



# SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DE COPOLYMÈRES STYRÉNIQUES PORTEURS DE GROUPES « PENDANTS » BASES DE SCHIFF DÉRIVÉES D'AMINES MÉDICAMENTS

H. Merine<sup>\*</sup>, Z. BENGHAREZ, L. BELARBI, A. MESLI

Laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire (LCOPM)  
Faculté des Sciences, Université "D. LIABES", Sidi Bel Abbès, Algérie

(Reçu le 26 Avril 2006, accepté le 25 Septembre 2006)

**RESUME:** Pour étudier ultérieurement l'effet de la structure polymérique sur la libération des médicaments, il a été préparé des bases de SCHIFF dérivées du (m,p)-vinylbenzaldéhyde et des amines primaires modèles suivantes: aniline, benzylamine, 2-phényléthylamine, 3-phénylpropylamine, benzocaïne et procaine. Les bases de SCHIFF correspondantes ont été ensuite copolymérisées avec la N-2-vinylpyrrolidone VP dans le rapport molaire initial 4/96 (base de SCHIFF : 4%, VP : 96% en présence d'AIBN (5% en masse) dans le (THF) sous atmosphère inerte d'azote. Les copolymères obtenus ont été entièrement caractérisés et les taux d'incorporation déterminés

**ABSTRACT:** In order to study the effect of polymeric structure on drug release, different SCHIFF bases have been prepared by reaction of (m,p)-vinylbenzaldehyde with the following primary amines as organic models: aniline, benzylamine, 2-phenylethylamine, 3-phenylpropylamine, benzocaine and procaine. These SCHIFF bases have been copolymerized with N-2-vinylpyrrolidone (VP) in initial molar ratio of 4/96 (SCHIFF base: VP) using AIBN (5% in weight) as initiator in THF under nitrogen atmosphere. These obtained copolymers have been characterized and the incorporation ratios have been also calculated.

**KEYWORDS:** Active agent, SCHIFF base, copolymerization, incorporation ratio, glass transition temperature T<sub>g</sub>, molecular weight.

## I- INTRODUCTION

L'utilisation de structures macromoléculaires naturelles ou synthétiques comme transporteurs de principes actifs a fait l'objet de nombreux travaux [1–12]. Les macromolécules à propriétés pharmacologiques peuvent se ranger actuellement dans deux grandes catégories :

- Polymères ayant un effet pharmacologique global dû aux propriétés chimiques et physico-chimiques de l'ensemble de la macromolécule.
- Polymères biologiquement inertes utilisés comme supports du médicament libérable d'une manière contrôlée.

L'application la plus recherchée est l'effet « retard » du médicament c'est à dire l'étalement dans le temps de son action thérapeutique après absorption par un organisme vivant. Pour cela plusieurs techniques sont envisageables, on citera entre autres :

- (a) L'inclusion du médicament dans un système avec membrane permettant une diffusion par osmose [5].
- (b) La dispersion du médicament (principe actif) dans une matrice polymère ou copolymère, qui est ensuite mise en forme de plaques sphériques ou en gélules [6].
- (c) Greffage de la molécule médicament sur une macromolécule par l'intermédiaire de liaisons labiles (réactions de modification de structure) [7].
- (d) Enfin, la préparation d'un monomère porteur du principe actif, suivie d'une polymérisation ou copolymérisation [4]. Nous avons pour notre part, utilisé la méthode d) pour fixer l'amine primaire médicament sur un squelette polymérique linéaire. Pour cela, l'une des techniques utilisées actuellement dans ce domaine est la fixation par une liaison chimique du médicament sur des

<sup>\*</sup> correspondant, e-mail : m.houaria@caramail.com



monomères éthyléniques qui sont ensuite polymérisés ou copolymérisés. Les macromolécules obtenus doivent cependant répondre à des critères sévères de pureté, être non toxiques, non immunogènes, biocompatibles, solubles dans l'eau et de masses molaires faibles pour diminuer la toxicité due à l'accumulation du copolymère dans les tissus lipidiques [13]. La procaine [14], l'atropine [15] et l'aspirine [16] ont été greffées sur des polyéthylène-glycols de bas poids moléculaires. En effet, les systèmes de faibles masses moléculaires s'avèrent inoffensifs [17 – 19].

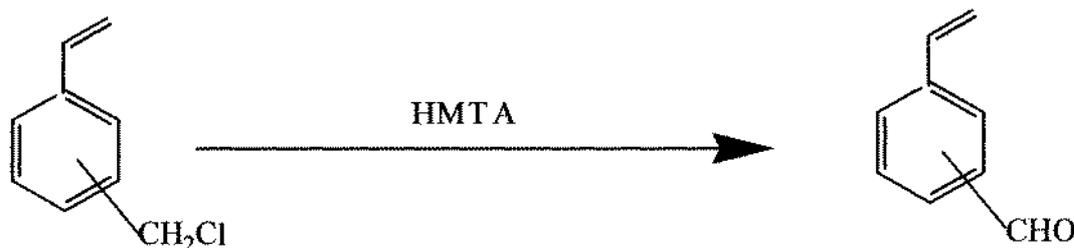
Une étude sur la toxicité des polymères supports porteurs de médicament menée sur des animaux a montré que les effets secondaires observés étaient dus à leur aptitude à s'accumuler dans les tissus et/ou organes. Cette accumulation croît avec la masse molaire du polymère [20]. De notre côté, nous avons retenu le vinylbenzaldéhyde pour fixer à travers la double liaison azométhine, des amines primaires médicaments. Les bases de SCHIFF correspondantes ont été ensuite copolymérisées avec le comonomère N-2-vinylpyrrolidone (VP). Le choix de ce dernier a été guidé par le fait que son homopolymère est soluble dans l'eau quelque soit sa masse molaire. On sait d'autre part que ce polymère a été intensivement utilisé pendant la deuxième guerre mondiale comme composant principal du plasma artificiel « *extender* ». C'est pourquoi nous l'avons choisi comme comonomère principal à un taux molaire initial de 96% dans la préparation radicalaire des copolymères avec un taux à 5% d'initiateur :  $\alpha, \alpha'$ -azoisobutyronitrile (AIBN). La quantité d'AIBN utilisée permet d'obtenir des copolymères à bas poids moléculaires.

Enfin le choix de la fonction imine  $-\text{CH}=\text{N}-$  comme liaison « labile » se justifie par son hydrolyse aisée et par l'existence de nombreux médicaments sous forme d'amines primaires. Cette fonction, contrairement aux fonctions ester, carbonate ou acétal [21] a été très peu exploitée comme jonction labile « polymère – médicament » bien que son mécanisme soit actuellement bien élucidé [22].

## RESULTATS ET DISCUSSION

### Synthèse et caractérisation de la série N-(m,p)-vinylbenzylidène-amines 1 – 6 :

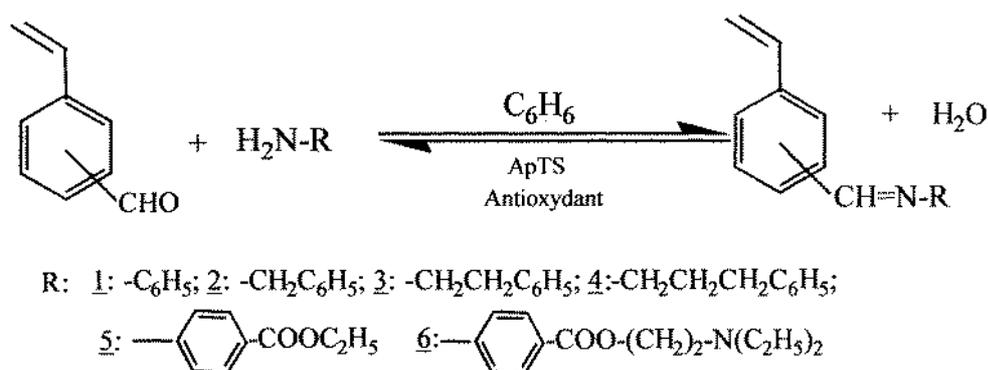
Pour accéder aux termes de la série 1–6, il a été préparé au préalable selon la réaction de SOMMELET [23], le (m,p)-vinylbenzaldéhyde (VBA) de départ :



Dans la réaction de SOMMELET le produit de départ est le chlorométhylstyrène (CMS) commercial fraîchement distillé, contenant un mélange méta/para dans les proportions molaires 60/40%. 0,4 mole (60,8g) de CMS distillé est mélangé à 0,4 mole (56,07g) d'hexaméthylènetétramine HMTA dans un ballon bicol de 500 mL muni d'un réfrigérant. On y verse ensuite dans ce mélange 125 mL d'acide acétique glacial et 125 mL d'eau, auquel sont ajoutés quelques grains d'antioxydant : 2,6-ditertiobutylcathécol pour protéger la double liaison vinylique. Ce mélange est maintenu à reflux pendant 2 heures sous une forte agitation. Le mélange est additionné de 100 mL d'acide chlorhydrique concentré tout en maintenant le reflux encore pendant 15 minutes. Le lavage de la phase organique jaunâtre extraite à l'éther est répété avec une solution aqueuse à 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et avec de l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est filtrée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre pour éliminer les traces d'eau. Après élimination de l'éther, on récupère une huile légèrement verdâtre qui est purifiée par distillation sous pression ( $P = 1 \text{ mmHg}$  à  $T = 65^\circ\text{C}$ ). On

obtient 42 g environ de (VBA), soit un rendement de 70%. Les caractéristiques spectroscopiques du VBA sont authentiques à celles reportées dans la référence [23].

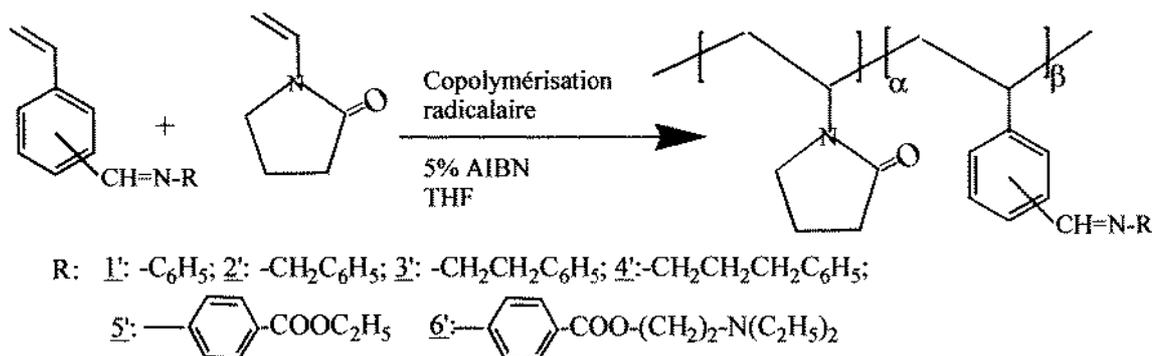
Les styrylaldimines **1-6** ont été préparées selon la littérature [24] en portant à reflux dans un Dean-Stark, un mélange équimolaire de (VBA) et d'amine primaire RNH<sub>2</sub> correspondante dans le benzène anhydre en présence de traces d'acide paratoluènesulfonique comme catalyseur et de 2,6-ditertiobutylcatéchol comme antioxydant pour protéger la double liaison éthylénique. La réaction est arrêtée une fois la quantité d'eau théorique est récupérée.



Ces aldimines décrites par ailleurs [24] ont été caractérisées grâce à leurs spectres FTIR et leurs grandeurs physiques (**1** : huile rouge ; **2 – 4** : huiles claires ; **5** et **6** : solides).

### Synthèse et caractérisation des copolymères poly[N-(m,p)-styrylaldimines-co-N-2-vinylpyrrolidone] **1' – 6'** :

Les copolymères ont été obtenus en solution dans le THF par voie radicalaire utilisant l' $\alpha,\alpha'$ -azoisobutyronitrile (AIBN) comme initiateur sous atmosphère inerte (N<sub>2</sub>) à 65°C pendant des temps réactionnels variables (Tableau I). On dissout dans un tube de polymérisation en verre 2 mmoles, soit 4% molaire de base de SCHIFF dans 5 ml de THF anhydre et 75 mmoles soit 96% molaire du comonomère N-2-vinylpyrrolidone (VP) et 5 % en masse d'AIBN.



Après dégazage à l'azote, le tube de copolymérisation est plongé dans un thermostat à bain d'huile réglé à 65°C. On arrête la réaction une fois le milieu devenu visqueux. Ce dernier est repris avec un minimum de THF pour le rendre moins visqueux. On verse ensuite goutte à goutte le mélange réactionnel dans un bêcher contenant un excès de solvant de précipitation (éther ou éther de pétrole) sous une forte agitation. Après deux opérations de solubilisation-précipitation, on sépare par filtration sous vide le copolymère solide. Ce dernier est séché sous vide pendant 24 heures et puis stocké dans un dessiccateur sous vide. Les caractéristiques expérimentales de ces synthèses sont regroupées dans le Tableau I.



**Tableau I: Caractéristiques expérimentales de la synthèse des copolymères 1'-6'**

N°	Temps de réaction (h)	Rdt (%)	Aspect	Solvants de précipitation
1'	72	93	Poudre Jaune claire	Ether
2'	72	93	Poudre blanche	Ether de pétrole
3'	18	88	Poudre blanche	Ether de pétrole
4'	18	86	Poudre blanche	Ether de pétrole
5'	18	84	Poudre jaune intense	Ether de pétrole
6'	18	86	Poudre jaune claire	Ether de pétrole

Les microanalyses effectuées au Service Central d'Analyses du CNRS à Solaize (France), sont regroupées dans le Tableau II

**Tableau II : Micro analyses des copolymères 1'-6'**

Composés	1'	2'	3'	4'	5'	6'
H% exp	8,57	8,53	8,35	8,03	8,26	8,22
C% exp	61,34	60,87	62,52	54,23	60,42	60,63
N% exp	10,72	10,97	10,76	10,97	10,84	10,28

Les taux d'incorporation  $\alpha$  et  $\beta$  des copolymères calculés à partir des microanalyses de l'azote (N%), sont regroupés dans le Tableau III.

**Tableau III : Taux d'incorporation expérimentaux  $\alpha$  et  $\beta$  et rapports  $\alpha/\beta$**

Composés	1'	2'	3'	4'	5'	6'
$\alpha$ %	79,6	84,9	84,58	87,95	89,3	75,5
$\beta$ %	20,4	15,1	15,42	12,04	10,7	24,5
$\alpha/\beta$	3,9	5,6	5,48	7,09	8,4	3,08

Nous donnons à titre d'exemple le calcul dans le cas du copolymère 5'.

Les motifs benzocaine et (VP) ont comme masses molaires respectivement  $(C_{18}H_{17}NO_2)_\beta = (279,339)_\beta$  et  $(C_6H_9NO)_\alpha = (111,207)_\alpha$ . On en déduit le système des 2 équations suivantes :

$$0,1084 = \frac{N\alpha + N\beta}{111,207\alpha + 279,339\beta} \quad (a)$$

$$\alpha + \beta = 1 \quad (b)$$

$$0,1084 = \frac{N}{111,207\alpha + 279,339\beta} = \frac{14,007}{111,207\alpha + 279,339\beta}$$

La résolution donne les valeurs suivantes :  $\alpha$  % = 89,3 et  $\beta$  % = 10,7.

Les taux d'incorporation  $\beta$  des bases de SCHIFF sont systématiquement supérieurs à leur taux initial  $\beta_0 = 4\%$  dans le milieu réactionnel « nourricier » démontrant ainsi sa faible réactivité vis-à-vis du comonomère (VP). Les bases de SCHIFF portant la benzocaine (5') et la procaine (6') réagissent mieux avec la (VP) que les autres imines. Ce phénomène a toujours été observé dans la



copolymérisation des styrylaldimines avec différents comonomères [25–27]. Cette faible réactivité mutuelle entre la base de SCHIFF styrénique et le comonomère (VP) conduit à des valeurs élevées du taux d'incorporation  $\beta$ . A titre d'exemple le rapport expérimental  $\alpha/\beta = 8,35$  du comonomère 5' porteur de la benzocaïne nous donne approximativement 8 motifs de (VP) pour un motif porteur du principe actif. Les masses copolymérisées au départ dans ce cas sont 5,22 g du motif (VP) de masse molaire 111,207 et 0,56 g du motif base de SCHIFF 5 de masse molaire 279,339. A partir de ces masses expérimentales on trouve un rapport  $\alpha'/\beta' = 23,5$  soit approximativement 24 motifs (VP) pour un motif base de SCHIFF. Ainsi le rapport initial  $\alpha'/\beta' = 23,5$  est abaissé après copolymérisation à  $\alpha/\beta = 8,35$  indiquant une incorporation plus importante du motif base de SCHIFF. On peut, à titre d'exemple, calculer à partir du rapport initial  $\alpha'/\beta' = 23,5$  (soit  $\alpha' = 23,5$  et  $\beta' = 1$ ) le pourcentage théorique  $\%(BS)_{th}$  en base de SCHIFF 5'.

$$\%(BS)_{th} = \frac{\beta'(BS)}{\alpha'(BS) + \beta'(BS)} = \frac{1 \times 279,339}{(23,5 \times 111,207) + (1 \times 279,339)} = 0,0966$$

Ainsi le pourcentage massique théorique de 5 vaut :

$$\%(BS)_{th} = 9,66$$

Le calcul du même pourcentage à partir de la microanalyse du copolymère 5' et du rapport expérimental  $\alpha/\beta = 8,35$  (soit  $\alpha = 8,35$  et  $\beta = 1$ ) conduit au résultat suivant :

$$\%(BS)_{exp} = \frac{\beta(BS)}{\alpha(BS) + \beta(BS)} = \frac{1 \times 279,339}{(8,35 \times 111,207) + (1 \times 279,339)} = 0,2313$$

Ainsi le pourcentage massique expérimental de 5 vaut :

$$\%(BS)_{exp} = 23,13$$

On en déduit que la réactivité du comonomère 5 (BS) est voisine de 240% pour le cas de 5'

$$\frac{\%(BS)_{exp}}{\%(BS)_{th}} = \frac{23,14\%}{9,66\%} = 240$$

La valeur trouvée explique la plus forte incorporation de la base de SCHIFF dans le copolymère 5'. Elle est encore plus forte pour les copolymères 1'- 4' où les rapports avoisinent 300 à 400% comme le montrent les valeurs calculées pour toute la série (Tableau IV):

**Tableau IV : Réactivités comparées des bases de SCHIFF 1' – 6'**

Copolymères	<u>1'</u>	<u>2'</u>	<u>3'</u>	<u>4'</u>	<u>5'</u>	<u>6'</u>
$\%(BS)_{exp}$	440	335	337	276	240	428
$\%(BS)_{th}$						



## Chromatographie par perméation de gel GPC

Les masses moléculaires moyennes  $\bar{M}_n$  et  $\bar{M}_p$  des copolymères 1'-5' ont été déterminées à l'aide d'un appareil KNAUER, équipé d'un ensemble de colonnes Ultra-Styrigel 10<sup>4</sup> et 10<sup>5</sup> WATERS, employant des polystyrènes comme étalons et le THF comme solvant à un débit de 0,7 mL/mn. Les températures de transition vitreuse des composés ont été mesurées à l'aide d'un calorimètre différentiel programmé DSC 92 SETARAM. On donne à titre d'exemple le thermogramme du copolymère 5 (Figure 1). Les valeurs expérimentales sont reportées dans le Tableau V :

Tableau V : Valeurs des  $\bar{M}_n, \bar{M}_p, I$  et Tg des copolymères 1'-6\*\*

Composés	1'	2'	3'	4'	5'	6**
$\bar{M}_n$	20500	5500	10200	10500	10500	/
$\bar{M}_p$	26500	5550	13800	13000	12800	/
I	1,29	1,01	1,35	1,24	1,22	/
Tg	52,78	74,29	82	57,86 et 82,67	81,02	97,41

\*: Le copolymère 6' n'est pas soluble dans le THF.

Les copolymères préparés sont comme attendus, de faibles masses à cause du taux élevé d'AIBN utilisé (5%). Leurs indices de polymolécularité I sont proches de l'unité indiquant une faible dispersité des chaînes.

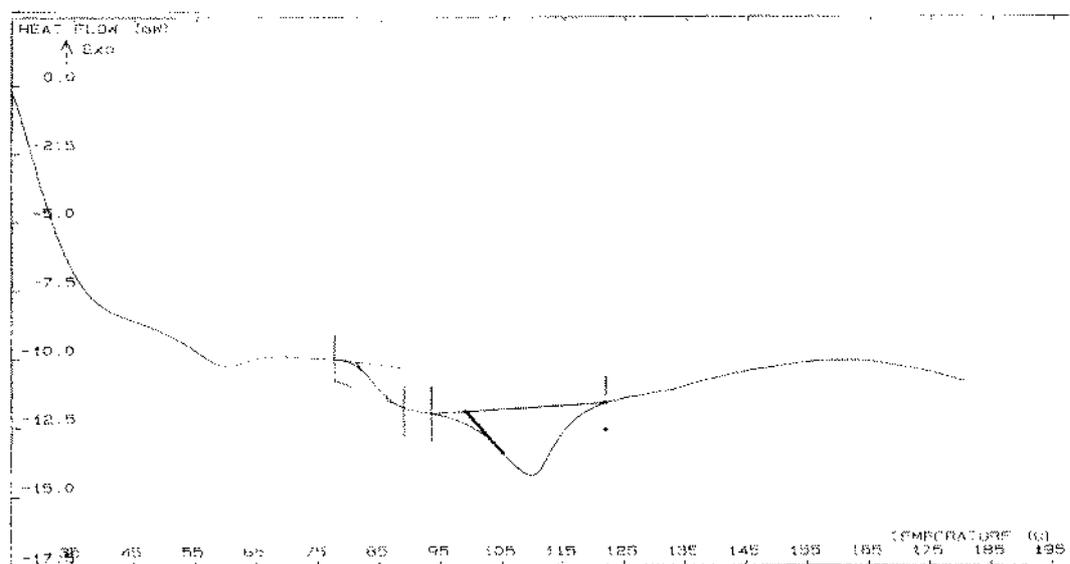


Figure 1 : Thermogramme DSC du Copolymère 5'

## Infra Rouge

Les spectres IR des copolymères 1'-6' ont été enregistrés à la température ambiante en transmission sur pastille de KBr sur un spectrophotomètre FTIR SHIMATZU 8300. Il y a une présence systématique de la bande C=O du comonomère prédominant (VP). Cette dernière très intense, masque la bande caractéristique de la fonction imine portée par le comonomère minoritaire base de SCHIFF. On note d'autre part, la disparition des bandes de déformation hors plan du groupe vinyle dans la région 900-990 cm<sup>-1</sup> et leur remplacement par les bandes de vibration de



valence des C-H de la chaîne polymérique dans la région 2980-2850  $\text{cm}^{-1}$  ce qui confirme la copolymérisation et l'absence de traces de monomères. La copolymérisation est confirmée par la présence systématique de la bande C=C des noyaux aromatiques du comonomère styrilaldimine.

## CONCLUSION

Au cours de ce travail il a été tout d'abord préparé selon la réaction de SOMMELET le vinylbenzaldéhyde comme étant un substrat aromatique polymérisable. Ce qui a permis de fixer les amines primaires modèles 1 – 6 à l'aide de la double liaison azométhine dont la facilité d'hydrolyse sera exploitée pour l'étude de leur libération. Il a été ensuite préparé en solution dans le THF par voie radicalaire, les copolymères de bas poids moléculaires 1' – 6' avec le comonomères (VP) majoritaire pour améliorer leur solubilité dans des milieux aqueux. Les conditions de synthèse choisies ont permis d'obtenir des copolymères de bas poids moléculaires recherchés. Cependant, la forte incorporation des monomères styrilaldimines pour lesquels certains  $\beta$  approchent les 28 % au lieu des 4% initiaux, a fortement perturbé la solubilité des copolymères correspondants dans l'eau. Sur ces derniers, sera étudiée ultérieurement, la libération des amines primaires engagées dans les deux milieux homogène hydroéthanolique et hétérogène aqueux à des pH physiologiques reconstitués. Cette étude permettra d'évaluer l'effet « retard » dans la libération des différentes amines primaires modèles utilisées.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Duncan, J. Kopecek, *Soluble synthetic polymers as potential drug carriers, Advances in Polymer Science*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1984, 57, 51.
- [2] A. Zaffaroni, *Biomedical and dental application of polymers, Gebelin CG, Koblitz FK, Editors Polymers Science and Technology*, New York, Plenum Press: 1981, 14, 283.
- [3] A. Droin, C. Channat, M. Rollet, J. L. Taverdet, J. M. Vergnaud, *Int. J. Pharm.* 1985, 27, 233.
- [4] N. Chafi, A. Benghalem, A. Mesli, *European Polymer Journal* 2003, 39, 1063.
- [5] K. Heilmann, *Therapeutic systems rate-controlled drug delivery, concept and development* Stratton, N.Y., Thieme, 1984.
- [6] Y.W. Chien, *Novel drug systems: fundamental developmental concepts and biomedical assessments*, New-York, Marcel Dekker, 1982.
- [7] H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci. Symp.* 1975, 51, 135.
- [8] J. Kopecek, K. Velbrich, *Prog. Polym. Sci.*, 1983, 9, 1
- [9] J. Kopecek, *Recent advances in drug delivery system*, New York: Plenum Press, 1984.
- [10] Y. Kasuya, Z. R. Lu, P. Kopéchova, T. Mniko, S. E. Tabibi, *Journal of Controlled Release* 2001, 74, 203.
- [11] F. Feckman, A. J. Moês, K. Amighi, *European Polymer Journal* 2004, 40, 873.
- [12] O. Schiavon, G. Pasut, S. Moro, P. Orsolini, A. Guitto, F. M. Veronese, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2004, 39, 123.
- [13] W. C. Hueper, *Archs. Path.* 1959, 67, 589.
- [14] B. Z. Weiner, A. J. Zilkha, *Med. Chem.* 1973, 16, 573.
- [15] B. Z. Weiner, A. Zilkha, G. Porath, Y. Grunfeld, *Eur. J. Med. Chem.* 1976, 11, 525.
- [16] S. Zapilsky, C. Gilon, A. Zilkha, *Eur. Polym. J.* 1983, 19, 1177.
- [17] G. Baudoin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci, F. Grunfeld, *Eur. J. Med. Chem.* 1979, 14, 119.
- [18] G. Bauduin, D. Bondon, J. Martel, Y. Pietrasanta, B. Pucci, J. J. Serrano, C. François, *Makromol. Chem.* 1981, 182, 2589.
- [19] G. Bauduin, D. Bondon, J. Martel, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Makromol. Chem.* 1981, 182, 773.



- [20] A. Nganié, D. Derouet, A. Fernandez, C. Pinazzi, *Eur. Polym. J.* **1986**, 22, 431.
- [21] J. C. Meslar, L. Yean, F. Subira, J. P. Vairon, *Makromol. Chem.* **1986**, 187, 787.
- [22] a) F. H. Cordes, W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 832. b) R. L. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3332. c) R. L. Layer, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 489. d) W. P. Jencks, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1964**, 2, 63. e) A. Bruylants, F. Feytmans, *The Chemistry of functional groups-The Chemistry of the Carbon Nitrogen double bond*". Ed. Patai, Interscience, London **1970**. f) A. Mesli, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 7, 1745. g) A. Mesli, J. Tirouflet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 7, 1753. h) A. Ali Bey, H. F. Loukil, G. Gosselin, A. Mathieu, A. Mesli, *J. heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 617. i) J. Archila, H. Bull, C. Lagenaur, E. H. Cordes, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1345.
- [23] P. Ferruti, *Pharmac. Res. Commun.* **1975**, 7, 1.
- [24] J. P. Monthéard, J. M. Vergnaud, M. Kolli, *Polymer. Bull.* **1990**, 23, 331.
- [25] S. Bellebia, A. Mesli, A. M. Floresco, F. Cbatzopoulos, J. P. Monthéard, *J. Soc. Alger. Chim.* **1995**, 5, 1.
- [26] L. Belarbi, A. Mesli, K. Guemra, N. Chafi, *J. Soc. Alger. Chim.* **1995**, 5, 203.
- [27] Y. Mederbel-Bouzaghti, A. Mesli, J. P. Monthéard. *J. Soc. Alger. Chim.*, **2003**, 13, 13.