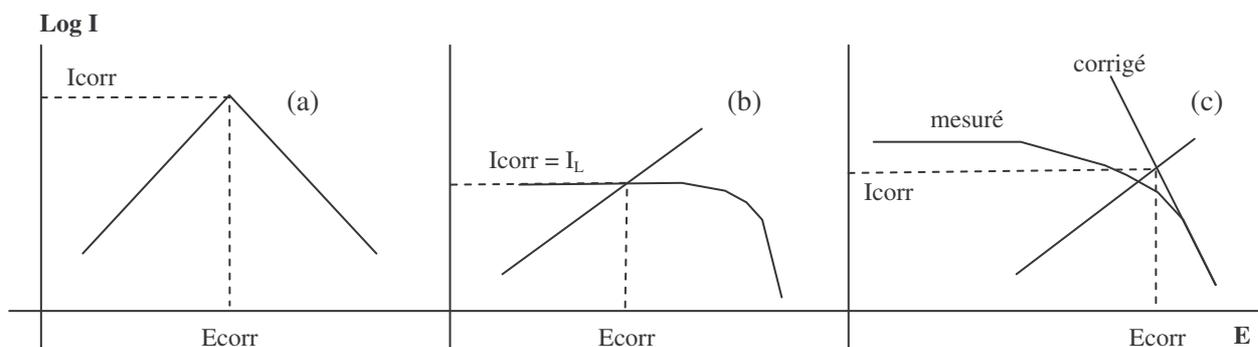
Le tracé des courbes de polarisation renseigne sur la cinétique de l'étape la plus lente du processus global de corrosion qui se compose de différentes réactions élémentaires (transfert de charge, transfert de matière, adsorption des espèces sur l'électrode...). Etant donnée que la vitesse de la réaction globale est déterminée par celle de l'étape la plus lente, le tracé des courbes de polarisation peut être exploité pour mesurer la vitesse de corrosion.

Trois types de courbes de polarisation sont observés en fonction de la cinétique de la réaction :

- Cinétique d'activation (ou transfert de charge) : dans ce cas on obtient une relation linéaire entre le potentiel et le logarithme du courant mesuré $E = b \log I + a$ (loi de Tafel). L'extrapolation de la droite de Tafel au potentiel de corrosion fournit le courant de corrosion (Figure 26). la densité de courant de corrosion n'est pas affectée par la rotation de l'électrode de travail.
- Cinétique de diffusion (ou transfert de matière) : les courbes de polarisation font apparaître un palier de diffusion auquel correspond un courant limite I_L . La vitesse de corrosion est égale à la densité du courant limite de diffusion. Dans ce cas la vitesse de corrosion est affectée par l'agitation de la solution ou de la rotation de l'électrode.
- Cinétique mixte : grâce à une correction de diffusion à l'aide de la formule :

$$\frac{1}{I} = \frac{1}{I^*} + \frac{1}{I_L}$$

Où I est le courant mesuré, correspondant au processus mixte, I^* le courant corrigé de la diffusion et I_L le courant du palier de diffusion, on obtient une relation linéaire de type Tafel et I_{corr} est obtenu par extrapolation au potentiel de corrosion, comme dans le cas d'une cinétique d'activation pure ((Figure 26).



: Représentation schématique des courbes intensité-potentiel caractéristique d'une cinétique : d'activation (a), sous 43Figure contrôle diffusionnel (b) et sous contrôle mixte (c)

Avantages et inconvénients de la technique

- Cette méthode permet d'estimer assez rapidement les vitesses de corrosion ;
- Elle est suffisamment sensible pour déterminer à la fois les fortes et faibles vitesses de corrosion ;
- Sa mise en oeuvre est relativement aisée dans le cadre d'un laboratoire ;

- Néanmoins, il faut noter que son principe repose essentiellement sur l'hypothèse selon laquelle les réactions anodiques et cathodiques occupent chacune la totalité de la surface et prend en considération le potentiel mixte et non pas le potentiel d'équilibre thermodynamique.

10.3.2. Mesure de la résistance de polarisation

La mesure de la résistance de polarisation consiste à faire un balayage de quelques millivolts ΔV autour du potentiel naturel de la corrosion et de déterminer le courant ΔI correspondant. La pente de la droite permet de calculer la résistance de polarisation R_p (inverse de la pente). Elle est définie par la formule de Stern et Geary [78].

$$\frac{\Delta E}{\Delta I} = R_p = \frac{b_a b_c}{2,3(b_a + b_c)} \frac{I}{I_{corr}}$$

Ou :

ba et bc : coefficients de Tafel anodique et cathodique de la réaction .

Avantages et inconvénients de la méthode

Cette méthode permet des mesures rapides en raison de la simplicité du principe.

L'interprétation de ces mesures est très souvent délicate, du fait, d'une part de la détermination des coefficients de Tafel ba et bc, et d'autre part, son application est limitée principalement au mécanisme d'activation.

10.4. Etude de inhibition de la corrosion de l'alliage cuivre-zinc en milieu ammoniacal par le terpyridine (5).

10.4.1. Comportement de l'alliage cuivre-zinc à différents pH en présence du terpyridine (5).

La figure 27 présente l'évolution du taux d'inhibition (E) de la molécule terpyridine (5) en fonction du pH.

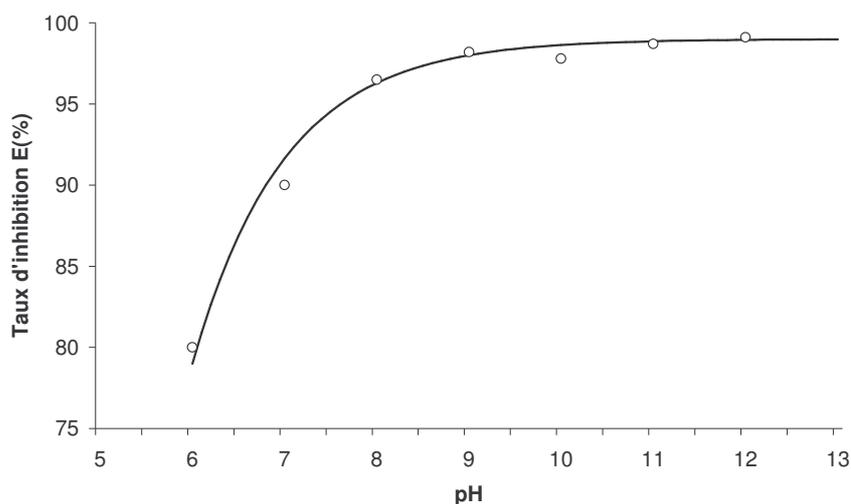


Figure 44 : Variation du taux d'inhibition de la molécule terpyridine (5) avec le pH du système cuivre-zinc / ammoniacale 0,1 M, NH₄Cl 0,1 M./ 2.10⁻³ M terpyridine (5) à 25 °C.

Le taux d'inhibition a été calculé à l'aide de la relation classique :

$$E(\%) = \frac{(I_{\text{corr}})_0 - I_{\text{corr}}}{(I_{\text{corr}})_0} \times 100$$

Où $(I_{\text{corr}})_0$ et I_{corr} sont respectivement la densité de courant de corrosion en absence et en présence d'inhibiteur. Elles ont été évaluées à partir des courbes de polarisation en milieu corrosif 0,1 M d'ammoniacale + 0,1 M NH₄Cl relevées après 1 heure d'attente au potentiel de corrosion pour une électrode de cuivre-zinc statique. La concentration de l'inhibiteur a été fixée à 2.10⁻³ M.

Sur la figure 27, il apparaît clairement que l'efficacité de l'inhibiteur est maximale pour des pH supérieurs à 9 et varie peu dans la plage 8-12. La diminution du pH en-dessous de 9 a pour conséquence une baisse rapide de E (%).

10.4.2. Evolution du potentiel de corrosion en présence du terpyridine (5)

La présence de la molécule terpyridine (5) dans la solution corrosive a pour résultat l'anoblissement rapide du potentiel de corrosion de l'alliage cuivre-zinc, comme il est indiqué sur la figure 28. La valeur de E_{corr} se stabilise autour de -60 mV/ECS comparé à -200 mV/ECS en l'absence d'inhibiteur. Ce déplacement

serait la conséquence du retardement de la réaction anodique de dissolution du zinc et du cuivre due à l'action de la molécule.

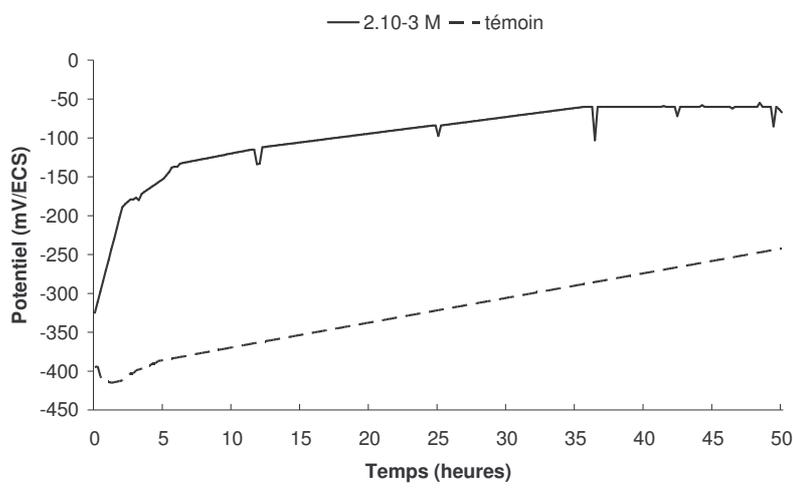


Figure 45 : Evolution du potentiel de corrosion de l'alliage cuivre-zinc avec le temps, pH 9,2 ; dans une solution ammoniacale 0,1 M et contenant 0,1 M de NH₄Cl en présence et en absence de terpyridine.

Bien que la valeur de E_{corr} varie peu au cours du temps (après 24 heures), on constate la présence de fluctuation de potentiel, essentiellement vers des potentiels négatifs.

11. Courants de corrosion et taux d'inhibition

Dans le tableau 4 sont indiqués les courants de corrosion mesurés à partir des branches cathodiques des courbes de polarisation relevées en présence d'inhibiteur terpyridine (5). Ce moyen de détermination de I_{corr} est utilisé par plusieurs auteurs [16, 79] lorsque la branche anodique est difficilement exploitable.

Les changements importants qui interviennent lors de la polarisation anodique, et notamment, la modification de la surface spécifique due à la dissolution, vraisemblablement "externe" à la réaction électrochimique, mais aussi le fait que la corrosion de l'alliage cuivre-zinc est globalement sous contrôle cathodique [79], sont des arguments supplémentaires pour utiliser l'extrapolation des branches cathodiques afin d'évaluer les courants de corrosion.

Table 6 : Valeurs des paramètres relevées à partir des mesures de polarisations.

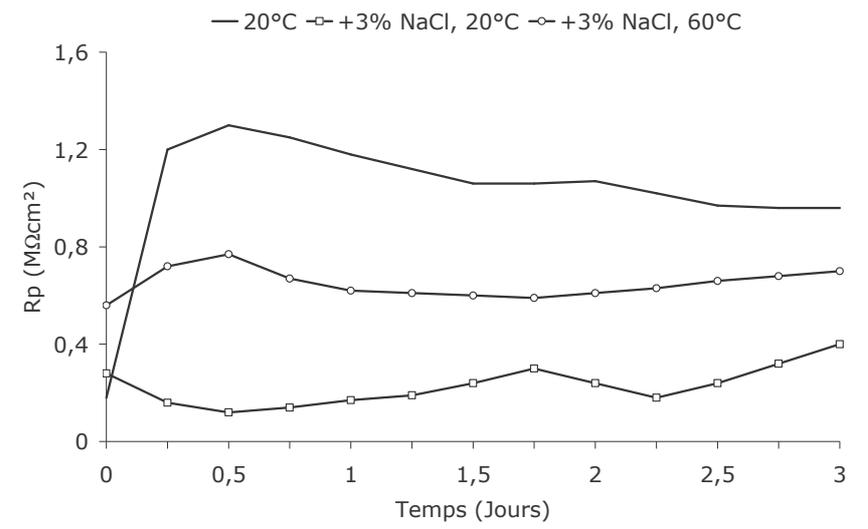
C	E_{corr}	I_{corr}	η	Ba	Bc
(mol.L ⁻¹)	(mV/ECS)	(μAcm^{-2})	(%)	(mV.dec ⁻¹)	(mV.dec ⁻¹)

0.002	- 78.1	0.004	93	94	-93
0.001	-105.3	0.016	93	96	-135
0.00075	-127.6	0.092	93	346	-178
0.0005	-268.7	0.775	93	–	-193
0.0001	-285.4	0.813	91	–	-93
Témoin	-403.4	56.53	–	–	–

On constate que dans les deux domaines, les densités du courant de corrosion en présence d'inhibiteur sont fortement abaissées, d'environ 100 fois dans le domaine cathodique et d'environ 104 fois dans le domaine anodique. Leurs valeurs diminuent rapidement avec l'augmentation de la concentration de l'inhibiteur. Par conséquent, le taux d'inhibition atteint 93%.

12. Inhibition de la corrosion de l'alliage cuivre-zinc en milieu chloruré, neutre et alcalin

Dans notre étude, le tracé des courbes de la résistance de polarisation, enregistrées lors de la corrosion de l'alliage cuivre-zinc en milieu ammoniacal chloruré NaCl à 3% (Figure 29), en présence de $2 \cdot 10^{-3}$ M du terpyridine montre que l'ajout des ions chlorure, diminue la résistance de polarisation d'environ 68% à 20°C et d'environ 32% à 60°C.



: Résistance de polarisation du cuivre-zinc en milieu ammoniacal chloruré (NaCl à 3%), en 46 Figure
présence d'inhibiteur à différentes températures, R_p du cuivre-zinc nu = $1 \Omega.cm^2$.

Résultats obtenus

Table 7 : Effet de la température sur l'efficacité inhibitrice du terpyridine en présence des chlorures. Rp du cuivre-zinc.

	Terpyridine à 20°C, 3 jours	Terpyridine à 20°C, 3 jours	Terpyridine à 60°C, 3 jours
NaCl 3%	sans	avec	avec
Rp. ($k\Omega\text{cm}^2$.)	990	310	668
Efficacités, η %	99,89	98	99,82

Dans les deux cas, l'efficacité inhibitrice du terpyridine reste supérieure à 98% après trois jours. Le facteur d'agressivité $f = [\text{Cl}^-]/[\text{ter}]$, égal à 250 en ne tenant compte que des chlorures provenant du chlorure de sodium, reste insuffisant pour détruire le film protecteur, puisque même après trois jours (table 5), à température élevée, l'efficacité inhibitrice reste toujours supérieure à 98%. On peut parler dans certains cas de l'effet synergique entre les ions sulfate, chlorure et les molécules d'inhibiteurs.

13. Conclusion

Les travaux présentés dans cette recherche portent sur l'utilisation de la reconnaissance moléculaire à base de liaisons hydrogène dans des systèmes modèles récepteurs-substrats pour la mise en pratique du concept de bibliothèques combinatoires dynamiques. Ce travail inclut la conception et la synthèse des unités moléculaires de base, la mise au point des conditions pour l'auto-assemblage et la caractérisation des espèces et édifices obtenus.

Malgré les difficultés rencontrées au cours du processus de synthèse telles que la pénurie des produits de base (les réactifs) ainsi que leur cherté et d'une part les dangers que représentent la manipulation de ces réactifs, d'autre part nous avons réussi à synthétiser une bibliothèque de

différentes espèces moléculaires polypyridiniques et à les identifier par différentes méthodes spectroscopiques.

La mise en perspective de l'existence d'équilibres conformationnels pour le brin moléculaire flexible (7) nous amène à l'interprétation combinatoire des phénomènes observés. On peut considérer que ce brin génère une bibliothèque combinatoire dynamique structurale et conformationnelle [58,59] composée d'un certain nombre de rotamères. La nouvelle technique de la chimie combinatoire dynamique a facilité le processus d'obtention de ces produits dans un laps de temps assez court et avec une certaine productivité élevée. Cette technique a permis l'obtention de nouvelles structures qui peuvent être utilisées pour dériver d'autres structures plus complexes avec des caractéristiques d'adaptabilité et de diversité dynamique qui ouvrent de nouvelles perspectives en science et en industrie. L'évaluation du terpyridine (5) obtenu en terme d'inhibiteur de la corrosion a été démontrée par le test classique ainsi par la technique de résistance de polarisation.

1. Introduction

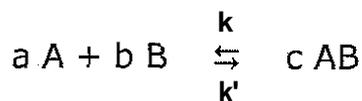
Au cours de l'identification du produit (7), nous avons remarqué la formation de fibres. Cette observation a été confirmée par l'analyse microscopique électronique. La formation de ces fibres est due au phénomène de l'autoassemblage supramoléculaire des espèces, présentant dans la réaction, une séquence linéaire alternée d'unités 2,6-diaminopyridine et pyridine-2,6-dicarbonyle. Ce dernier processus est l'une des formes de polymérisation linéaire dont le degré de polymérisation est influencé essentiellement par deux paramètres : la concentration des réactifs principaux et leur stoechiométrie. En conséquence l'optimisation du degré de polymérisation pourrait être une solution susceptible d'accélérer la réaction d'obtention des produits polypyridiniques désirés.

Afin d'atteindre cet objectif une recherche a été faite dans la littérature des modèles thermodynamiques mathématiques [80,81] décrivant la polymérisation linéaire par la simulation du comportement des deux composants AA et BB sur la base des concentrations d'entrée et des constantes d'association entre les groupes d'identification impliqués pour rapporter les distributions respectives de poids moléculaire. La description mathématique détaillée du modèle thermodynamique est présentée dans le paragraphe suivant avec une discussion de sa validité.

2. Principes généraux

Lors de la formation du polypyridine (7), le composé 2,6-diaminopyridine s'associe avec la pyridine-2,6-dicarbonyle d'une façon linéaire alternée, les uns après les autres. Cette réaction se déroule en plusieurs étapes et pour chacune de ces étapes on définit une constante d'équilibre k , appelée constante d'association. La détermination de cette constante k va permettre de savoir avec quelle affinité un accepteur va se fixer sur un type de récepteur. La comparaison des différentes affinités de ces derniers va ainsi permettre de prédire le profil d'un nouveau composé et de choisir en fonction de l'objectif fixé le produit désiré, cette démarche représente la base de la sélection des substances nouvellement synthétisées.

La détermination de la constante d'association k est basée sur le fait que la fixation de l'accepteur sur le récepteur suit la loi d'action de masse [82]:



A : Accepteur, B : Récepteur et AB : Complexe accepteur-récepteur.

a, b et c représentent les coefficients stoechiométriques

k : constante de vitesse d'association et k' : constante de vitesse de dissociation.

À l'équilibre : selon la loi d'action de masse, les vitesses d'association et de dissociation sont égales :

$$k^{r+s-u} = [AB]^u \cdot [A]^{-r} \cdot [B]^{-s}$$

Cette équation exprime la relation entre la concentration des réactifs (A et B) et la vitesse de la réaction, où k est la constante de vitesse. Cette constante est différente pour chaque réaction chimique. Elle est constante dans des conditions constantes.

Les exposants r , s et u sont les ordres partiels par rapport aux constituants.

Les concentrations finales des deux réactifs A et B peuvent être exprimées en fonction de leurs concentrations initiales :

$$[A] = [A_0] - r [AB]$$

$$[B] = [B_0] - s [AB]$$

3. Traitement mathématique de l'approche thermodynamique

La détermination du degré de polymérisation (DP_n) d'un système de deux composants (AA accepteur & BB récepteur) est basée sur un ensemble d'hypothèses :

- Une constante d'association unique égale à k , une caractéristique pour tous les équilibres (K_a a été déterminé pour être de 40000 L.mol^{-1}).
- Aucune contribution entropique de formation de polymère.
- Absence de tout genre d'effets de longueur (par exemple solubilité, agrégation de type Van-der-Waals).
- Absence des associations intramoléculaires (par exemple cyclisation).

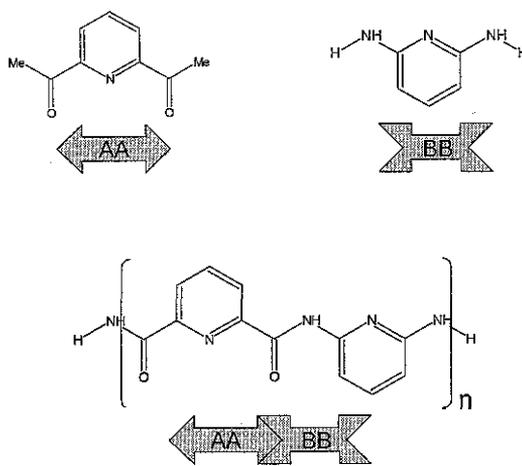


Figure 1 : séquence linéaire alternée de AA & BB

Le mécanisme de croissance d'une association ouverte à plusieurs étages linéaires impliquant deux composants hétéro-complémentaires AA et BB produit trois types d'espèces supramoléculaires (S1, S2, S3), en fonction du degré de polymérisation (DP) soit pair ou impair :

DP pair : Espèce 1 : (AA|BB)_i

DP impair : Espèce 2 : AA|(BB|AA)_j et espèce 3 : BB|(AA|BB)_j

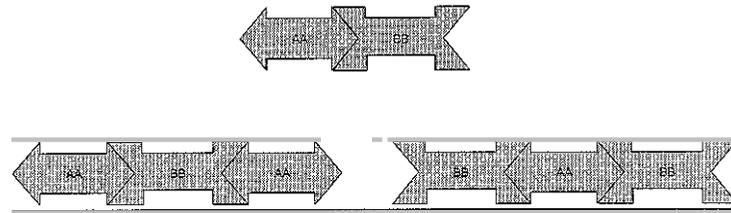


Figure 2 : association en fonction de la stœchiométrie

Une description *mathématique* quantitative basée sur l'évaluation de tous les équilibres possibles de solution peut alors être développée comme décrite ci-dessous.

Choissant la présence des deux espèces AA et BB en solution, avec :

- Une concentration initiale donnée pour AA : C_{AA}^0
- Une concentration initiale donnée pour BB : C_{BB}^0
- Une constante d'équilibre connue K (choisie pour être applicable à tous les équilibres)

Ceci peut être appliqué aux oligomères linéaires selon les équilibres suivants (Tableau 1) :

Tableau 1 : l'équilibre avec les coefficients de stœchiométrie

i	r _i	s _i		u _i	Nouveau espèce X _i	Const.	DP
1	1	AA	+ 1 BB	1	AA BB	K	2
2	2	AA	+ 1 BB	1	AA BB AA	K ²	3
3	1	AA	+ 2 BB	1	BB AA BB	K ²	3
4	2	AA	+ 2 BB	1	AA BB AA BB	K ³	4
5	3	AA	+ 2 BB	1	AA BB AA BB AA	K ⁴	5
6	2	AA	+ 3 BB	1	BB AA BB AA BB	K ⁴	5
...

DP : degré de polymerisation

Pour i = 1, la constante d'équilibre est égale à :

$$K^{1+1-1} = [AA|BB]^1 \cdot [AA]^{-2} \cdot [BB]^{-1}$$

$$K = C_i \cdot C_{AA}^{-1} \cdot C_{BB}^{-1} \quad (\text{C, la concentration de l'espèce nouvelle X,})$$

$$\text{Avec } C_{AA} = C_{AA}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} C_i \quad \text{et} \quad C_{BB} = C_{BB}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} C_i$$

Pour $i = 2$, la constante d'équilibre est égale à :

$$K^{2+1-1} = [AA|BB|AA]^1 \cdot [AA]^{-2} \cdot [BB]^{-1}$$

$$K^2 = C_i \cdot C_{AA}^{-2} \cdot C_{BB}^{-1}$$

Avec $C_{AA} = C_{AA}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} 2 \cdot C_i$ et $C_{BB} = C_{BB}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} C_i$

D'une façon plus générale, pour chaque i , une équation d'équilibre générale peut être écrite sous la forme suivante :

$$K^{r_i + s_i - u_i} = \frac{C_i^{u_i}}{\left(C_{AA}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot C_i \right)^{r_i} \cdot \left(C_{BB}^0 - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot C_i \right)^{s_i}} \quad (\text{équation 1})$$

Avec les conditions limites de concentrations initiales et finales, il résulte un système d'équation de $i+2$ variables indépendantes (u_i étant toujours 1) :

$$\begin{cases} i \text{ équations d'équilibre} & \left\{ \begin{array}{l} C_i \cdot C_{AA}^{-r_i} \cdot C_{BB}^{-s_i} - K^{r_i + s_i - 1} = 0 \\ C_{AA}^0 - C_{AA} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot C_i = 0 \\ C_{BB}^0 - C_{BB} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot C_i = 0 \end{array} \right. \end{cases} \quad (\text{équations 2})$$

$$\begin{cases} 2 \text{ conditions limites} & \left\{ \begin{array}{l} C_{AA}^0 - C_{AA} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} r_i \cdot C_i = 0 \\ C_{BB}^0 - C_{BB} - \sum_{i=1}^{i_{\max}} s_i \cdot C_i = 0 \end{array} \right. \end{cases} \quad (\text{équations 3})$$

Ce système d'équations doit être résolu pour C_i , C_{AA} et C_{BB}

La simplification de ce système d'équations compliqué, peut être obtenue avec les relations récursives des coefficients stoechiométriques :

Pour $i > 3$: $r_i = r_{i-3} + 1$ et $s_i = s_{i-3} + 1$

Les relations récursives pour les coefficients stoechiométriques impliqués peuvent être exprimées en fonction du nombre d'association, présentant au lieu de l'indice i trois sous-variables indépendantes i , k , j [83,84]:

$$\begin{array}{lll} r_j = s_i & \text{pour } i = 1, 4, 7, \dots & (i = 3n + 1 \text{ pour } n = 0, 1, 2, \dots) \\ r_k = s_k + 1 & \text{pour } i = 2, 5, 8, \dots & (i = 3n + 2 \text{ pour } n = 0, 1, 2, \dots) \\ r_j = s_j - 1 & \text{pour } i = 3, 6, 9, \dots & (i = 3n + 3 \text{ pour } n = 0, 1, 2, \dots) \end{array}$$

Les deux conditions limites peuvent être reformulées en définissant quatre nouvelles variables :

$$\begin{aligned} c_+^0 &= c_{AA}^0 + c_{BB}^0 & c_+ &= c_{AA} + c_{BB} \\ c_-^0 &= c_{AA}^0 - c_{BB}^0 & c_- &= c_{AA} - c_{BB} \end{aligned}$$

On peut encore exprimer les sommes et les différences des coefficients stoechiométriques comme fonction de S :

$$\begin{aligned} r_i + s_i &= 2s_i & r_k - s_k &= 0 \\ r_k + s_k &= 2s_k + 1 & r_k - s_k &= -1 \\ r_j + s_j &= 2s_j - 1 & r_k - s_k &= 1 \end{aligned}$$

Comme suit :

$$\begin{aligned} c_+^0 - c_+ - \sum_i 2s_i c_i - \sum_k (2s_k + 1) c_k - \sum_l (2s_l - 1) c_l &= 0 \\ c_-^0 - c_- - \sum_k c_k + \sum_j c_j &= 0 \end{aligned}$$

Pour des raisons statistiques le facteur $1/2$ est introduit pour les indices k et j . Le système d'équations d'équilibre sera présenté comme suit :

Pour i :

$$\begin{aligned} c_i &= K^{2S_i-1} \cdot c_{AA}^{S_i} \cdot c_{BB}^{S_i} \\ c_1 &= c_{AA} \cdot c_{BB} \cdot K \\ c_i &= c_1^{S_i} \cdot K^{S_i-1} \\ s_i &= n+1 \quad (i = 3n+1) \\ c_i &= c_{3n+1} = c_1 \cdot (c_1 K)^n \end{aligned}$$

(équation 4)

Pour k :

$$\begin{aligned} c_k &= \frac{1}{2} \cdot K^{2S_k} \cdot c_{AA}^{S_k+1} \cdot c_{BB}^{S_k} \\ c_1 &= c_{AA} \cdot c_{BB} \cdot K \\ c_k &= \frac{1}{2} \cdot c_{AA} \cdot c_1^{S_k} \cdot K^{S_k} \\ s_k &= n+1 \quad (k = 3n+2) \\ c_k &= c_{3n+2} = \frac{1}{2} \cdot c_{AA} \cdot (c_1 K)^{n+1} \end{aligned}$$

(équation 5)

Pour j :

$$\begin{aligned} c_j &= \frac{1}{2} \cdot K^{2S_j-2} \cdot c_{AA}^{S_j-1} \cdot c_{BB}^{S_j} \\ c_1 &= c_{AA} \cdot c_{BB} \cdot K \\ c_j &= \frac{1}{2} \cdot c_{BB} \cdot c_1^{S_j-1} \cdot K^{S_j-1} \\ s_j &= n+1 \quad (j = 3n+3) \\ c_j &= c_{3n+3} = \frac{1}{2} \cdot c_{BB} \cdot (c_1 K)^{n+1} \end{aligned}$$

(équation 6)

Avec $2s_k + 1 = 2s_j - 1 = 2n + 3$ et $c_k - c_j = \frac{1}{2} \cdot (c_{AA} - c_{BB}) \cdot (c_1 K)^{n+1}$

$$\begin{aligned} c_+^0 - c_+ - \sum_{n=0}^N (2n+2) c_1 \cdot (c_1 K)^n - \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (2n+3) (c_1 K)^{n+1} \cdot (c_{AA} + c_{BB}) &= \\ c_+^0 - c_+ \left[1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (2n+3) (c_1 K)^{n+1} \right] - 2c_1 \sum_{n=0}^N (n+1) (c_1 K)^n &= 0 \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} c_-^0 - c_- - \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} c_{AA} \cdot (c_1 K)^{n+1} + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} c_{BB} \cdot (c_1 K)^{n+1} &= \\ c_-^0 - c_- \left[1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (c_1 K)^{n+1} \right] &= 0 \end{aligned}$$

Résolu pour c_+ et c_- :

$$c_+ = \frac{c_+^0 - 2c_1 \sum_{n=0}^N (n+1) (c_1 K)^n}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (2n+3) (c_1 K)^{n+1}} \quad \text{et} \quad c_- = \frac{c_-^0}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (c_1 K)^{n+1}}$$

$$\text{Comme } c_+^2 - c_-^2 = (c_{AA} + c_{BB})^2 - (c_{AA} - c_{BB})^2 = 4 \cdot c_{AA} \cdot c_{BB}$$

La multiplication de cette equation par $\frac{K^2}{4}$ donne :

$$\frac{K^2}{4} (c_+^2 - c_-^2) = \frac{K^2}{4} \left[\left(\frac{c_+^0 - 2c_1 \sum_{n=0}^N (n+1) (c_1 K)^n}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (2n+3) (c_1 K)^{n+1}} \right)^2 - \left(\frac{c_-^0}{1 + \sum_{n=0}^N \frac{1}{2} (c_1 K)^{n+1}} \right)^2 \right] = c_1 \cdot K$$

Le developpement numerique des sommes des deux expressions donne :

$$A_N = \sum_{n=0}^N (c_1 K)^n = \frac{1 - (c_1 K)^{N+1}}{1 - c_1 K}$$

et

$$B_N = \sum_{n=0}^N n (c_1 K)^n = \frac{c_1 K (1 - (c_1 K)^N)}{(1 - c_1 K)^2} - \frac{N \cdot (c_1 K)^{N+1}}{1 - c_1 K}$$

On pose $c_1 K = x$

$$c_- = \frac{c_-^0}{1 + \frac{1}{2} x \cdot A_N(x)} = \frac{c_-^0}{1 + \frac{1}{2} x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x}} \quad (\text{équation 7})$$

$$c_+ = \frac{c_+^0 - \frac{2}{K} x \cdot A_N(x) - \frac{2}{K} x \cdot B_N(x)}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot A_N(x) + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot B_N(x)} = \frac{c_+^0 - \frac{2}{K} x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} - \frac{2}{K} x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot \frac{1 - x^{N+1}}{1 - x} + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot \left[\frac{x(1 - x^N)}{(1 - x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1 - x} \right]} \quad (\text{equation 8})$$

La solution numérique de l'équation (9) peut être trouvée en appliquant la méthode de Newton (méthode du gradient) [85].

$$\frac{K^2}{4}(c_+^2 - c_-^2) = \frac{K}{4} \left[\frac{c_+^0 - \frac{2}{K}x \cdot \frac{1-x^{N+1}}{1-x} - \frac{2}{K}x \cdot \left[\frac{x(1-x^N)}{(1-x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1-x} \right]}{1 + \frac{1}{2} \cdot 3x \cdot \frac{1-x^{N+1}}{1-x} + \frac{1}{2} \cdot 2x \cdot \left[\frac{x(1-x^N)}{(1-x)^2} - \frac{N \cdot x^{N+1}}{1-x} \right]} \right]^2 - \left[\frac{c}{1 + \frac{1}{2} \cdot x \cdot \frac{1-x}{1-x}} \right] = x$$

(equation 9)

Pour les besoins de calcul et d'optimisation relatifs à ce chapitre, nous avons réalisé un modèle mathématique sur Microsoft Excel, en utilisant la fonction Solveur, permettant la détermination du degré optimal de polymérisation sous les contraintes limites de concentration.

Les entrées de ce modèle sont les concentrations initiales de deux composants, la constante d'association ainsi que le nombre des molécules initial N . Ayant la solution pour $X = C_1 K$, toutes les autres valeurs, C_+ , C_- , C_{AA} , C_{BB} , et tous les C_i , peuvent être déterminées. Les résultats détaillés des cas étudiés sont présentés à la fin de ce chapitre.

4. Discussion et interprétation des résultats obtenus

Tous les calculs ont été fondés sur l'hypothèse d'une constante unique d'association qui a été choisie pour être de $40000 \text{ L.mole}^{-1}$. Les concentrations choisies sont indiquées sur les graphiques respectifs.

4.1. Distributions calculées d'espèces [la concentration et la fraction molaire]

Le mécanisme de croissance d'une association ouverte à plusieurs étages linéaires impliquant deux composants AA et BB produit trois types d'espèces supramoléculaires (S1, S2, S3), en fonction du degré de polymérisation (DP). Ceci est illustré par les distributions calculées des concentrations et des fractions molaires.

Dans un premier temps, nous avons simulé les concentrations et les fractions molaires des espèces S1, S2 et S3 en fonction du degré de polymérisation (DP) sur la base d'une concentration initiale identique des réactifs AA et BB ($C_{AA}^0 = C_{BB}^0 = 0.05 \text{ M}$). Les résultats obtenus montrent que lorsque la stoechiométrie entre AA et BB est identique, les espèces S1 (AA|BB)_i sont deux fois plus fréquentes que l'espèce S2 AA|(BB|AA)_j et l'espèce S3 BB|(AA|BB)_j, ces dernières espèces S2 et S3 ayant la même distribution (figure 3 : a & b).

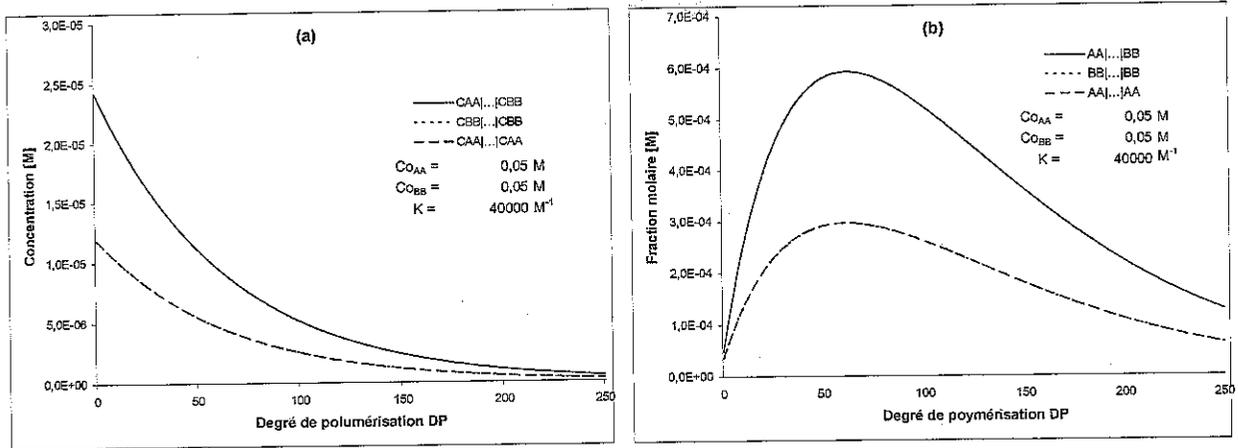


Figure 3 : (a) variation de degré de polymérisation en fonction de la concentration, (b) variation de degré de polymérisation en fonction de fraction molaire

Ensuite, nous avons simulé les concentrations et les fractions molaires des espèces S1, S2 et S3 en fonction du degré de polymérisation (DP) sur la base des concentrations initiales différentes des réactifs AA et BB ($C_{AA}^0 = 0,0495$ et $C_{BB}^0 = 0,0505$ M). Les résultats obtenus montrent que les petits changements de la stoechiométrie induisent un fort déséquilibre dans les occurrences relatives des espèces, qui font apparaître une distribution différente (figure 4 : a & b).

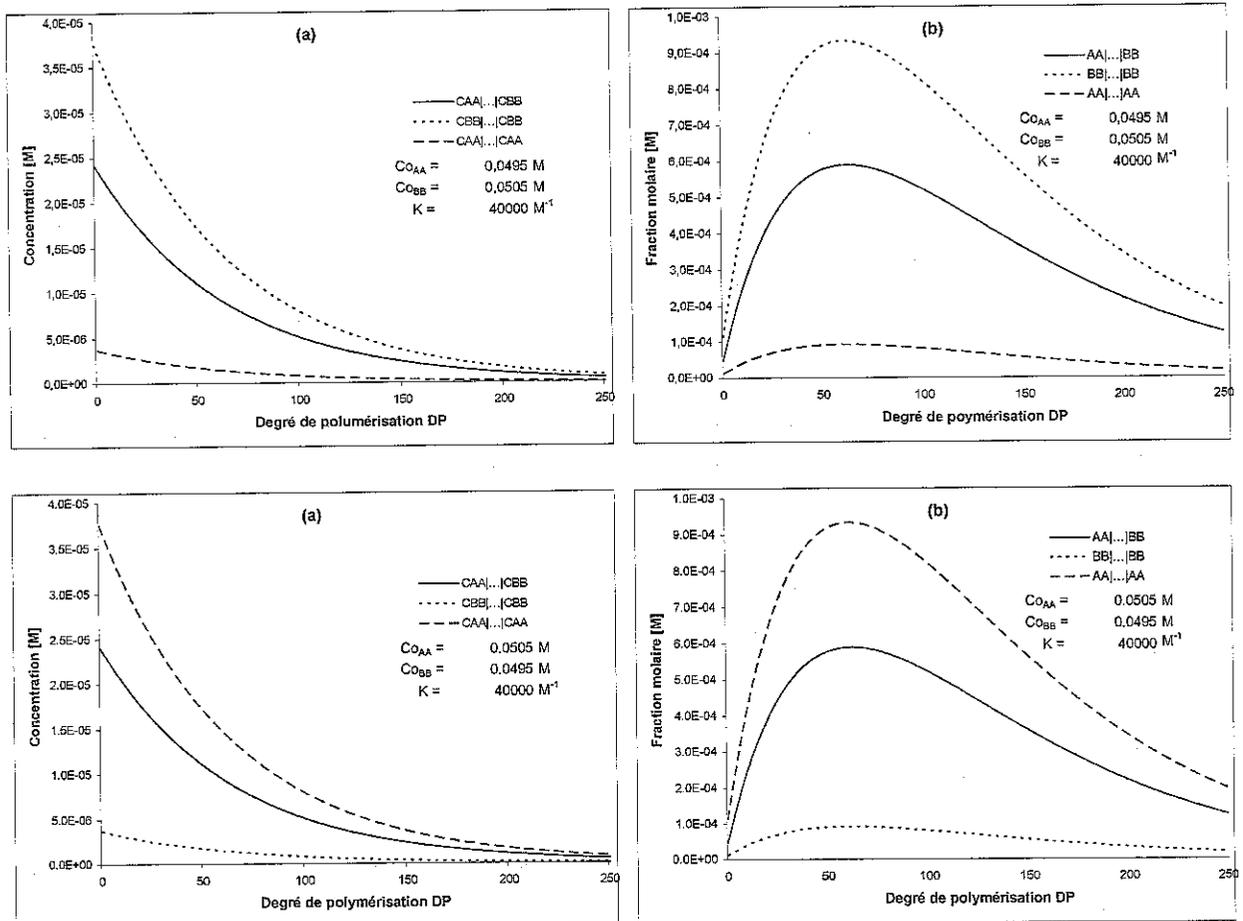


Figure 4 : (a) variation de degré de polymérisation en fonction de la concentration, (b) variation de degré de polymérisation en fonction de fraction molaire

A la lumière de ces simulations, il a été remarqué que les distributions obtenues ressemblent aux distributions dites « plus probable » connue pour des polymérisations covalentes de croissance d'étape, telles que les polycondensations. La concentration des oligomères se dégrade d'une façon homogène avec le nombre de leurs unités de base, c'est-à-dire avec le degré de polymérisation (figure 3 & 4 : a). Cependant, la distribution de fraction molaire (la figure 3 & 4 : b), montre un maximum (DP maximum), qui est la même pour les trois distributions d'espèce. Ce maximum est désigné généralement sous le nom du poids moléculaire moyen.

4.2. Influence de la stoechiométrie sur les distributions de fraction molaire

Les distributions normales de fraction molaire obtenues par de légères variations de la stoechiométrie pour une concentration totale constante indiquent les décalages considérables du maximum de poids moléculaire à de plus petites valeurs du DP maximum (figure 5). Ceci indique une forte influence de la stoechiométrie sur la taille moyenne des agrégats obtenus. Le traçage des valeurs maximum de DP est un meilleur diagnostic encore pour visualiser l'amplitude de l'effet du déséquilibre stoechiométrique dans ce système de deux composants.

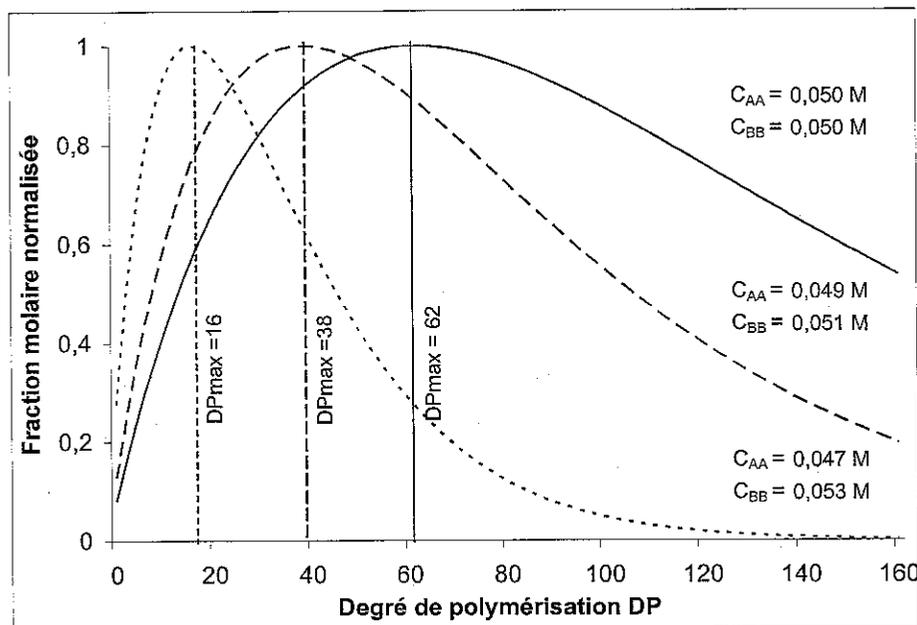


Figure 5 : impact de la stoechiométrie sur le degré de polymérisation

4.3. Influence de la concentration totale du mélange de deux composants sur le degré de polymérisation

Comme prévu, les maximums obtenus de distribution de fraction molaire (valeurs de DP maximum) dépendent également d'une façon critique de la concentration totale dans le mélange de deux composants. La figure (6) illustre une tendance vers des degrés plus

élevés de polymérisation avec l'augmentation de la concentration totale de deux composants dans la solution.

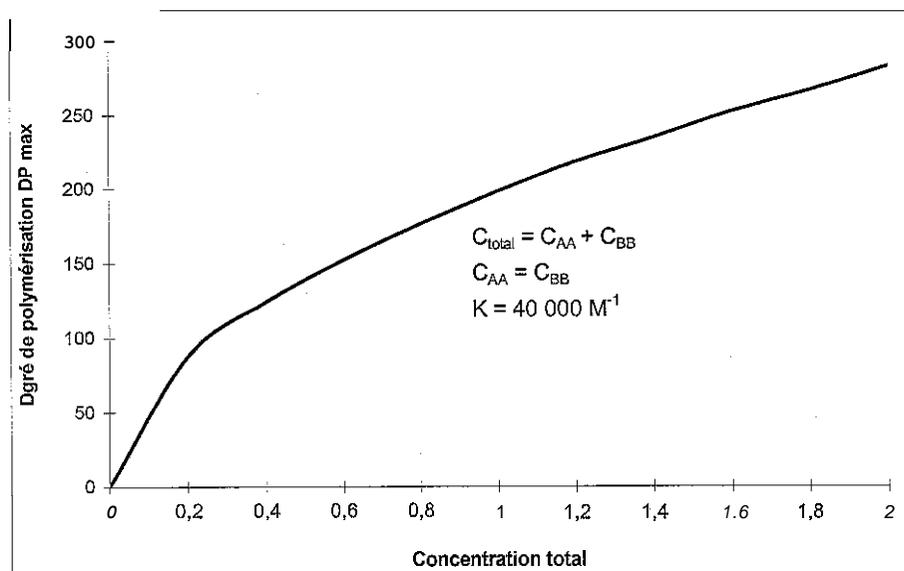


Figure 6 : le degré de polymérisation max en fonction de la concentration totale

Même si ces résultats semblent évidents et prévisibles, ils corroborent cependant nos résultats expérimentaux sur le polymère obtenu, pour lequel la multiplication des fibres ainsi que leurs dimensions dépendent de la force de l'association.

En bref, nous avons vu que le modèle mathématique établi est équivalent à l'approche statistique ou cinétique employée pour décrire des étapes de polymérisations covalentes. Les résultats obtenus sont en parfait accord avec les tendances observées en solution. Ils soutiennent la dépendance de la stoechiométrie d'un système polymère homoditopique de deux composants, permettant un certain niveau de contrôle de la polymérisation conduite thermodynamiquement.

Cette approche statistique montre l'importance d'une forte constante d'association entre les groupes d'identification pour réaliser des distributions de poids moléculaire avec un maximum de fraction molaire jusqu'aux poids de grande molécularité.

Les études sur les polymères linéaires présentés ont montré leur poly-association dans de plus grandes structures fibreuses. Ces composés ont indiqué leur nature dynamique, c'est-à-dire leur capacité de changer la distribution de grandeurs moléculaires de leurs espèces, par leur adaptation réversible aux variations des conditions externes, telles que la concentration et la stoechiométrie contrairement aux polymères covalents traditionnels.

Optimisation de degré de polymérisation		
Concentration initiale de AA	0.05	Contraintes : $C_{AA}^0 + C_{BB}^0 = 0.100000$ $\sum (2n+2)C_n + \sum (2n+3)C_n + \sum (2n+3)C_n + C_{AA} + C_{BB} = 0.100000$
Concentration initiale de BB	0.05	
Constante d'équilibre K	40000	
Nombre d'étapes réactionnelles	1000	
Optimiser le DP		
Equation d'équilibre générale	0.000000	Degré de polymérisation optimal $DP_{Optimal} = 62$
$X = c_1 K$	0.968868543	
Concentration finale de AA	2.46078E-05	
Concentration finale de BB	0.000024608	

n	$C_{AA} \dots C_{BB}$	$C_{AA} \dots C_{AA}$	$C_{BB} \dots C_{BB}$	AA ... BB	AA ... AA	BB ... BB
	C_i	C_k	C_j	$(2n+2)C_i$ DP=2n+2	$(2n+3)C_k$ DP=2n+3	$(2n+3)C_j$ DP=2n+3
				0.049984571	0.024983107	0.024983107
0	2.42217E-05	1.19209E-05	1.19209E-05	4.84434E-05	3.57626E-05	3.57626E-05
1	2.34677E-05	1.15497E-05	1.15497E-05	9.38706E-05	5.77487E-05	5.77487E-05
2	2.27371E-05	1.11902E-05	1.11902E-05	0.000136422	7.83312E-05	7.83312E-05
3	2.20292E-05	1.08418E-05	1.08418E-05	0.000176234	9.75763E-05	9.75763E-05
4	2.13434E-05	1.05043E-05	1.05043E-05	0.000213434	0.000115547	0.000115547
5	2.0679E-05	1.01773E-05	1.01773E-05	0.000248148	0.000132305	0.000132305
6	2.00352E-05	9.86044E-06	9.86044E-06	0.000280493	0.000147907	0.000147907
7	1.94115E-05	9.55347E-06	9.55347E-06	0.000310584	0.000162409	0.000162409
8	1.88072E-05	9.25606E-06	9.25606E-06	0.000338529	0.000175865	0.000175865
9	1.82217E-05	8.9679E-06	8.9679E-06	0.000364434	0.000188326	0.000188326
10	1.76544E-05	8.68872E-06	8.68872E-06	0.000388397	0.000199841	0.000199841
11	1.71048E-05	8.41823E-06	8.41823E-06	0.000410515	0.000210456	0.000210456
12	1.65723E-05	8.15616E-06	8.15616E-06	0.00043088	0.000220216	0.000220216
13	1.60564E-05	7.90224E-06	7.90224E-06	0.000449579	0.000229165	0.000229165
14	1.55565E-05	7.65624E-06	7.65624E-06	0.000466696	0.000237343	0.000237343
15	1.50722E-05	7.41789E-06	7.41789E-06	0.000482312	0.00024479	0.00024479
...						
985	7.16288E-19	3.52525E-19	3.52525E-19	1.41252E-15	6.95532E-16	6.95532E-16
986	6.93989E-19	3.41551E-19	3.41551E-19	1.36993E-15	6.74562E-16	6.74562E-16
987	6.72384E-19	3.30918E-19	3.30918E-19	1.32863E-15	6.54224E-16	6.54224E-16
988	6.51452E-19	3.20616E-19	3.20616E-19	1.28857E-15	6.34498E-16	6.34498E-16
989	6.31171E-19	3.10634E-19	3.10634E-19	1.24972E-15	6.15367E-16	6.15367E-16
990	6.11522E-19	3.00964E-19	3.00964E-19	1.21204E-15	5.96811E-16	5.96811E-16
991	5.92484E-19	2.91594E-19	2.91594E-19	1.17549E-15	5.78815E-16	5.78815E-16
992	5.74039E-19	2.82517E-19	2.82517E-19	1.14004E-15	5.61361E-16	5.61361E-16
993	5.56169E-19	2.73722E-19	2.73722E-19	1.10566E-15	5.44432E-16	5.44432E-16
994	5.38854E-19	2.652E-19	2.652E-19	1.07232E-15	5.28014E-16	5.28014E-16
995	5.22079E-19	2.56944E-19	2.56944E-19	1.03998E-15	5.1209E-16	5.1209E-16
996	5.05826E-19	2.48945E-19	2.48945E-19	1.00862E-15	4.96645E-16	4.96645E-16
997	4.90079E-19	2.41195E-19	2.41195E-19	9.78197E-16	4.81667E-16	4.81667E-16
998	4.74822E-19	2.33686E-19	2.33686E-19	9.48694E-16	4.67139E-16	4.67139E-16
999	4.6004E-19	2.26411E-19	2.26411E-19	9.2008E-16	4.53049E-16	4.53049E-16
1000	4.45718E-19	2.19363E-19	2.19363E-19	8.92328E-16	4.39384E-16	4.39384E-16

Optimisation de degré de polymérisation		
Concentration initiale de AA	0.0495	Contraintes : $C_{AA}^0 + C_{BB}^0 = 0.100000$ $\sum_n (2n+2)C_n + \sum_n (2n+3)C_n + \sum_n (2n+3)C_n + C_{AA} + C_{BB} = 0.100000$
Concentration initiale de BB	0.0505	
Constante d'équilibre K	40000	
Nombre d'étapes réactionnelles	1000	
Optimiser le DP		
Equation d'équilibre générale	0.00000	Degré de polymérisation optimal
X = c ₁ K	0.963621573	DP _{Optimal} = 52
Concentration finale de AA	7.72815E-06	
Concentration finale de BB	0.000077931	

n	C _{AA} C _{BB}	C _{AA} C _{AA}	C _{BB} C _{BB}	AA BB	AA AA	BB BB
	C _i	C _k	C _j	(2n+2)C _i DP=2n+2	(2n+3)C _k DP=2n+3	(2n+3)C _j DP=2n+3
0	2.40905E-05	3.72351E-06	3.75481E-05	4.81811E-05	1.11705E-05	0.000112644
1	2.32142E-05	3.58805E-06	3.61821E-05	9.28567E-05	1.79403E-05	0.000180911
2	2.23697E-05	3.45752E-06	3.48659E-05	0.000134218	2.42027E-05	0.000244061
3	2.15559E-05	3.33174E-06	3.35975E-05	0.000172447	2.99857E-05	0.000302378
4	2.07717E-05	3.21054E-06	3.23753E-05	0.000207717	3.53159E-05	0.000356128
5	2.00161E-05	3.09375E-06	3.11975E-05	0.000240193	4.02187E-05	0.000405568
6	1.92879E-05	2.9812E-06	3.00626E-05	0.000270031	4.4718E-05	0.000450939
7	1.85863E-05	2.87275E-06	2.8969E-05	0.00029738	4.88367E-05	0.000492472
8	1.79101E-05	2.76824E-06	2.79151E-05	0.000322382	5.25966E-05	0.000530387
9	1.72586E-05	2.66754E-06	2.68996E-05	0.000345172	5.60183E-05	0.000564892
10	1.66307E-05	2.5705E-06	2.59211E-05	0.000365876	5.91215E-05	0.000596184
11	1.60257E-05	2.47699E-06	2.49781E-05	0.000384618	6.19247E-05	0.000624452
12	1.54428E-05	2.38688E-06	2.40694E-05	0.000401512	6.44457E-05	0.000649874
13	1.4881E-05	2.30005E-06	2.31938E-05	0.000416667	6.67014E-05	0.000672621
14	1.43396E-05	2.21638E-06	2.23501E-05	0.000430189	6.87076E-05	0.000692852
15	1.3818E-05	2.13575E-06	2.1537E-05	0.000442175	7.04797E-05	0.000710721
...						
985	3.38661E-21	5.23445E-22	5.27845E-21	6.6784E-18	1.03276E-18	1.04144E-17
986	3.26341E-21	5.04403E-22	5.08643E-21	6.44197E-18	9.96195E-19	1.00457E-17
987	3.14469E-21	4.86053E-22	4.90139E-21	6.21391E-18	9.60927E-19	9.69005E-18
988	3.03029E-21	4.68371E-22	4.72308E-21	5.99392E-18	9.26907E-19	9.34699E-18
989	2.92006E-21	4.51333E-22	4.55127E-21	5.78171E-18	8.9409E-19	9.01606E-18
990	2.81383E-21	4.34914E-22	4.3857E-21	5.57701E-18	8.62435E-19	8.69684E-18
991	2.71147E-21	4.19093E-22	4.22615E-21	5.37955E-18	8.31899E-19	8.38892E-18
992	2.61283E-21	4.03847E-22	4.07241E-21	5.18908E-18	8.02443E-19	8.09188E-18
993	2.51778E-21	3.89155E-22	3.92427E-21	5.00534E-18	7.7403E-19	7.80536E-18
994	2.42619E-21	3.74999E-22	3.78151E-21	4.82811E-18	7.46622E-19	7.52898E-18
995	2.33792E-21	3.61357E-22	3.64394E-21	4.65715E-18	7.20184E-19	7.26238E-18
996	2.25287E-21	3.48211E-22	3.51138E-21	4.49223E-18	6.94681E-19	7.0052E-18
997	2.17092E-21	3.35544E-22	3.38364E-21	4.33315E-18	6.70081E-19	6.75713E-18
998	2.09194E-21	3.23337E-22	3.26055E-21	4.1797E-18	6.46351E-19	6.51784E-18
999	2.01584E-21	3.11575E-22	3.14194E-21	4.03168E-18	6.23461E-19	6.28702E-18
1000	1.94251E-21	3.0024E-22	3.02764E-21	3.8889E-18	6.01381E-19	6.06436E-18

Optimisation de degré de polymérisation		
Concentration initiale de AA	0.0505	Contraintes : $C_{AA}^0 + C_{BB}^0 = 0.100000$ $\sum_n (2n+2)C_n + \sum_n (2n+3)C_n + \sum_n (2n+3)C_j + C_{AA} + C_{BB} = 0.100000$
Concentration initiale de BB	0.0495	
Constante d'équilibre K	40000	
Nombre d'étapes réactionnelles	1000	
Optimiser le DP		
Equation d'équilibre générale	0.00000	Degré de polymérisation optimal
$X = c_1 K$	0.963621578	$DP_{Optimal} = 52$
Concentration finale de AA	7.79311E-05	
Concentration finale de BB	0.000007728	

n	$C_{AA} \dots C_{BB}$	$C_{AA} \dots C_{AA}$	$C_{BB} \dots C_{BB}$	AA ... BB	AA ... AA	BB ... BB
	C_i	C_k	C_j	$(2n+2)C_i$ DP=2n+2	$(2n+3)C_k$ DP=2n+3	$(2n+3)C_j$ DP=2n+3
				0.036407328	0.057777431	0.005729582
0	2.40905E-05	3.75481E-05	3.72351E-06	4.81811E-05	0.000112644	1.11705E-05
1	2.32142E-05	3.61821E-05	3.58805E-06	9.28567E-05	0.000180911	1.79403E-05
2	2.23697E-05	3.48659E-05	3.45752E-06	0.000134218	0.000244061	2.42027E-05
3	2.15559E-05	3.35975E-05	3.33174E-06	0.000172447	0.000302378	2.99857E-05
4	2.07717E-05	3.23753E-05	3.21054E-06	0.000207717	0.000356128	3.53159E-05
5	2.00161E-05	3.11975E-05	3.09375E-06	0.000240193	0.000405568	4.02187E-05
6	1.92879E-05	3.00626E-05	2.9812E-06	0.000270031	0.000450939	4.4718E-05
7	1.85863E-05	2.8969E-05	2.87275E-06	0.00029738	0.000492472	4.88367E-05
8	1.79101E-05	2.79151E-05	2.76824E-06	0.000322382	0.000530387	5.25966E-05
9	1.72586E-05	2.68996E-05	2.66754E-06	0.000345172	0.000564892	5.60183E-05
10	1.66307E-05	2.59211E-05	2.5705E-06	0.000365876	0.000596184	5.91215E-05
11	1.60257E-05	2.49781E-05	2.47699E-06	0.000384618	0.000624452	6.19247E-05
12	1.54428E-05	2.40694E-05	2.38688E-06	0.000401512	0.000649874	6.44457E-05
13	1.4881E-05	2.31938E-05	2.30005E-06	0.000416667	0.000672621	6.67014E-05
14	1.43396E-05	2.23501E-05	2.21638E-06	0.000430189	0.000692852	6.87076E-05
15	1.3818E-05	2.1537E-05	2.13575E-06	0.000442175	0.000710721	7.04797E-05
...						
985	3.38661E-21	5.27845E-21	5.23445E-22	6.6784E-18	1.04144E-17	1.03276E-18
986	3.26341E-21	5.08643E-21	5.04403E-22	6.44197E-18	1.00457E-17	9.96195E-19
987	3.14469E-21	4.90139E-21	4.86053E-22	6.21391E-18	9.69005E-18	9.60927E-19
988	3.03029E-21	4.72308E-21	4.68371E-22	5.99392E-18	9.34699E-18	9.26907E-19
989	2.92006E-21	4.55127E-21	4.51333E-22	5.78171E-18	9.01606E-18	8.9409E-19
990	2.81383E-21	4.3857E-21	4.34914E-22	5.57701E-18	8.69684E-18	8.62435E-19
991	2.71147E-21	4.22615E-21	4.19093E-22	5.37955E-18	8.38892E-18	8.31899E-19
992	2.61283E-21	4.07241E-21	4.03847E-22	5.18908E-18	8.09188E-18	8.02443E-19
993	2.51778E-21	3.92427E-21	3.89155E-22	5.00534E-18	7.80536E-18	7.7403E-19
994	2.42619E-21	3.78151E-21	3.74999E-22	4.82811E-18	7.52898E-18	7.46622E-19
995	2.33792E-21	3.64394E-21	3.61357E-22	4.65715E-18	7.26238E-18	7.20184E-19
996	2.25287E-21	3.51138E-21	3.48211E-22	4.49223E-18	7.0052E-18	6.94681E-19
997	2.17092E-21	3.38364E-21	3.35544E-22	4.33315E-18	6.75713E-18	6.70081E-19
998	2.09194E-21	3.26055E-21	3.23337E-22	4.1797E-18	6.51784E-18	6.46351E-19
999	2.01584E-21	3.14194E-21	3.11575E-22	4.03168E-18	6.28702E-18	6.23461E-19
1000	1.94251E-21	3.02764E-21	3.0024E-22	3.8889E-18	6.06436E-18	6.01381E-19

Optimisation de degré de polymérisation		
Concentration initiale de AA	0.049	Contraintes : $C_{AA}^0 + C_{BB}^0 = 0.100000$ $\sum_n (2n+2)C_n + \sum_n (2n+3)C_n + \sum_n (2n+3)C_n + C_{AA} + C_{BB} = 0.100000$
Concentration initiale de BB	0.051	
Constante d'équilibre K	40000	
Nombre d'étapes réactionnelles	1000	
Optimiser le DP		
Equation d'équilibre générale	0.00000	Degré de polymérisation optimal
$X = c_1 K$	0.951612397	DP _{Optimal} = 38
Concentration finale de AA	3.16724E-06	
Concentration finale de BB	0.000187784	

n	C _{AA}	C _{BB}	C _{AA}	C _{AA}	C _{BB}	C _{BB}	AA	BB	AA	AA	BB	BB
	C _j	C _k	C _j	C _k	C _j	C _k	(2n+2)C _j DP=2n+2	(2n+3)C _k DP=2n+3	(2n+3)C _j DP=2n+3			
							0.020321786	0.001318422	0.07816884			
0	2.37903E-05	1.50699E-06	8.9349E-05	4.75806E-05	4.52097E-06	0.000268047						
1	2.26392E-05	1.43407E-06	8.50256E-05	9.05566E-05	7.17035E-06	0.000425128						
2	2.15437E-05	1.36468E-06	8.09114E-05	0.000129262	9.55276E-06	0.00056638						
3	2.05013E-05	1.29865E-06	7.69963E-05	0.00016401	1.16878E-05	0.000692967						
4	1.95092E-05	1.23581E-06	7.32707E-05	0.000195092	1.35939E-05	0.000805977						
5	1.85652E-05	1.17601E-06	6.97253E-05	0.000222783	1.52881E-05	0.000906429						
6	1.76669E-05	1.11911E-06	6.63514E-05	0.000247337	1.67866E-05	0.000995271						
7	1.68121E-05	1.06495E-06	6.31408E-05	0.000268993	1.81042E-05	0.001073394						
8	1.59986E-05	1.01342E-06	6.00856E-05	0.000287974	1.92551E-05	0.001141627						
9	1.52244E-05	9.64387E-07	5.71782E-05	0.000304489	2.02521E-05	0.001200742						
10	1.44878E-05	9.17723E-07	5.44115E-05	0.000318731	2.11076E-05	0.001251464						
11	1.37867E-05	8.73316E-07	5.17787E-05	0.000330881	2.18329E-05	0.001294466						
12	1.31196E-05	8.31059E-07	4.92732E-05	0.00034111	2.24386E-05	0.001330377						
13	1.24848E-05	7.90846E-07	4.6889E-05	0.000349574	2.29345E-05	0.001359781						
14	1.18807E-05	7.52579E-07	4.46202E-05	0.00035642	2.33299E-05	0.001383225						
15	1.13058E-05	7.16163E-07	4.24611E-05	0.000361786	2.36334E-05	0.001401216						
...												
985	1.44407E-26	9.14745E-28	5.4235E-26	2.84772E-23	1.80479E-24	1.07006E-22						
986	1.3742E-26	8.70483E-28	5.16107E-26	2.71267E-23	1.7192E-24	1.01931E-22						
987	1.30771E-26	8.28362E-28	4.91133E-26	2.58403E-23	1.63767E-24	9.70971E-23						
988	1.24443E-26	7.8828E-28	4.67369E-26	2.46148E-23	1.56001E-24	9.24923E-23						
989	1.18421E-26	7.50137E-28	4.44754E-26	2.34474E-23	1.48602E-24	8.81057E-23						
990	1.12691E-26	7.13839E-28	4.23233E-26	2.23354E-23	1.41554E-24	8.39272E-23						
991	1.07238E-26	6.79298E-28	4.02754E-26	2.12761E-23	1.34841E-24	7.99467E-23						
992	1.02049E-26	6.46429E-28	3.83266E-26	2.0267E-23	1.28445E-24	7.61549E-23						
993	9.71114E-27	6.1515E-28	3.6472E-26	1.93058E-23	1.22353E-24	7.25429E-23						
994	9.24124E-27	5.85384E-28	3.47072E-26	1.83901E-23	1.1655E-24	6.91021E-23						
995	8.79408E-27	5.57059E-28	3.30278E-26	1.75178E-23	1.11022E-24	6.58245E-23						
996	8.36856E-27	5.30104E-28	3.14297E-26	1.66869E-23	1.05756E-24	6.27023E-23						
997	7.96362E-27	5.04454E-28	2.99089E-26	1.58954E-23	1.00739E-24	5.97281E-23						
998	7.57828E-27	4.80044E-28	2.84617E-26	1.51414E-23	9.59608E-25	5.68949E-23						
999	7.21159E-27	4.56816E-28	2.70845E-26	1.44232E-23	9.14089E-25	5.41961E-23						
1000	6.86264E-27	4.34712E-28	2.57739E-26	1.3739E-23	8.70728E-25	5.16252E-23						

Optimisation de degré de polymérisation			
Concentration initiale de AA	0.047	Contraintes : $C_{AA}^n + C_{BB}^n = 0.100000$ $\sum_i (2n+2)C_i + \sum_j (2n+3)C_j + \sum_k (2n+3)C_k + C_{AA} + C_{BB} = 0.100000$	
Concentration initiale de BB	0.053		
Constante d'équilibre K	40000		
Nombre d'étapes réactionnelles	1000		
Optimiser le DP			
Equation d'équilibre générale	0.00000	Degré de polymérisation optimal	
X = c _i K	0.892592968	DP _{Optimal} = 16	
Concentration finale de AA	4.79124E-07		
Concentration finale de BB	0.001164355		

n	C _{AA}	C _{BB}	C _{AA}	C _{AA}	C _{BB}	C _{BB}	AA	BB	AA	AA	BB	BB
	C _i	C _k	C _j				(2n+2)C _i	(2n+3)C _k	(2n+3)C _j			
							DP=2n-2	DP=2n-3	DP=2n-3			
							0.003868637	3.9062E-05	0.094927466			
0	2.23148E-05	2.13831E-07	0.000519648	4.46296E-05	6.41494E-07	0.001558943						
1	1.99181E-05	1.90864E-07	0.000463834	7.96722E-05	9.54322E-07	0.002319169						
2	1.77787E-05	1.70364E-07	0.000414015	0.000106672	1.19255E-06	0.002898103						
3	1.58692E-05	1.52066E-07	0.000369547	0.000126953	1.36859E-06	0.00332592						
4	1.41647E-05	1.35733E-07	0.000329855	0.000141647	1.49306E-06	0.003628402						
5	1.26433E-05	1.21154E-07	0.000294426	0.00015172	1.57501E-06	0.003827538						
6	1.12853E-05	1.08141E-07	0.000262803	0.000157995	1.62212E-06	0.003942039						
7	1.00732E-05	9.65263E-08	0.000234576	0.000161171	1.64095E-06	0.003987788						
8	8.99127E-06	8.61587E-08	0.000209381	0.000161843	1.63702E-06	0.003978233						
9	8.02555E-06	7.69047E-08	0.000186892	0.000160511	1.615E-06	0.003924726						
10	7.16355E-06	6.86446E-08	0.000166818	0.000157598	1.57882E-06	0.003836819						
11	6.39413E-06	6.12717E-08	0.000148901	0.000153459	1.53179E-06	0.003722519						
12	5.70736E-06	5.46906E-08	0.000132908	0.000148391	1.47665E-06	0.00358851						
13	5.09435E-06	4.88165E-08	0.000118633	0.000142642	1.41568E-06	0.003440344						
14	4.54718E-06	4.35733E-08	0.000105891	0.000136415	1.35077E-06	0.003282608						
15	4.05878E-06	3.88932E-08	9.45172E-05	0.000129881	1.28347E-06	0.003119067						
...												
985	5.52399E-54	5.29335E-56	1.28638E-52	1.08933E-50	1.04438E-52	2.53802E-49						
986	4.93067E-54	4.72481E-56	1.14821E-52	9.73315E-51	9.33149E-53	2.26772E-49						
987	4.40108E-54	4.21733E-56	1.02488E-52	8.69654E-51	8.33766E-53	2.0262E-49						
988	3.92838E-54	3.76436E-56	9.14805E-53	7.77033E-51	7.44967E-53	1.8104E-49						
989	3.50644E-54	3.36004E-56	8.16548E-53	6.94275E-51	6.65624E-53	1.61758E-49						
990	3.12982E-54	2.99915E-56	7.28845E-53	6.20331E-51	5.94731E-53	1.4453E-49						
991	2.79366E-54	2.67702E-56	6.50562E-53	5.54262E-51	5.31388E-53	1.29137E-49						
992	2.4936E-54	2.38949E-56	5.80687E-53	4.95229E-51	4.74791E-53	1.15383E-49						
993	2.22577E-54	2.13284E-56	5.18317E-53	4.42483E-51	4.24222E-53	1.03093E-49						
994	1.98671E-54	1.90376E-56	4.62646E-53	3.95355E-51	3.79038E-53	9.21129E-50						
995	1.77332E-54	1.69928E-56	4.12955E-53	3.53245E-51	3.38667E-53	8.23019E-50						
996	1.58285E-54	1.51677E-56	3.68601E-53	3.15621E-51	3.02595E-53	7.35358E-50						
997	1.41284E-54	1.35386E-56	3.2901E-53	2.82004E-51	2.70365E-53	6.57034E-50						
998	1.26109E-54	1.20844E-56	2.93672E-53	2.51967E-51	2.41567E-53	5.87051E-50						
999	1.12564E-54	1.07865E-56	2.6213E-53	2.25129E-51	2.15837E-53	5.24522E-50						
1000	1.00474E-54	9.62792E-57	2.33975E-53	2.01149E-51	1.92847E-53	4.68652E-50						

CONCLUSION GENERALE

La recherche de nouvelles espèces actives est devenue un enjeu primordial dans de nombreux domaines, et l'arrivée de la technique de la chimie combinatoire a changé de manière significative les processus d'élaboration de **nouvelles molécules** avec de **nouvelles propriétés** de **manière productive**. Ces techniques récentes prennent racine dans la nécessité de synthétiser un maximum de composés différents en un minimum de temps.

Sur la base de cette nouvelle technique, nous avons réussi à synthétiser les structures de polypyridine suivantes :

- Un trimère (5) : acide -2,6- dicarboxylique pyridine bis-[(6-amino-pyridin-2-yle)-amide (N,N'-bis(6-aminopyridin-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide).
- Un pentamère (6) : 2,6-bis-[6-(6-amino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-pyridine-2-carbonyl]-amino-pyridine.
- Un heptamère (7) : -2,6- acide dicarboxylique- pyridine bis-[(6-[6-(6-décanoylamino-pyridin-2-ylcarbamoyle)-4-decyloxy-pyridine-2-carbonyle]-amino-pyridin-2-yl)-amide.

Ces produits ont été obtenus à partir de deux réactifs de base, la 2,6-diaminopyridine et la pyridine-2,6-dicarbonyle, par une séquence linéaire alternée de ces unités. Ce processus d'association repose principalement sur l'interaction des liaisons hydrogène entre un groupe – OH d'acide carboxylique et en particulier un site N de pyridine.

L'étude des analyses spectroscopiques effectuées : Infra Rouge (IR), Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), et chromatographiques HPLC, ont permis d'identifier qualitativement et quantitativement les produits synthétisés.

L'étude structurale de l'heptamère (7) a illustré d'une façon claire l'apport de la chimie combinatoire et a montré que ces polymères, de façon générale, sont des systèmes :

- Instruits, reposant sur la mise en œuvre d'information moléculaire.
- Dynamiques, du fait de la réversibilité des connections entre composants.
- Combinatoire, par des composants générant la diversité.

Ces polymères génèrent une bibliothèque combinatoire dynamique structurale et conformationnelle composée d'un certain nombre de rotamères.

Les tailles des produits polyassociés obtenues dépendent en particulier de la concentration et de la constante d'association, dans un milieu donné. L'étude théorique d'optimisation réalisée a permis de cerner l'influence de ces derniers paramètres sur le degré de polymérisation.

Le terpyridine (5) possède une efficacité inhibitrice élevée (91%) tant qu'inhibiteur organique azoté de corrosion.

Les travaux de synthèse réalisés ont permis d'obtenir de nouvelles structures qui peuvent être utilisées pour dériver d'autres structures plus complexes avec des caractéristiques d'adaptabilité et de diversité dynamique qui ouvrent de nouvelles perspectives en science et en industrie. Ils témoignent tout de même du grand potentiel de la chimie combinatoire qui peut jouer un rôle déterminant dans la découverte de nouvelles espèces chimiques.

Il reste important, en tant que perspective, d'effectuer une étude expérimentale de l'influence de la concentration et de la stœchiométrie sur le degré de polymérisation pour corroborer les résultats obtenus théoriquement et d'élargir le champ de cette étude à d'autres paramètres qui peuvent influencer ce degré de polymérisation telles que la température et la constante d'association.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. L. Primov, P. Moore, P. K. Martim, P. K. Butalanyi, N. W. Alcock, synthesis of polypyridine ligand, *Journal of Chemical Society*, 2000, Page 451.
- [2] F. Diederich, P. J. Stang, Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions, *Brevet français*, 136230, Sept, 1998, Page 235.
- [3] R. A. Fallahpour, Synthesis of polypyridine, *Journal American Chemical Society*, 2003, Pages 80 – 120.
- [4] Peter Cronstrand, Hans Agren, synthesis of polypyridine oligomers, *Theoretical Chemistry, Royal Institute of Technology UK*, 2002, Pages 65 - 68.
- [5] E. L. Lebeau, T. J. Meyer, Supramolecular chemistry: from molecular information towards self-organization and complex matter, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 1999.
- [6] M. Ziegler, V. Monney, H. Stoeckli-Evans, A. Von Zelewsky, I. Sasaki, G. Dupic, J.-M. Daran, G. G. A. Balavoine, Synthesis and luminescence properties of new nuclear complexes of lanthanide (III) ions, *Journal of Chemical Society*, 1999.
- [7] A. Xagas, P.falaras, M.C. Bernard, *Thin Solid Films, European Journal of Organic Chemistry*, 1999, Page 173.
- [8] Antonino Mamo, Andrea Pappalardo and M. Teresa, Sulfur Bridged Multidentate Ligands Based on (Bi)pyridyl-(Bi)-1,3,4-Thiadiazolyl Conjugates, molecules, <http://www.mdpi.org>.
- [9] G. Sanna, M. I. Pilo, G. Minghetti, M. A. Cinellu, N. Spano, R. Seeber, Dynamic chemical devices : Modulation of photophysical properties by reversible, ion-triggered, and proton-fuelled nanomechanical shape-filling molecular motions, *Inorganic Chemistry Acta*, 2000, Pages 34 & 310.
- [10] A. Von Zelewsky, O. Mamula, Hierarchical self-assembly of supramolecular spintronic modules into 1D and 2D-architectures with emergence of magnetic properties, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2000.
- [11] R. A. Fallahpour, Terpyridines and their Metal Complexes, *Inorganic Chemistry Communications*, 2003, Pages 79 – 92.
- [12] R.A. Fallahpour, Double dynamers: molecular and supramolecular double dynamic polymers, *Trends in Inorganic Chemistry*, 2001, Pages 27 - 33.

- [13] M. Ziegler, V. Monney, H. Stoeckli-Evans, A. Von Zelewsky, I. Sasaki, G. Dupic, J.-M. Daran, G. G. A. Balavoine, *Supramolecular Chemistry*, Journal of Chemical Society, 1999, Page 263.
- [14] Tsuji, *Palladium Reagent and Catalysts*, Chichester, England, 1995, Pages 188 & 205.
- [15] P. Hobza, R. Zahradník, *Intermolecular Complexes*, Elsevier, Amsterdam, 1988.
- [16] *Comptes rendus des Symposiums Européens sur les inhibiteurs de corrosion*, 1980, 1985 -1990.
- [17] M. Hantzsch, *Supramolecular polymer chemistry - Scope and perspectives*, Presses Universitaires de Grenoble, 1999, Pages 18- 245.
- [18] Tschitschibabin, *Synthesis, structural features, absorption spectra, redox behaviour and luminescence properties of ruthenium (II)*, Journal of Chemical Education, 1997.
- [19] F. H. Case, *Dynamic molecular and supramolecular polymers*, Journal of Organic Chemistry, 1992, Pages 27 & 640.
- [20] E. C. Constable, M. D. Ward, *Reaction of Hydroxymethyl- and Alkyl-Substituted Azulenes with Manganese Dioxide*, Inorganic Chemistry Acta, 1988.
- [21] D. L. Jameson, L. E. Guise, *Asymmetric Bipyridine-Terpyridine-Copper(II) Complexes: An Approach for New Supramolecular Architectures*, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1991, Pages 32 - 199.
- [22] F. Kröhnke, *Synthesis and optical properties of chiral terpyridine-ruthenium complexes*, European Journal of Organic Chemistry, Synthesis, 1976, Page 1023.
- [23] R.A. Fallahpour, E. C. Constable, *Free Radical and Thermal Curing of Terpyridine-Modified Terpolymers*, Journal American Chemical Society, 1997.
- [24] R.A. Fallahpour, *Recent developments in the supramolecular chemistry of terpyridine-metal complexes*, Trends in Inorganic Chemistry, 2001.
- [25] A. Hugot-Le Goff, S. Joiret, P. Falaras, *Combined Biotin-Terpyridine Systems: A new Versatile bridge between Biology, Polymer Science and Metallo-Supramolecular Chemistry*, Journal of Physical Chemistry, 1999.
- [26] M. C. DeRosa, F. Al-Mutlaq, R. J. Crutchley, *High Throughput Experimentation in Coating and Thin Film Research: State-of-the-Art and Future Perspectives*, Inorganic Chemistry Communications, 2001.
- [27] R.A. Fallahpour, *Formation of Metallo-Polymers and -Macrocycles by Complexation of Alkyl-Linked Di-Terpyridines with Iron (II) Ions*, Journal American Chemical Society, Synthesis 2000, Page 1665.
- [28] R.-A. Fallahpour, M. Neuburger, M. Zehnder, *Self Assembled Chiral Terpyridine Ruthenium Complexes*, Inorganic Chemistry Communications, 1998, Pages 1 & 90.

- [29] A. Wytko, Volker Berl, Marc McLaughlin, Rik R. Tykwinski, Martin Schreiber, François Diederich, Claudine Boudon, Jean-Pierre Gisselbrecht, Maurice Gross, Porphyrin- (E)-1,2-Diethynylethene Scaffolding, Synthesis, Optical and Electrochemical Properties of Multi-nanometer-Sized Porphyrin, *Helvetica Chimica Acta*, 1998.
- [30] A. El-ghayoury, R. Ziessel, New supramolecular polymers containing both terpyridine metal complexes and quadruple hydrogen bonding units, *Journal of Organic Chemistry*, 2000, 65 & 157.
- [31] A. EL-ghayoury, R. Ziessel, Synthesis of polypyridine Esters, A Route to Functionalized Aldehydes, *European Journal of Organic Chemistry*, 2000, Pages 7757 & 5560.
- [32] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry : Concepts and Perspectives*, Presses Universitaires de Grenoble, 1999, Pages 354-371.
- [33] Baudelle R. Bourel L. oulain R. Vendeville S. Tartar A. Les chimistes jouent aux billes, Premier symposium Français sur la chimie combinatoire, *L'Actualité Chimique*, 1997, Pages 13-19.
- [34] L. A. Thompson, J. A. Ellman, Synthesis and applications of small molecule libraries, *Chemical Reviews* (Washington, USA), 1996, Pages 96 & 555-600.
- [35] J. A. Ellman, Design, synthesis and evaluations of small molecule libraries, *Accounts of Chemical Research*, 1996, Pages 112 – 121.
- [36] J. M. Villalgorido, *Solid-supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Elsevier Science 1998.
- [37] B. Hasenknopf, J. M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, New supramolecular polymers containing both terpyridine metal complexes and quadruple hydrogen bonding units, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1996.
- [38] J.-M. Lehn, *Dynamic Combinatorial Chemistry and Virtual Combinatorial Libraries*, *Helvetica Chimica Acta*, 2002, Pages 307-326.
- [39] A. El-ghayoury, H. Hofmeier, D. Wouters, A.P.H.J. Schenning, U.S. Schubert, Self Assembled Chiral Terpyridine Ruthenium Complexes, *Chemical Society Reviews*, 2004, Pages 261-264.
- [40] P. N. W. Baxter, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, G. Baum, D. Fenske, *European Journal of Organic Chemistry*, 2000.
- [41] Jennifer A. Wytko, Volker Berl, Marc McLaughlin, Rik R. Tykwinski, Martin Schreiber, François Diederich, Claudine Boudon, Jean-Pierre Gisselbrecht, Maurice Gross. *Chim. Acta* 1998.
- [42] H. Hofmeier, U.S. Schubert, Recent developments in the supramolecular chemistry of terpyridine-metal complexes, *Chemical Society Reviews*, 2004, Pages 373-399.

- [43] R. Frank, W. Heikens, G. Heisterberg-Moustis, A. Blöcker, A new general approach for the simultaneous chemical synthesis of large number of oligonucleotides: segmental solid supports, *Nucleic Acids Research*, 1983.
- [44] J-L.Mergny, J-F. Riou, P.Maillet, M-P. teulade- Fichou, C.HELENE , E.Gilson, Natural end pharmacological regulation of telomerase activity, *Nucleic Acids Research*, 2002, Pages 30 & 839.
- [45] R. A. Houghten, General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: Specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1985.
- [46] J. M. Lehn, *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*, Science et technology, 8^{ème} Edition paris, 1999, Pages 32-50.
- [47] O. RAMSTROM, T. BUNYAPAIBOONSRI, S. LOHMANN, J. M. LEHN, *Chemical Biology of Dynamic Combinatorial Libraries*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2002, Pages 178-186.
- [48] A. VARNEK, G.WIPFF, B.DIETRICH, J.-M. LEHN, *Chimie Supramoléculaire Assistée par Ordinateur*, *Technique de l'Ingénieur*, 2002, Pages 82 - 96.
- [49] Patrick TIELMANN, *Synthesis, immobilization and screeing*, *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)*, 2003.
- [50] Principe général du criblage (screeing), <http://membres.lycos.fr>.
- [51] M.A.R. Meier, U.S. Schubert, *Combinatorial Polymer Research and High-Throughput Experimentation: Powerful tools for the discovery and evaluation of new materials*, *Journal of Chemical Education*, 2004, Pages 3289-3299.
- [52] F.D. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Microwave-Assisted Polymer Synthesis: State-of-the-Art and Future Perspectives*, *Journal of Polymer Research*, 2004, Pages 1739-1764.
- [53] Volker Berl, Michael J. Krische, Ivan Huc, Jean-Marie Lehn, *Induced and Molecular Recognition-Directed Hierarchical Generation of Supramolecular Assemblies from Molecular Strands*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2000.
- [54] P.R. Andres, *Supramolecular Architectures based on terpyridine metal complexes*, PhD. Thesis, University of Technology UK, 2003, Pagres 57-72.
- [55] Volker Berl, Ivan Huc, Jean-Marie Lehn, André DeCian, Jean Fischer 'Induced Fit Selection of a Barbiturate Receptor from a Dynamic Structural and Conformational/Configurational Library', *European Journal of Organic Chemistry*, 1999.
- [56] J.M. Lehn, *court de chimie des interactions moléculaires : Processus d'autoassemblage supramoléculaire - Systèmes organiques*, Presses Universitaire de Grenoble, 2001-2002.
- [57] M.A.R. Meier, B.G.G. Lohmeijer, *Recent Advances in the Characterization of Terpyridine-based Supramolecular Polymers*, *Advances in Polymer Science*, 2004, Pages 389-390.

- [58] D. Michelet, *La Chimie Combinatoire Chap. 9 : Méthodes et techniques de la chimie organique*, Presses Universitaire de Grenoble, 1999, Pages 216 – 225.
- [59] R. Hoogenboom, P.R. Andres, *Synthesis of an Isocyanate-Functionalized Terpyridine as Building Block for Metallo-Supramolecular Polymers*, *Journal of Polymer Science*, 2004. Pages 1779-1783.
- [60] B.G. Lohmeijer, J.F.Gohy, *Supramolecular Engineering with Macromolecules: From Defined Block Copolymers to Functional Nanomaterials*, *New Journal of Chemistry*, 2004, Pages 343-345.
- [61] Volker Berl, Ivan Huc, Richard G. Khoury, Jean-Marie Lehn, *Helical Molecular Programming: Folding of Oligopyridine-dicarboxamides into Molecular Single Helices*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2001, Pages 2798 – 2809.
- [62] M.A.R. Meier, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, *Combinatorial Methods, Automated Synthesis and High Throughput Screening in Polymer Research: The Evolution Continues*, *Organic Chemistry Communications*, 2004, Pages 21-33.
- [63] S. Schmatloch, *Techniques and Instrumentation for Combinatorial and High-Throughput Polymer Research: Recent Developments*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, Pages 69-76.
- [64] Volker Berl, Ivan Huc, Richard G. Khoury, Michael J. Krische, Jean-Marie Lehn, *Interconversion of Single and Double Helices from Molecular Strands*, *European Polymer Journal*, 2000.
- [65] F.D. Wiesbrock, *New Challenges in Combinatorial Polymer Research*, *Canadian Journal of Chemistry*, 2004, Pages 1579-1582.
- [66] C. Tanford, *Physical Chemistry of Macromolecules*, *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, 1963, Pages 75-82.
- [67] Volker Berl, Ivan Huc, Richard G. Khoury, Jean-Marie Lehn, *Helical Molecular Programming – Folding of Oligo-pyridinedicarboxamides into Molecular Single Helices*, *European Polymer Journal*, 2002.
- [68] Volker Berl, Mike J. Krische, Richard G. Khoury, Victoria Ulery, Jean-Marie Lehn, *Supramolecular Polymers : Towards Novel Dynamic Adaptive Material*, *European Polymer Journal*, 2003.
- [69] R.M. Silverstein, G.C. Bassler et T.C. Morrill, *Identification spectrométrique de composés organiques, traduction française 5^{ème} édition*, université de paris 1998, Pages 183 – 195.
- [70] H. This, J-M. Lehn, *Chimie supramoléculaire et auto organisation*, *Science et technology*, 9^{ème} Edition paris, 2001, Pages 96 – 105.
- [71] N. Adams, Esther Breunning, *Auto-assemblage séquentiel d'architectures inorganiques*, thèse de doctorat, université Louis pasteur, Septembre 2001, Page 133- 140.

- [72] P. A. S. Smith, *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, Chemical Reviews (Washington, USA), 1966, Page 135.
- [73] V. Berl, IHuc, R. GK hourly, J. M. Lehn, Helical molecular programming : supramolecular double helices by dimerization of helical Oligopyridine strand, *European Journal of Organic Chemistry*, 2001, Pages 37-41.
- [74] V. Berl, M. Schmutz M.J. Krische, R. G. Khoury, J.M. Lehn, Supramolecular polymers Generated from Heterocompementaray monomers Linked through multiple Hydrogene-bonding Formations: Chracterisation, and properties, *European Journal of Organic Chemistry*, 2000.
- [75] Aspects de l'outil informatique appliqué à la chimie combinatoire.
<http://pubs.acs.org/hotartcl/cenear/980427/cccl.html>
- [76] E. De Hoffmann, J. Charrette, V. Stroobant, *Spectrométrie de Masse*, Masson, Paris, 1994, Pages 205-262.
- [77] www.Spec/SPECTROSCOPIE-RMN.htm Application à l'étude des structures chimiques, utilisation des spectres RMN.
- [78] www.Spec/SPECTROSCOPIE-RMN.htm Déplacement chimique ou glissement chimique.
- [79] A.Carprani, I.Epelboin, P.Morel, H.Takenouti, Application des méthodes électrochimiques à l'études des inhibiteurs de corrosion 4^{ème} et 5^{ème} symposium européens sur les inhibiteurs de corrosion.
- [80] *Modélisation mathématique en technologie chimique*, Edition V.chkola, Kiev, 1973, Page 278.
- [81] D. S. Dhanoa, *Lead Generation and Optimization*, *Accounts of Chemical Research*, 1995, Pages 351-374.
- [82] Kinetic studies of amination of chromethylated polystyrenre with tertiary amines, *Journal of polymer science*, 1997, Pages 3879-3888.
- [83] Volker Berl, Marc Schmutz, Michael J. Krische, Jean-Marie Lehn, *Supramolecular Polymers Generated from Heterocomplementary Monomers Linked through Multiple Hydrogen-Bonding Arrays–Formation, Characterization, and Properties*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2001, Pages 2798 – 2809.
- [84] J. Sadowski, M. Wagener, J. Gasteiger, L'optimisation de bibliothèques combinatoires, *Journal of Analytical Chemistry*, 1995, Pages 2674 - 2682.
- [85] R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, *Kinetic Investigation of 2-Oxazoline Polymerizations utilizing Different Initiators as Basis for Designed Copolymer Synthesis*, *Chemical Reviews* (Washington, USA), 2004, Pages 477-478.

DISTINCTIONS - PRIX - NOMINATIONS

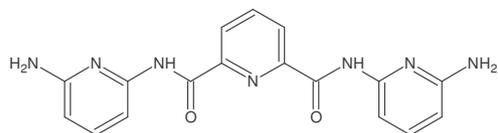
Jean-Marie LEHN a été nommé membre d'honneur de l'Institut de Chimie de Singapour, de l'Académie Internationale d'Humanisme, de la Société Chimique du Japon et de la Société de Recherche Chimique d'Inde. Il a reçu la Croix d'Honneur Autrichienne pour la Science et l'Art, Première Classe. Doctorat Honoris Causa a l'Institut de technologie de Saint Petersburg.



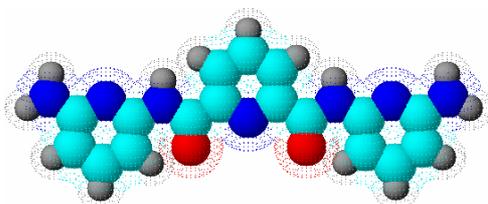
ANNEXES



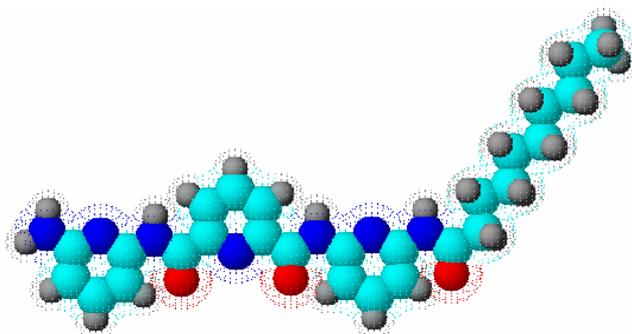
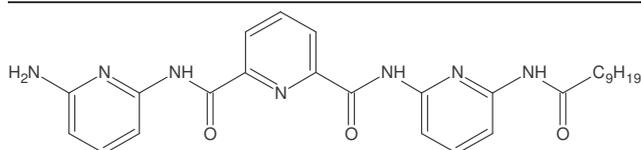
ANNEXE 1 : Caractéristiques physico-chimiques des produits obtenus



N,N-bis(6-aminopyridin-2-yl)pyridine-2,6-dicarboxamide

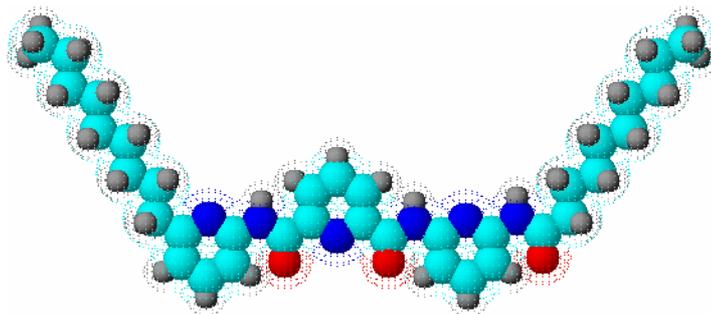
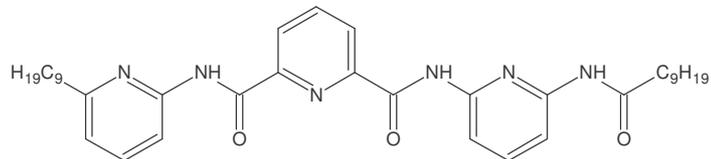


	= C ₁₇ H ₁₅ N ₇ O ₂	Formule Moléculaire
	= 349.347	Poids Moléculaire
= C(58.45%) H(4.33%) N(28.07%) O(9.16%)		Composition
= 98.15 ± 0.3 cm ³		Réfringence Molaire
= 231.4 ± 3.0 cm ³		Volume Molaire
= 1.791 ± 0.02		Indice de réfraction
= 94.0 ± 3.0 dyne/cm		Tension superficielle
= 1.509 ± 0.06 g/cm ³		Densité
= non disponible		Constante diélectrique
= 38.90 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³		Polarisabilité
= 349 Da		La Masse Nominale
= 349.352939 Da		La Masse Moyenne

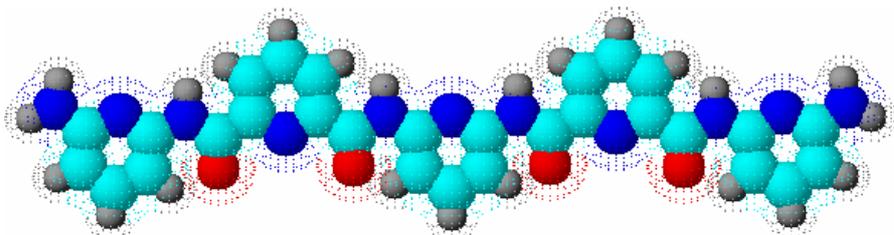
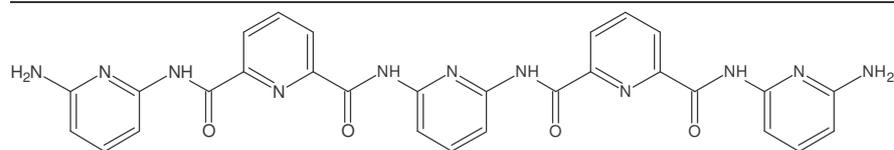


	= C ₂₇ H ₃₃ N ₇ O ₃	Formule Moléculaire
	= 503.596	Poids Moléculaire
= C(64.39%) H(6.60%) N(19.47%) O(9.53%)		Composition
= 145.24 ± 0.3 cm ³		Réfringence Molaire
= 394.2 ± 3.0 cm ³		Volume Molaire

= 1.658 ± 0.02 Indice de réfraction
 = 64.3 ± 3.0 dyne/cm Tension superficielle
 = 1.277 ± 0.06 g/cm³ Densité
 = non disponible Constante diélectrique
 = $57.58 \pm 0.5 \cdot 10^{-24}$ cm³ Polarisabilité
 = 503 Da La Masse Nominale
 = 503.60618 Da La Masse Moyenne

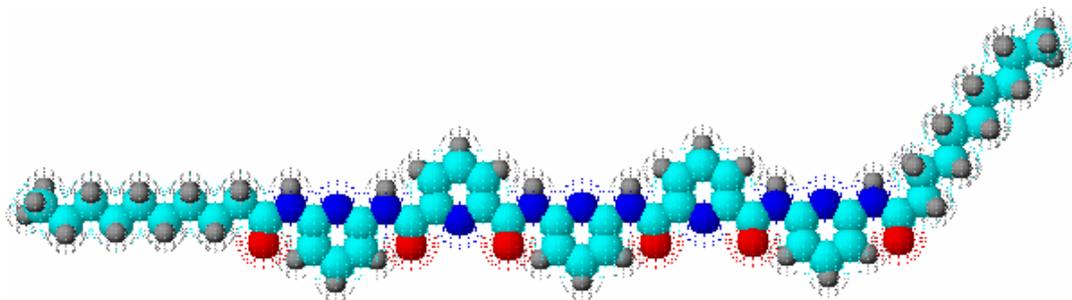
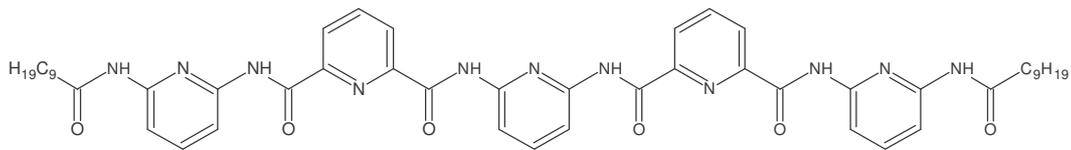


= $C_{36} H_{50} N_6 O_3$ Formule Moléculaire
 = 614.821 Poids Moléculaire
 = C(70.33%) H(8.20%) N(13.67%) O(7.81%) Composition
 = 182.99 ± 0.3 cm³ Réfringence Molaire
 = 540.3 ± 3.0 cm³ Volume Molaire
 = 1.592 ± 0.02 Indice de réfraction
 = 51.2 ± 3.0 dyne/cm Tension superficielle
 = 1.137 ± 0.06 g/cm³ Densité
 = non disponible Constante diélectrique
 = $72.54 \pm 0.5 \cdot 10^{-24}$ cm³ Polarisabilité
 = 614 Da La Masse Nominale
 = 614.83438 Da La Masse Moyenne

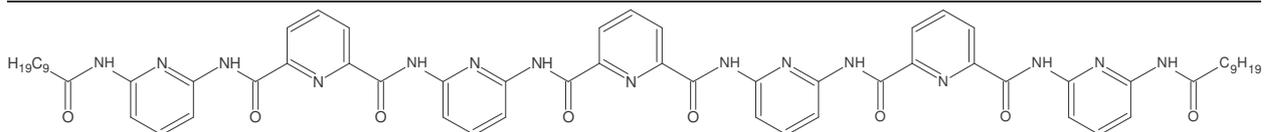


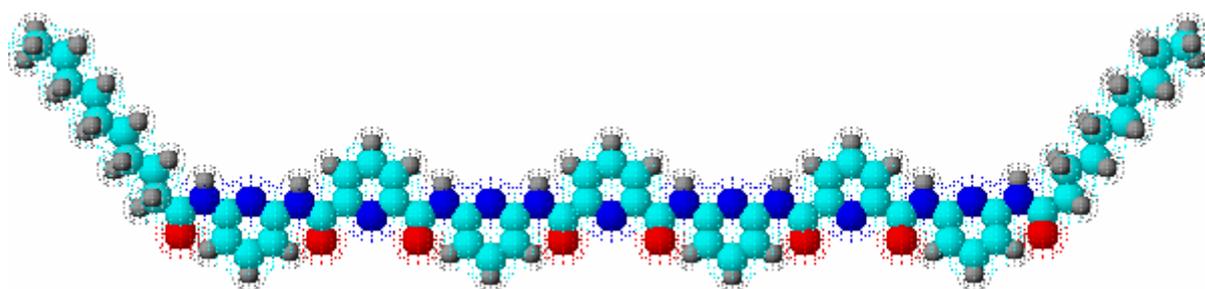
$C_{29} H_{23} N_{11} O_4$ Formule Moléculaire
 = 589.565 Poids Moléculaire
 = C(59.08%) H(3.93%) N(26.13%) O(10.86%) Composition
 = 163.48 ± 0.3 cm³ Réfringence Molaire
 = 375.5 ± 3.0 cm³ Volume Molaire

= 1.819 ± 0.02 Indice de réfraction
 = 100.1 ± 3.0 dyne/cm Tension superficielle
 = 1.569 ± 0.06 g/cm³ Densité
 = non disponible Constante diélectrique
 = $64.81 \pm 0.5 \cdot 10^{-24}$ cm³ Polarisabilité
 = 589 Da La Masse Nominale
 = 589.574692 Da La Masse Moyenne



= C₄₉ H₅₉ N₁₁ O₆ Formule Moléculaire
 = 898.063 Poids Moléculaire
 = C(65.53%) H(6.62%) N(17.16%) O(10.69%) Composition
 = 257.68 ± 0.3 cm³ Réfringence Molaire
 = 701.3 ± 3.0 cm³ Volume Molaire
 = 1.656 ± 0.02 Indice de réfraction
 = 63.6 ± 3.0 dyne/cm Tension superficielle
 = 1.280 ± 0.06 g/cm³ Densité
 = non disponible Constante diélectrique
 = $102.15 \pm 0.5 \cdot 10^{-24}$ cm³ Polarisabilité
 = 897 Da La Masse Nominale
 = 898.081174 Da La Masse Moyenne





= C ₆₁ H ₆₇ N ₁₅ O ₈	Formule Moléculaire
= 1138.281	Poids Moléculaire
= C(64.36%) H(5.93%) N(18.46%) O(11.24%)	Composition
= 323.01 ± 0.3 cm ³	Réfringence Molaire
= 845.4 ± 3.0 cm ³	Volume Molaire
= 1.689 ± 0.02	Indice de réfraction
= 70.2 ± 3.0 dyne/cm	Tension superficielle
= 1.346 ± 0.06 g/cm ³	Densité
= non disponible	Constante diélectrique
= 128.05 ± 0.5 10 ⁻²⁴ cm ³	Polarisabilité
= 1137 Da	La Masse Nominale
= 1138.302927 Da	La Masse Moyenne

ANNEXE 2 : Abréviations

chlorure de décanoyle	C ₉ H ₁₉ COCL
dimethylsulfoxyde	DMSO
degree of polymerization	DP
ethyl acetate	EtOAc
heur(s)	h
chromatographie phase liquide à haute performance	HPLC
infrarouge	IR
constante d'équilibre	K
méthyl	Me
méthanol	MeOH
millilitre	mL
normal butyl lithium	n-BuLi
triéthylamine.	Net ₃
résonance magnétique nucléaire	NMR
point de fusion	PF
parties par million	ppm
chlorure sulfoxyde	SOCL ₂
tetrahydrofurane	THF

Liste des revues

Acc. Chem. Res.
Adv. Polym. Sci.
Can. J. Chem.

Accounts of Chemical Research
Advances in Polymer Science
Canadian Journal of Chemistry

Chem. Commun.	Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)
Chem. Ind.	Chemistry & Industry (London, United Kingdom)
Chem. Rev.	Chemical Reviews (Washington, USA)
Chem. Soc. Rev.	Chemical Society Reviews
Eur. J. Inorg. Chem.	European Journal of Inorganic Chemistry
Eur. J. Org. Chem.	European Journal of Organic Chemistry
Eur. Polym. J.	European Polymer Journal
Helv. Chim. Acta	Helvetica Chimica Acta
Inorg. Chem. Act.	Inorganic Chemistry Acta
Inorg. Chem. Commun.	Inorganic Chemistry Communications
J. Am. Chem. Soc.	Journal American Chemical Society
J. Anal. Chem.	Journal of Analytical Chemistry
J. Chem. Educ.	Journal of Chemical Education
J. Chem. Sco.	Journal of Chemical Society
J. Phys. Chem.	Journal of Physical Chemistry
J. Polym. Res.	Journal of Polymer Research
J. Polym. Sci.	Journal of Polymer Science
New J. Chem.	New Journal of Chemistry
Nucleic Acids Res.	Nucleic Acids Research
Proc. Natl. Acad. Sci.	Proceedings of the National Academy of Sciences USA