

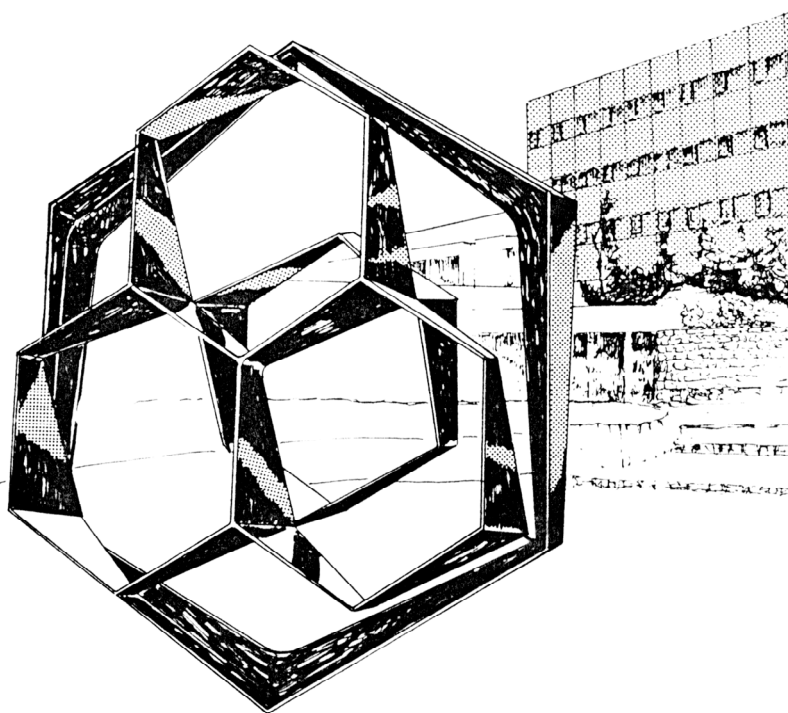
UNIVERSITE DE LIEGE

Faculté des Sciences – Département de Chimie

**Centre d'Etude et de Recherche sur les Macromolécules
(CERM)**

Professeur R. JEROME

**SYNTHESE DE NOUVEAUX POLYESTERS
ANTIBACTERIENS ET BIODEGRADABLES PAR
CYCLOADDITION DE HUISGEN**



Mémoire présenté par

Perrine LUSSIS

pour l'obtention du grade de
Licencié en Sciences Chimiques
Année Académique 2005-2006

Remerciements

Je tiens vivement à remercier Monsieur le Professeur Jérôme pour son accueil au Centre d'Etude et de Recherche sur les Macromolécules (CERM) ainsi que pour sa confiance qu'il m'a accordée.

Je remercie tout particulièrement Philippe Lecomte, Docteur en sciences, pour son encadrement de qualité et ses précieux conseils prodigués tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci à Christine Jérôme, Docteur en sciences, pour ses multiples suggestions apportées pour l'élaboration de ce mémoire.

Mes remerciements les plus chaleureux s'adressent à Raphaël Riva pour ses recommandations pertinentes, son aide inestimable, sa générosité, sa sympathie et surtout pour sa patience.

Ma reconnaissance va à Sandrine Lenoir, Docteur en sciences, pour ses nombreux conseils et son assistance pour la partie antibactérienne.

Vifs remerciements à Valérie Collard pour la réalisation des tests antibactériens.

J'aimerais remercier l'ensemble du personnel scientifique et technique du laboratoire pour leur bonne humeur et leurs aides quotidiennes, en particulier, Stéphanie Schmeits pour son soutien et sa gentillesse spontanés.

Finalement, je tiens à remercier ma maman, ma famille, mon fiancé et mes amis pour leur présence, leurs encouragements et leur compréhension durant ces quatre années d'études et sans qui l'élaboration de ce travail n'aurait pas été possible.

Table des matières

<u>1. OBJECTIFS</u>	1
<u>2. INTRODUCTION</u>	5
2.1 POLYMERES BIODEGRADABLES ET BIOCAMPATIBLES	5
<i>2.1.1 Propriétés de la poly(ϵ-caprolactone)</i>	6
2.2 METHODES DE PREPARATION DES POLYESTERS ALIPHATIQUES	7
<i>2.2.1. La polycondensation</i>	7
<i>2.2.2 La polymérisation par ouverture de cycle</i>	8
2.3. SYNTHÈSE DE POLYESTERS ALIPHATIQUES SUBSTITUÉS PAR DES GROUPEMENTS FONCTIONNELS..	13
2.4. « CLICK CHEMISTRY »	15
2.5. LES ANTIBACTÉRIENS.....	20
<i>2.5.1. Les molécules bactéricides</i>	20
<i>2.5.2. Les matériaux polymères antibactériens</i>	21
2.6. LES GELS.....	23
<u>3. RESULTATS ET DISCUSSIONS</u>	26
3.1. SYNTHÈSE DE L' α -CHLORO- ϵ -CAPROLACTONE	26
3.2. HOMOPOLYMERISATION DE L' α -CHLORO- ϵ -CAPROLACTONE.....	29
<i>3.2.1. Cinétique de l'homopolymérisation à 0 °C</i>	31
3.3. SYNTHÈSE D'UN COPOLYMÈRE STATISTIQUE ENTRE L' α -CHLORO- ϵ -CAPROLACTONE ET L' ϵ - CAPROLACTONE	36
3.4. SUBSTITUTION DES ATOMES DE CHLORE PAR DES GROUPEMENTS AZOTURE	40
<i>3.4.1 Substitution des atomes de chlore de la poly(αClϵCL) par des groupements azoture</i>	40
<i>3.4.2. Optimisation des conditions de substitution</i>	44
<i>3.4.3. Protection des bouts de chaînes</i>	45
<i>3.4.4. Substitution des atomes de chlore d'une poly(αClϵCL-co-ϵCL) par des groupements azoture</i>	46
3.5. SYNTHÈSE D'UN AMMONIUM QUATÉRNAIRE PORTEUR D'UNE FONCTION ALCYNE.....	50
<i>3.5.1. Analyse thermogravimétrique du bromure de diméthyl-octyl-propargylammonium</i>	52
3.7. CYCLOADDITION ET QUATÉRNISATION DU 3-DIMÉTHYLAMINO-1-PROPYNE SUR UNE POLY(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL).....	57
<i>3.7.1. Cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur une poly(αN₃ϵCL-co-ϵCL)</i>	57
<i>3.7.2. Quaternisation des fonctions amine pendantes greffées sur une poly(αN₃ϵCL-co-ϵCL)</i> ..	60

3.8. UTILISATION DE CuBr COMME CATALYSEUR POUR LA CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DE HUISGEN	63
3.8.1. Cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly(αN₃ϵCL-co-ϵCL)	63
3.8.2. Cycloaddition de la 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly(αN₃ϵCL-co-ϵCL)	64
3.8.3. Cycloaddition du benzoate de propargyle	65
3.9. CARACTERISATION DES COPOLYESTERS A BASE D' ϵ -CAPROLACTONE	66
3.9.1. Propriétés thermiques	66
3.9.2. Analyse thermogravimétrique	69
CONCEPTION D'UN GEL ANTIBACTERIEN	71
3.10. SYNTHÈSE DE L' α,ω -DIALCYNE-PEO	71
3.11. CYCLOADDITION DE L' α,ω -DIALCYNE-PEO	74
3.11.1. Cycloaddition de l' α,ω-dialcyne-PEO sur une poly(αN₃ϵCL-co-ϵCL)	74
3.12. SYNTHÈSE D'UN GEL ANTIBACTERIEN A PARTIR D'UNE POLY(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL)	78
3.13. SYNTHÈSE LA γ -BROMO- ϵ -CAPROLACTONE	80
3.14. HOMOPOLYMERISATION DE LA γ -BROMO- ϵ -CAPROLACTONE	82
3.15. SUBSTITUTION DE L' ATOME DE BROME DE LA POLY(γ Br ϵ CL) PAR DES GROUPEMENTS AZOTURE	84
3.16. CYCLOADDITION DU BROMURE DE DIMETHYLOCTYLPROPARGYLAMMONIUM SUR LA POLY(γ N ₃ ϵ CL)	88
3.17. CARACTERISATION DES HOMOPOLYMERES PREPARES A PARTIR DE LA γ -BROMO- ϵ -CAPROLACTONE	91
3.17.1. Propriétés thermiques	91
3.17.2. Analyse thermogravimétrique	91
3.18. SYNTHÈSE D'UN GEL ANTIBACTERIEN A PARTIR DE LA POLY(γ N ₃ ϵ CL)	92
3.19. TESTS ANTIBACTERIENS	94
3.19.1. Procédure	94
3.19.2. Résultats des tests antibactériens	95
a) PCL substituées à 30mol% en azoture et en amine	96
b) Le bromure de diméthylpropargylammonium libre	98
c) La poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N ₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargylammonium	100
d) La poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% en α N ₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargylammonium	102

e) L'iodure de cuivre	104
f) Gel antibactérien.....	105
4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	108
<u>5. PARTIE EXPÉRIMENTALE.....</u>	111
5.1. CONDITIONS EXPÉRIMENTALES	111
5.1.1. Le matériel.....	111
5.1.2. Les solvants.....	111
5.1.3. Les amorceurs.....	112
5.1.3.a. Synthèse du 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane ou DSDOP	112
5.1.3.b. Synthèse du triisopropylate d'aluminium	112
5.2. SYNTHÈSE DES MONOMÈRES	112
5.2.1 Synthèse de l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL).....	112
5.2.2. Synthèse de la γ -bromo- ϵ -caprolactone (γ Br ϵ CL).....	114
5.3. HOMOPOLYMERISATION	116
5.3.1. Les monomères	116
5.3.2. Homopolymérisation de l' α -chloro- ϵ -caprolactone.....	116
5.3.3. Homopolymérisation de la γ -bromo- ϵ -caprolactone.....	116
5.4. COPOLYMERISATION	117
5.4.1. Les monomères	117
5.4.2. Copolymérisation de l' ϵ -caprolactone avec l' α -chloro- ϵ -caprolactone	117
5.5. MODIFICATION CHIMIQUE SUR LES (CO)POLYMERES	117
5.5.1. Synthèse de la poly(α -azoture- ϵ -caprolactone).....	117
5.5.2. Synthèse de la poly(α -azoture- ϵ -caprolactone-co- ϵ -caprolactone)	118
5.5.3. Synthèse de la poly(γ -azoture- ϵ -caprolactone)	118
5.5.4. Synthèse du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium	118
5.5.5. Cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium.....	119
5.5.6. Cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N ₃ ϵ CL	119
5.5.7. Cycloaddition du benzoate de propargyle sur la poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N ₃ ϵ CL	119
5.5.8. Synthèse de l' α , ω -dialcyne-PEO	120
5.5.9. Synthèse d'un gel PCL-PEO.....	120
5.5.10. Synthèse d'un gel antibactérien.....	121

5.6. PROCEDURES POUR LA REALISATION DES TESTS ANTIBACTERIENS	121
5.6.1. <i>Les copolymères</i>	121
5.6.2. <i>Les gels</i>	122
5.7. TECHNIQUES DE CARACTERISATION	122
5.7.1. <i>Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN)</i>	122
5.7.2. <i>Spectrométrie infrarouge (IR)</i>	123
5.7.3. <i>Chromatographie d'exclusion stérique (CES)</i>	123
5.7.4. <i>Calorimétrie différentielle par balayage (DSC)</i>	124
5.7.5. <i>Analyse thermogravimétrique (TGA)</i>	125
<u>6. BIBLIOGRAPHIE</u>	126

Table d'abréviations

ABS : Poly(butadiène) greffé sur du poly(acrylonitrile-co-styrène)

Al: Aluminium

Al(OiPr)₃: Triisopropylate d'aluminium

ATRA₂: Atom Transfer Radical Addition ou Addition radicalaire par transfert d'atome

γ Br ϵ CL : γ -bromo- ϵ -caprolactone

CaH₂: Hydrure de calcium

CDCl₃: Chloroforme deutérié

CES : Chromatographie d'exclusion stérique

CHCl₃: Chloroforme

CH₂Cl₂: Dichlorométhane

ϵ CL: ϵ -caprolactone

α Cl ϵ CL : α -chloro- ϵ -caprolactone

ϵ Cl ϵ CL : ϵ -chloro- ϵ -caprolactone

m-CPBA : Acide méta-chloroperoxybenzoïque

CRAs: Chlorine-Releasing Agents ou agent à libération de chlore

Cu : Cuivre

CuBr : Bromure de cuivre

CuCl₂ : Chlorure de cuivre (II)

CuCl : Chlorure de cuivre (I)

CuI : Iodure de cuivre

CuSO₄ : Sulfate de cuivre

DBU : Diazobicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCC : Dicyclohexylcarbodiimide

DCU : Dicyclohexylurée

DMAP : Diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

\overline{DP}_n : Degré de polymérisation moyen en nombre

DSC : Differential scanning calorimetry ou calorimétrie différentielle à balayage

DSDOP : 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxane

FDA : US Food and Drug Agency

GPC : Gel permeation chromatography ou Chromatographie sur gel perméable

HBr : Acide bromhydrique
HCl : Acide chlorhydrique
H₂O : Eau
HMTETA : Hexaméthyltriéthyltétraamine
I⁻ : Iodure
I₂ : Iode moléculaire
IR : Infrarouge
LB : Luria Bertani
LDA : Diisopropylamidure de lithium
MeOH : Méthanol
Me₆-Tren : Tris(2-diméthyl-aminoéthyl)amine
MM : Masse moléculaire
M_n: Masse moléculaire en nombre
M_w: Masse moléculaire en poids
M_w/M_n: Indice de polymolécularité
N₂ : Azote
NaBr: Bromure de sodium
NaCl: Chlorure de sodium
NaN₃: Azoture de sodium
αN₃εCL: α-azoture- ε-caprolactone
γN₃εCL: γ-azoture-ε-caprolactone
NEt₃: Triéthylamine
N⁺R₄X⁻: Ammonium quaternaire
P.A. : « Pour analyse »
PCC : Chlorochromate de pyridinium
PCL: Poly(ε-caprolactone)
PDMAEMA : Poly(-méthacrylate de 2-diméthylaminoéthyle)
PEB: Poly(éthylène-co-butylène)
PEO: Poly(oxyde d'éthylène)
PGA : Poly(glycolide)
PLA : Poly(lactide)
PMMA : Poly(méthacrylate de méthyle)
PS : Poly(styrène)
PVC : Poly(chlorure de vinyle)

QAS : Sels d'ammonium quaternaires

RMN : Résonance magnétique nucléaire

ROM : Alcoolate métallique

ROP : Polymerisation par ouverture de cycle

RT : Température ambiante

$\text{Sn}(\text{O}(\text{O})\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9)_2$ ou $\text{Sn}(\text{Oct})_2$: Octoate d'étain

T_g : Temperature de transition vitreuse

TGA : Thermogravimetric Analysis

THF : Tétrahydrofurane

T_m : Temperature de fusion (T_g)

UV : Ultraviolet

1. Objectifs

Au cours des vingt dernières années, les polyesters aliphatiques ont fait l'objet d'une attention croissante due à leurs propriétés de biodégradabilité et de biocompatibilité. En effet, ces caractéristiques confèrent à ces polymères un intérêt indéniable dans différents domaines tels que l'environnement ou la synthèse de matériaux à haute valeur ajoutée dans le domaine biomédical. En effet, grâce à leur biodégradabilité, ces polymères permettent de réduire considérablement la quantité de déchets de matières plastiques s'accumulant sur la planète, ce qui est à l'heure actuelle un vrai problème de société. Par contre, dans le domaine médical, ces deux propriétés remarquables ont permis l'emploi des polyesters aliphatiques dans des applications aussi diverses et variées que la libération contrôlée de principes actifs, les sutures biodégradables ou encore les prothèses résorbables. Néanmoins, ces différentes applications imposent, entre autre, l'absence, aussi bien en surface qu'à l'intérieur même du matériau, d'agents pathogènes tels que, par exemple, les bactéries. Vu que les bactéries sont omniprésentes sur terre et que leurs effets ne sont pas que bénéfiques, la recherche s'est orientée vers la synthèse de matériaux pouvant soit les éliminer, soit empêcher leur prolifération.

Ce mémoire vise à préparer un polymère alliant biodégradabilité et activité antibactérienne. Pour cela, nous associerons un polyester aliphatique possédant déjà une des propriétés recherchées, à savoir la biodégradabilité, à un agent antibactérien.

La poly(ϵ -caprolactone) (PCL) est très étudiée au Centre d'Etude et de Recherche sur les Macromolécules (CERM) pour ces nombreuses propriétés, dont, par exemple, sa miscibilité avec de nombreux polymères (PVC, ABS,...), et applications, tels que les matériaux d'emballages plastiques. Cependant, ces champs d'applications sont limités par sa forte hydrophobicité, sa semi-cristallinité et l'absence de groupes fonctionnels le long de la chaîne. Durant ces dernières années, de nombreux exemples de fonctionnalisation des polyesters aliphatiques ont été rapportés dans la littérature afin de moduler leurs propriétés chimiques et physiques ou d'introduire des composantes bioactives ⁽¹⁾.

1. Objectifs

Parmi, les différents agents antibactériens disponibles sur le marché, les sels d'ammonium quaternaire ($N^+R_4X^-$, R=chaîne alkyle et X=atome d'halogène) sont particulièrement usités dans des applications allant du détergeant au désinfectant. Le mode d'action repose sur un mécanisme d'absorption et de désorganisation de la structure des composantes intracellulaires de la bactérie. En effet, après absorption, les chaînes alkyles provoquent la désorganisation des composants cellulaires, entraînant la mort du micro-organisme ⁽²⁾.

Récemment, une nouvelle voie de synthèse de PCL porteuse de groupements fonctionnels a été développée au laboratoire ⁽³⁾. Cette technique repose sur la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen entre un alcyne et un groupement azoture qui constitue un exemple de « Click Chemistry ». La cycloaddition de Huisgen est particulièrement adaptée à la fonctionnalisation des polyesters aliphatiques car elle est rapide, a lieu à basse température, nécessite peu de catalyseur et est caractérisée par un rendement de réaction élevé sans provoquer la dégradation du polyester. Ainsi, un copolymère amphiphile, PCL-g-PEO, et un copolyester cationique ont été préparés par greffage d'un PEO porteur d'un alcyne terminal et par greffage d'un alcyne substitué par un sel d'ammonium, respectivement.

Dans le cadre de ce mémoire, la préparation d'une PCL antibactérienne par « Click Chemistry » a été envisagée. Une stratégie en quatre étapes a ainsi été développée (Figure 1.1). La première étape repose sur la synthèse, en une étape, de l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL) par oxydation de Baeyer-Villiger de la 2-chlorocyclohexanone. Dans une deuxième étape, l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL) sera copolymérisée avec l' ϵ CL conduisant à un polyester aliphatique porteur d'atomes de chlore pendant. Lors de la troisième étape, ces atomes de chlore seront convertis en groupement azoture par réaction avec l'azoture de sodium (NaN_3). A ce stade, la composante antibactérienne pourra être introduite selon 2 voies distinctes :

- Soit le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sera greffé par cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL).
- Soit la cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sera réalisée sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) suivie de la quaternisation de l'amine par le 1-bromooctane.

1. Objectifs

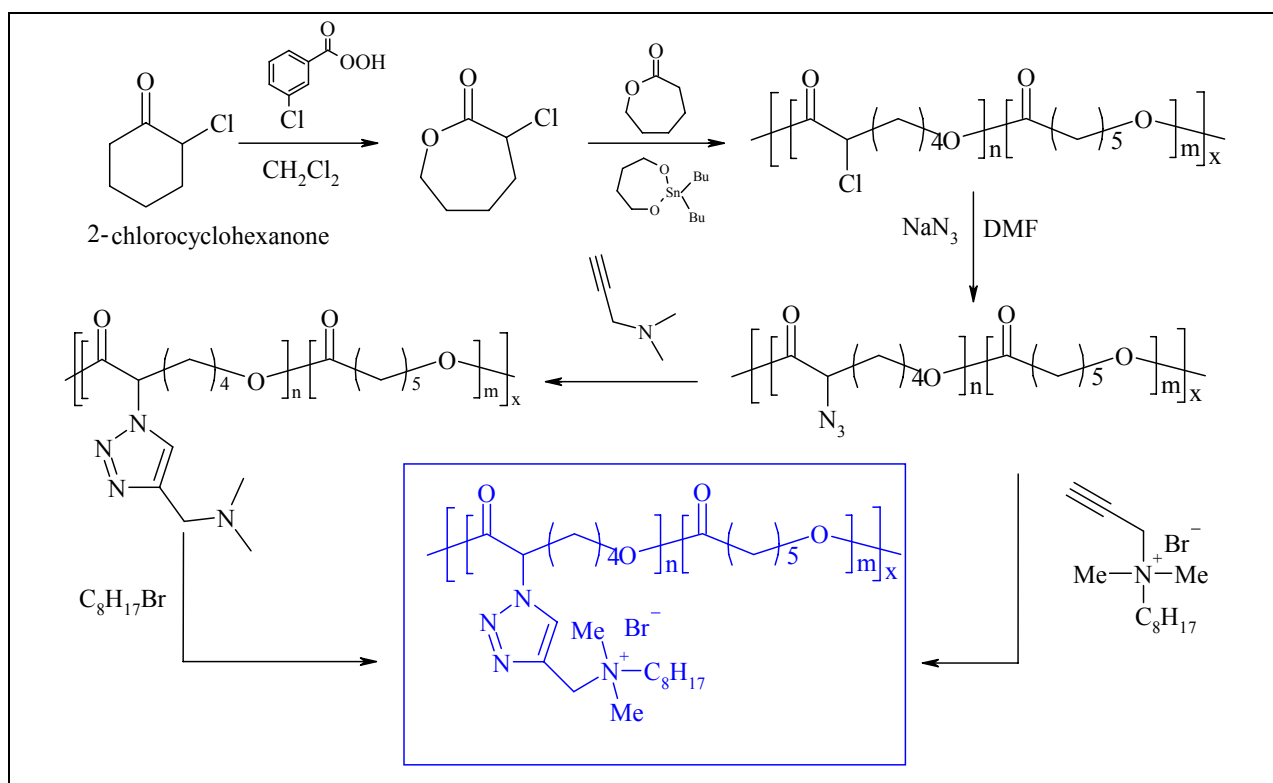


Figure 1.1 : Schéma général de la stratégie développée.

Les objectifs principaux de ce mémoire seront donc :

- Synthétiser une poly(ϵ -caprolactone) (PCL) substituée par des groupements azoture le long de la chaîne hydrocarbonée.
- Optimiser les conditions expérimentales de substitution des atomes de chlore par des groupements azoture.
- Rechercher des conditions opératoires permettant la cycloaddition quantitative du bromure de diméthylpropargylammonium
- Tester les propriétés antibactériennes des copolyesters préparés.

Dans le but de faciliter l'extraction de l'antibactérien après usage, nous envisagerons la préparation d'un hydrogel antibactérien. En effet, les gels possèdent divers avantages : ils sont solides, insolubles et gonflent en présence d'un liquide augmentant ainsi la surface de contact.

1. Objectifs

Récemment au laboratoire, la poly(γ -azoture- ϵ -caprolactone) (poly(γ N₃ ϵ CL)) a été mise en réaction avec du poly(oxyde d'éthylène) (PEO) porteur d'une fonction alcyne à chaque bout de chaîne entraînant la formation d'un gel pouvant gonfler à la fois en milieu aqueux et organique (Figure 1.2).

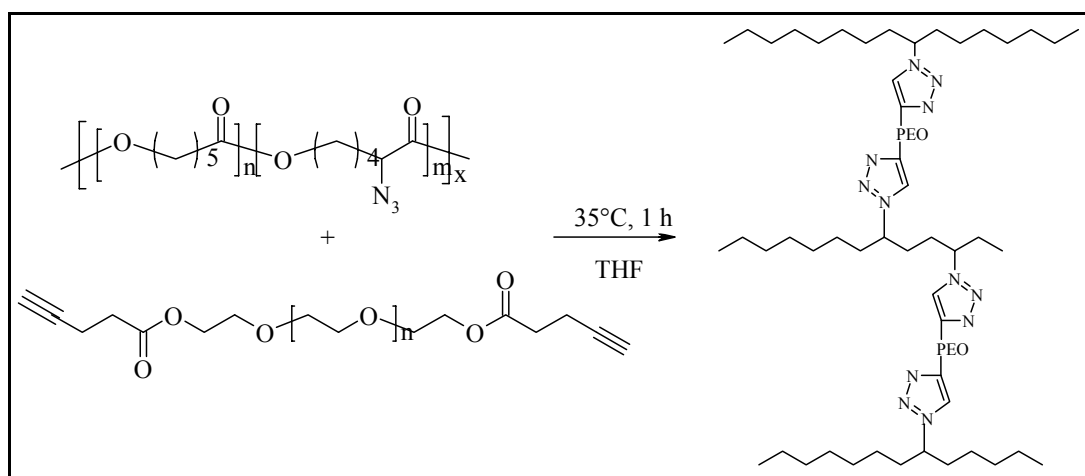


Figure 1.2: Synthèse d'un gel PCL-PEO.

La stratégie développée peut être appliquée à la conception d'un hydrogel antibactérien. Ainsi, la poly(α N₃ ϵ CL) sera mise en réaction avec un défaut (50 mol%) de bromure de diméthyl-octylpropargylammonium afin d'introduire la composante antibactérienne par « Click Chemistry ». Le système sera ensuite réticulé par réaction des fonctions azoture résiduelles du copolyester avec un PEO porteur d'une fonction alcyne à chaque bout de chaîne.

Pour cette partie du mémoire, les objectifs seront:

- Synthétiser un PEO porteur d'une fonction alcyne à chaque bout de chaîne.
- Préparer le gel PCL-PEO
- Etudier l'influence de la fraction molaire en α N₃ ϵ CL sur les caractéristiques du gel.
- Préparer un gel antibactérien.
- Tester l'activité antibactérienne de ce gel.

2. Introduction

2.1 Polymères biodégradables et biocompatibles

Un polymère est qualifié comme étant biodégradable lorsqu'il assure des performances équivalentes à celles des plastiques conventionnels durant son utilisation. De plus, il doit après utilisation, se dégrader en composés de faible masse moléculaire sous l'action de stimuli biologiques (bactéries, enzymes, champignons, ...) et/ou physico-chimiques (lumière, chaleur, oxygène, eau, ...). Les produits finaux de dégradation doivent être le CO₂, le méthane, l'eau ou des composés assimilables par la biomasse. Les résidus de dégradation doivent être non toxiques et non persistants. La vitesse de dégradation de ce type de polymère doit être comparable à celle des matériaux dégradables naturels tel que le papier. Parmi les polymères répondant à ces différents critères, les polyesters aliphatiques sont déjà utilisés dans de nombreuses applications et produits à l'échelle industrielle. Parmi ceux-ci, la poly(ϵ -caprolactone) (PCL), le poly(lactide) (PLA) et le poly(glycolide) (PGA) sont les plus couramment utilisés (Tableau 2.1). La structure moléculaire de ces polymères influence la vitesse de dégradation. Ainsi, le PGA se dégrade à l'échelle de la semaine, alors que la PCL se dégrade nettement plus lentement (échelle de l'année) et le PLA se dégrade à une vitesse intermédiaire (échelle du mois) ⁽⁴⁾.

2. Introduction

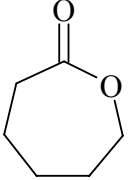
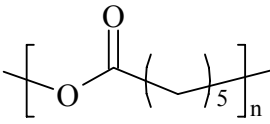
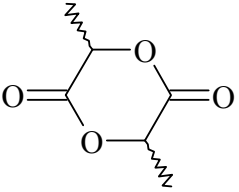
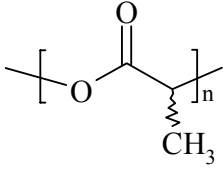
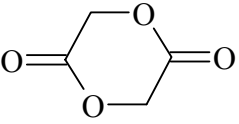
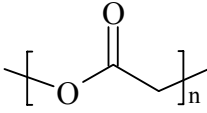
Nom du polyester	Abréviatio n	Monomère	Structure du polymère
Poly(ϵ -caprolactone)	PCL		
Poly(lactide)	PLA		
Poly(glycolide)	PGA		

Tableau 2.1: Structure des polyesters aliphatiques les plus couramment utilisés.

Les polyesters aliphatiques sont également biocompatibles, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'assurer leur fonction dans une application spécifique, avec une réponse de l'hôte appropriée. La conjugaison de ces deux propriétés notables permet l'utilisation de ces polymères comme biomatériaux dans des applications biomédicales.

2.1.1 Propriétés de la poly(ϵ -caprolactone)

La PCL est un polyester semi-cristallin qui est caractérisé par une température de transition vitreuse (T_g) de -60°C et par une température de fusion (T_m) d'environ 60°C . La PCL possède également la propriété remarquable d'être miscible à de nombreux polymères (PVC, ABS,...) ce qui en fait un excellent agent de dispersion de charge. Ce polyester est produit à l'échelle industrielle sous le nom de Tone[®] par Union Carbide et de Capa[®] par Solvay⁽⁷⁾. La dégradation de la PCL a lieu par hydrolyse des fonctions ester, ce qui conduit à la formation de chaînes de masse moléculaire plus faible qui peuvent être, entre autre, incorporées dans un cycle biologique.

2.2. Méthodes de préparation des polyesters aliphatiques

Les polyesters aliphatiques peuvent être préparés selon deux voies, soit par un processus de polymérisation par étape, la polycondensation, soit par polyaddition, la polymérisation par ouverture de cycle (Ring Opening Polymerization = ROP).

2.2.1. La polycondensation ⁽⁵⁾

Ce procédé fut la première voie de synthèse des polyesters aliphatiques. Cette méthode se base sur la réaction entre un diacide et un diol, ou sur la polycondensation d'un hydroxyacide (Figure 2.1).

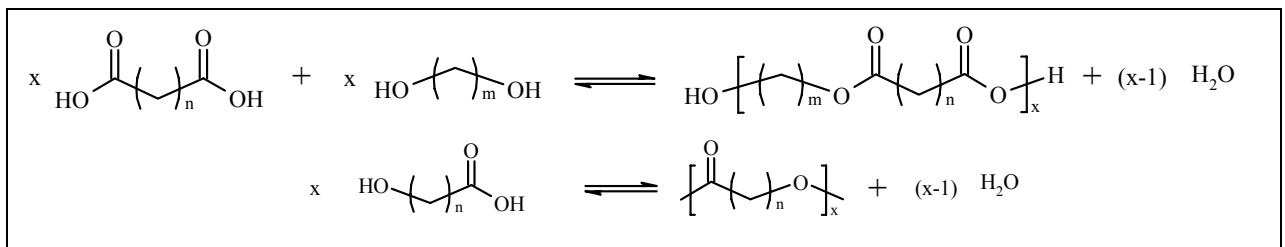


Figure 2.1 : Schéma général de synthèse d'un polyester par polycondensation.

Toutefois, ce processus de polymérisation présente de nombreux désavantages. En effet, une réaction de condensation est limitée à un équilibre, ce qui nécessite l'élimination de l'eau du milieu réactionnel au fur et à mesure de sa formation afin d'obtenir des taux de conversion élevés. De plus, la polycondensation se déroule à haute température afin d'augmenter la flexibilité des chaînes et sur des temps de réaction relativement longs. Ces deux conditions sont propices à des réactions secondaires de transestérification. De plus, un rapport stoechiométrique rigoureux entre les réactifs s'avère indispensable pour acquérir des degrés de polymérisation acceptables.

2. Introduction

2.2.2 La polymérisation par ouverture de cycle

La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) des lactones est un procédé bien établi pour la synthèse de polyesters aliphatiques de masse moléculaire élevée et prédictible et un indice de polymolécularité peu élevé. De plus, cette polymérisation a lieu dans des conditions relativement douces et avec des temps de réaction courts ^{(6) et (7)}.

De nombreux amorceurs anioniques, cationiques et coordinatifs sont décrits dans la littérature scientifique ^{(8) et (9)}. Toutefois, les amorceurs ioniques sont très réactifs et sont donc susceptibles de provoquer des réactions de transestérification intra- et intermoléculaires ⁽⁷⁾

Les réactions de transestérification intramoléculaires (Figure 2.2) se traduisent par la formation d'oligomères cycliques, ce qui induit une diminution de la masse moléculaire moyenne en nombre (M_n) du polyester ⁽¹⁰⁾.

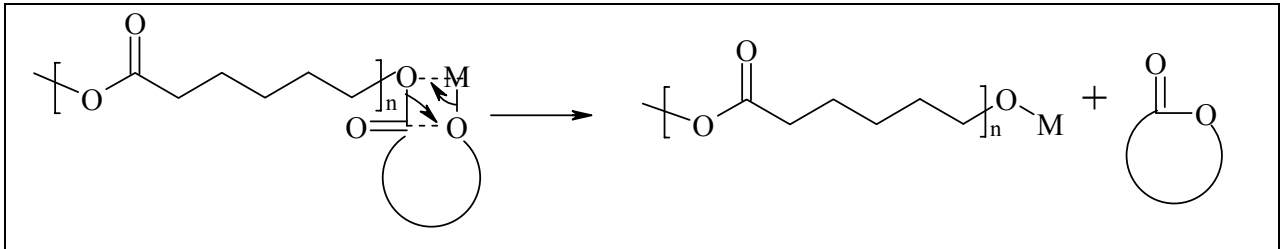


Figure 2.2 : Réaction de transestérification intramoléculaire.

Lors des réactions de transestérification intermoléculaires (Figure 2.3), la longueur des chaînes n'est plus contrôlable puisque la rupture intermoléculaire des deux chaînes est aléatoire. Ce phénomène se traduit par un élargissement de la distribution des masses moléculaires. L'indice de polymolécularité tend alors vers 2.

2. Introduction

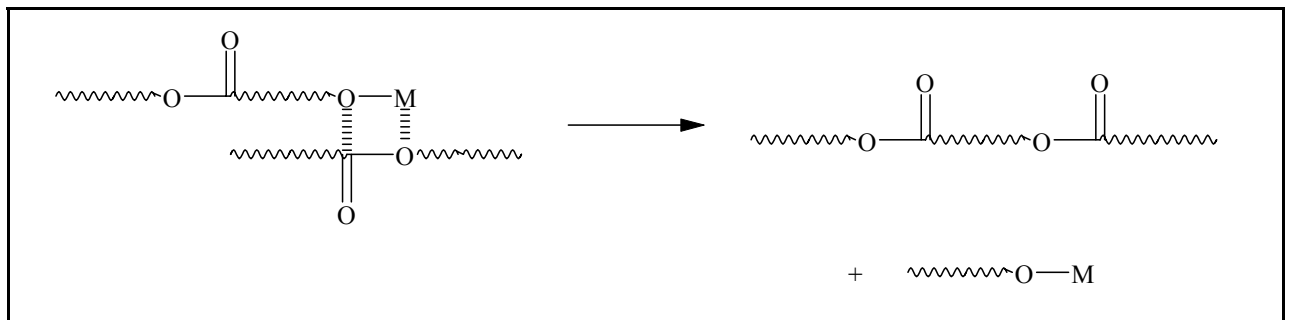


Figure 2.3 : Réaction de transestérification intermoléculaire.

Afin de supprimer, ou du moins réduire au maximum ces réactions secondaires, l'utilisation de nucléophiles beaucoup moins réactionnels est préconisée⁽¹¹⁾. Ce type de procédé permet donc de défavoriser cinétiquement les réactions de terminaison irréversibles et de transfert octroyant ainsi à la ROP un caractère « quasi-vivant ».

Le concept de polymérisation « vivante » fut introduit par Swarc⁽¹²⁾ comme étant une polymérisation ne faisant intervenir que les étapes d'amorçage et de propagation. La polymérisation se déroule donc sans réaction de terminaison, ni de transfert irréversible. Cependant, cette définition est très limitative et ne s'applique qu'à un nombre très limité de polymérisation. Ainsi, une polymérisation « vivante » doit répondre à un certain nombre de critères :

- Les chaînes en croissance doivent rester actives après consommation totale du monomère. La polymérisation doit reprendre de manière quantitative lors de l'ajout d'une nouvelle quantité de monomère, et donc se traduire par un nouvel accroissement de la masse moléculaire.

- Le degré de polymérisation moyen en nombre (\overline{DP}_n) est prédéterminé par le rapport molaire $[\text{monomère}]_0/[\text{amorceur}]_0$ selon la formule 2.1:

$$\overline{DP}_n = \frac{[\text{Monomère}]_0}{[\text{Amorceur}]_0} \times \% \text{ conversion}$$

Formule 2.1

2. Introduction

· La concentration en espèce active doit rester constante tout au long de la polymérisation, une fois l'étape d'amorçage achevée. La consommation du monomère évolue linéairement au cours du temps selon une équation cinétique d'ordre 1 (Formule 2.2):

$$\ln \left(\frac{[\text{Monomère}]_0}{[\text{Monomère}]} \right) = kt$$

Formule 2.2

Toutefois, signalons que lorsqu'une polymérisation remplit toutes ces exigences, l'ensemble des paramètres moléculaires n'est pas forcément contrôlé. En effet, si l'amorçage est lent par rapport à la propagation, on constate un élargissement de la distribution des masses moléculaires. Il existe ainsi, dans la littérature de nombreux exemples de polymérisation « vivante » ayant un indice de polymolécularité tendant vers $1+1/DP$ fourni par la loi de Poisson.

L'utilisation d'alcoolates moins réactifs et donc plus sélectifs permet d'améliorer le contrôle des paramètres moléculaires de la polymérisation par ouverture de cycle des lactones. Différentes espèces organométalliques à base d'un métal de transition possédant des orbitales d d'énergie favorable sont capables d'amorcer la ROP de l' ϵ -caprolactone⁽¹¹⁾. Ces alcoolates de métaux de transition agissent selon un mécanisme en deux étapes de « coordination-insertion » (Figure 2.4). Lors de la première étape, l'alcoolate métallique (ROM) se coordine au groupement carbonyle du monomère. La deuxième étape consiste en le clivage de la liaison C_{acyle}-O endocyclique avec insertion simultanée de la lactone au niveau de la liaison métal-oxygène. La polymérisation est achevée par l'hydrolyse acide de la liaison métal-oxygène menant à la formation d'une fonction hydroxyle sur le bout de chaîne ω . La seconde extrémité de la chaîne (α) est déterminée par le groupement OR provenant de l'amorceur.

2. Introduction

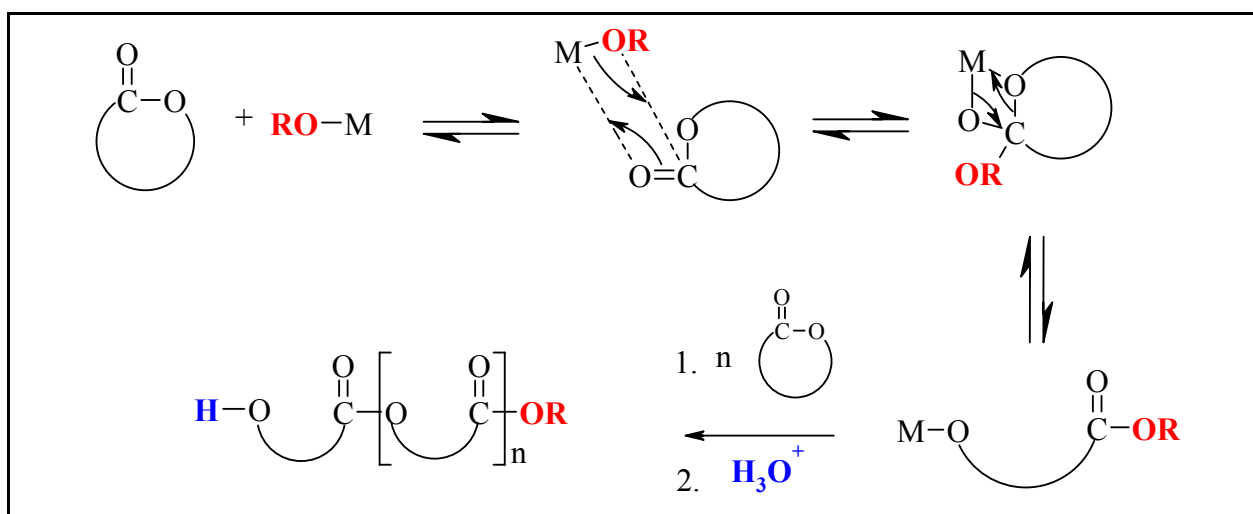


Figure 2.4 : Schéma réactionnel de la ROP de l' ϵ -caprolactone amorcé par un alcoolate organométallique.

Parmi les espèces organométalliques les plus utilisées, on retrouve les alcoolates d'aluminium et d'étain.

Les alcoolates d'aluminium⁽¹³⁾, et plus particulièrement le triisopropylate d'aluminium ($\text{Al}(\text{OiPr})_3$), permettent de minimiser les réactions de transestérification et donc de contrôler les paramètres macromoléculaires tels que la masse moléculaire et la distribution moléculaire. Ces alcoolates d'aluminium sont généralement préparés par réaction du triéthylaluminium avec un alcool. Ainsi, un large choix de structures de bout de chaîne peut être envisagé par simple modification de la structure de l'alcool⁽¹⁴⁾ et⁽¹⁵⁾. Parmi tous les amorceurs à base d'Al, le triisopropylate d'aluminium ($\text{Al}(\text{OiPr})_3$) est particulièrement usité.

Dans le toluène et dans le benzène, cet amorceur existe sous la forme d'un mélange d'espèces tétramériques (A_4) et d'espèces trimériques (A_3) en équilibre⁽¹⁶⁾ et⁽¹⁷⁾. La polymérisation de l' ϵ -caprolactone amorcée par $\text{Al}(\text{OiPr})_3$ s'opère dans le toluène à 0°C , dans ce cas, seulement les trimères sont actifs⁽¹⁸⁾. Le nombre moyen d'alcoolates actifs par aluminium est alors de 1 et non de 3⁽¹⁷⁾. Ce nombre moyen dépend de la position de l'équilibre $\text{A}_4 \rightleftharpoons \text{A}_3$ en relation avec les conditions expérimentales (solvant, température et monomère).

L'octanoate d'étain ($\text{Sn}(\text{O}(\text{O})\text{CCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}_4\text{H}_9)_2$ ou $\text{Sn}(\text{Oct})_2$), est admis par la US Food and Drug Agency (FDA) contrairement à ses homologues à base d'aluminium⁽⁷⁾. Cet amorceur

2. Introduction

ne contient pas de fonctions alcoolate, toutefois, Penczek ⁽¹⁹⁾ et ⁽²⁰⁾ a montré que l'alcoolate d'étain était généré « in situ » lorsque la polymérisation de l' ϵ -caprolactone est catalysée par $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ dans le THF à 80°C. Cette espèce active est formée par la réaction de l'octanoate d'étain avec des traces de substances protiques tels que l'eau et les alcools (Figure 2.5).

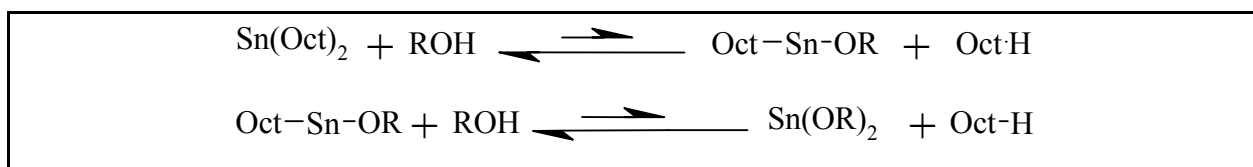


Figure 2.5 : Réaction de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ avec une substance protique.

Un inconvénient des alcoolates d'étain (II) est qu'ils produisent des polyesters avec des indices de polymolécularité généralement plus élevés (1,5). Plusieurs phénomènes contribuent à cet effet, dépendant de la structure de l'alcoolate, du monomère et des conditions expérimentales : (i) l'amorçage lent, (ii) l'équilibre lent entre les différentes espèces agrégées et (iii) les réactions de transestérification. Cependant, la masse moléculaire est encore prédéterminée par le rapport molaire monomère/amorceur ⁽²¹⁾ et ⁽²²⁾.

Parmi les nombreux amorceurs à base d'étain, le 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane (DSDOP) est un amorceur cyclique qui permet la synthèse, dans des conditions de polymérisation contrôlée, de copolymères statistiques et triséquencés (B-A-B) α,ω téléchéliques ⁽²³⁾. Cet alcoolate d'étain (IV) est préparé par réaction du diméthylate de dibutylétain avec le 1,4-butanediol (Figure 2.6).

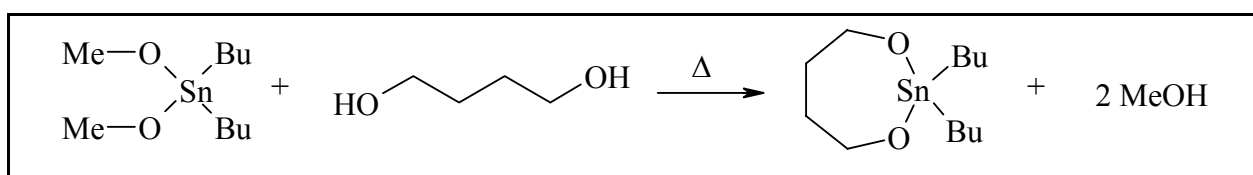


Figure 2.6 : Synthèse du DSDOP.

2.3. Synthèse de polyesters aliphatiques substitués par des groupements fonctionnels

La synthèse des polyesters porteurs de groupes fonctionnels est doublement intéressante. En effet, la présence de groupes fonctionnels le long de la chaîne permet de moduler les propriétés macroscopiques du polyester aliphatique, telles que la cristallinité, l'hydrophobicité, la vitesse de dégradation, la bioadhésion ou encore les propriétés mécaniques. De plus, les groupes fonctionnels permettent d'attacher de manière covalente des molécules actives à intérêt biomédical.

Durant ces dernières années, deux stratégies majeures ont été proposées pour la synthèse de polyesters aliphatiques substitués (Figure 2.7).

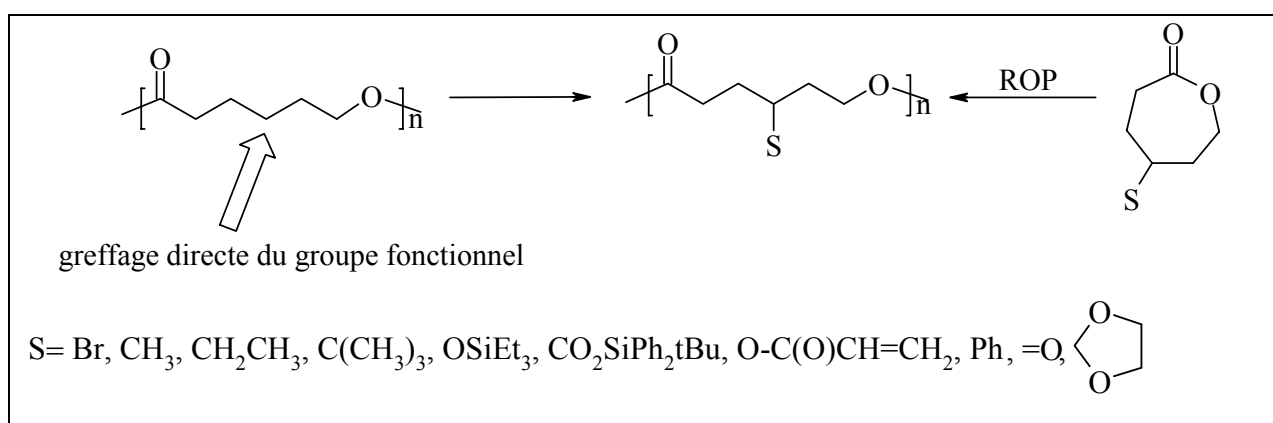


Figure 2.7: Schéma général de la synthèse de polyesters aliphatiques substitués.

La fonctionnalisation anionique est une des premières stratégies développées pour la fonctionnalisation de la PCL. Elle consiste au greffage du groupe fonctionnel par voie anionique. Ainsi, la PCL est mise en réaction avec le diisopropylamide de lithium (LDA) afin de former le poly(énolate) correspondant. Ces fonctions énolate sont réactives vis-à-vis d'électrophiles, tel que le dioxyde de carbone, qui permet d'introduire un groupement carboxyle⁽²⁴⁾ et⁽²⁵⁾. Cette approche est très séduisante puisqu'elle permet d'attacher une large variété de groupes fonctionnels à partir d'un même précurseur. Néanmoins, cette méthode présente l'inconvénient majeur de générer des réactions de transestérification intra- et intermoléculaires

2. Introduction

engendrant une diminution de la masse moléculaire et une augmentation de l'indice de polymolécularité.

La seconde stratégie est basée sur la synthèse et la (co)polymérisation de lactones substituées en position α ou γ ⁽²⁶⁾. Différentes fonctions peuvent ainsi être introduites tels qu'un atome de brome⁽²⁷⁾, des groupes alkyle⁽²⁸⁾, un alcool protégé⁽²⁹⁾, un acide protégé⁽³⁰⁾, une oléfine⁽³¹⁾, un cycle aromatique⁽²⁸⁾, une cétone⁽³²⁾ et un acétal cyclique⁽³³⁾. Cependant, cette voie de synthèse présente certaines limitations. Lorsque le groupe fonctionnel est capable d'interagir avec l'alcoolate métallique, ce qui est le cas pour les fonctions hydroxyle et acide carboxylique. Ainsi, des étapes de protection et de déprotection avant et après polymérisation sont nécessaires⁽³⁴⁾ et⁽³⁵⁾. Le choix du groupe protecteur est assez délicat puisqu'il faut éviter que la déprotection de celui-ci ne nécessite des conditions trop dures susceptibles de provoquer la dégradation de la chaîne polyester. Réciproquement, un groupe protecteur trop labile peut être déprotégé durant la synthèse ou la purification du monomère. De plus, chaque fonction introduite nécessite la synthèse multi-étape de l' ϵ CL correspondante. Ces synthèses sont généralement longues et caractérisées par un rendement faible.

Plus récemment, l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL) a été préparée en une seule étape par oxydation de Baeyer-Villiger de la 2-chlorocyclohexanone disponible commercialement. Le polyester fonctionnel correspondant, la poly(α -chloro- ϵ -caprolactone) (poly(α Cl ϵ CL)), a également été préparée par polymérisation par ouverture de cycle de l' α Cl ϵ CL⁽³⁶⁾ (Figure 2.8).

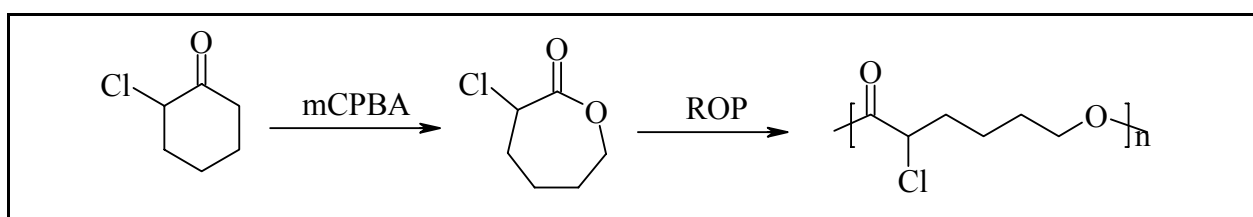


Figure 2.8: Synthèse et polymérisation par ROP de l' α Cl ϵ CL.

La poly(α Cl ϵ CL) possède un atome de chlore en position α du groupement carbonyle. Cette position lui confère la possibilité de participer à une réaction d'addition radicalaire par transfert d'atome (Atom Transfert Radical Addition ou ATRA) en présence d'un complexe de métal de transition approprié (CuBr/Me₆-Tren) dans le DMF (Figure 2.9)⁽³⁷⁾. Cette réaction permet de préparer des polyesters porteurs de fonctions ester, acide carboxylique, hydroxyle et

2. Introduction

époxyde par réaction de la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) avec une oléfine portant le groupement désiré. De plus, ce procédé ne requiert pas d'étape de protection/déprotection dans le cas des fonctions hydroxyle et acide carboxylique puisque la fonctionnalisation a lieu après polymérisation. Cependant, l'ATRA nécessite une quantité non négligeable de catalyseur (CuBr), qui contamine le produit final, ce qui est nuisible pour toutes applications biomédicales⁽³⁸⁾.

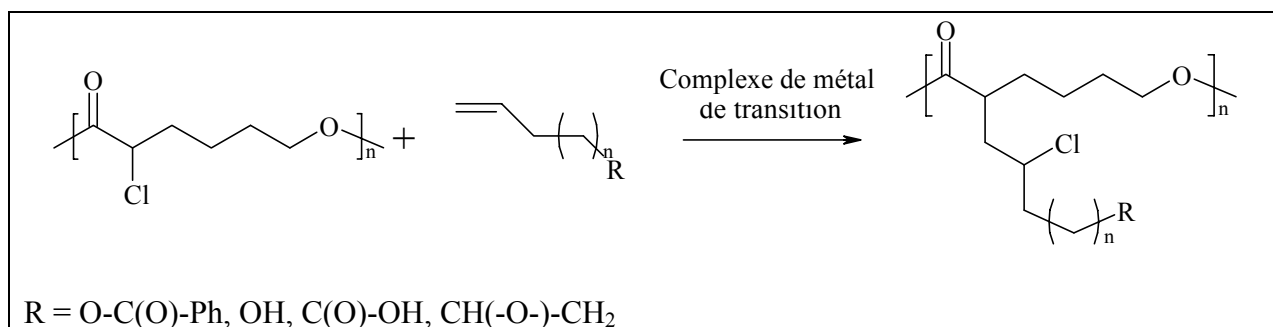


Figure 2.9 : Schéma général de la réaction d'ATRA sur la poly(α Cl ϵ CL).

Récemment, une stratégie basée sur l'addition de Michaël d'un thiol sur une PCL porteuse de groupements acrylate a été envisagée. Cette voie de synthèse ne nécessite pas d'étape de protection/déprotection et aucune dégradation significative n'est observée. Toutefois, cette addition de Michaël étant non quantitative, les fonctions acrylate résiduelles peuvent réagir entre-elles conduisant à la réticulation du polymère⁽³⁸⁾.

2.4. « Click Chemistry »

Dernièrement, une famille de réaction, reprise sous le label « Click Chemistry », a montré un immense potentiel en synthèse organique. Une réaction de « Click Chemistry » est fondée sur un ensemble de critères rigoureux⁽³⁹⁾ qui sont :

- Rendement de réaction élevé.
- Produits secondaires de réaction inexistantes ou facilement éliminables (ne nécessitant pas de séparation par chromatographie).
- Stéréospécificité.
- Conditions de réaction simples à mettre en oeuvre.

2. Introduction

- Disponibilité des réactifs de départ.
- Grande tolérance vis-à-vis de nombreux solvants et de nombreuses fonctions chimiques.
- Tolérance vis-à-vis de l'oxygène et/ou de l'eau.

Les réactions de « Click Chemistry » sont caractérisées par une force motrice thermodynamique, habituellement plus grande que 20 kcal/mol. De telles réactions tendent à être très sélectives et quantitatives.

De nombreuses réactions de type « Click » sont décrites dans la littérature ⁽³⁹⁾. Parmi celles-ci, la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen est probablement la plus populaire ⁽⁴⁰⁾. Elle consiste à la réaction d'un alcyne avec un azoture conduisant au cycle triazole correspondant (Figure 2.10). Ce cycle est très rigide et ne peut être ni clivé hydrolytiquement, ni subir de réaction d'oxydoréduction. De plus, les alcynes et les azotures sont des espèces relativement peu réactionnelles vis-à-vis l'une de l'autre mais également de la plupart des fonctions organiques. Cette stabilité se traduit par une cinétique lente de cycloaddition. Une augmentation de la température permet néanmoins d'augmenter la vitesse de réaction et conduit à un mélange de régiostéréoisomères 1,4 et 1,5.

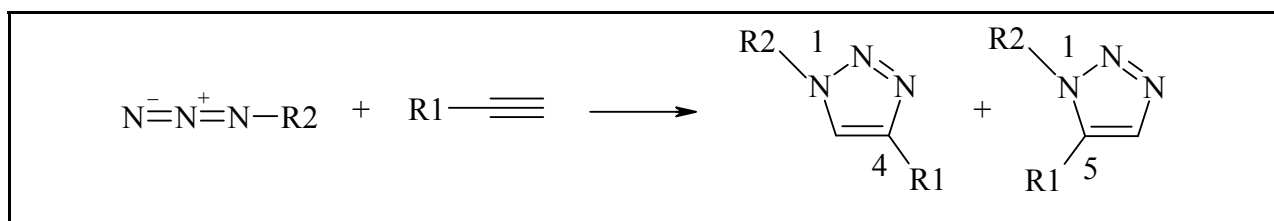


Figure 2.10 : Schéma général de la formation d'un triazole par réaction de DA.

Récemment, Sharpless et al. ont montré que la cinétique de la cycloaddition était accrue par ajout d'une quantité catalytique de sel de Cu(I). De plus, une sélectivité élevée pour le triazole 1,4-disubstitué est également observée ⁽⁴¹⁾. Un mécanisme a dès lors été proposé (Figure 2.11) ⁽⁴²⁾. Ce mécanisme décrit que le sulfate de cuivre est mis en présence d'un agent réducteur, l'ascorbate de sodium, pour générer 'in situ' le Cu(I). Ce dernier réagit avec l'alcyne pour former un complexe qui après déprotonation basique devient un acétylénure de cuivre. La cycloaddition concertée de cet acétylénure de Cu et de l'azoture conduit à un cycle triazole

2. Introduction

substitué par le Cu. Finalement, le catalyseur est régénéré suite au transfert du proton, arraché par la base lors de la première étape, au cycle triazole.

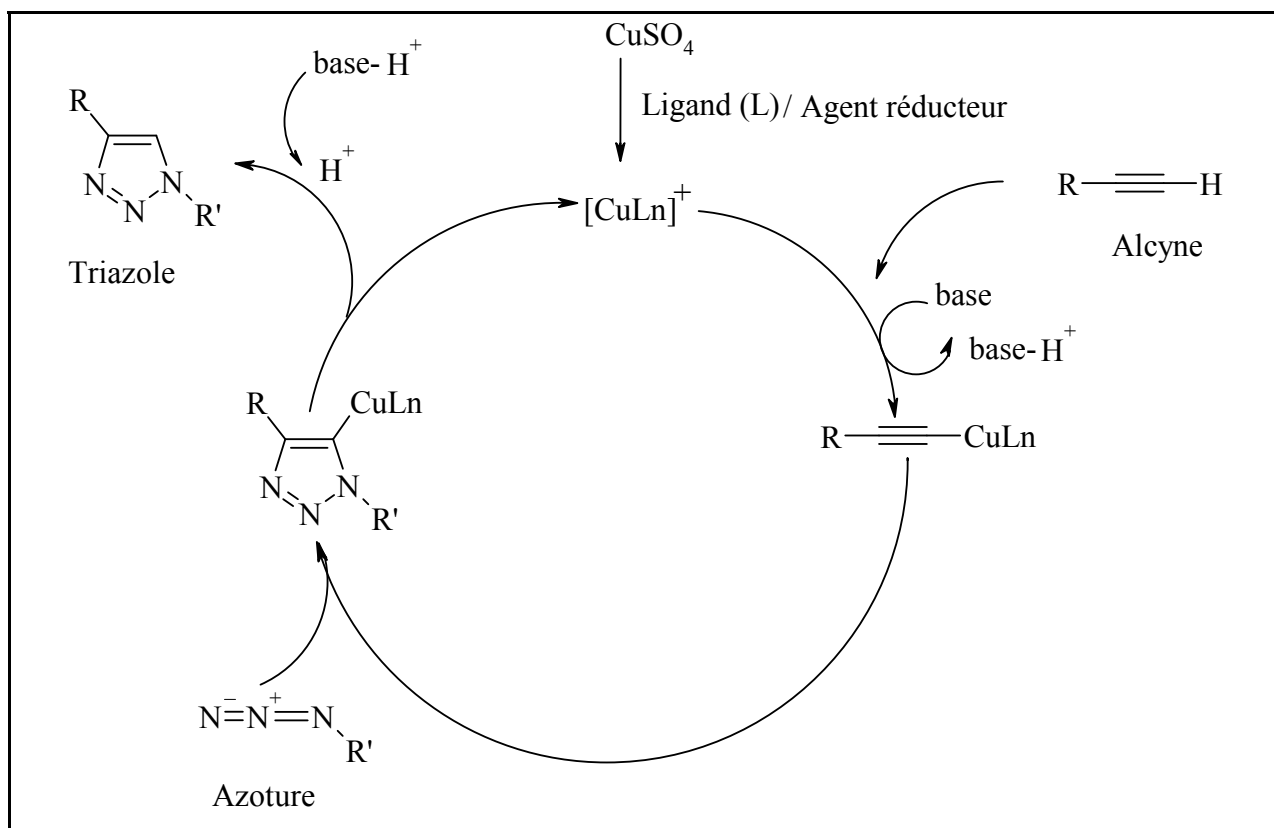


Figure 2.11 : Schéma général du cycle catalytique proposé par la synthèse du triazole catalysé par le Cu.

L'ajout du catalyseur accélère d'un facteur 10^6 la vitesse de la cycloaddition. Ce procédé conduit à un rendement quasi quantitatif en des temps de réaction relativement courts. Il apparaît donc que la « Click Chemistry » est un outil puissant utilisé, entre autre, pour l'élaboration de molécules actives dans le domaine biomédical.

Récemment, la « Click Chemistry » a été appliquée à l'ingénierie macromoléculaire pour l'élaboration de copolymères séquencés, greffés ou fonctionnels ⁽⁴¹⁾ et ⁽⁴³⁾. Plus précisément, différents copolymères séquencés ont été préparés par couplage de chaînes fonctionnalisées en bout de chaîne par, respectivement, un groupement azoture et par un alcyne. Par cette technique, des PMMA-b-PEO (PMMA = poly(méthacrylate de méthyle)) (Figure 2.12), PS-b-PEO (PS = polystyrène), et des PEO-b-PS-b-PEO ont été préparés ⁽⁴³⁾. Cette voie permet d'éviter les réactions secondaires et la perte de fonctionnalité le long des chaînes polymères.

2. Introduction

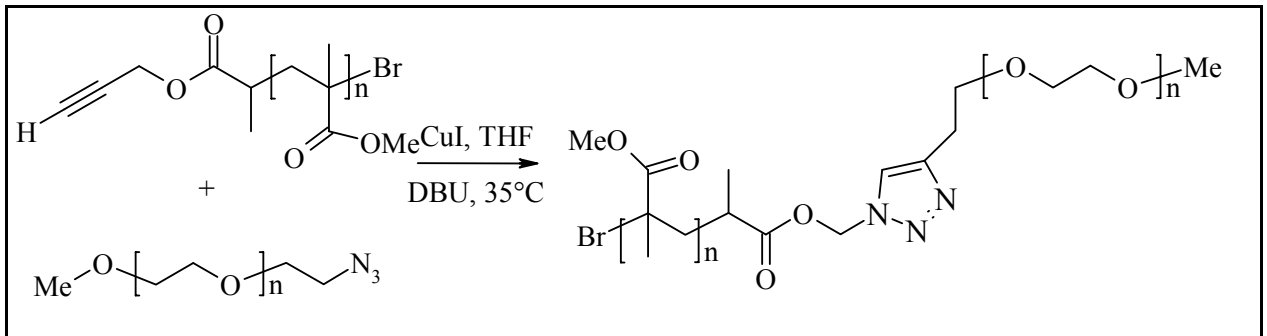


Figure 2.12 : Synthèse du PMMA-b-PEO par réaction de « Click Chemistry ».

La cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen catalysée par le cuivre a également été employée en ingénierie macromoléculaire des polyesters aliphatiques. Ainsi, Emrick et al. ont greffé un PEO porteur d'un azoture en bout de chaîne sur une PCL porteuse de fonctions alcyne pendantes⁽⁴⁴⁾. Cette cycloaddition a lieu en milieu aqueux en présence de CuSO₄ et d'ascorbate de sodium comme catalyseur (Figure 2.13). Cependant, ces conditions de réactions ne peuvent pas être appliquées aux polyesters plus sensibles à la dégradation tel que le PLA.

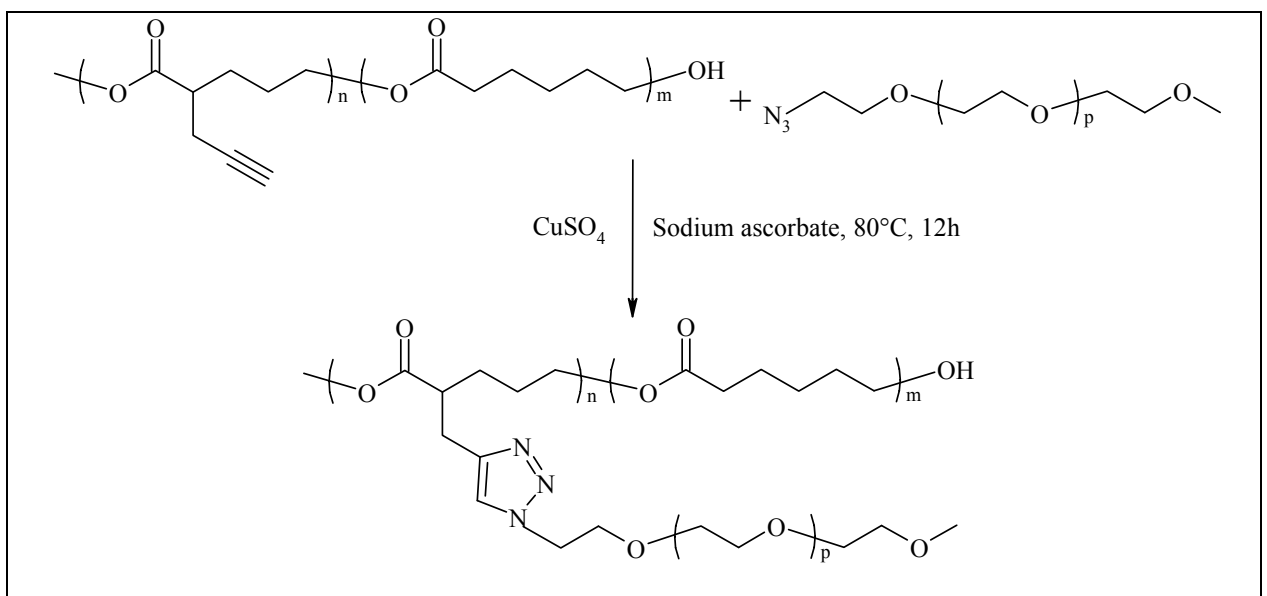


Figure 2.13 : Synthèse d'une PCL-g-PEO par « Click Chemistry ».

Au laboratoire, une stratégie similaire a été développée. Celle-ci repose sur la substitution des atomes de chlore de la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) par l'azoture de sodium. La

2. Introduction

réaction de « click » a lieu à plus faible température (35°C) et dans un solvant organique (THF). Ainsi, le benzoate de propargyle a été greffé en présence de CuI et de triéthylamine (NEt₃) de manière quantitative après une nuit de réaction à 35°C dans le THF sans aucune dégradation (Figure 2.14) ⁽³⁾. Cette stratégie a également été couronnée de succès pour le greffage du diméthylaminopropyne et du bromure de triéthylpropargylammonium.

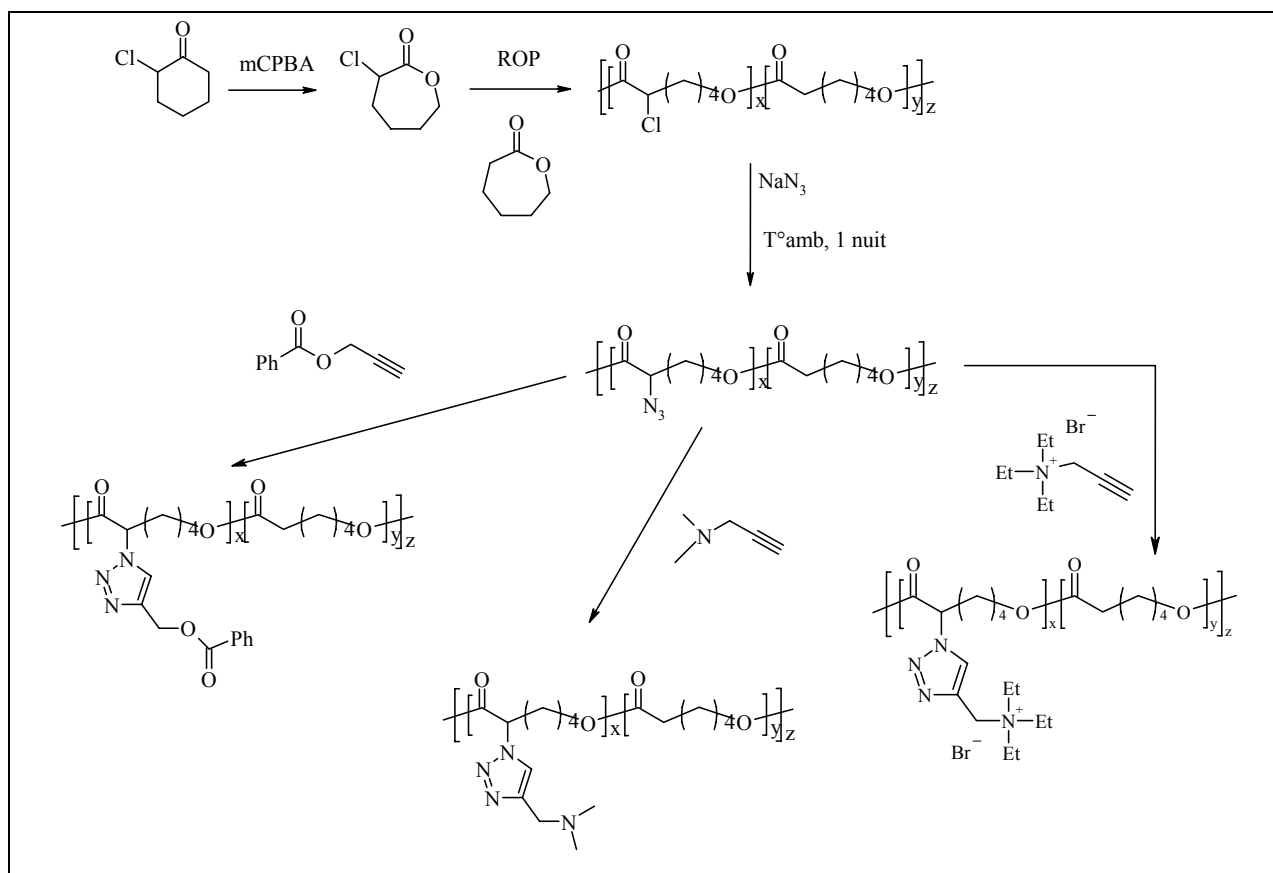


Figure 2.14 : Réactions de « click » sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL).

Il est important de souligner que la quantité de CuI utilisée est beaucoup plus faible comparée à l'ATRA qui requiert une quantité stoechiométrique de catalyseur ⁽³⁾.

En conclusion, la « Click Chemistry » est un outil puissant pour la synthèse de polyesters aliphatiques substitués par des groupements fonctionnels. De plus, la présence de molécules chargées n'interfère pas avec le mécanisme de la click. Les conditions particulièrement douces sont bien adaptées à la modification chimique de la PCL. Néanmoins, le produit final reste légèrement contaminé par des résidus de catalyseur.

2.5. Les antibactériens

Les bactéries sont des organismes vivants unicellulaires possédant une structure cellulaire particulière. La structure des procaryotes est caractérisée par l'absence de noyau et d'organites intracellulaires. Elles sont présentes dans le sol, dans l'eau, dans l'air ou comme parasites des autres organismes vivants. Ces procaryotes sont à la fois dangereux et utiles pour l'environnement, les humains ou les animaux. L'invasion de notre environnement par les bactéries, et particulièrement dans les hôpitaux, devient un problème majeur ⁽⁴⁵⁾. En effet, certaines bactéries ont une action pathogène et sont à l'origine de maladies non héréditaires. De plus, ce problème est grandissant dans la vie quotidienne puisque chaque surface est un réservoir potentiel et/ou un transporteur de bactéries. Pour ces raisons, de nombreuses recherches sont orientées dans le développement de matériaux aux propriétés antibactériennes. Les antibactériens se répartissent en deux catégories, les bactéricides qui tuent les bactéries et les bactériostatiques qui entravent leur croissance.

2.5.1. Les molécules bactéricides

De nombreuses molécules sont utilisées comme bactéricides ⁽⁴⁶⁾ :

- *Les alcools* : certains alcools montrent une activité antibactérienne efficace (éthanol, isopropanol, n-propanol) ⁽⁴⁷⁾. Leur efficacité étant augmentée en présence d'eau, ils causent des dommages à la membrane et une dénaturation rapide des protéines, créant des interférences avec le métabolisme ce qui entraîne la lyse de la cellule. Les alcools sont largement utilisés comme désinfectant de surfaces ou comme antiseptique pour la peau.

- *Les agents libérant des halogènes* : les composés à base de chlorure et d'iodure sont les halogénures bactéricides les plus utilisés dans les milieux médicaux. Les agents libérant des chlorures (Chlorine-Releasing Agents = CRAs), comme l'hypochlorite de sodium, sont des agents hautement oxydants et ainsi ils détruisent l'activité cellulaire des protéines ⁽⁴⁸⁾. L'oxydation peut avoir lieu à pH faible, où l'activité du CRAs est la plus importante. Bien que

2. Introduction

moins réactifs que les chlorures, les iodures sont aussi bactéricides puisque en solution aqueuse, il existe un équilibre complexe entre les espèces iodure et l'iode moléculaire (I_2), lequel est responsable de l'activité antibactérienne. L'action antibactérienne de l'iodure est rapide, même à basse température, mais le mode exact d'action est encore inconnu ⁽⁴⁹⁾.

· *Les ammoniums quaternaires* : parmi les agents cationiques, les composés à base d'ammonium quaternaire ($N^+R_4X^-$, R = chaîne alkyle et X = atome d'halogène), sont les plus utilisés comme désinfectants et antiseptiques, par exemple, dans les savons ⁽⁵⁰⁾. Ces composés amphiphiles ont un mode d'action en plusieurs étapes. Premièrement, la charge positive de l'ammonium vient s'adsorber sur la membrane, chargée négativement, de la bactérie. L'antibactérien traverse ensuite la paroi externe et entre dans la cellule. Le caractère amphiphile de l'ammonium entraîne la déstructuration de la membrane cytoplasmique, des organites cellulaires et du matériel génétique de la bactérie entraînant sa mort.

2.5.2. Les matériaux polymères antibactériens

Il existe deux catégories de polymères bactéricides, et leur classement dépend du mode d'action de l'agent antibactérien attaché au polymère. Soit le fragment actif porté par la macromolécule est détachable et peut être absorbé par la cellule, soit la fraction active est immobilisée sur le polymère et manifeste une interaction statique avec la membrane cellulaire. Dans la première famille, l'activité bactéricide dépend du relargage de l'antibactérien dans l'environnement, avec deux conséquences : une perte progressive de l'activité au cours du temps et un risque pour l'environnement (grande toxicité de l'agent actif). Dans la seconde famille, la fraction active est liée au polymère via une liaison covalente stable. Si le groupement chimique à la surface du polymère est actif vis-à-vis de la membrane cellulaire du micro-organisme et s'il n'est pas modifié durant le procédé, une activité permanente peut être atteinte sans libération de produits toxiques ⁽⁵¹⁾.

· « *Fragment actif détachable* »

Baudrion et al. ⁽⁵²⁾ ont synthétisé en deux étapes des macromolécules contenant des groupements ester hydrolysables et des sels d'ammonium quaternaires (QAS) antibactérien. La

2. Introduction

première étape est l'acétylation par l'anhydride chloroacétique du groupe hydroxyle de l'alcool polyvinylique. La seconde étape consiste à la quaternisation d'une amine tertiaire aromatique par les atomes de chlore pendant.

·« *Fragment actif immobilisé* »

Parmi les différents exemples de polymères bactéricides de contacts illustrés dans la littérature ⁽²⁾, nous retrouvons les polymères contenant : des sels de phosphonium quaternaires, des sels d'ammonium quaternaires mais aussi des polymères combinant ces deux sels.

Plus particulièrement, au laboratoire, des surfactants cationiques antimicrobiens ont été préparés par quaternisation de groupements aminés de copolymères biséquencés de PEB-b-PDMAEMA par le bromooctane ⁽⁵³⁾. Ces copolymères biséquencés ont été synthétisés par ATRP en présence de CuCl/HMTETA et 10 mol% de CuCl₂. L'activité antimicrobienne du PEB-b-PDMAEMA quaternisé est comparable à l'activité des désinfectants communément employés, tel que, par exemple, le chlorure de benzalkonium.

Dans le cas de macromolécules à activité antibactérienne, le mécanisme est légèrement différent de celui des ammoniums libres. En effet, le mode d'action repose sur un mécanisme d'adsorption et de désorganisation de la structure membranaire de la bactérie (Figure 2.15). Tout d'abord, l'ammonium quaternaire est adsorbé sur la bicouche lipidique, membrane externe de la bactérie, par interaction électrostatique puisque la surface cellulaire du micro-organisme est chargée négativement au pH physiologique. Après adsorption de l'ammonium sur la membrane cellulaire, les chaînes alkyle vont diffuser au travers la membrane externe et désorganiser la structure de celle-ci vu la flexibilité et la mobilité de ces chaînes. La désorganisation de cette membrane entraîne la formation de pores, au travers desquels, la membrane cytoplasmique s'engouffre. L'évacuation des constituants cellulaires ainsi que des ions K⁺ vers le milieu extérieur conduit à la mort de la bactérie ⁽²⁾. Il y a donc deux facteurs importants pour les agents cationiques : l'interaction électrostatique entre les cellules et l'espèce cationique et la fraction hydrophobique du désinfectant. Ces deux facteurs dépendent évidemment de la structure de l'ammonium. En effet, la charge de l'ammonium a une influence sur l'étape d'adsorption. Ainsi, une charge trop faible défavorise l'interaction avec la surface cellulaire alors qu'une charge trop

2. Introduction

importante risque d'être solvatée par l'eau engendrant une mauvaise adsorption. De plus, le contre ion joue un rôle essentiel dans ce mode d'action, celui-ci ne doit pas masquer la charge du cation ce qui empêcherait son adsorption ⁽⁵⁴⁾. Enfin, la nature du groupement R influence l'étape de désorganisation. Si ce dernier est trop court, la membrane ne sera pas déformée et si la chaîne alkyle est trop longue, sa pénétration ne sera pas aisée. Une activité antibactérienne maximum est donc obtenue lorsque une des chaînes R est une chaîne à 8 carbones et le contre ion est soit le chlorure, soit le bromure.

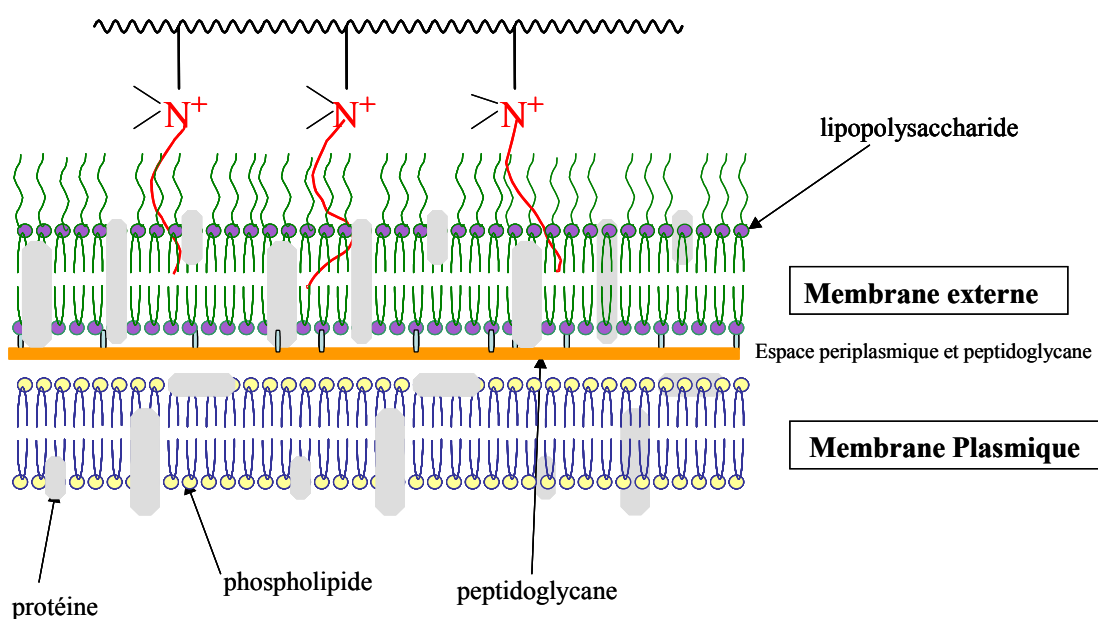


Figure 2.15 : Schéma du mécanisme d'action des antibiotiques.

2.6. Les gels

Un gel polymère est composé majoritairement (à plus de 90%) d'un liquide et d'un polymère. Le polymère est censé assurer la tenue du matériau, alors que la composante liquide joue pleinement son rôle en contribuant aux propriétés de transport, de solubilité de mouillabilité du matériau. Plus simplement, on peut dire qu'un gel est un liquide qui ne coule pas ! Selon la nature de la phase solvant, il existe des hydrogels qui gonflent en milieu aqueux, alors que d'autres, qualifiés de lyogels, ont une affinité pour les solvants hydrocarbonés.

2. Introduction

De façon à empêcher la dissolution ou la déstructuration du gel dans la phase solvant, sans affecter pour autant sa capacité à gonfler dans ce milieu, les chaînes polymères sont généralement réticulées chimiquement en réseau tridimensionnel. Ce type de gel, appelé gel chimique, est très performant en terme de stabilité chimique et thermique, mais présente de sérieuses lacunes quant à ses possibilités de mise en œuvre. En effet, en raison même de la nature intrinsèque des liens de réticulation, ce type de matériau est insoluble et infusible, ce qui rend pratiquement impossible sa mise en forme après synthèse.

Par opposition, les gels physiques font appel à une réticulation physique et donc réversible. Un exemple typique est donné par les copolymères triséquencés. Les séquences latérales, de nature identique, sont minoritaires et insolubles dans la phase liquide du gel, au contraire de la séquence centrale qui est majoritaire et capable de gonfler dans la phase solvant. La réticulation intervient par séparation de phase entre les deux composantes polymères conduisant à la formation de domaines dispersés insolubles agissant comme nœuds de réticulation. La déstructuration du gel intervient par augmentation de la température au-delà de la T_g ou T_m des blocs externes conduisant à la disparition des nœuds de réticulation.

Différents exemples de gels préparés à partir de polyesters biodégradables sont décrits dans la littérature ⁽⁵⁵⁾.

Plus précisément, J. Coudane et co. ⁽⁵⁶⁾ ont appliqué leur méthode de fonctionnalisation anionique des chaînes PCL en présence de LDA à la synthèse de PCL-PEO. Ces copolymères sont préparés par greffage d'un α,ω -dichloroformate PEO sur le polyénolate (Figure 2.16). Le copolymère obtenu est insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques communs et gonfle pour former des hydrogels ou des organogels. Le degré de gonflement des gels est mesuré dans trois solvants : le DMF (miscible à l'eau), le toluène (solvant hydrophobique aprotique apolaire), et l'eau. Le degré de gonflement dépend de la nature du solvant et de la masse moléculaire des blocs PEO, donc de la composition du copolymère.

3. Résultats et discussions

3.1. Synthèse de l' α -chloro- ϵ -caprolactone

L' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL) est préparée par oxydation de Bayer-Villiger de la 2-chlorocyclohexanone par l'acide méta-chloroperoxybenzoïque (mCPBA). Cette réaction se déroule dans le dichlorométhane (CH_2Cl_2) à température ambiante (Figure 3.1).

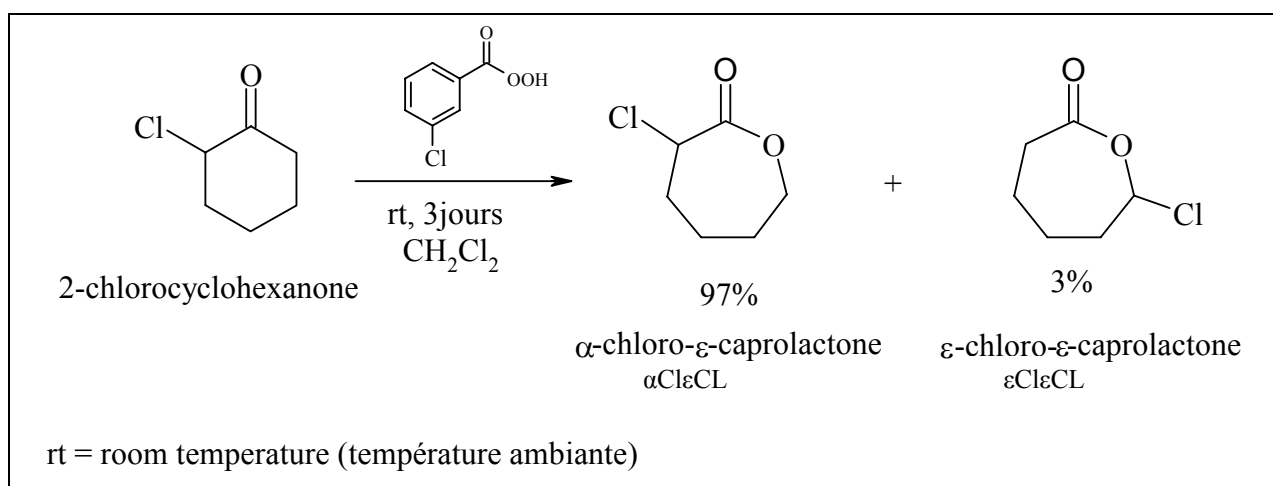


Figure 3.1 : Schéma réactionnel de la synthèse de l' α -chloro- ϵ -caprolactone.

Après réaction, deux isomères sont récoltés à savoir l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL) et l' ϵ -chloro- ϵ -caprolactone (ϵ Cl ϵ CL). Le rapport molaire de ces deux isomères peut être déterminé par RMN ^1H sur base des valeurs des intégrales des pics à 6,1 ppm (CHCl de l' ϵ Cl ϵ CL) et du pic à 4,7 ppm (CHCl de l' α Cl ϵ CL) selon la formule 3.1, caractéristiques de chaque isomère (Figure 3.2).

$$\% \alpha\text{-chloro-}\epsilon\text{-caprolactone} = \frac{I_{\text{CHCl}} \alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}}{I_{\text{CHCl}} \epsilon\text{Cl}\epsilon\text{CL} + I_{\text{CHCl}} \alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}} \times 100$$

Avec $I_{\text{CHCl}} \alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$ = intensité du pic correspondant au proton CHCl de l' α Cl ϵ CL.
 $I_{\text{CHCl}} \epsilon\text{Cl}\epsilon\text{CL}$ = intensité du pic correspondant au proton CHCl de l' ϵ Cl ϵ CL.

Formule 3.1

3. Résultats et discussions

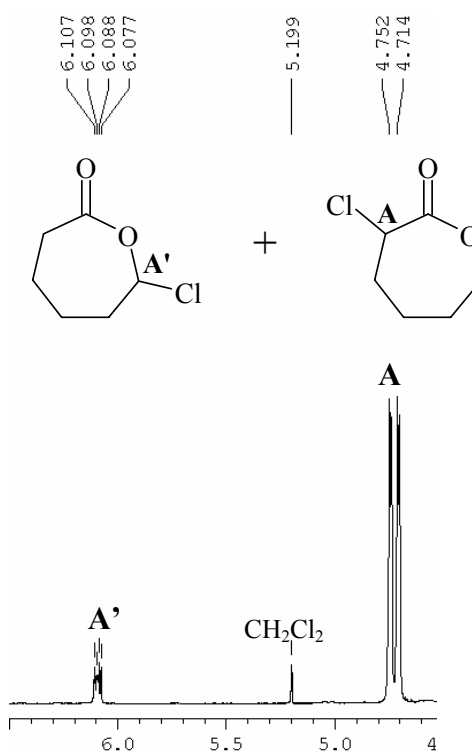


Figure 3.2 : Spectre RMN ^1H du mélange réactionnel brut.

Ces deux isomères sont aisément séparés par distillation fractionnée sous vide dynamique. Deux fractions sont ainsi récoltées :

- le mélange des deux isomères : l' α -chloro- ϵ -caprolactone et l' ϵ -chloro- ϵ -caprolactone (72°C - 77°C)
- l' α -chloro- ϵ -caprolactone (77°C - 82°C)

La structure de l' α -chloro- ϵ -caprolactone a été confirmée par RMN ^1H (Figure 3.3).

3. Résultats et discussions

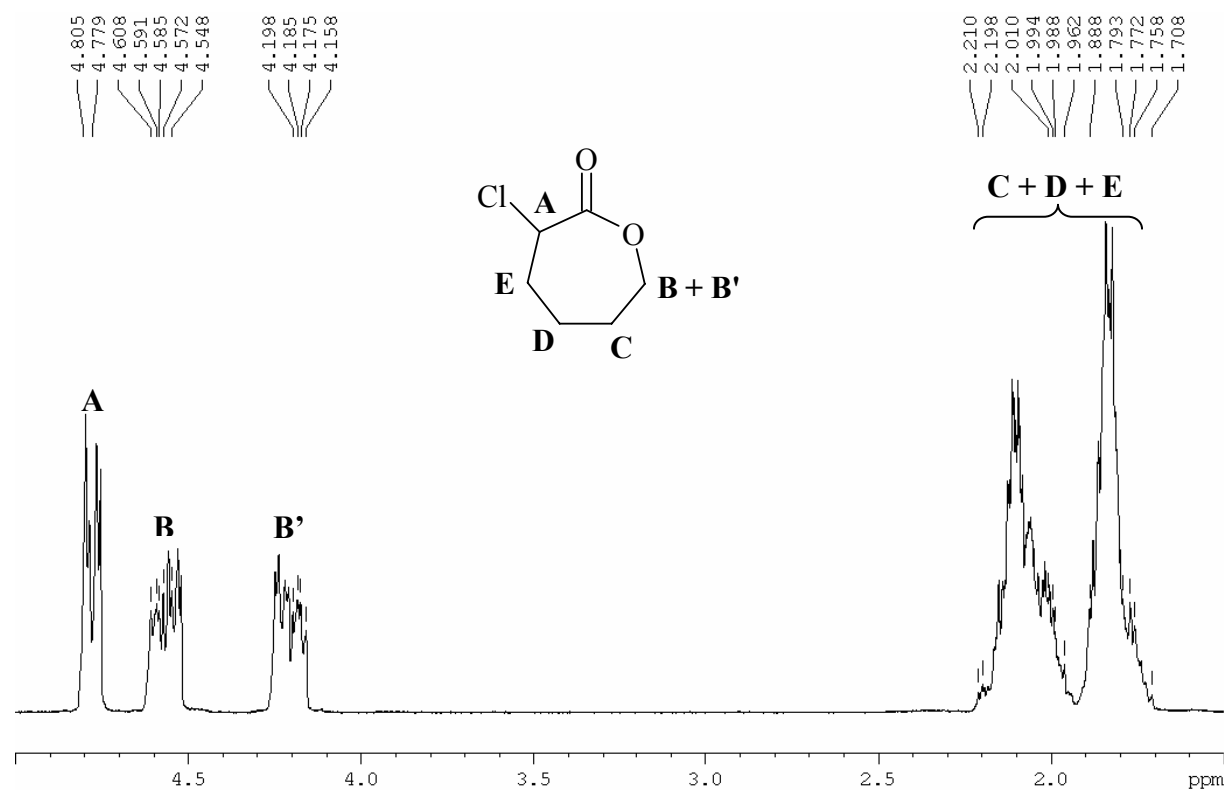


Figure 3.3 : Spectre RMN ^1H de l' α -chloro- ϵ -caprolactone.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus précédemment au laboratoire ⁽³⁶⁾ :

L' α -chloro- ϵ -caprolactone est obtenue avec un rendement de 70%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,8$ (m, 1H, CHCl , A), 4,5 et 4,2 (2 m, 2H, CH_2O , B+B') et 2,2-1,7 ppm (m, 6H, 3 CH_2 , C, D, E).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 171$ ($\text{C}=\text{O}$), 70 (CH_2O), 59 (CHCl) et 25-29-33 ppm (3 CH_2).

Le spectre infrarouge fournit le résultat suivant : élongation $\text{C}=\text{O}$: 1745 cm^{-1} .

3.2. Homopolymérisation de l' α -chloro- ϵ -caprolactone

L'homopolymérisation de l' α CL ϵ CL est amorcée par le 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane (DSDOP) dans le toluène à température ambiante. Après 90 minutes de réaction, les alcoolates d'étain sont hydrolysés par ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué (Figure 3.4).

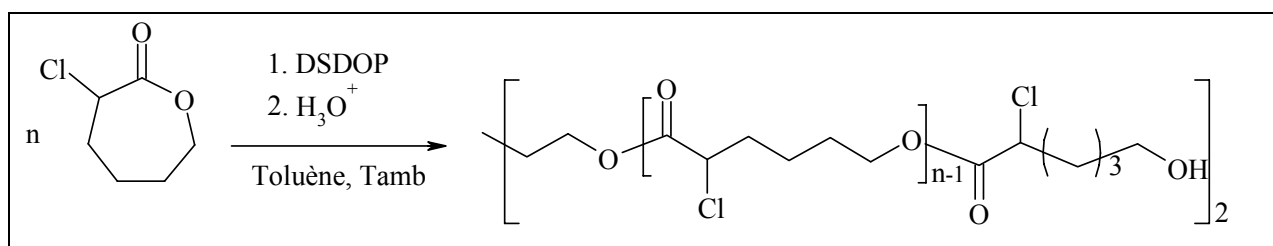


Figure 3.4 : Homopolymérisation de l' α CL ϵ CL.

La poly(α CL ϵ CL) est analysée par RMN ^1H (CDCl_3) et par chromatographie d'exclusion stérique (CES) dans le THF. Les résultats sont illustrés dans le tableau 3.1.

M_n (théorique)	M_n (RMN ^1H)	M_n (CES)	M_w/M_n (CES)
10000 g/mol	6000 g/mol	9500 g/mol	1,3

M_n théorique : masse moléculaire théorique calculée selon la formule 3.2.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.3.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.1 : Résultats de l'homopolymérisation de l' α CL ϵ CL.

La masse moléculaire moyenne théorique, pour 100% de conversion, est calculée à partir du rapport molaire entre le monomère et l'amorceur mis en réaction, au moyen de la formule 3.2.

$$M_{n,\text{théorique}} = \frac{\text{Nb de mole d}'\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}}{\text{Nb de mole d' amorceur}} \times 148$$

Formule 3.2.

Le spectre RMN ^1H confirme la structure du polyester (Figure 3.5).

3. Résultats et discussions

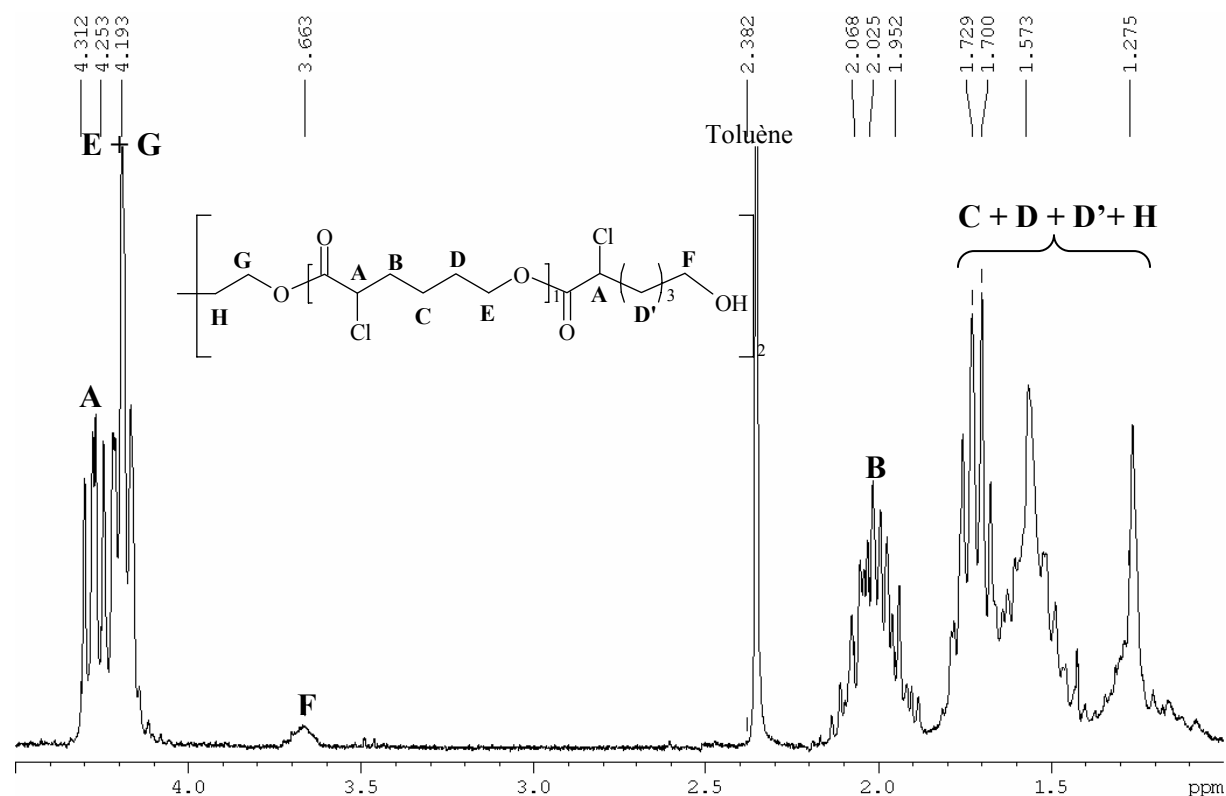


Figure 3.5 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la poly(α -Cl ϵ CL).

L'homopolymère est obtenu avec un rendement en poids de 75%.

Les résultats obtenus sont analogues à ceux obtenus précédemment au laboratoire ⁽³⁶⁾.

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 4,3$ (m, 1H, CHCl , A), 4,2 (m, 4H, CH_2O , E + G), 2,0 (m, 2H, CH_2CHCl , B) et 1,7-0,9 ppm (m, 6H, CH_2 , C, D, H).

La masse moléculaire moyenne en nombre a été calculée à partir du spectre RMN ^1H à l'aide de la formule 3.3 par comparaison de l'intensité des pics apparaissant à 3,6 ppm (pic F : CH_2OH) et à 4,25 ppm (pic A + E + G : CHCl et CH_2O). Le multiplet à 3,6 ppm correspond aux deux bouts de chaînes CH_2OH conformément à un mécanisme de «coordination-insertion».

3. Résultats et discussions

$$M_{n,RMN\ ^1H} = \frac{I_{AE}/3}{I_F/4} \times 148$$

Avec I_F = intensité des multiplets correspondant aux protons $\underline{CH_2}OH$ (pic F).

I_{AE} = intensité des multiplets correspondant aux protons $\underline{CH}Cl$ et $\underline{CH_2}O$ (pic A + E + G).

Formule 3.3.

Nous observons que la valeur de la M_n fournie par RMN 1H est plus faible que la M_n théorique. Cette observation indique que la polymérisation n'a pas été quantitative, et donc que la conversion est inférieure à 100% et plus précisément de 60%.

L'homopolymère a également été caractérisé par CES (tableau 3.1), cette analyse nous indique que la distribution moléculaire est relativement étroite (1,3).

3.2.1. Cinétique de l'homopolymérisation à 0 °C

Au cours d'un mémoire précédent, il avait été montré qu'une conversion de 90 % de l' $\alpha Cl\epsilon CL$ était atteinte après seulement 10 minutes de polymérisation à température ambiante lorsque celle-ci était amorcée par le DSDOP. Plus récemment, des travaux ont montré que des polyesters d'indice de polymolécularité plus faible pouvaient être préparés en menant la polymérisation, amorcée par le DSDOP, à 0°C. Cependant, afin d'obtenir des vitesses de polymérisation acceptables, la lactone devait porter un substituant en position α qui avait pour effet d'augmenter la réactivité de la fonction ester adjacente. Vu la rapidité de la cinétique de polymérisation à température ambiante, nous avons réalisé l'homopolymérisation de l' $\alpha Cl\epsilon CL$ amorcée par le DSDOP à 0°C afin de réduire les réactions de transestérification et permettre de mieux contrôler la polymérisation. La masse moléculaire théorique (M_n théorique) de la poly($\alpha Cl\epsilon CL$) est calculée par la formule 3.2 et est égale à 10000 g/mol.

La cinétique de polymérisation a été suivie par analyse RMN 1H et CES (THF) de prélèvements du milieu réactionnel effectués toutes les 15 minutes. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3.2.

3. Résultats et discussions

Temps (en minute)	% de conversion	M_n (RMN 1H)	M_n (CES)	M_w/M_n (CES)
15	42%	2000 g/mol	2000 g/mol	1,4
30	48%	2200 g/mol	3500 g/mol	1,4
45	70%	4000 g/mol	4500 g/mol	1,4
60	79%	6000 g/mol	7000 g/mol	1,2
75	82%	5000 g/mol	7700 g/mol	1,2
90	88%	7000 g/mol	7900 g/mol	1,2
105	93%	10000 g/mol	8500 g/mol	1,2
120	95%	9500 g/mol	8700 g/mol	1,2

% de conversion : pourcentage de conversion de l' α Cl ϵ CL calculée par RMN 1H selon la formule 3.4.

M_n (RMN 1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.3.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.2 : Résultats de la cinétique à 0°C de l'homopolymérisation de l' α Cl ϵ CL.

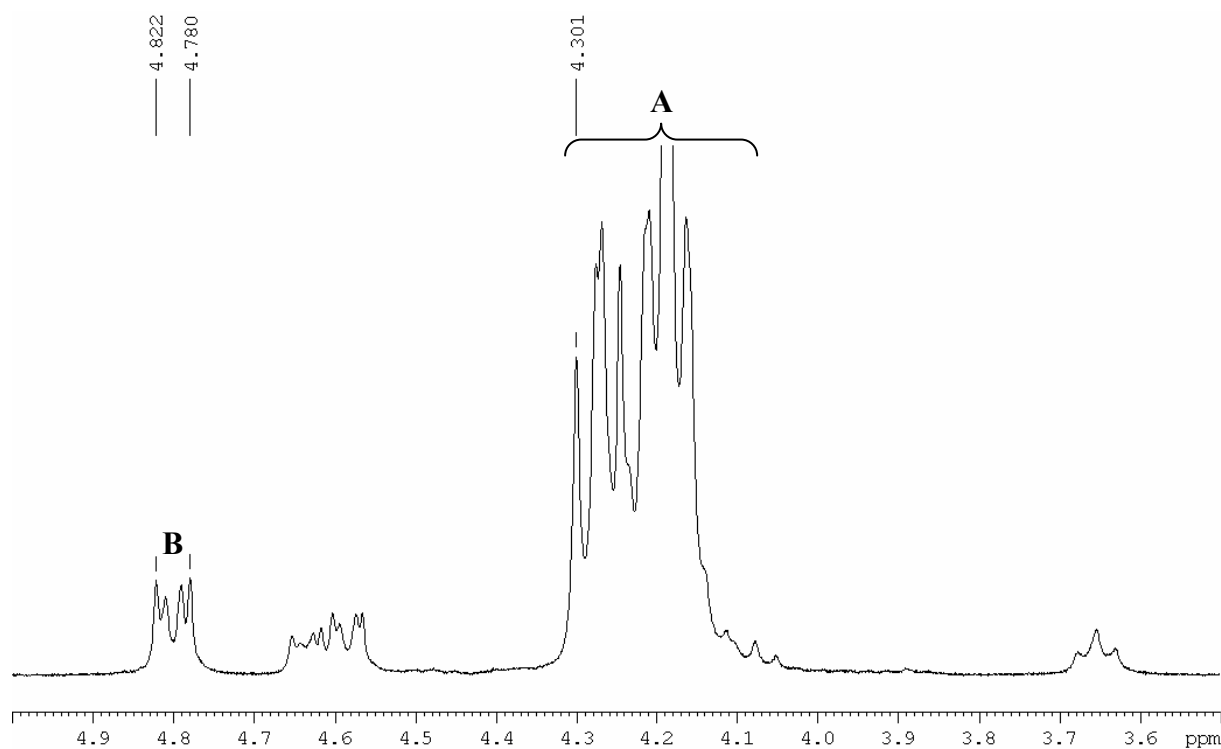


Figure 3.6 : Spectre RMN 1H d'un prélèvement du milieu réactionnel

3. Résultats et discussions

Le pourcentage de conversion de l' α Cl ϵ CL est déterminé par RMN ^1H par comparaison des intégrales des multiplets à 4,2 ppm (pic A = CHCl et CH_2O de la poly(α Cl ϵ CL) + 1 proton $\text{CH}_2\text{-O}$ de l' α Cl ϵ CL) et celui à 4,8 ppm (pic B = CHCl du monomère) selon la formule 3.4 :

$$\% \text{ de conversion} = \frac{I_{1\text{H poly}(\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL})}}{I_{1\text{H } \alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}} + I_{1\text{H poly}(\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL})}} \times 100$$

Avec $I_{1\text{H poly}(\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL})}$ = intensité du pic correspondant à un proton de la poly(α Cl ϵ CL).

$I_{1\text{H } \alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}}$ = intensité du pic correspondant à un proton de l' α Cl ϵ CL.

Formule 3.4.

L'analyse des différents spectres RMN ^1H a permis le calcul de la masse moléculaire. Celle-ci augmente graduellement au cours du temps pour aboutir à une valeur très proche de la valeur théorique.

La superposition des chromatogrammes CES enregistrés pour chacun des prélèvements est présentée à la figure 3.7.

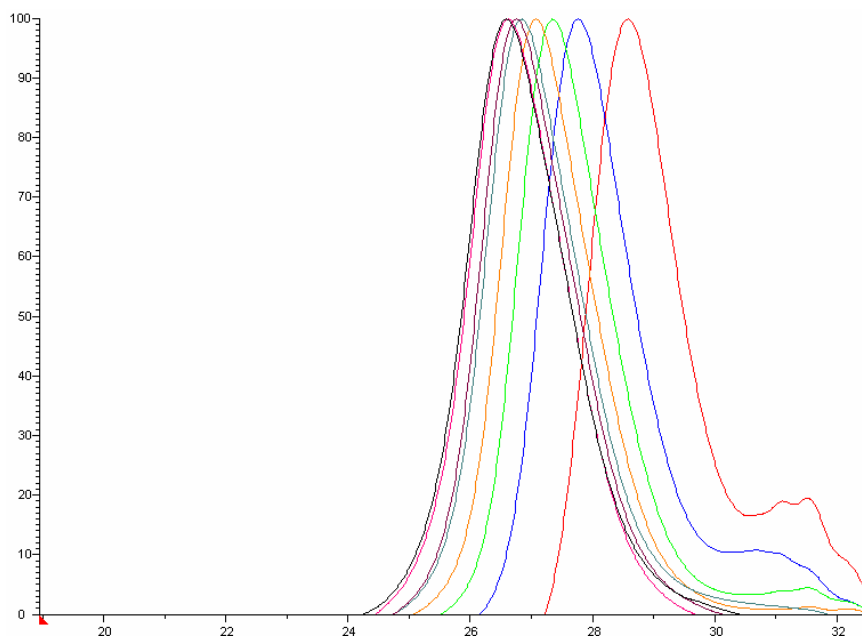


Figure 3.7 : Superposition des chromatogrammes enregistrés pour chaque prélèvement.

3. Résultats et discussions

Nous observons, lors de l'analyse de la superposition des chromatogrammes, que le pic d'élution se déplace vers la gauche avec le temps, donc vers de plus faibles volumes d'élution. Cette observation est cohérente puisque la masse moléculaire augmente avec la conversion. Cependant, un épaulement vers les faibles masses moléculaires est observé dans les trois premiers prélèvements qui disparaît au fur et à mesure que la conversion augmente. Nous pouvons remarquer que les épaulements ne se déplacent pas au cours du temps, ce qui signifie que ces chaînes sont mortes. Le fait que les chaînes ne propagent plus est sûrement le signe de la présence de réactions de « back-biting ». La disparition de cet épaulement au cours du temps peut être expliquée par l'effet de dilution avec l'avancement de la réaction. L'intensité de l'épaulement devient de plus en plus faible et fini par descendre en dessous du seuil de détection du réfractomètre RI. L'analyse CES indique également que l'indice de polymolécularité diminue au cours de la polymérisation pour atteindre une valeur finale de 1,2. Cette valeur est bien plus faible que celle obtenue lorsque la polymérisation est menée à température ambiante ⁽³⁶⁾. Cependant, un indice de polymolécularité étroit n'est pas un critère de contrôle. Avant d'affirmer que le mécanisme de polymérisation est contrôlé, nous avons vérifié que celle-ci répondait aux critères préalablement cités dans l'introduction. Ce concept requiert une évolution linéaire de la masse moléculaire moyenne en nombre, M_n , en fonction du pourcentage de conversion, ainsi qu'une cinétique de premier ordre en fonction du monomère.

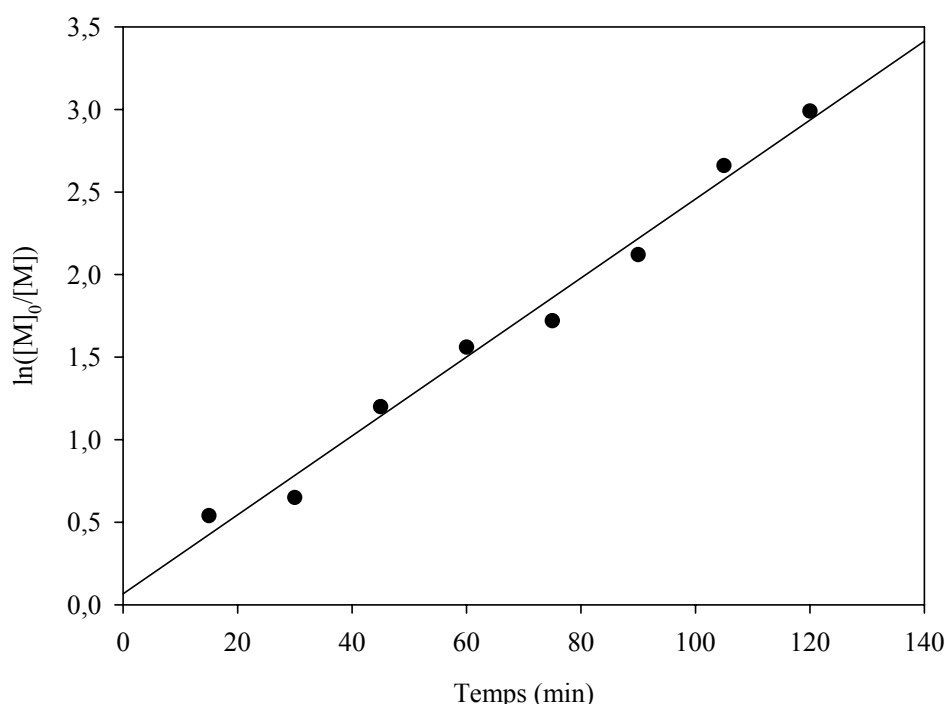


Figure 3.8 : Evolution du $\ln ([M]_0/[M])$ en fonction du temps.

3. Résultats et discussions

Le premier critère, qui requiert que la cinétique soit de premier ordre par rapport au monomère, semble respecté puisque le graphique 3.8 indique une évolution linéaire du $\ln([M]_0/[M])$ en fonction du temps. Cette observation est en accord avec un mécanisme de polymérisation contrôlée.

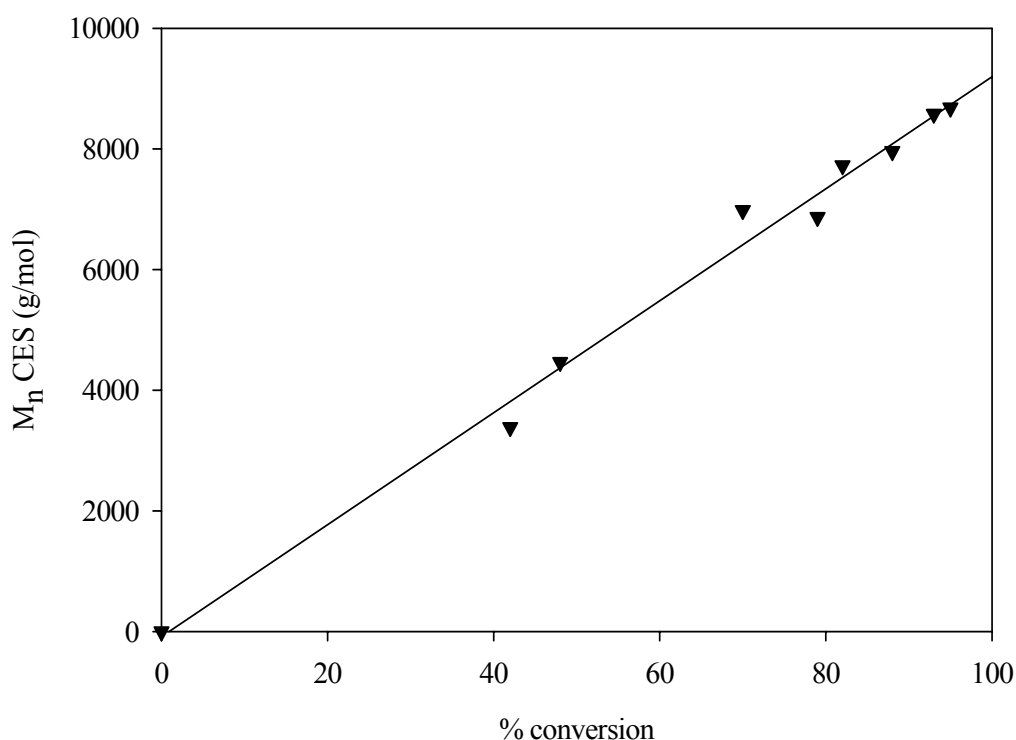


Figure 3.9 : Evolution de la masse moléculaire apparente en fonction du pourcentage de conversion.

D'après l'analyse de la figure 3.9, nous remarquons que l'évolution de la masse moléculaire moyenne en nombre apparente, mesurée par CES, en fonction du pourcentage de conversion est linéaire. Cependant, afin d'acquérir une relation linéaire, les épaulements apparaissant aux faibles masses moléculaires ont dû être écartés. Ainsi, ce critère de contrôle n'est pas vérifié en présence de ces épaulements.

Nous pouvons donc en conclure que l'homopolymérisation de l' α Cl ϵ CL à 0°C amorcée par le DSDOP n'est pas un procédé tout à fait contrôlé. En effet, en début de polymérisation, des chaînes de faible masse moléculaire sont détectés par CES laissant suggérer la présence de réactions de « back-biting » au début de la polymérisation, ce qui altère la propagation.

3.3. Synthèse d'un copolymère statistique entre l' α -chloro- ϵ -caprolactone et l' ϵ -caprolactone

Au cours de ce mémoire, des copolymères de fractions molaires différentes en α Cl ϵ CL ont été préparés. Selon la composition du copolymère, la copolymérisation, amorcée par le DSDOP, se déroule dans le toluène pendant 2 heures soit à température ambiante (50 mol% en α Cl ϵ CL) soit à 40°C (30 mol% en α Cl ϵ CL). La copolymérisation est arrêtée par ajout de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué (Figure 3.10).

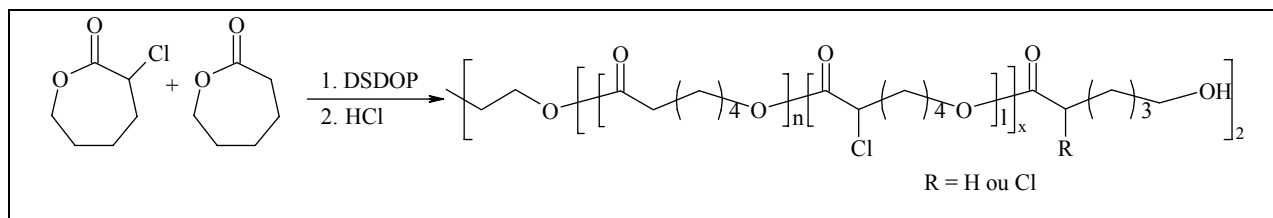


Figure 3.10: Schéma réactionnel de la synthèse d'un copolymère statistique poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL).

Les différents copolymères sont caractérisés par analyse RMN 1 H et CES. Le spectre d'une poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% en α Cl ϵ CL est présenté dans la figure 3.11.

3. Résultats et discussions

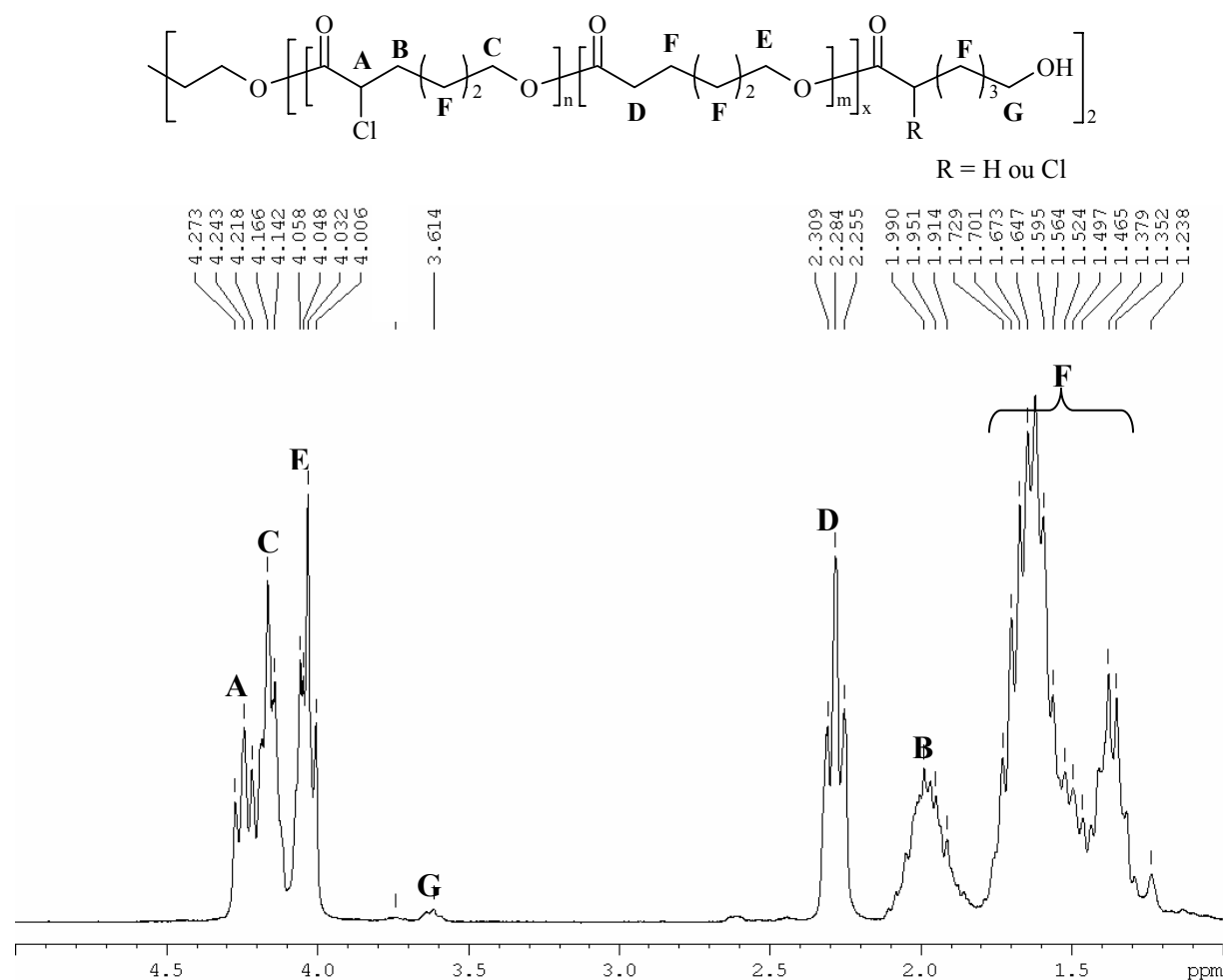


Figure 3.11 : Spectre RMN ^1H d'une poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 50mol% en $\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$.

Le rendement de la synthèse de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 50mol% en $\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$ est mesuré par gravimétrie et vaut 77%.

La fraction molaire en $\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$ dans le copolymère, $F_{\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}}$, a été déterminée par RMN ^1H en comparant les intégrales des multiplets situés entre 4,3 et 4,0 ppm (CHCl (A) et CH_2O (C) de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$) + CH_2O (E) de la poly(ϵCL)) et celle du pic située à 2,3 ppm (CH_2 (D) de la poly(ϵCL)) selon la formule 3.5.

3. Résultats et discussions

$$F_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}} = \frac{(I_{ACE} - I_D)/3}{(I_{ACE} - I_D)/3 + I_D/2}$$

Avec I_{ACE} = intensité des multiplets correspondant aux protons CHCl (A) et CH_2O (C) de la $\text{poly}(\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL})$ + CH_2O (E) de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$.

I_D = intensité du pic correspondant aux protons CH_2 (D) de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$.

Formule 3.5.

La comparaison des intégrales du multiplet des bouts de chaînes à 3,6 ppm (pic G : CH_2OH) et des multiplets à 4 ppm (pics A + C : CHCl et CH_2O de la $\text{poly}(\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL})$ + pic E : CH_2O de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$) et celui à 2,3 ppm (pic D : CH_2 de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$) permet de calculer la masse moléculaire moyenne en nombre selon la formule 3.6.

$$M_{n, \text{RMN } ^1\text{H}} = \frac{(I_{ACE} - I_D)/3}{I_G/4} \times 148 + \frac{I_D/2}{I_G/4} \times 114$$

Avec I_G = intensité du multiplet des bouts de chaînes (CH_2OH).

I_{ACE} = intensité des multiplets correspondant aux protons CHCl et CH_2O de la $\text{poly}(\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL})$ et CH_2O de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$.

I_D = intensité des multiplets correspondant aux protons CH_2 de la $\text{poly}(\varepsilon\text{CL})$.

Formule 3.6.

La masse moléculaire moyenne théorique est calculée à partir des rapports molaires $[\text{comonomère}]_0/[\text{amorçeur}]_0$ via la formule 3.7.

$$M_n, \text{théorique} = DP_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}} \times 148 + DP_{\varepsilon\text{CL}} \times 114$$

avec $DP_i = \frac{\text{nombre de mole de monomère } i}{\text{nombre de mole d'amorceur}}$

Formule 3.7.

Les résultats sont illustrés dans le tableau 3.3 :

3. Résultats et discussions

$f_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}}$	$F_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}}$	M_n (théorique)	M_n (RMN ^1H)	M_n (CES)	M_w/M_n (CES)
50%	50%	20000 g/mol	20000 g/mol	20000 g/mol	1,5
30%	29%	20000 g/mol	21000 g/mol	21000 g/mol	1,5

$f_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}}$: fraction molaire théorique de l' $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ dans le mélange de comonomères.

$F_{\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}}$: fraction molaire de l' $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.5.

M_n théorique : masse moléculaire théorique calculée selon la formule 3.7.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.6.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.3 : Résultats de la copolymérisation de l' $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ et de l' εCL .

La masse moléculaire mesurée par RMN ^1H est en accord avec la masse théorique, de plus, l'indice de polymolécularité mesuré par CES est analogue aux résultats obtenus précédemment au laboratoire ⁽³⁶⁾. Toutefois, la masse mesurée par CES n'a pas de signification réelle car le volume hydrodynamique dépend non seulement de la masse moléculaire mais également de la composition en $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$.

Lors de cette synthèse de poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ -co- εCL), nous avons cherché à savoir s'il était nécessaire de séparer les deux isomères. Ainsi, une copolymérisation de l' εCL avec le mélange $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}/\varepsilon\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ a été réalisée. Par RMN ^1H , on remarque que la polymérisation a bien lieu mais que celle-ci s'arrête rapidement. L'hypothèse émise est la suivante : la polymérisation débute mais lorsque l' $\varepsilon\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$, présente dans le milieu, s'additionne à la chaîne en croissance, la polymérisation s'arrête. En effet, après addition de l' $\varepsilon\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$, l'alcoolate en bout de chaîne se transforme spontanément en aldéhyde par élimination du chlorure suivant le mécanisme illustré à la figure 3.12 :

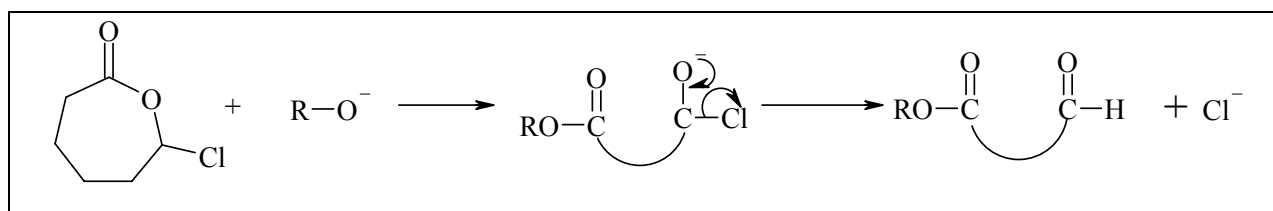


Figure 3.12 : Mécanisme de terminaison de la copolymérisation.

3. Résultats et discussions

Cette hypothèse est vérifiée par le spectre RMN ^1H puisqu'un pic à 9,5 ppm, caractéristique du proton d'un aldéhyde, est observé.

En conclusion, la synthèse de copolymères poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ -co- εCL) de compositions différentes en $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ a été réalisée avec succès et avec un bon contrôle des paramètres moléculaires. Il est toutefois nécessaire d'employer l' $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ pure afin d'éviter toute réaction de terminaison irréversible. L'étape ultérieure consiste en la substitution des atomes de chlore par des groupements azoture.

3.4. Substitution des atomes de chlore par des groupements azoture

3.4.1 Substitution des atomes de chlore de la poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$) par des groupements azoture

La substitution des atomes de chlore d'une poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$) se déroule par réaction du polymère avec l'azoture de sodium (NaN_3) dans le DMF pendant une nuit à température ambiante (Figure 3.13).

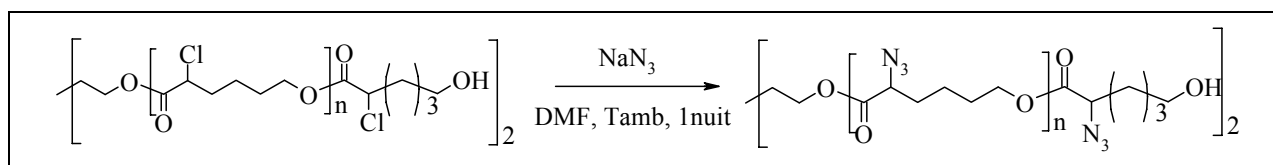


Figure 3.13 : Substitution des atomes de chlore de la poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$).

Comme décrit dans la littérature, nous avons réalisé la substitution des atomes de chlore par des groupements azoture en utilisant cinq équivalents de NaN_3 ⁽⁵⁸⁾.

L'analyse infrarouge du copolyester récolté confirme bien la présence de groupements azoture dans l'échantillon. En effet, le spectre infrarouge du copolymère récolté après réaction (Figure 3.14) montre la présence d'une bande d'absorption à 2106 cm^{-1} , non présente dans le copolymère de départ, caractéristique d'une fonction azoture.

3. Résultats et discussions

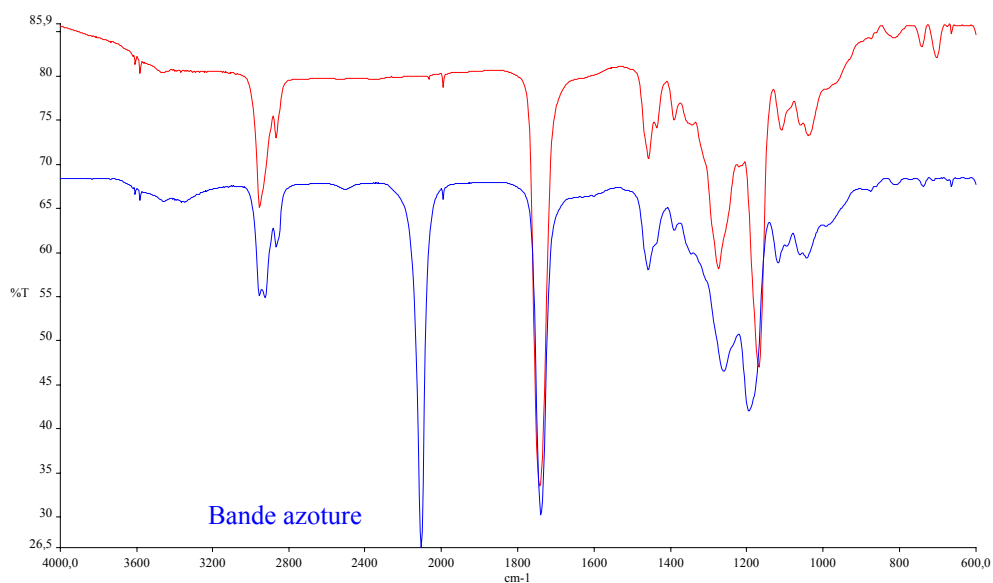


Figure 3.14 : Spectre infrarouge de la *poly(αClεCL)* et de la *poly(αN₃εCL)*.

La substitution de l'atome de chlore est confirmée par RMN ¹H (Figure 3.15).

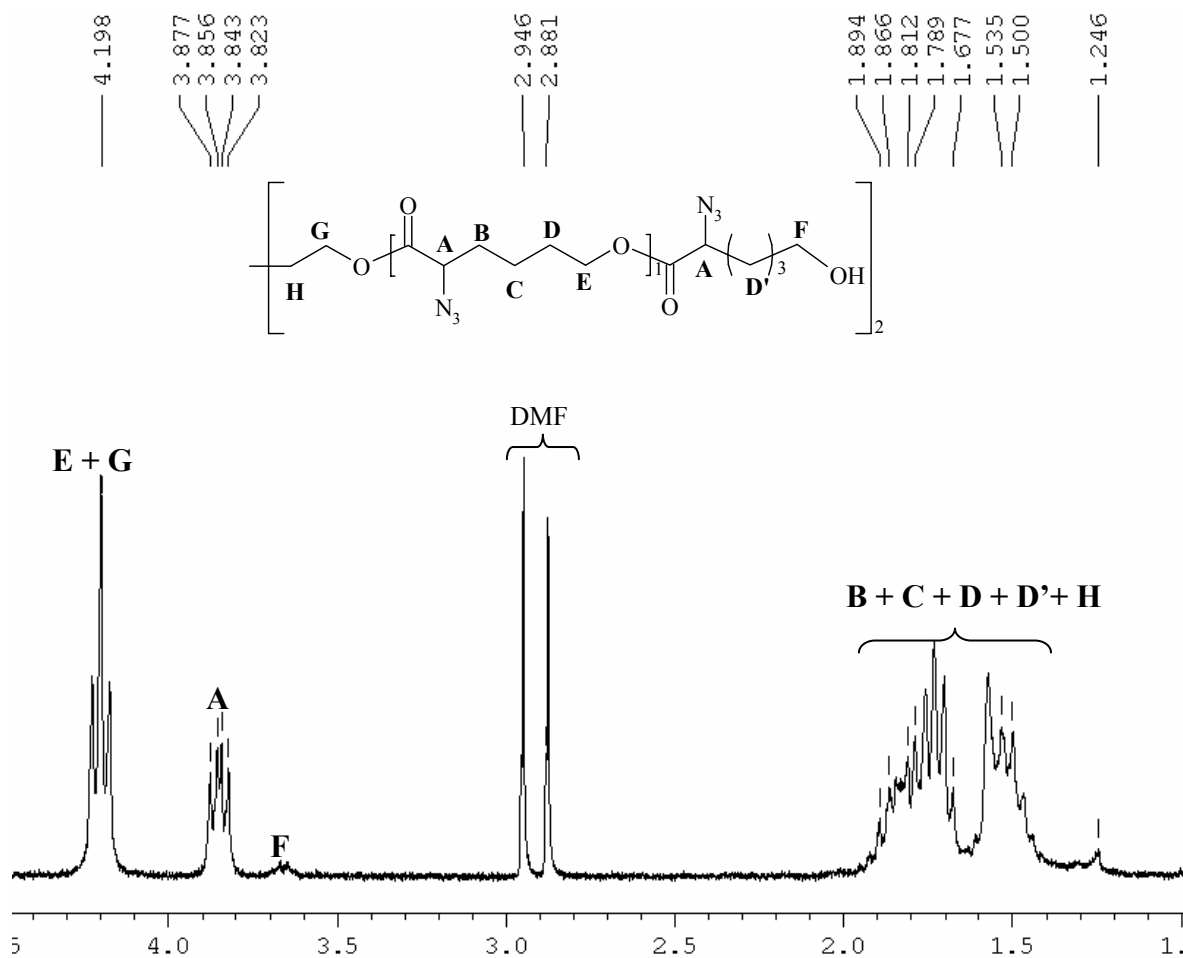


Figure 3.15 : Spectre RMN ¹H (CDCl₃) de la *poly(αN₃εCL)*.

3. Résultats et discussions

En effet, le pic à 4,3 ppm correspondant au proton du CHCl a complètement disparu du spectre après substitution. De plus, un nouveau pic apparaît à 3,85 ppm, caractéristique du proton du CHN_3 (A). La substitution de l'atome de chlore se traduit donc par le déplacement du pic du proton situé directement sur le carbone porteur de l'halogène, ainsi que les protons portés par le carbone adjacent, vers de plus faibles déplacements chimiques. On en déduit donc que le groupement azoture déblinde moins ces protons que l'atome de chlore.

La comparaison de l'intégrale des multiplets à 3,8 ppm (pic F : CH_2OH) et à 3,85 ppm (pic A : CHN_3) permet de calculer la masse moléculaire moyenne en nombre selon la formule 3.8.

$$M_{n, \text{RMN } ^1\text{H}} = \frac{I_A}{I_F/4} \times 155$$

Avec I_F = intensité du multiplet correspondant aux protons CH_2OH .
 I_A = intensité du multiplet correspondant au proton CHN_3 .

Formule 3.8.

Les différents résultats sont indiqués dans le tableau 3.4.

	DP	M_n (g/mol) (RMN ^1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$)	40	6000	14000	1,5
Poly($\alpha\text{N}_3\varepsilon\text{CL}$)	38	6000	7000	2,4

DP : degré de polymérisation calculé par RMN ^1H selon la formule 3.7.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.8.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.4 : Résultats de la substitution des atomes de chlore de la poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$) par des azoture.

L'analyse RMN ^1H montre que la substitution des atomes de chlore par les groupements azoture se déroule de manière quantitative. En effet, le degré de polymérisation ainsi que la masse moléculaire restent identiques après la réaction de substitution.

Cependant, les valeurs présentées dans le tableau 3.4 montrent que la masse moléculaire déterminée par CES diminue fortement alors que l'indice de polymolécularité augmente de manière impressionnante après substitution. En effet, le chromatogramme CES (Figure 3.16)

3. Résultats et discussions

montre la présence d'oligomères cycliques, signe évident d'une dégradation partielle de la chaîne.

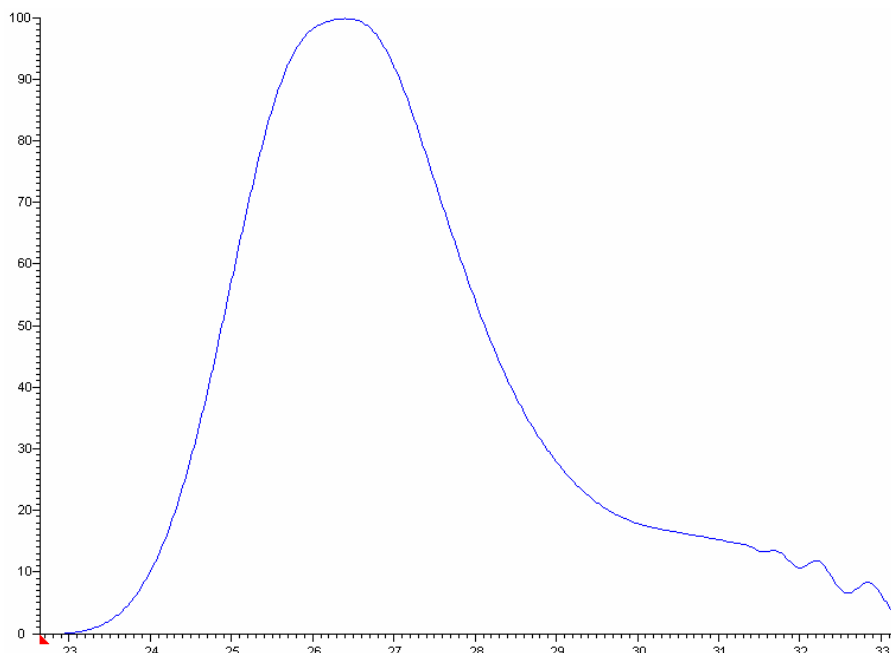


Figure 3.16 : Chromatogramme CES de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$).

Nous remarquons toutefois, que l'analyse RMN 1H ne permet pas de déceler la formation d'oligomères cycliques. En effet, dans ce cas, le nombre de bout de chaîne reste inchangé puisque les oligomères cycliques se forment par « back-biting ». Ainsi le nombre d'unité monomérique, le degré de polymérisation, de même que la M_n RMN 1H restent identiques. Cependant, il est clair que la valeur de la M_n réelle diminue lors de la formation d'oligomères cycliques.

Cette dégradation peut provenir soit de l'utilisation de NaN_3 en grand excès, soit de réactions de transestérification intramoléculaires dues aux fonctions hydroxyle présentes en bout de chaîne. Pour vérifier ces hypothèses, nous avons tout d'abord cherché à optimiser les conditions de substitution.

3.4.2. Optimisation des conditions de substitution

Afin de savoir si une substitution quantitative peut être atteinte en utilisant moins d'azoture de sodium, quatre substitutions en présence de 4, 3, 2 et 1 équivalent(s) de NaN_3 ont été réalisées.

La substitution des atomes de chlore de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$) se déroule dans un réacteur contenant du DMF pendant une nuit à température ambiante. Les poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$) récoltées ont été analysées par RMN ^1H (CDCl_3). Le spectre RMN ^1H du copolyester récolté après réaction avec 1 équivalent de NaN_3 est montré à la figure 3.17.

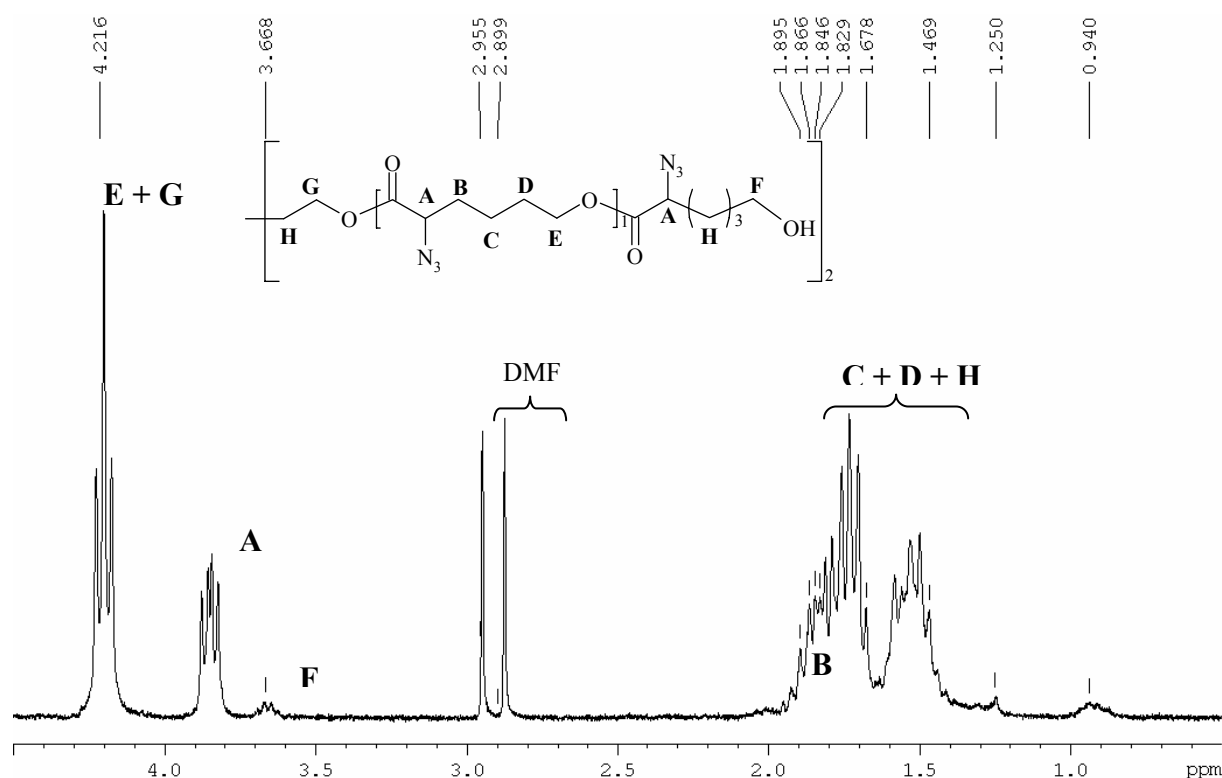


Figure 3.17 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$) préparée avec 1 eq. de NaN_3

Nous observons que pour 1 équivalent de NaN_3 une conversion quantitative est obtenue. En effet, le pic à 4,3 ppm correspondant au proton du CHCl disparaît tandis que le pic caractéristique du proton CHN_3 (A) à 3,85 ppm apparaît dans le spectre du polyester après

3. Résultats et discussions

substitution. De plus, le rapport des intensités des intégrales des protons CH_2O (E) et CHN_3 (A) est de deux pour un ce qui implique une conversion quantitative.

Malheureusement, le chromatogramme CES (THF) indique toujours la présence d'oligomères cycliques.

3.4.3. Protection des bouts de chaînes

Comme la diminution de la quantité de NaN_3 n'a pas eu d'effet sur la dégradation, nous avons réalisé la substitution sur une poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$) dont les groupes hydroxyle en bout de chaînes ont été protégés sous la forme d'un groupement acétate (Figure 3.18).

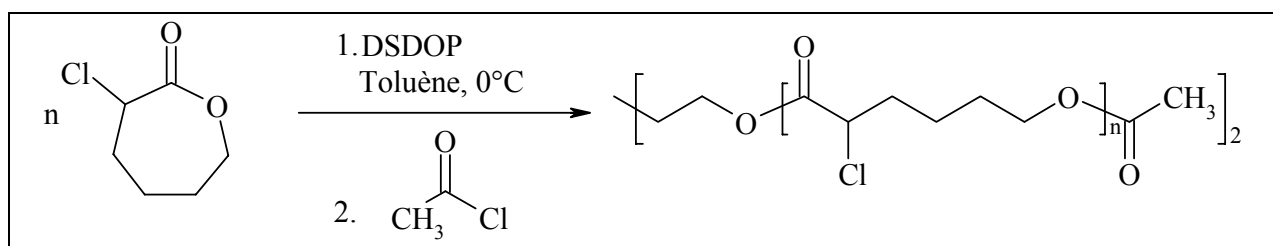


Figure 3.18 : Homopolymérisation de l' $\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$ par le DSDOP à 0°C .

Après 2 heures de réaction à 0°C , 10 équivalents de chlorure d'acétyle sont ajoutés au milieu de polymérisation. La solution est alors agitée durant 2 heures à température ambiante. Après réaction, le polyester est précipité dans l'heptane à plusieurs reprises afin d'éliminer l'excès de chlorure d'acétyle avant d'être analysé par RMN ^1H (CDCl_3) et CES (THF).

Les résultats sont présentés dans le tableau 3.5.

	DP	M_n (g/mol) (RMN ^1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$)	40	6000	6000	1,6

DP : degré de polymérisation calculé par RMN ^1H selon la formule 3.7.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.9.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène) après ajout de CH_3COCl .

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.5 : Résultats de la poly($\alpha\text{Cl}\varepsilon\text{CL}$) après estérification des bouts de chaînes hydroxyle par le chlorure d'acétyle.

3. Résultats et discussions

La masse moléculaire moyenne en nombre mesurée par RMN ^1H est donnée par la formule 3.9.

$$M_{n, \text{RMN } ^1\text{H}} = \frac{I_b/6}{I_p/3} \times 148$$

Avec I_b = Intensité du pic des bouts de chaînes $\text{CH}_3\text{C(O)}$.

I_p = intensité du multiplet correspondant aux protons CHCl et CH_2O de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$).

Formule 3.9.

Nous constatons que l'indice de polymolécularité de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$) dont les bouts de chaînes sont protégés est plus élevé que celui de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$) avant protection. Il est donc inutile de tenter la substitution sur un polyester déjà en partie dégradé.

En conclusion, l'utilisation d'un seul équivalent de NaN_3 permet de réaliser la substitution des atomes de chlore de manière quantitative. Malheureusement, cette méthode ne permet pas d'éviter la dégradation de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$). Toutefois, l'emploi d'un seul équivalent de NaN_3 est intéressant contenu du caractère explosif des azotures.

3.4.4. Substitution des atomes de chlore d'une poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) par des groupements azoture

La substitution des atomes de chlore d'une poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) se déroule par réaction du copolymère avec un équivalent d'azoture de sodium (NaN_3) dans le DMF pendant une nuit à température ambiante (Figure 3.19).

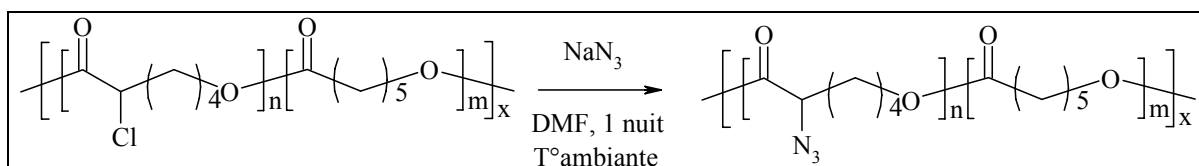


Figure 3.19 : Substitution des atomes de chlore de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$).

3. Résultats et discussions

Le spectre infrarouge du copolymère récolté après réaction (Figure 3.20) montre la présence d'une bande d'absorption à 2106 cm^{-1} , non présente dans le copolymère de départ, caractéristique d'une fonction azoture.

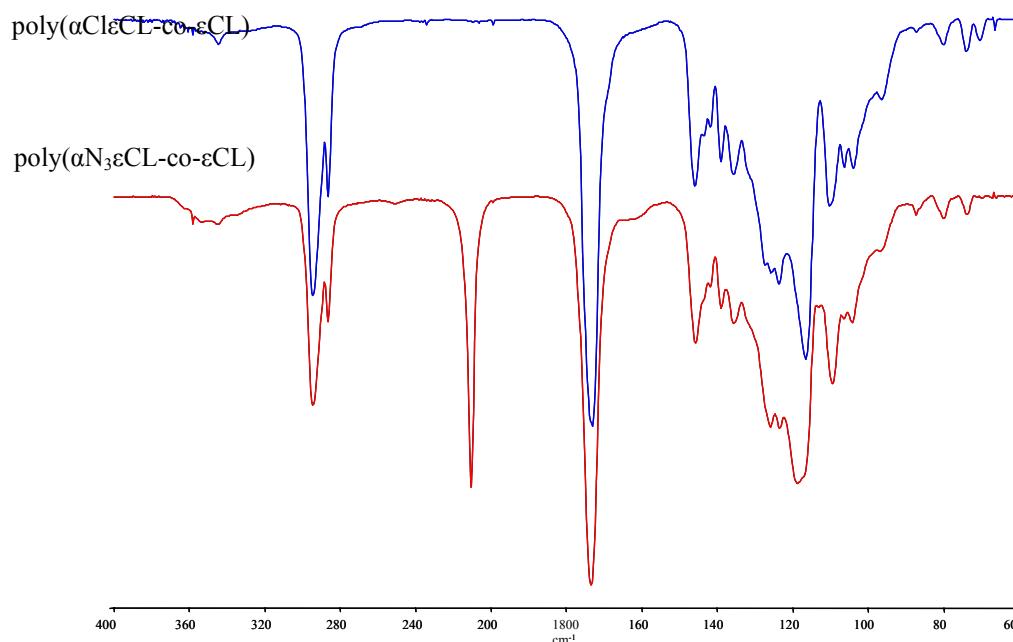


Figure 3.20 : Spectre infrarouge de la *poly(αClεCL-co-εCL)* à 50mol% en αClεCL et de la *poly(αN₃εCL-co-εCL)* à 50mol% en αN₃εCL.

L'analyse infrarouge confirme bien la présence de groupements azoture sur le copolyester.

La substitution de l'atome de chlore est également confirmée par le spectre RMN ¹H du copolymère (Figure 3.21).

3. Résultats et discussions

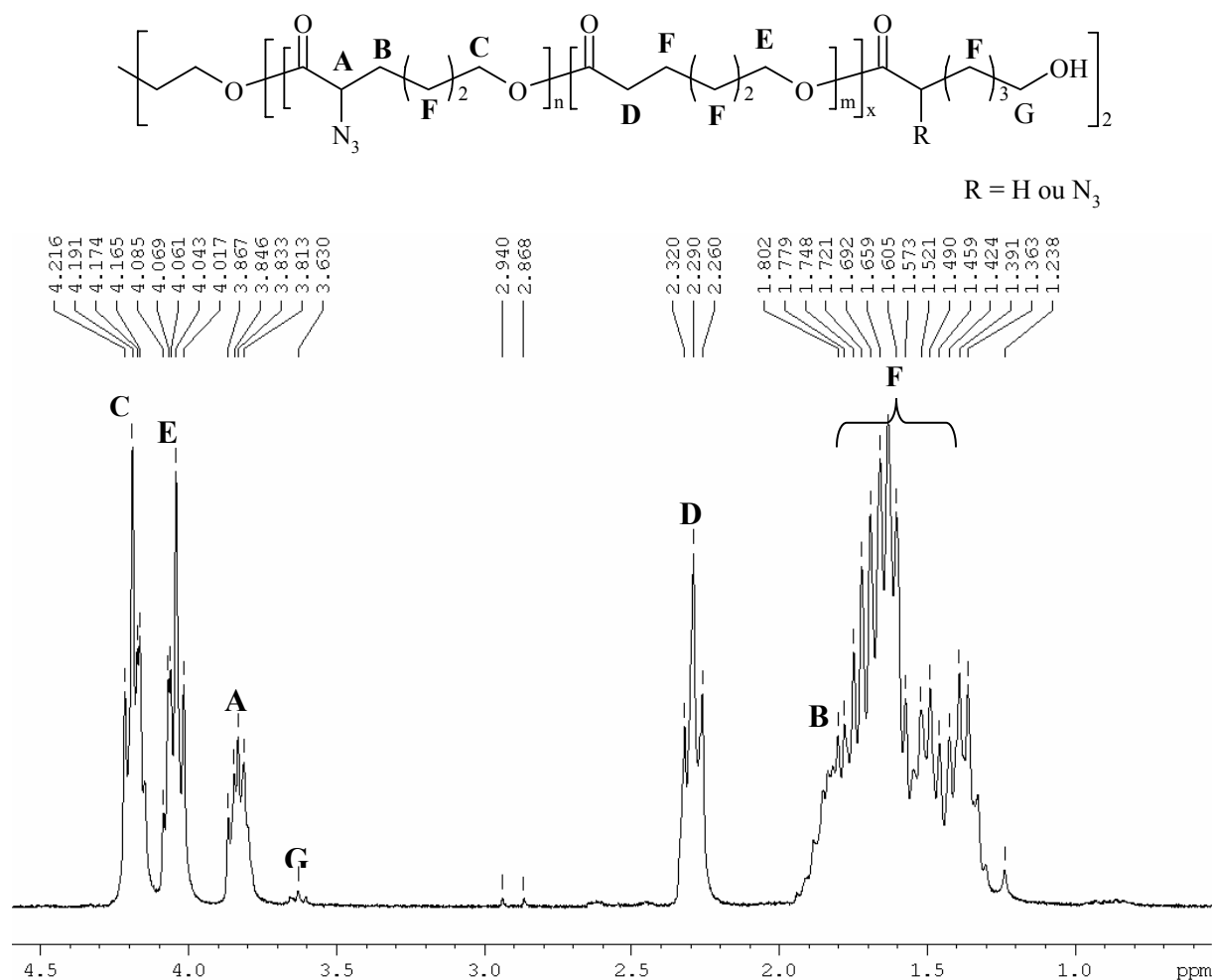


Figure 3.21 : Spectre RMN ^1H de la $\text{poly}(\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL})$ à 50 mol% $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$.

Nous observons, comme lors de la substitution sur la $\text{poly}(\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL})$, la disparition du pic situé à 4,3 ppm du CHCl et l'apparition d'un nouveau pic apparaît à 3,8 ppm, caractéristique du CHN_3 (A).

La fraction molaire en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$, $F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$, peut être déterminée par RMN ^1H sur base des intégrales des pics situés à 2,3 ppm (D) ($\text{CH}_2\text{C(O)}$ de la $\text{poly}(\epsilon\text{CL})$) et à 3,8 ppm (A) (CH-N_3 de la $\text{poly}(\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL})$) selon la formule 3.10.

3. Résultats et discussions

$$F_{\alpha N_3 \varepsilon CL} = \frac{I_A}{(I_A + I_D/2)}$$

Avec I_D = intensité du pic caractéristique des protons $\underline{CH_2}C(O)$ de la poly(εCL).
 I_A = intensité du pic caractéristique du proton $\underline{CH-N_3}$ de la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$).

Formule 3.10.

Les résultats obtenus par CES et RMN 1H pour la substitution sur les poly($\alpha Cl \varepsilon CL$ -co- εCL) sont illustrés dans le tableau 3.6.

	$F_{\alpha Cl \varepsilon CL}$ ou $F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$	DP	M_n (g/mol) (RMN 1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha Cl \varepsilon CL$ -co- εCL)	50%	92	21000	20000	1,5
Poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL)	51%	89	23000	22000	1,5
Poly($\alpha Cl \varepsilon CL$ -co- εCL)	29%	39	17000	21000	1,5
Poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL)	26%	36	17000	19000	1,6

$F_{\alpha Cl \varepsilon CL}$: fraction molaire de l' $\alpha Cl \varepsilon CL$ dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.5.

$F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$: fraction molaire de l' $\alpha N_3 \varepsilon CL$ dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.10.

DP : degré de polymérisation calculé par RMN 1H selon la formule 3.7.

M_n (RMN 1H) : masse moléculaire expérimentale calculée par RMN 1H selon la formule 3.6.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.6 : Résultats de la substitution sur les poly($\alpha Cl \varepsilon CL$ -co- εCL) à 50mol% et à 30mol% en $\alpha Cl \varepsilon CL$.

La poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) à 30 mol% est obtenue avec un rendement de 88% mesuré par gravimétrie.

La comparaison des fractions molaires en $\alpha Cl \varepsilon CL$, $F_{\alpha Cl \varepsilon CL}$, des poly($\alpha Cl \varepsilon CL$ -co- εCL) de départ et les fractions molaires en $\alpha N_3 \varepsilon CL$, $F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$, des poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) correspondantes sont similaires. Les résultats RMN 1H , nous indiquent que tous les atomes de chlore ont été convertis en groupement azoture et donc que la substitution est quantitative. De plus, les DP, ainsi que les masses moléculaires moyenne en nombre, restent identiques après substitution.

3. Résultats et discussions

En se référant au tableau 3.6, les résultats CES indiquent que l'indice de polymolécularité reste inchangé après substitution. De plus, la comparaison des chromatogrammes CES de la

poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) (courbe bleue) de départ et de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) (courbe rouge) (Figure 3.22) indique que les chromatogrammes sont identiques avec une très légère différence de volume hydrodynamique. Les M_n mesurées par CES avant et après substitution sont également similaires.

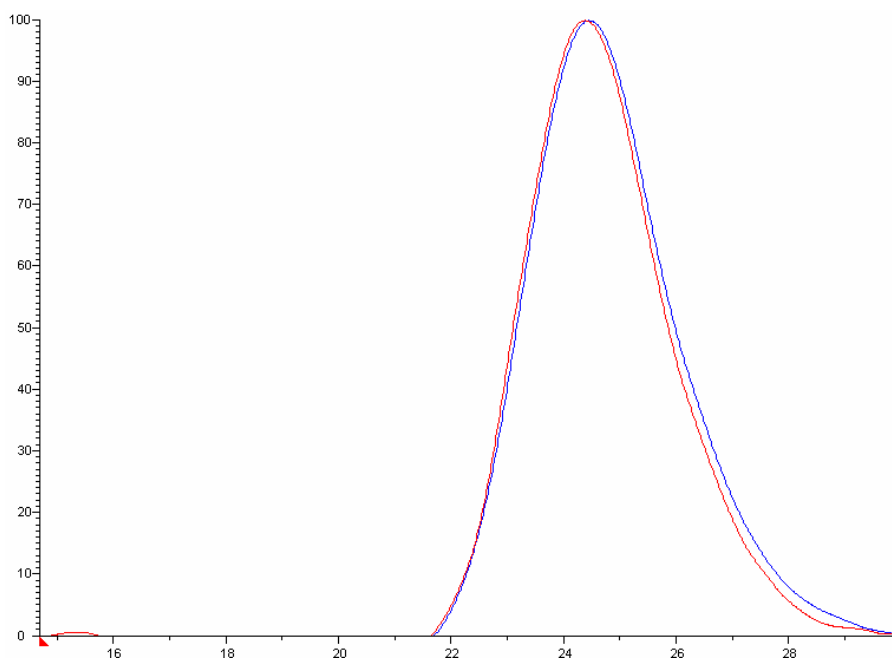


Figure 3.22: Superposition des chromatogrammes CES de la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) à 50 mol% en α Cl ϵ CL de départ (courbe bleue) et de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50 mol% α N₃ ϵ CL (courbe rouge).

En conclusion, la substitution des atomes de chlore d'une poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) par des groupements azoture se déroule de manière quantitative et sans dégradation de la chaîne polyester. Lors de la suite de ce mémoire, ces copolyesters seront employés comme précurseurs de la cycloaddition [3 + 2] de Huisgen.

3.5. Synthèse d'un ammonium quaternaire porteur d'une fonction alcyne

Comme cité dans l'introduction, un ammonium quaternaire a une activité antibactérienne maximum lorsqu'une des chaînes R est une chaîne à 8 carbones et le contre ion est soit un

3. Résultats et discussions

chlorure, soit un bromure. Ainsi, le 3-diméthylamino-1-propyne a été mis en réaction avec le 1-bromooctane conduisant à l'ammonium correspondant, le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium. La quaternisation (Figure 3.23) a lieu dans le THF à 50°C durant 4 jours.

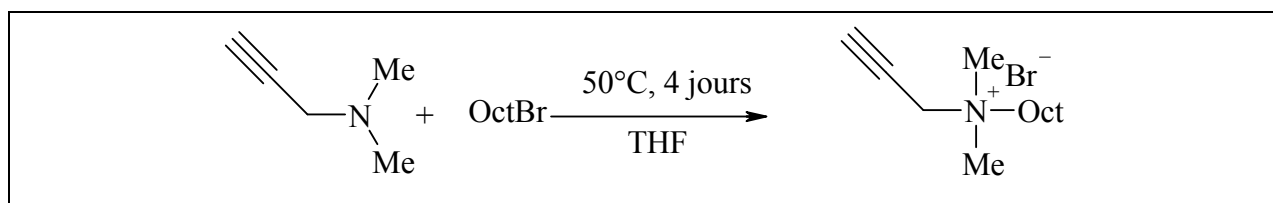


Figure 3.23 : Quaternisation du 3-diméthylamino-1-propyne par le 1-bromooctane.

L'analyse RMN ¹H du solide récolté indique qu'il y a bien eu quaternisation mais que le sel est contaminé par des traces de réactifs de départ à savoir, 11% de 1-bromooctane. Une purification par recristallisation dans le cyclohexane a permis l'élimination complète des impuretés. En effet, l'ammonium quaternaire est insoluble dans le cyclohexane contrairement aux deux réactifs de départ. Le spectre RMN ¹H, après recristallisation, ne présente plus les pics correspondants au 1-bromooctane de départ. L'attribution des pics RMN ¹H du diméthyl-octylpropargylammonium est présentée à la figure 3.24. Le produit est récolté avec un rendement de 81%.

3. Résultats et discussions

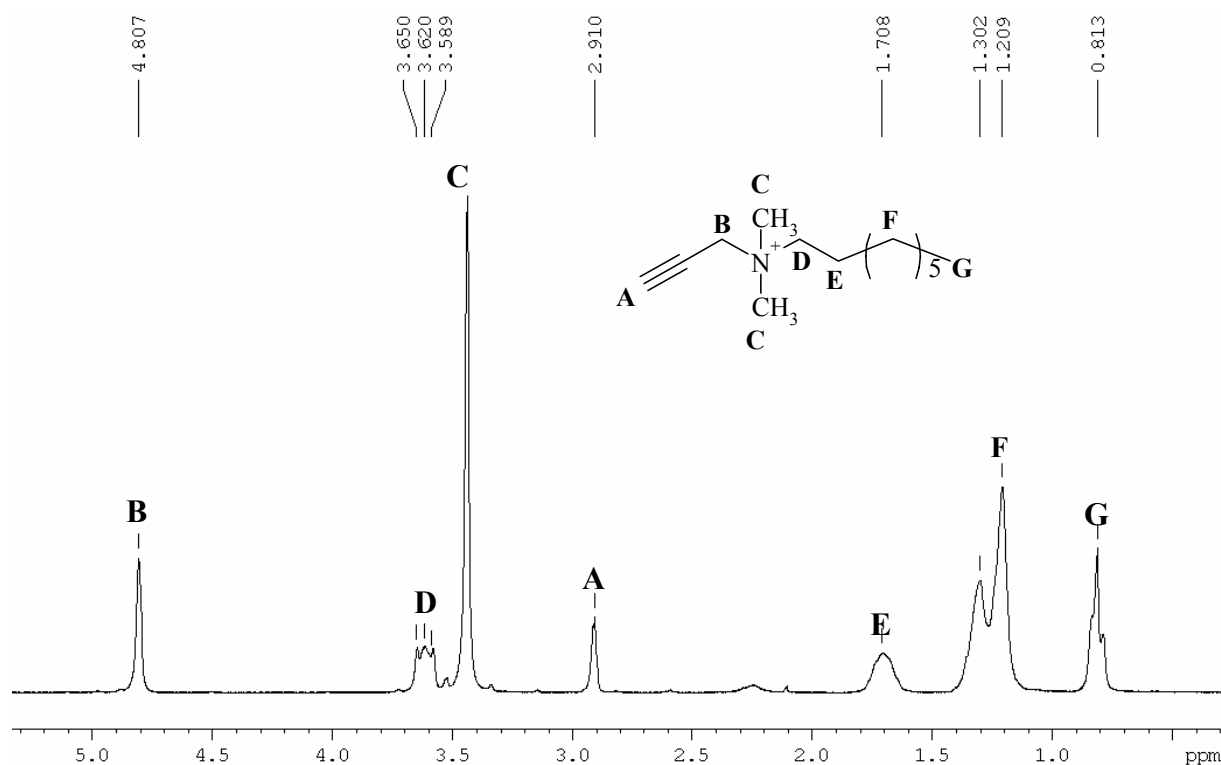


Figure 3.24 : Spectre du bromure de diméthyl-octyl-propargylammonium.

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 4,8$ (m, 2H, CH_2N^+ , B), 3,6 (m, 2H, N^+CH_2 , D), 3,4 (m, 6H, CH_3 , C), 2,9 (m, 1H, CH , A), 1,7-1,2 (m, 12H, CH_2 , E, F) et 0,8 ppm (m, 3H, CH_3 , G).

Le diméthyl-octyl-propargylammonium est aussi caractérisé par RMN ^{13}C (CDCl_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 82$ (CH_2N^+), 77 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 72 ($\text{HC}\equiv\text{C}$), 64 (N^+CH_2), 55 et 29 (CH_2), 51 (CH_3N^+), 14 ppm (CH_3).

L'ammonium quaternaire a également été analysé par infrarouge : élongation $\text{HC}\equiv\text{C}$: 2120 cm^{-1} .

3.5.1. Analyse thermogravimétrique du bromure de diméthyl-octyl-propargylammonium

L'analyse thermogravimétrique (Thermogravimetric Analysis ou TGA) indique la perte en poids d'un échantillon en fonction d'une augmentation de température et peut, dans certains

3. Résultats et discussions

cas, élucider certains mécanismes de dégradation. La figure 3.25 montre le thermogramme obtenu pour le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium.

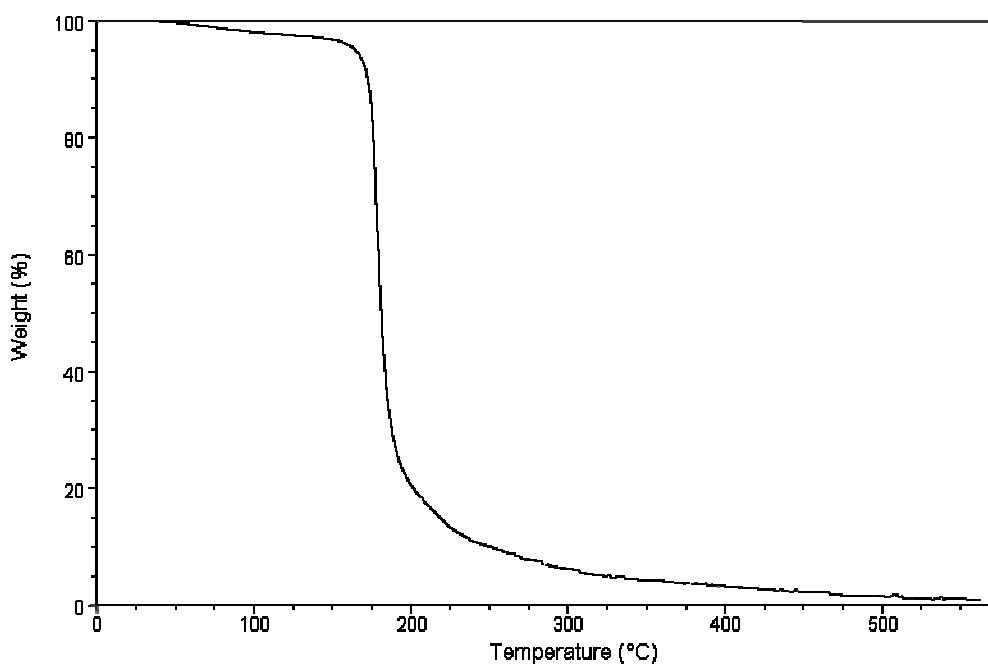


Figure 3.25 : Thermogramme du bromure de diméthyl-octylpropargyl ammonium.

Le thermogramme nous indique que le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium présente qu'un mécanisme de dégradation. Il se dégrade à partir 178°C avec une perte en poids de 99%.

3.6. Cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

La dernière étape, pour l'obtention d'un polymère biodégradable et antibactérien consiste à fixer l'ammonium quaternaire sur le copolyester par « click chemistry » (Figure 3.26). Le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium a donc été mis en réaction avec les fonctions azoture de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% et à 50mol% en α N₃ ϵ CL selon la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen. L'addition est effectuée dans les conditions suivantes : 1,1 équivalent d'ammonium quaternaire, 0,1 équivalent de triéthylamine, 0,1 équivalent de CuI dans le THF à 35°C.

3. Résultats et discussions

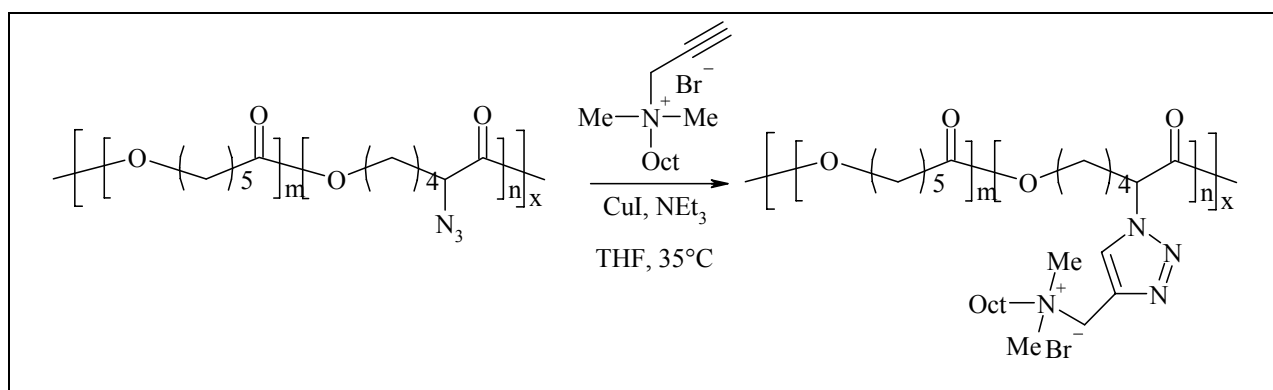


Figure 3.26 : Cycloaddition du bromure de diméthyleoctylpropargylammonium sur une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL).

L'avancement de la réaction a été suivi par analyse infrarouge de prélèvements du milieu réactionnel réalisés à intervalles réguliers. En effet, cette technique permet de visualiser à la fois la disparition des fonctions azoture, par disparition de la bande d'absorption située à 2106 cm^{-1} , ainsi que la formation du cycle triazole, par apparition d'une bande d'absorption à 1660 cm^{-1} . Après 2 heures de réaction à 35°C , un spectre IR est enregistré. Celui-ci indique que la réaction a bien eu lieu et ce, de manière quantitative puisque la bande caractéristique des groupements azoture disparaît complètement. Cependant, la bande caractéristique du triazole est peu visible.

Si on observe minutieusement le milieu réactionnel, on remarque la présence d'un gel au fond du réacteur. Comme l'addition de charge positive sur le copolyester peut modifier sa solubilité dans le THF, il est tout à fait envisageable que celui-ci précipite au cours du temps. Afin d'obtenir une solution homogène, nous avons décidé d'ajouter une faible quantité de DMF dans le milieu. Directement, la solution s'homogénéise et une augmentation de l'intensité du pic caractéristique du triazole est alors observé dans le spectre IR. Les copolymères obtenus sont analysés par RMN ^1H (DMSO) (Figure 3.27).

3. Résultats et discussions

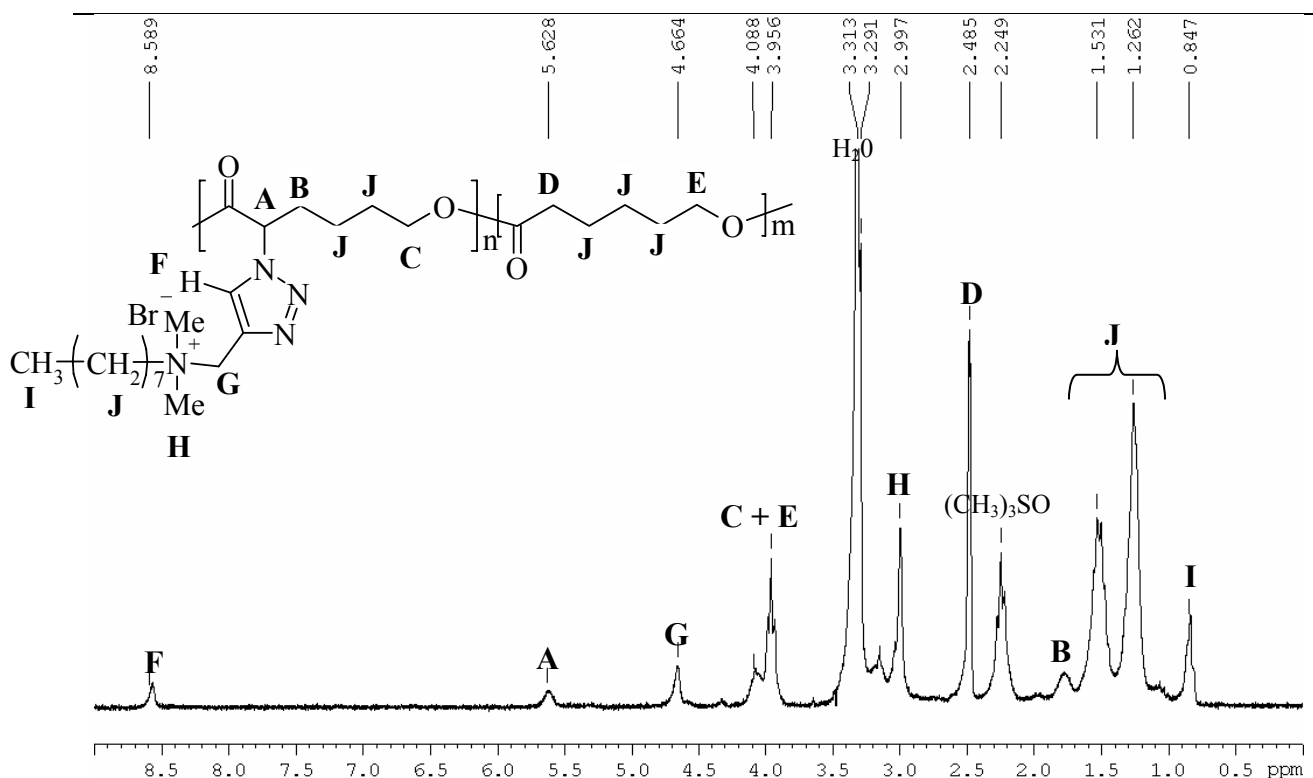


Figure 3.27 : Spectre RMN ^1H (DMSO) du poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ après cycloaddition du bromure de diméthyleoctylpropargylammonium.

En comparant le spectre obtenu avec celui de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) de départ, plusieurs différences sont observées. Tout d'abord, le pic du proton à CH-N_3 à 3,8 ppm a complètement disparu. De plus, un nouveau pic apparaît à 8,6 ppm dans la zone des protons aromatiques. Ce pic a été attribué au proton du cycle triazole. Le pic situé à 5,6 ppm a été attribué au proton porté par l'atome de carbone substitué par le cycle triazole (CH-triazole). Les protons $-\text{CH}_2-\text{N}^+$ (pic G, figure 3.27) apparaissent à un déplacement chimique de 4,6 ppm. En effet, ces protons sont particulièrement déblindés puisqu'ils sont situés entre le cycle triazole et le groupement ammonium. Les protons du groupement $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}-\text{CH}_2-$ (pic B, figure 3.27) ont subi, après cycloaddition, un léger déplacement vers un déplacement chimique plus faible par rapport au spectre RMN ^1H de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$). Ils sont situés à 1,5 ppm alors qu'ils se situaient à 1,7 ppm dans le spectre de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$). Le spectre obtenu présente aussi des pics supplémentaires correspondant aux groupements portés par l'ammonium. Ainsi, les méthyles et le CH_3 de la chaîne alkyle situés sur l'ammonium se trouvent, respectivement à 2,9 ppm et à 0,8 ppm, tandis que les CH_2 de la chaîne octyle se situent à 1,3 ppm.

3. Résultats et discussions

La fraction en ammonium, F_{ammonium} , a été déterminée par RMN ^1H sur base des intégrales des pics situés à 8,6 ppm (1H triazole) et à 4 ppm (4H, CH_2O de la PCL et de la PCL porteuse de l'ammonium) selon la formule 3.11.

$$F_{\text{ammonium}} = \frac{I_H}{I_H + (I_J - 2 \times I_H)/2}$$

Avec I_H = intensité du pic correspondant au proton du cycle triazole.

I_J = intensité du pic correspondant aux protons CH_2O de la PCL et de la PCL porteuse de l'ion ammonium.

Formule 3.11.

En comparant avec $F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$ de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) de départ, tableau 3.7, la cycloaddition est donc quantitative.

	$F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$ ou $F(\text{ammonium})$	M_n (g/mol) (RMN ^1H)
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$)	51%	23000
PCL-ammonium	46%	n.d.
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$)	26%	17000
PCL-ammonium	26%	n.d.

$F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$: fraction molaire de l' $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.10.

F_{ammonium} : fraction molaire de l'ammonium quaternaire dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.11.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée par RMN ^1H selon la formule 3.6.

n.d. = non déterminé car bouts de chaînes non visibles en RMN ^1H .

Tableau 3.7 : Résultats de la cycloaddition de l'ammonium quaternaire sur les poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 50mol% et à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$.

Cependant, le copolyester est légèrement contaminé par l'excès d'alcyne introduit lors de la cycloaddition. Afin d'extraire le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium, des essais de précipitation dans divers solvants ont été réalisés. Ainsi, nous avons observé que le copolyester est insoluble dans l'eau et dans l'heptane alors que le sel lui, est soluble dans l'eau et insoluble dans l'heptane. Nous avons donc précipité le mélange réactionnel à la fois dans l'heptane et dans l'eau. Nous les avons ensuite décanté et les solvants ont été éliminés sous vide. L'analyse RMN ^1H (DMSO) de ces deux échantillons nous montre que le spectre du polymère précipité dans l'heptane présente des pics supplémentaires lorsqu'on le confronte au spectre du mélange

3. Résultats et discussions

réactionnel précipité dans l'eau. Ces pics additionnels sont des pics caractéristiques du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium, dont le pourcentage vaut 18%. Le polymère doit donc être précipité dans l'eau afin de le séparer l'ammonium non greffé.

Malheureusement, aucune analyse CES ne peut être appliquée pour la caractérisation des produits porteur de charges. En effet, l'ammonium interagit avec les colonnes des GPC THF et DMF ce qui peut engendrer des retards d'élution. Une analyse CES en milieu aqueux est possible mais exige un polymère hydrosoluble. Malgré l'addition de charge positive sur la PCL, celles-ci ne sont pas suffisantes pour conférer un caractère hydrosoluble au copolyester.

La cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur les poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% et à 50mol% en α N₃ ϵ CL s'effectue quantitativement permettant ainsi le greffage de groupements présentant une activité antibactérienne. Dans la suite de ce mémoire, ces copolyesters seront placés en présence de bactéries afin de vérifier leur aptitude biocide.

3.7. Cycloaddition et quaternisation du 3-diméthylamino-1-propyne sur une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

3.7.1. Cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

Nous venons de constater que la cycloaddition du diméthyl-octylpropargylammonium sur les poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) se produit de manière quantitative. Toutefois, une seconde voie peut être envisagée. En effet, la quaternisation du 3-diméthylamino-1-propyne peut être réalisé une fois celui-ci greffé sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) (Figure 3.28). Ainsi, le 3-diméthylamino-1-propyne a été mis en réaction avec la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL en présence de 0,1 équivalent de CuI dans le THF à 35°C. Dans cette réaction, l'ajout de triéthylamine n'est pas nécessaire puisque l'amine joue à la fois le rôle de réactif et de base.

3. Résultats et discussions

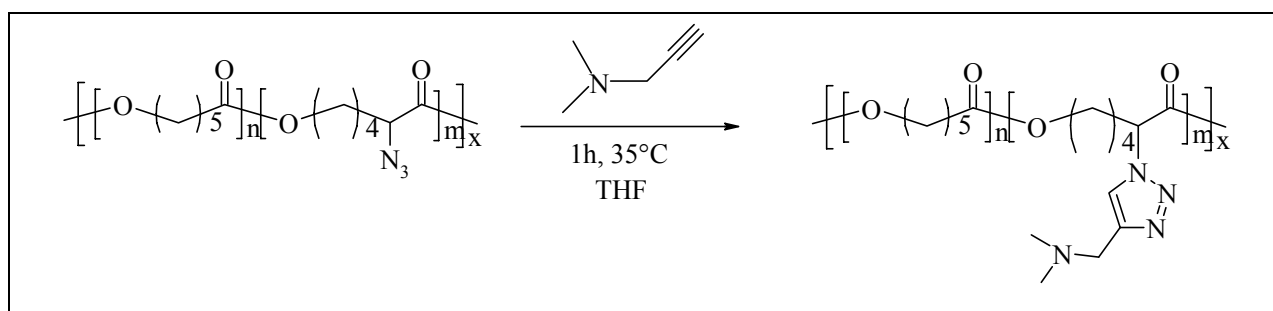


Figure 3.28: Cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur une poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL).

L'avancement de la réaction est toujours suivi par infrarouge. Après 1 heure, la cycloaddition est terminée. En effet, le spectre IR enregistré montre la disparition complète de la bande azoture.

Le mélange réactionnel est analysé par RMN 1H ($CDCl_3$) et CES (DMF). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

	$F_{\alpha N_3\epsilon CL}$ ou $F(\text{click})$	M_n (g/mol) (RMN 1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL)	26%	17000	60000	1,3
PCL-amine	26%	n.d.	64000	1,3

$F_{\alpha N_3\epsilon CL}$: fraction molaire de l' $\alpha N_3\epsilon CL$ dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.10.

F_{click} : fraction molaire du motif click dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.12.

M_n (RMN 1H) : masse moléculaire expérimentale calculée par RMN 1H selon la formule 3.6.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique

n.d. = non déterminé car bouts de chaînes non visibles en RMN 1H .

Tableau 3.8 : Résultats de la réaction de la cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur les poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$.

3. Résultats et discussions

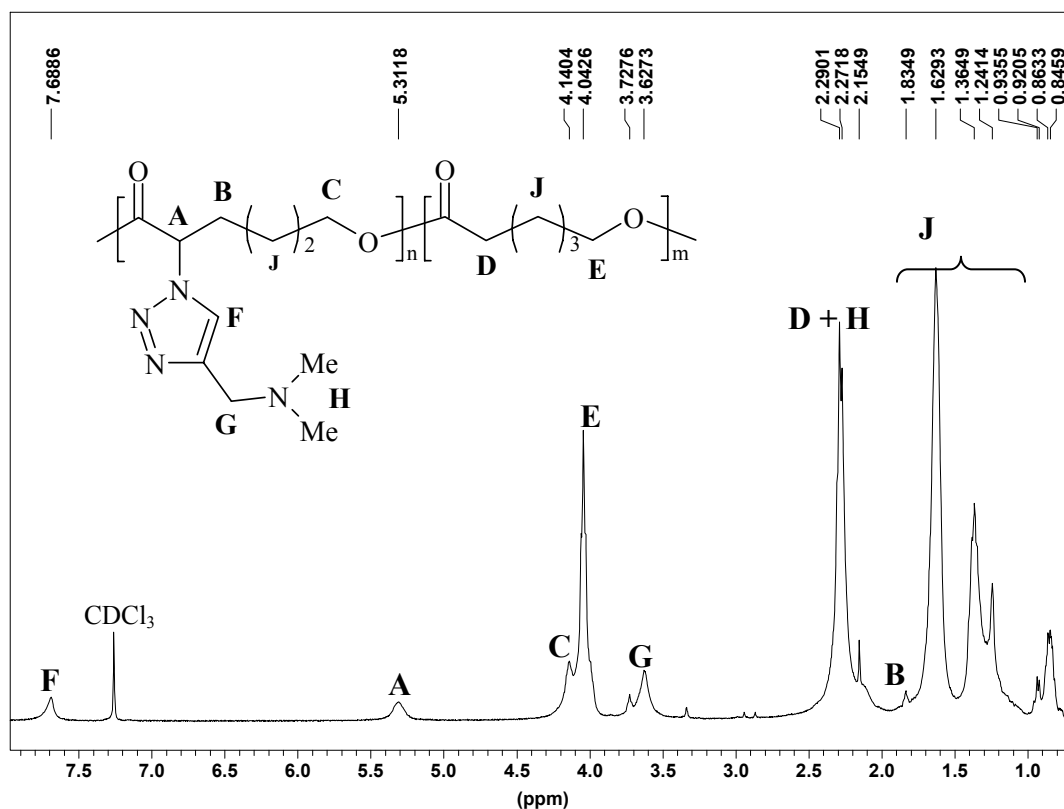


Figure 3.29 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30 mol% $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ après cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne .

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 7,6$ (s, 1H, CH , F), 5,3 (m, 1H, CH-N , A), 4 (m, 4H, CH_2O , C, E), 3,7 (m, 2H, CH_2N , G), 2,3 (m, 10H, C(O)CH_2 (D), CH_3 (H), $-\text{N-CH-CH}_2$ (B)) et 1,8-0,8 ppm (m, 6H, CH_2 , J).

Comme lors de la cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium, on observe un nouveau pic situé à 7,7 ppm correspondant au proton du cycle triazole tandis que le pic caractéristique du proton CH-N_3 à 3,8 ppm a complètement disparu. De plus, on voit apparaître les pics typiques de l'amine tertiaire, à savoir ceux situés à 3,7 ppm (CH_2N , G) et 3,6 ppm (CH_3 , H). On voit également un pic à 5,3 ppm correspondant au proton CH-Triazole .

La fraction molaire en amine, F_{amine} , a été déterminée par RMN ^1H sur base des intégrales des pics situés à 8,6 ppm (1H triazole) et à 4 ppm (4H, CH_2O de la PCL et de la PCL-amine) selon la formule 3.12.

3. Résultats et discussions

$$F_{\text{amine}} = \frac{I_F}{I_F + (I_{EC} - 2 \times I_F) / 2}$$

Avec I_F = intensité du pic correspondant au proton du cycle triazole.

I_{EC} = intensité du pic correspondant aux protons $\underline{CH_2}O$ de la PCL et de la PCL-amine.

Formule 3.12.

La comparaison des chromatogrammes CES (DMF) de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ et du copolyester après cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne indique une légère augmentation du volume hydrodynamique (Figure 3.30). Le tableau 3.6 nous montre également que l'indice de polymolécularité reste inchangé après réaction.

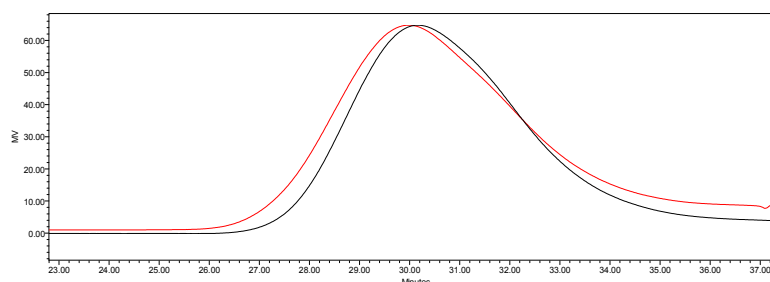


Figure 3.30 : Superposition des chromatogrammes de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ (courbe noire) et du copolyester après cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne (courbe rouge).

On peut en conclure que la cycloaddition de la 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ se déroule avec 100% de conversion. De plus, cette réaction a lieu sans dégradation, vu que le chromatogramme CES n'en présente aucun signe.

3.7.2. Quaternisation des fonctions amine pendantes greffées sur une poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL)

Le polyester récolté après cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne est mis en réaction avec un excès de 1-bromooctane pendant une nuit à 50°C dans du THF (Figure 3.31) afin de quaterniser la fonction amine.

3. Résultats et discussions

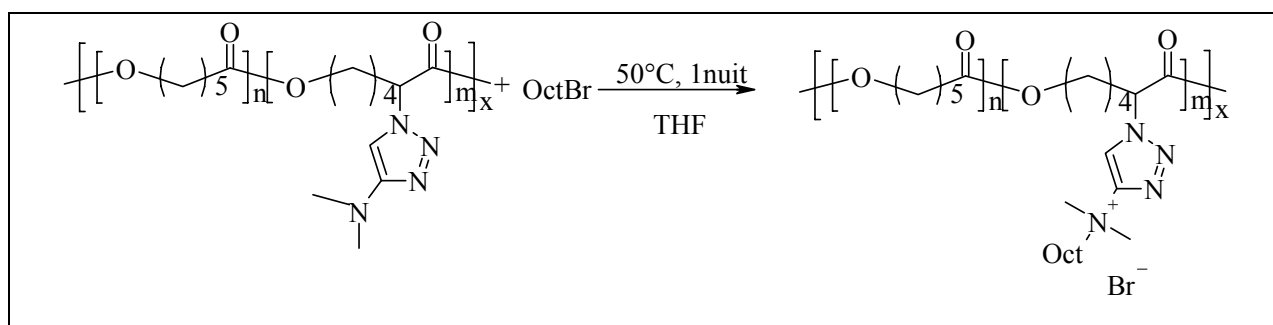


Figure 3.31 : Quaternisation de l'amine greffée sur la poly($\alpha N_3\varepsilon CL$ -co- εCL) à 30mol% $\alpha N_3\varepsilon CL$ par le 1-bromo-octane.

Le produit est caractérisé par RMN 1H ($CDCl_3$) (Figure 3.32).

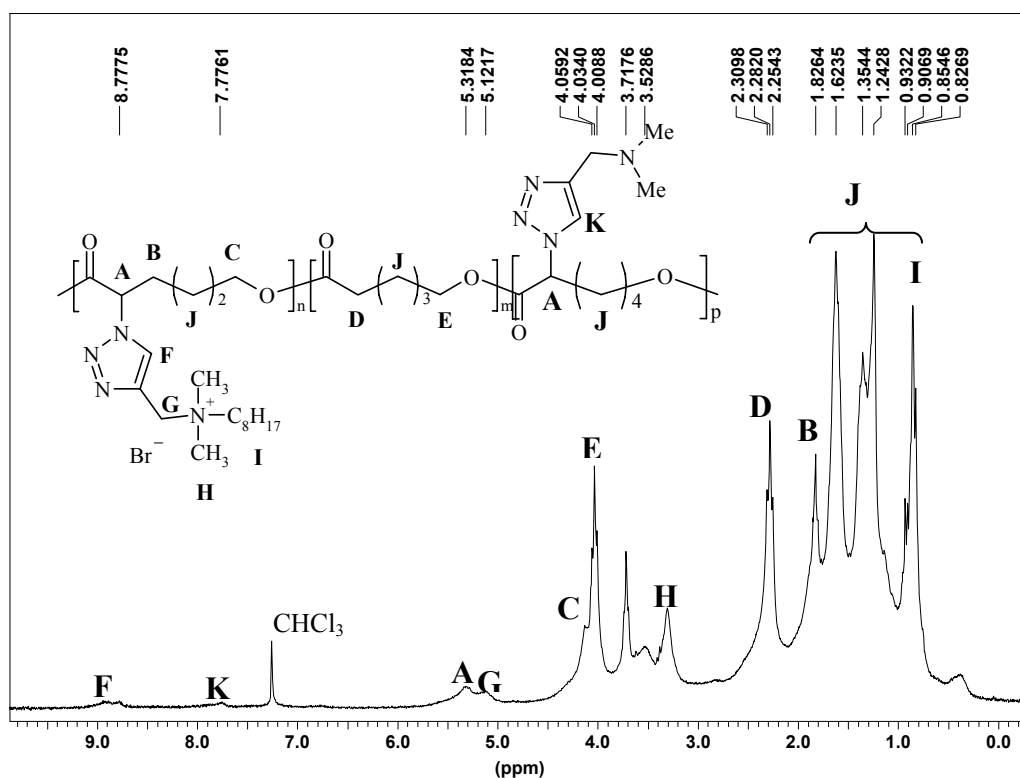


Figure 3.32 : Spectre RMN 1H ($CDCl_3$) du copolyester récolté après quaternisation..

Après quaternisation, on remarque la présence de deux pics dans la région des protons aromatiques. Ces deux pics correspondent chacun à un proton de cycle triazole différent. En effet, le proton à 7,7 ppm (pic K) concorde avec le proton du cycle triazole formé lors de la cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne alors que celui à 8,9 ppm (pic F) correspond au proton du triazole formé après cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargyl-ammonium. Le spectre RMN 1H illustré à la figure 3.32 montre donc que le copolyester est un terpolymère

3. Résultats et discussions

constitué d' ϵ CL, d' ϵ CL substituée par une amine tertiaire et d'une ϵ CL porteur d'un ammonium quaternaire. Les pics correspondants à ces trois unités apparaissent dans le spectre et sont décrits à la figure 3.32. En effet, si on compare le spectre 3.32 avec les spectres 3.29 et 3.27, on constate que les pics caractéristiques de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium (spectre 3.27) apparaissent dans le spectre 3.32 (pic A et G). De plus, on observe également le pic du proton du cycle triazole (pic K) et le pic du CH-N (pic A) représentant la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne.

Le pourcentage de conversion est calculé par RMN ¹H comparaison des pics caractéristiques des deux cycles triazoles. En effet, la formule 3.13 est établie sur base des intégrales des pics situés à 8,6 ppm (1H triazole après quaternisation, pic F) et à 7,7 ppm (1H triazole correspondant à l'amine résiduelle, pic K).

$$\% \text{ de conversion de l'amine} = \frac{I_F}{I_F + I_K} \times 100$$

Avec I_F = intensité du pic caractéristique du proton du cycle triazole après quaternisation.

I_K = intensité du pic caractéristique du proton du cycle triazole.

Formule 3.13.

Nous remarquons que la quaternisation ne s'opère qu'avec un taux de conversion de 76% alors que la cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N₃ ϵ CL se produit avec 100% de conversion.

Nous pouvons donc en conclure que la stratégie qui implique la cycloaddition directe de l'ammonium quaternaire est plus intéressante que la cycloaddition de l'amine suivie de sa quaternisation.

3.8. Utilisation de CuBr comme catalyseur pour la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen

Le catalyseur utilisé dans les réactions décrites ci-dessus, le CuI, présente un inconvénient majeur dans l'application des copolymères bactéricides. En effet, l'iodure, I⁻, étant un agent biocide, pourrait fausser les résultats des tests antibactériens menés sur les copolymères. En effet, comme cité dans l'introduction, il existe un équilibre complexe, en solution aqueuse, entre les espèces iodure et l'iode moléculaire (I₂), lequel est responsable de l'activité antibactérienne. Pour pallier à cet inconvénient, les différents copolyesters ont été préparés en remplaçant le CuI par le CuBr.

3.8.1. Cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

Ainsi, des poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% et à 30mol% en α N₃ ϵ CL ont été mises en réaction avec 1,1 équivalent de bromure de diméthylpropargylammonium, 0,1 équivalent de CuBr et 0,1 équivalent de triéthylamine dans un mélange THF/DMF à 35°C.

L'avancement de la réaction est suivi par infrarouge. Après 3 heures de réaction, un spectre est enregistré. Celui-ci indique que la réaction est achevée par disparition complète de la bande azoture. Remarquons que seulement 2 heures étaient nécessaire pour effectuer cette réaction lorsque le catalyseur est CuI.

Les copolyesters obtenus sont caractérisés par RMN ¹H (DMSO). Les résultats sont illustrés dans le tableau 3.9.

3. Résultats et discussions

	$F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$ ou $F_{ammonium}$	M_n (g/mol) (RMN 1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL)	51%	18000	31500	1,5
Copolyester antibactérien	51%	n.d.	/	/
Poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL)	26%	17000	19000	1,6
Copolyester antibactérien	25%	n.d.	/	/

$F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$: fraction molaire de l' $\alpha N_3 \varepsilon CL$ dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.10.

$F_{ammonium}$: fraction molaire du motif click dans le copolymère calculée par RMN 1H selon la formule 3.11.

M_n (RMN 1H) : masse moléculaire expérimentale calculée par RMN 1H selon la formule 3.6.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

n.d. = non déterminé car bouts de chaînes non visibles en RMN 1H .

Tableau 3.9: Résultats de la cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) à 50mol% ou à 30mol% en $\alpha N_3 \varepsilon CL$.

En comparant la $F_{\alpha N_3 \varepsilon CL}$ de la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) de départ et la fraction molaire en ammonium calculée par RMN 1H , on en déduit que la réaction a été quantitative. Cependant la cinétique de réaction avec CuBr est plus lente puisqu'une heure de réaction supplémentaire est nécessaire pour obtenir une conversion quantitative. Ce résultat est tout à fait en accord avec la littérature⁽⁵⁹⁾. En effet, il a été montré que CuI est un catalyseur qui permet une cinétique plus rapide par rapport à CuBr.

3.8.2. Cycloaddition de la 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL)

Récemment au laboratoire, il a été montré que des polymères porteurs de fonctions amine présentaient parfois un caractère antibactérien et qu'il n'était donc pas obligatoire de les quaterniser. Ainsi, une PCL porteuse d'amine tertiaire a été préparée par cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) en utilisant le CuBr comme catalyseur. L'activité antibactérienne de ce copolyester sera ensuite testée afin de savoir si la présence d'amine est suffisante pour conférer une activité antibactérienne au copolymère.

Ainsi, la poly($\alpha N_3 \varepsilon CL$ -co- εCL) à 30mol% en $\alpha N_3 \varepsilon CL$ a été mise en réaction avec 1,1 équivalent de 3-diméthylamino-1-propyne et 0,1 équivalent de CuBr à 35°C dans le THF. Après

3. Résultats et discussions

150 minutes de réaction, le spectre IR de la solution indique que la bande azoture totalement disparaître du spectre.

Le mélange réactionnel est analysé par RMN ^1H (CDCl_3) et CES (DMF). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.10 :

	$F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$ ou F_{amine}	M_n (g/mol) (RMN ^1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$)	26%	17000	60000	1,3
PCL-amine	19%	n.d.	65500	1,3

$F_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}}$: fraction molaire de l' $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.10.

F_{amine} : fraction molaire de fonction amine dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.12.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée par RMN ^1H selon la formule 3.6.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

n.d. = non déterminé car bouts de chaînes non visibles en RMN ^1H .

Tableau 3.10 : Résultats de cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$.

Nous remarquons que la cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ en présence de CuBr n'est pas quantitative. Ce résultat est quelque peu surprenant puisque la cycloaddition est généralement caractérisée par un rendement quantitatif. Dans ce cas, le pourcentage de conversion est de 70%. Afin de vérifier ce résultat, nous décidons de réaliser la cycloaddition du benzoate de propargyle sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$.

3.8.3. Cycloaddition du benzoate de propargyle

La cycloaddition du benzoate de propargyle sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ a déjà été réalisée au laboratoire dans le cadre du mémoire de Stéphanie Schmeits en utilisant le CuI comme catalyseur dans le THF (Figure 3.33). Les résultats obtenus au cours de ces travaux ont montré que la cycloaddition s'effectuait de manière quasi quantitative après 2 heures de réaction à 35°C puisque plus de 95% des groupements azoture étaient convertis en triazole correspondant.

3. Résultats et discussions

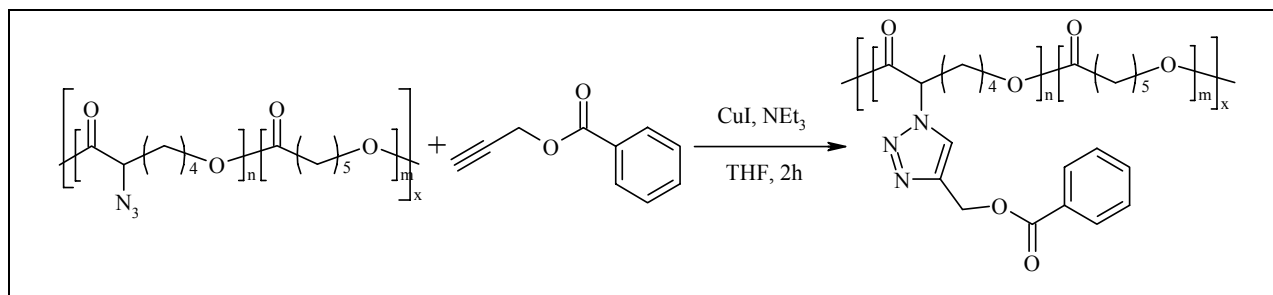


Figure 3.33 : Cycloaddition du benzoate de propargyle sur la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL).

Ainsi, nous avons effectué la réaction entre la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ et 1,2 équivalent de benzoate de propargyle, 0,1 équivalent de CuBr et 0,1 équivalent de triéthylamine dans le THF à 35°C. Après 24 heures de réaction, le spectre IR enregistré indique que la cycloaddition est terminée puisque la bande azoture a complètement disparu. Le produit obtenu est analysé par RMN 1H ($CDCl_3$).

En comparant avec la $F_{\alpha N_3\epsilon CL}$ (26 mol%) de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) de départ, la fraction molaire $F_{benzoate}$ obtenue par RMN 1H est de 20 mol%. La réaction est donc quasi quantitative puisque 90% des groupements azoture ont été convertis en triazole correspondant.

Le copolyester est également caractérisé par CES, cette analyse attribue un indice de polymolécularité de 1,8.

Les différents résultats nous confirment que CuBr présente une efficacité comparable à celle de CuI, mais une cinétique de réaction plus lente. Toutefois, l'addition du diméthylaminopropyne est incomplète et devra être vérifiée afin d'en déterminer la cause.

3.9. Caractérisation des copolyesters à base d' ϵ -caprolactone

3.9.1. Propriétés thermiques

Les courbes DSC enregistrées pour la poly($\alpha Cl\epsilon CL$ -co- ϵCL) (30 mol% en $\alpha Cl\epsilon CL$), la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) (30 mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$), la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$

3. Résultats et discussions

après réaction avec la 3-diméthylamino-1-propyne et la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargylammonium sont présentées dans la figure 3.34.

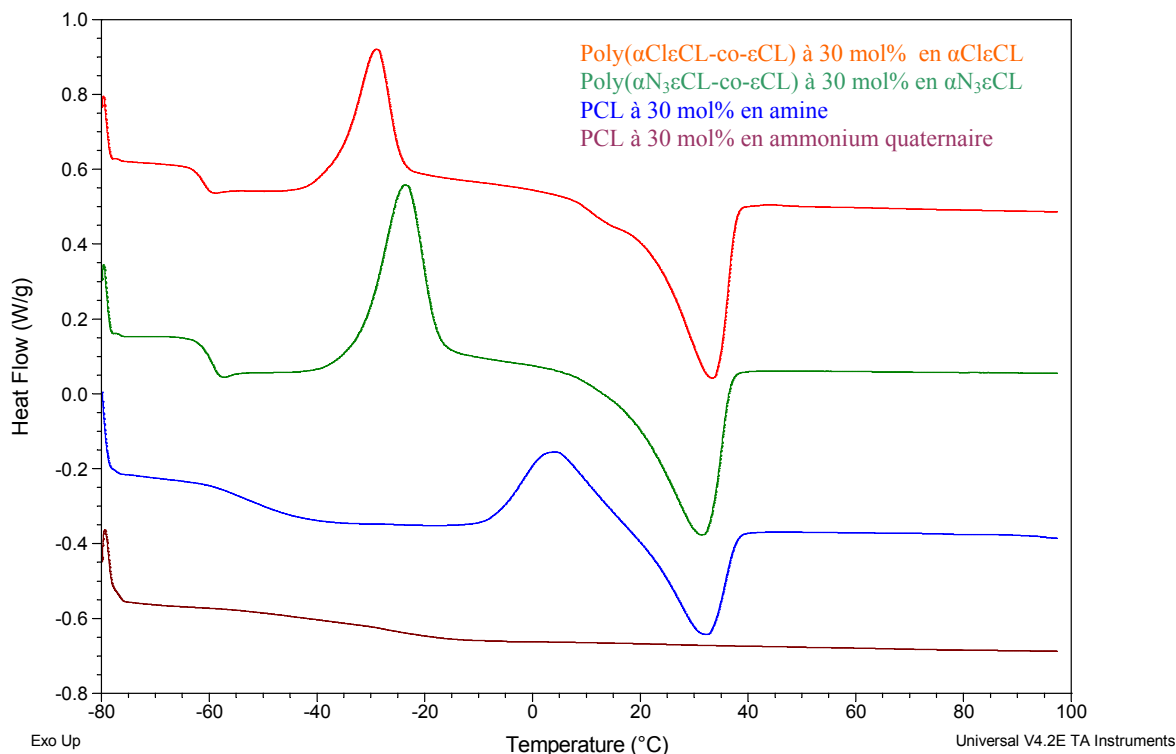


Figure 3.34 : Superposition des courbes DSC de la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α Cl ϵ CL , de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL , de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne et de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargylammonium.

L'analyse DSC montre que les différents copolyesters sont semi-cristallins sauf la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargylammonium qui lui est amorphe. Le tableau 3.11 compare les températures de transition vitreuse et les températures de fusion des différents copolyesters. Ces résultats indiquent que la nature du groupe fonctionnel greffé sur le copolyester modifie, de manière significative, les propriétés thermiques de celui-ci.

3. Résultats et discussions

Nature du copolymère	Température de transition vitreuse	Température de fusion
Poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL)	- 61°C	33°C
Poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL)	- 59°C	31°C
Poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne	- 53°C	32°C
Poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) après réaction avec le bromure de diméthylpropargyl ammonium	- 28°C	/

Tableau 3.11 : Températures de transition vitreuse et de fusion des copolyesters à base d' ϵ CL

La figure 3.35 illustre les courbes DSC enregistrées pour la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) (50 mol% en α Cl ϵ CL), la poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) (50 mol% en α N $_3$ ϵ CL) et la poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% en α N $_3$ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargyl ammonium.

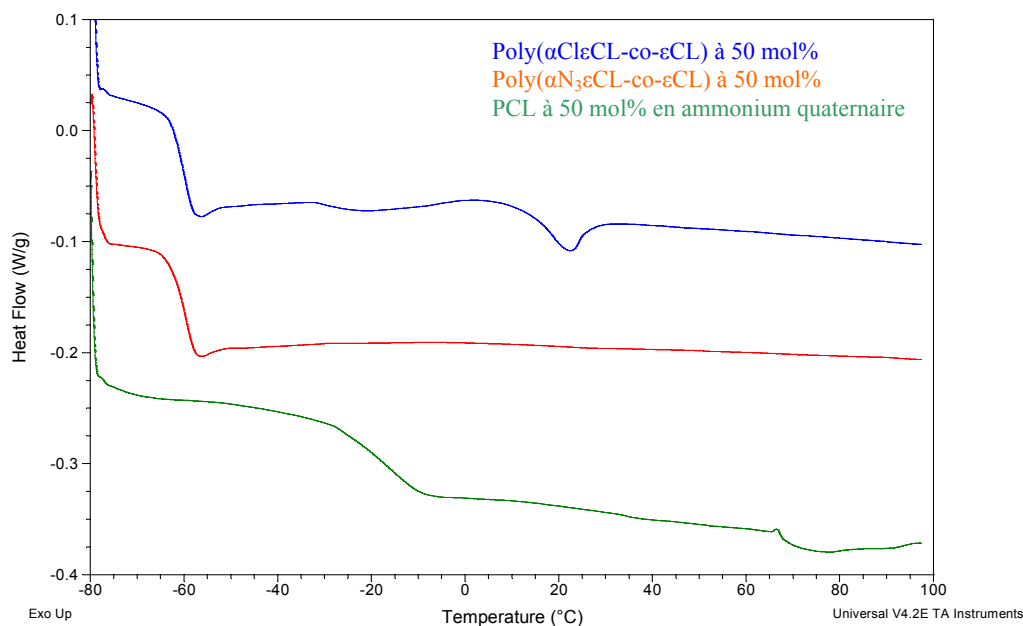


Figure 3.35: Superposition des courbes DSC de la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) (50 mol% en α Cl ϵ CL), de la poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) (50 mol% en α N $_3$ ϵ CL) et de la poly(α N $_3$ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50 mol% en α N $_3$ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthylpropargyl ammonium.

L'analyse thermique indique que tous les copolyesters sont amorphes sauf la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) à 50 mol% en α Cl ϵ CL qui est peu cristalline. Les températures de transition vitreuse diffèrent selon la nature du copolyester comme illustré dans le tableau 3.12.

3. Résultats et discussions

Nature du copolymère	Température de transition vitreuse ou T_g
Poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL)	- 60°C
Poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL)	- 60°C
Poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium	-15°C

Tableau 3.12 : Températures de transition vitreuse des copolyesters à base d' ϵ CL et substitués à 50 mol%.

Nous remarquons que la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) substituée par le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium a des propriétés thermiques assez différentes des autres copolyesters.

3.9.2. Analyse thermogravimétrique

Les thermogrammes enregistrés pour la poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) (30 mol% en α Cl ϵ CL), la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) (30 mol% en α N₃ ϵ CL), la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne et la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sont présentées dans la figure 3.36.

3. Résultats et discussions

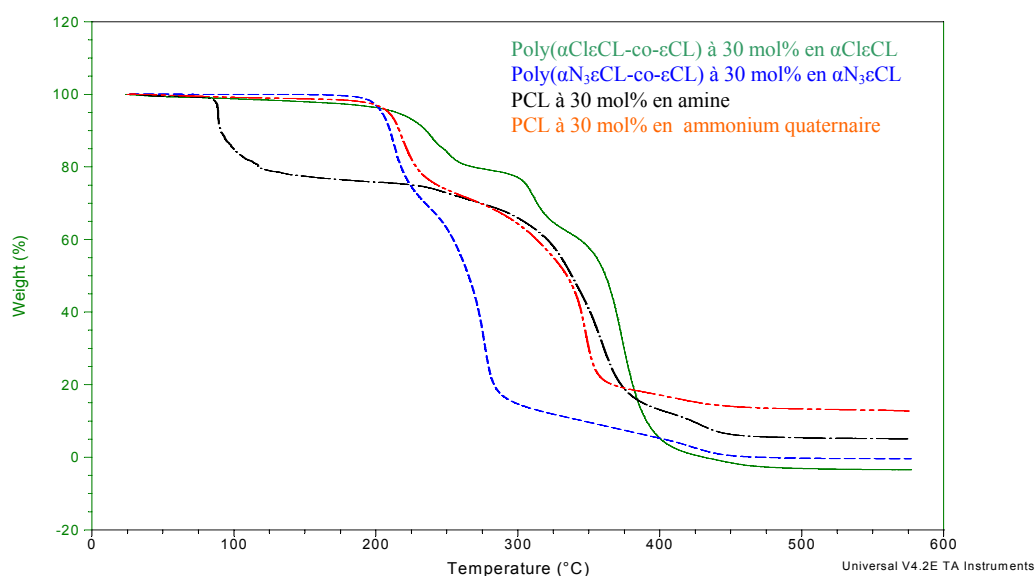


Figure 3.36 : Superposition des thermogrammes de la poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) (30 mol% en $\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$), la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) (30 mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$), de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne et de la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) à 30mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium

L'analyse montre que les quatre copolyesters se dégradent à des températures distinctes. Le nombre de mécanismes de dégradation diffère également, les résultats obtenus pour chaque copolymère sont illustrés dans le tableau 3.13.

Nature du (co)polymère	Températures maximales de dégradation
Poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$)	238°C
	311°C
	374°C
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$)	212°C
	276°C
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne	88°C
	358°C
	429°C
Poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}$) après réaction avec le le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium	218°C
	347°C

Tableau 3.13 : Températures maximales de dégradation des copolyesters à base d' ϵCL et substitués à 30 mol%.

3. Résultats et discussions

Les températures maximales de dégradation correspondent au maximum de la dérivée première (c'est-à-dire au point d'inflexion) des thermogrammes obtenus. Les thermogrammes de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne et de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium montrent que la perte en poids n'est pas totale. La courbe représentant le pourcentage en poids ne retombe pas à 0. Ce phénomène est facilement explicable par la présence de résidus catalytiques non dégradés.

Nous remarquons que la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne est moins stable thermiquement puisqu'elle se dégrade déjà à partir de 88°C. La fonction amine agit comme un catalyseur de la dégradation du polyester.

Conception d'un gel antibactérien

Au cours de ce mémoire, nous avons envisagé d'employer les PCL-ammonium préparées précédemment comme précurseurs d'hydrogels antibactériens. En effet, les gels chimiques sont des matériaux insolubles qui gonflent en présence d'un solvant augmentant ainsi leur surfaces de contact. Récemment au laboratoire, un gel hybride à base de PCL et de poly(oxyde d'éthylène) (PEO) a été préparé par réaction de la poly(γ N₃ ϵ CL) avec du PEO porteur d'une fonction alcyne à chaque bout de chaînes (α,ω -dialcyne-PEO)⁽⁵⁷⁾. Le gel ainsi formé gonfle à la fois en milieu aqueux et organique. Cette stratégie peut être appliquée à la conception d'un hydrogel antibactérien par réticulation d'un copolyester à base de PCL portant à la fois des groupements azoture et diméthyl-octylammonium par du α,ω -dialcyne-PEO téléchélique.

3.10. Synthèse de l' α,ω -dialcyne-PEO

L' α,ω -dialcyne-PEO est préparé par réaction de l' α,ω -diOH-PEO ($M_n = 2000$ g/mol) avec l'acide 4-pentynoïque en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et de diméthylaminopyridine (DMAP). La réaction se déroule dans le dichlorométhane pendant deux jours à température ambiante (Figure 3.37).

3. Résultats et discussions

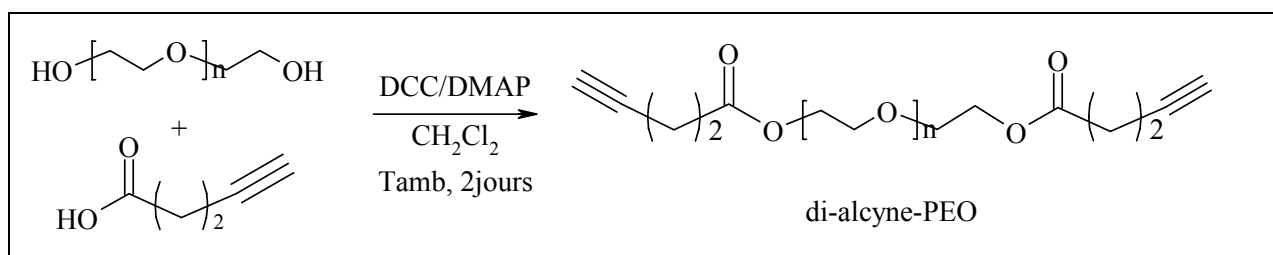


Figure 3.37 : Synthèse de l' α,ω -dialcyne-PEO.

Après ajout de l'ensemble des réactifs, un précipité blanc (dicyclohexylurée ou DCU) apparaît très rapidement dans le milieu, ce qui constitue une première indication que la réaction a bien lieu. Après deux jours de réaction, le dichlorométhane est éliminé sous vide et le mélange réactionnel est repris par du THF afin de précipiter et ainsi extraire un maximum de DCU par simple filtration. Le PEO est ensuite précipité dans l'éther diéthylique afin d'éliminer les dernières traces de DCU. Le polymère est ensuite récupéré par filtration avant d'être séché sous vide à température ambiante. Le rendement de la réaction est de 69%.

L' α,ω -dialcyne-PEO est caractérisé par analyse RMN ^1H (CDCl_3) (Figure 3.38).

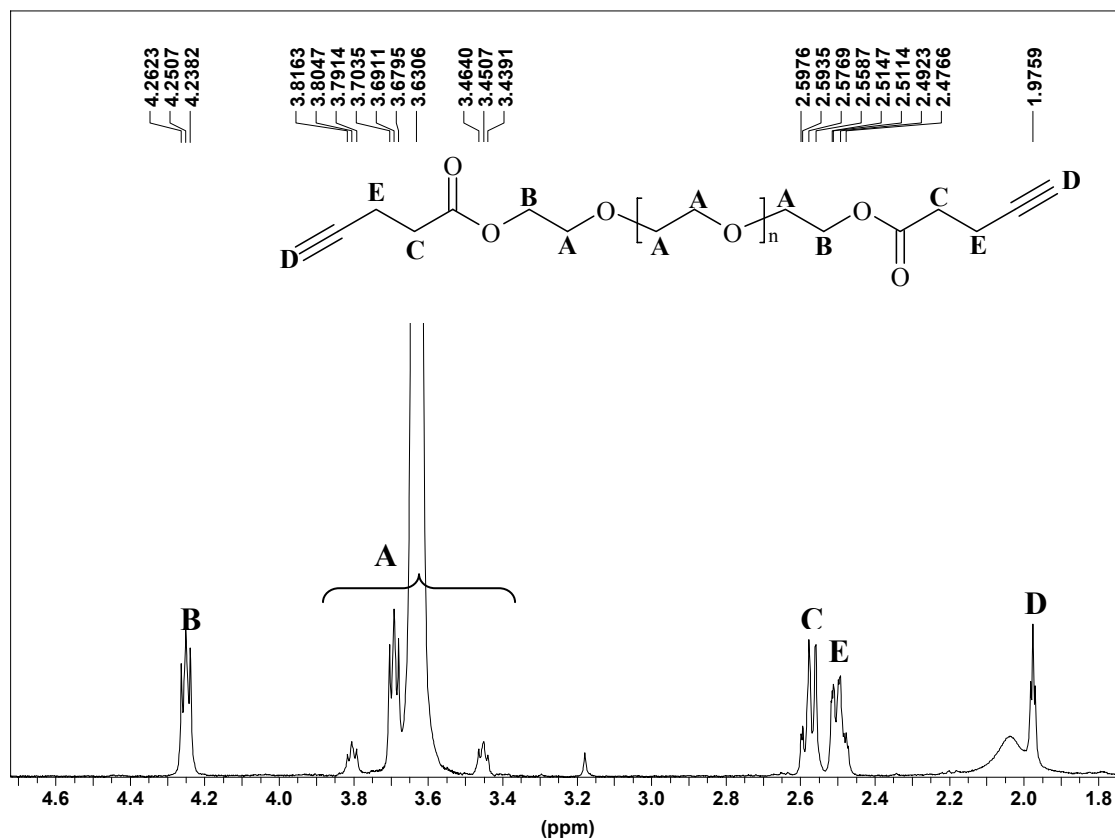


Figure 3.38 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de l' α,ω -dialcyne-PEO.

3. Résultats et discussions

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 4,25$ (t, 4H, C(O)-O-CH_2 , **B**), 3,8-3,4 (m, 8H, CH_2O , **A**), 2,6 (m, 4H, C(O)-CH_2 , **C**), 2,5 (m, 4H, CH_2 , **E**) et 1,9 ppm (t, 2H, CH , **D**).

L' α,ω -dialcyne-PEO a également été analysé par CES (calibration PEO), les résultats sont indiqués dans le tableau 3.14.

	M_n (CES)	M_w/M_n (CES)
α,ω -diOH-PEO	2300 g/mol	1,05
α,ω -dialcyne-PEO	2500 g/mol	1,05

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de poly(oxyde d'éthylène)).

M_w/M_n (CES) : indice de polymolécularité déterminé par chromatographie d'exclusion stérique.

Tableau 3.14 : Résultats CES avant et après estérification du PEO.

La comparaison des chromatogrammes CES de l' α,ω -diOH-PEO de départ et de l' α,ω -dialcyne-PEO, indique le PEO récolté après réaction n'a pas subi de dégradation et que l'indice de polymolécularité reste inchangé. De plus, les masses moléculaires mesurées par CES sont des masses moléculaires exactes puisque la courbe de calibration est établie avec des standards de PEO.

La masse moléculaire calculée par RMN ^1H sur base des intégrales d'un proton de l'unité répétitive et d'un proton en bout de chaîne (formule 3.14) fournit le résultat suivant : $M_n = 2000$ g/mol.

$$M_{n, \text{RMN } ^1\text{H}} = \frac{I_A/4}{I_B/4} \times 44$$

avec I_A = Intensité du multiplet correspondant aux protons CH_2O .

I_B = Intensité du multiplet correspondant aux protons C(O)-O-CH_2 .

Formule 3.14.

La masse moléculaire calculée par RMN ^1H étant identique à celle mesurée par CES, on peut en conclure que l'ensemble des bouts de chaînes est coiffé par un ester et donc que la fonctionnalisation de ceux-ci est quantitative.

3. Résultats et discussions

L' α,ω -dialcyne-PEO a également été analysé par TGA. Le thermogramme révèle que celui-ci se dégrade à partir d'une température de 360°C et selon un mécanisme de dégradation. L'analyse DSC indique que ce PEO est semi-cristallin dont la valeur de la T_g n'a pas pu être détectée contrairement à la T_f qui vaut 45°C.

3.11. Cycloaddition de l' α,ω -dialcyne-PEO

Dans une étude préliminaire, nous avons préparé différents gels PCL-PEO sans composante antibactérienne afin de se familiariser avec la synthèse de gel par « Click Chemistry » mais également afin de comparer leur comportement en milieux aqueux avec le gel contenant la composante biocide. Ces gels ont été préparés par cycloaddition de l' α,ω -dialcyne-PEO sur des poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) avec des compositions différentes en α N₃ ϵ CL. Ces gels serviront également de témoin lors des futurs tests antibactériens.

3.11.1. Cycloaddition de l' α,ω -dialcyne-PEO sur une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

L' α,ω -dialcyne-PEO est mis en réaction avec la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL). Les conditions de réactions sont les suivantes : un défaut d' α,ω -dialcyne-PEO, à savoir 4 chaînes de PEO par chaîne de poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL), 0,1 équivalent de triéthylamine et 0,1 équivalent de CuI dans le THF à 35°C. Après une heure de réaction, on observe la formation d'un gel (Figure 3.39).

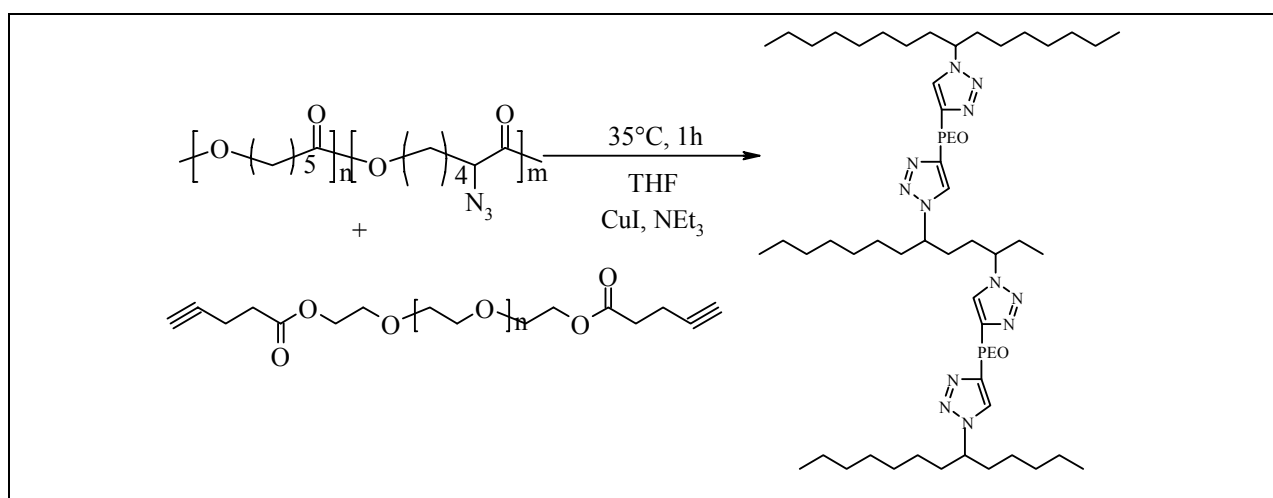


Figure 3.39 : Synthèse d'un gel PCL-PEO.

3. Résultats et discussions

Afin d'éliminer une partie des résidus de Cu ainsi que les chaînes de PEO non greffées, le gel est agité pendant une nuit dans un large excès de dichlorométhane. Celui-ci est ensuite isolé du solvant et séché sous vide durant 24 h.

Afin d'étudier le comportement du gel en milieux aqueux, le taux de gonflement de celui-ci a été mesuré par pesée, à intervalles réguliers, du gel gorgé de solvant. Le gel formé à partir de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL présente un taux de gonflement de 91% après 5 heures dans l'eau pure. Le gel est alors récolté et séché sous vide afin de réaliser une seconde mesure du taux de gonflement dans l'eau pure. On observe un taux de gonflement de 87% après 4h30 (Figure 3.40) ce qui indique une bonne reproductibilité de la mesure.

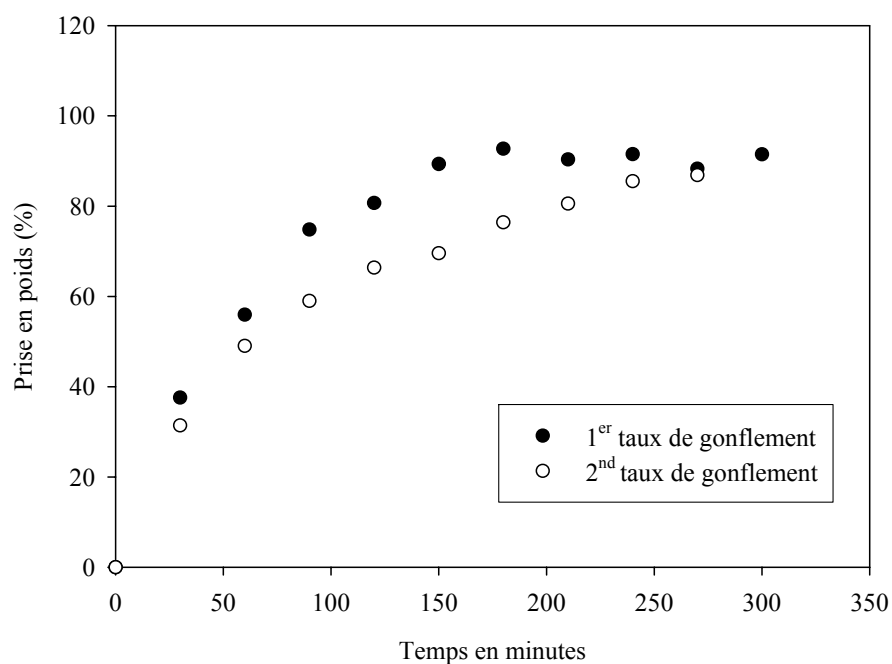


Figure 3.40 : Représentation graphique de l'évolution des taux de gonflement dans l'eau pure du gel préparé à partir de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL.

Vu que le gel peut à la fois gonfler en milieu aqueux et en milieu organique, il était intéressant de comparer le taux de gonflement de celui-ci dans un solvant organique à celui mesuré dans l'eau pure. Ainsi, le taux de gonflement du gel préparé à partir de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL a été mesuré dans le dichlorométhane. Celui-ci vaut 501% après 5 heures (Figure 3. 41).

3. Résultats et discussions

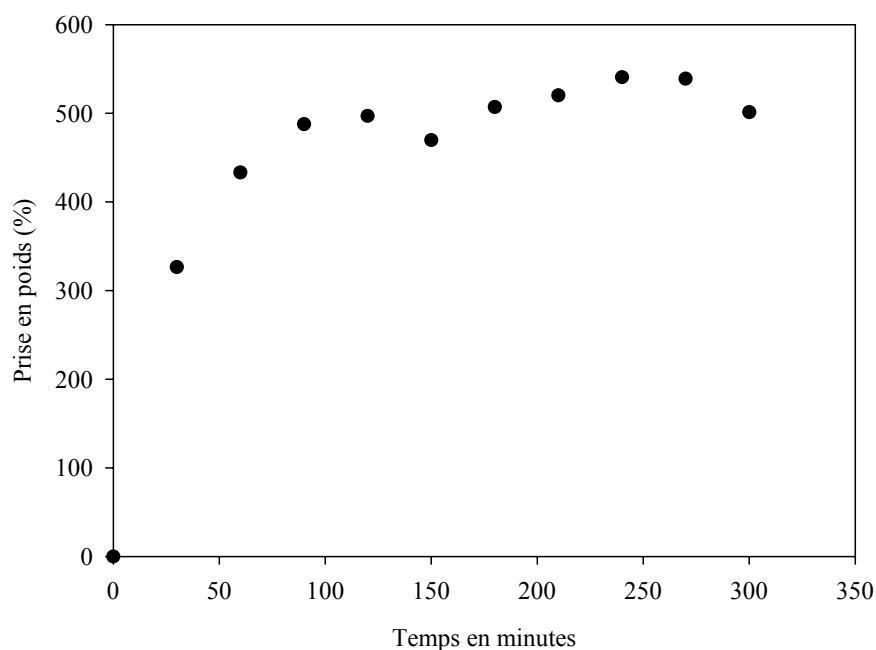


Figure 3.41: Représentation graphique de l'évolution du taux de gonflement dans le dichlorométhane du gel préparé à partir de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$.

Nous observons que le gel formé à partir de la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ gonfle plus dans le solvant organique que dans l'eau pure. Ceci n'est pas surprenant puisque le dichlorométhane est un bon solvant, à la fois de la composante PEO et de la composante PCL, contrairement à l'eau qui est un bon solvant uniquement pour le PEO. Il y a donc interaction des deux composantes du gel avec le solvant qui se solde par une prise en poids beaucoup plus importante.

Au cours de ce mémoire, un gel à base de poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 50mol% $\alpha N_3\epsilon CL$ a été également préparé. On remarque que la composition du copolyester influence fortement le taux de gonflement du gel puisque celui-ci est de 350% après 5 heures dans l'eau pure (Figure 3.42).

3. Résultats et discussions

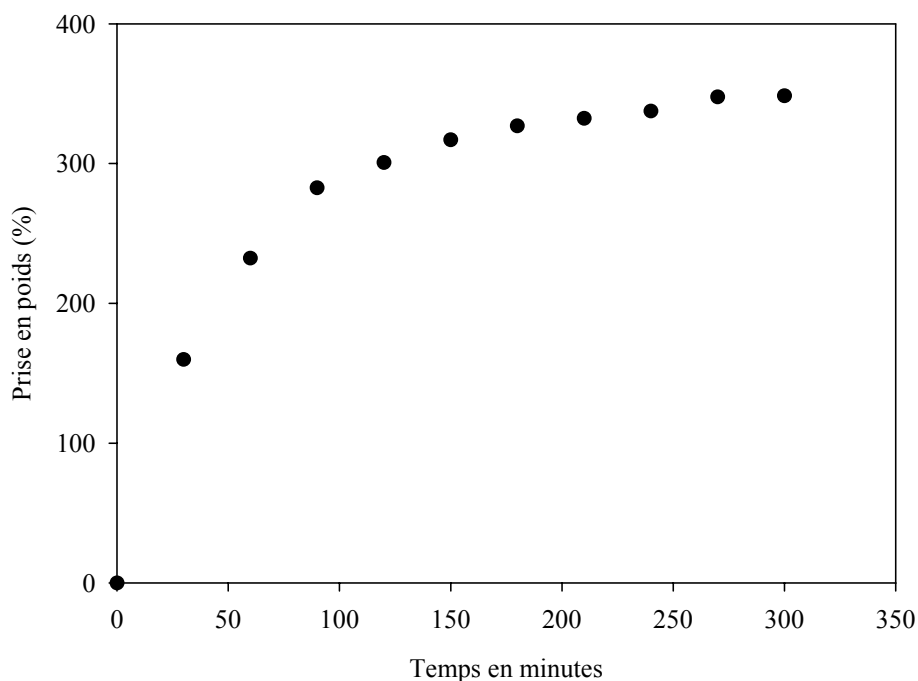


Figure 3.42: Représentation graphique de l'évolution du taux de gonflement dans l'eau pure du gel préparé à partir de la poly(αN₃εCL-co-εCL) à 50mol% αN₃εCL.

On remarque que ce gel gonfle plus que celui préparé à partir de la poly(αN₃εCL-co-εCL) à 30mol% en αN₃εCL. Ce résultat indique donc clairement que la composition du copolyester a une incidence sur les propriétés du gel comme l'indique la mesure du taux de gonflement. En première approximation, on peut supposer que la présence de zones cristallines, qui entravent la mobilité des chaînes, peut être un élément déterminant lors du gonflement du gel. Cependant, d'autres facteurs tels que la masse moléculaire, la fraction molaire en αN₃εCL dans le copolyester ou encore le nombre de chaînes de PEO influent également sur les propriétés du gel. L'étude approfondie des caractéristiques de ces gels, sortant du cadre de ce mémoire, devra être analysée par la suite.

En conclusion, les différents gels préparés à partir de la poly(αN₃εCL-co-εCL) et de PEO sont capables de gonfler en milieu aqueux. Cependant, ils présentent des taux de gonflement différents selon la nature du précurseur copolyester employé.

3.12. Synthèse d'un gel antibactérien à partir d'une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL)

La synthèse du gel antibactérien se fait en deux étapes. Dans un premier temps, on introduit la composante antibactérienne par cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la moitié des fonctions azoture de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% ou à 50mol% en α N₃ ϵ CL. En effet, l'ammonium quaternaire est ajouté en défaut afin de permettre la deuxième étape qui consiste en la réticulation du système par ajout de l' α,ω -dialcyne-PEO.

Les conditions de réaction employées lors de la première étape sont les suivantes : un défaut de bromure de diméthyl-octylpropargylammonium (tableau 3.15) est mis en réaction avec de la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% ou à 50mol% en α N₃ ϵ CL, en présence de 0,1 équivalent de triéthylamine et 0,1 équivalent de CuI. La cycloaddition se déroule à 35°C dans le THF. Après deux heures de réaction à 35°C, le spectre IR d'un aliquot prélevé est enregistré. Celui-ci nous renseigne que la première étape est terminée puisque l'intensité de la bande caractéristique de l'azoture ne diminue plus. Un prélèvement du milieu réactionnel est analysé par RMN ¹H. Les résultats sont indiqués dans le tableau 3.15.

	Eq. de bromure de diméthyl-octylpropargyl ammonium	F _{αN₃ϵCL}	F _{ammonium}	Conversion
Poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N ₃ ϵ CL	0,7 éq.	30%	28%	90%
Poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N ₃ ϵ CL	0,5 éq.	30%	11%	36%
Poly(α N ₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% en α N ₃ ϵ CL	0,5 éq.	50%	22%	44%

F_{ammonium} : fraction molaire de l'ammonium quaternaire dans le copolymère calculée par RMN ¹H selon la formule 3.10.

Tableau 3.15 : Résultats de la cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur les poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% et à 50mol% en α N₃ ϵ CL.

Dans la seconde étape, l' α,ω -dialcyne-PEO (4 chaînes PEO par chaîne de PCL) est directement ajouté au mélange réactionnel. Après deux heures de réaction à 35°C, la gélification n'ayant toujours pas eu lieu, nous avons décidé d'augmenter le temps de réaction. Après une nuit, les mélanges réactionnels sont devenus légèrement plus visqueux. Après évaporation

3. Résultats et discussions

complète du solvant, nous avons cherché à dissoudre les différents copolymères dans quelques millilitres de THF afin de savoir si ceux-ci étaient réticulés. Les diverses observations sont présentées dans le tableau 3.16.

		F_{ammonium}	$F_{\alpha\text{N}_3\text{εCL}}$	Observations après réaction avec le PEO
1	Poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$)	28%	2 %	Insoluble
2	Poly ($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$)	11%	19 %	Soluble
3	Poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$)	22%	28 %	Partiellement insoluble

F_{ammonium} : fraction molaire de l'ammonium quaternaire dans le copolymère calculée par RMN ^1H selon la formule 3.10.

$F_{\alpha\text{N}_3\text{εCL}}$: fraction molaire en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ dans le copolymère calculée par différence entre la fraction molaire en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ de la poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL}$) de départ et la F_{ammonium} .

Tableau 3.16 : Résultats des essais de gelification.

Les résultats obtenus sont quelque peu surprenants. En effet, nous observons que les produits obtenus après réaction avec le PEO ont une solubilité différente dans le THF. Après réaction, le copolymère obtenu à partir de la poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$) à 2 mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ ne se dissout pas dans le THF mais forme une fine pellicule au fond du récipient alors que celui à base de poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$) à 19 mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ est soluble dans le THF. En ce qui concerne le copolyester à base poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL-co-εCLammonium}$) à 22mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$, il se dissout partiellement et on aperçoit un faible dépôt du produit sur les parois.

Il apparaît que les copolymères à base de la poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL}$) à 2 et 28 mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ sont insolubles dans le THF. Nous pouvons donc en conclure, que ces derniers sont des gels. Cependant, les résultats obtenus sont assez troublants, puisque le copolymère préparé à partir de la poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL}$) à 19mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$ est soluble et donc pas réticulé alors qu'il possède plus de fonctions azoture et donc plus de site potentiel à la réticulation, que son homologue préparé à partir de la poly($\alpha\text{N}_3\text{εCL-co-εCL}$) à 2 mol% en $\alpha\text{N}_3\text{εCL}$. Ces résultats contradictoires nécessiteront des expériences supplémentaires afin de vérifier s'ils sont reproductibles. Vu le temps imparti pour le mémoire, nous n'avons malheureusement pas pu analyser en détail cette voie de synthèse des gels antibactériens mais plutôt cherché à améliorer les conditions expérimentales.

3. Résultats et discussions

Afin de favoriser la réticulation, nous avons envisagé la préparation d'un gel antibactérien, non plus à partir d'une poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL), mais à partir d'un homopolymère. En effet, après cycloaddition de ½ équivalent de bromure de diméthyl-octylpropargylammonium, le copolyester présentera plus de fonctions azoture (50 mol%) susceptibles de réagir avec le PEO difonctionnel, favorisant ainsi la réticulation.

Cependant, nous avons remarqué que la poly(α N₃ ϵ CL) était particulièrement sensible à la dégradation due à l'augmentation de la réactivité de la fonction ester par le groupe fonctionnel adjacent. Pour pallier à cet inconvénient, son homologue la poly(γ -azoture- ϵ -caprolactone) (poly(γ N₃ ϵ CL)) a été synthétisée. En effet, ce second polyester présente l'avantage d'être substitué en position γ ce qui éloigne ainsi le groupe fonctionnel de la fonction ester. Celle-ci sera donc moins sensible aux réactions d'hydrolyse, ce qui se traduira par une plus grande stabilité du polyester.

3.13. Synthèse la γ -bromo- ϵ -caprolactone

La synthèse de la γ -bromo- ϵ -caprolactone (γ Br ϵ CL) se fait en trois étapes (figure 3.43) puisque la 4-bromocyclohexanone n'est pas disponible commercialement.

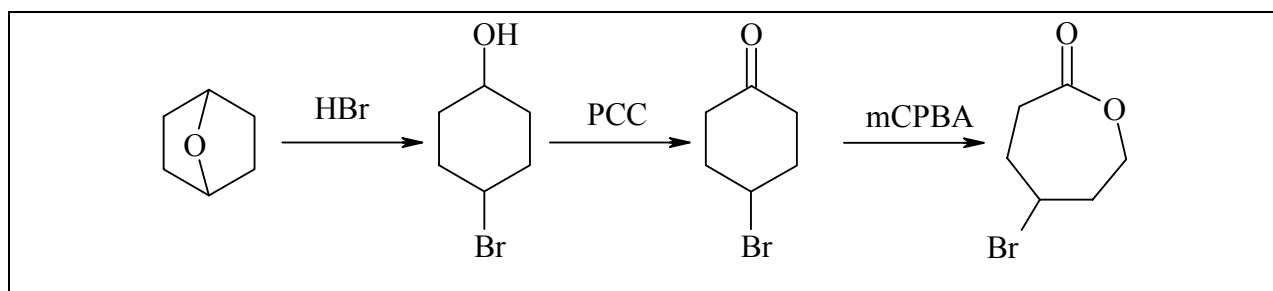


Figure 3.43 : Synthèse de la γ -bromo- ϵ -caprolactone.

La première étape est la synthèse du 4-bromocyclohexanol par réaction du 7-oxobicyclo[2.2.1]heptane avec 1,2 équivalents d'HBr. Le mélange réactionnel est agité durant six jours à température ambiante. Après extraction, le produit est isolé par recristallisation avec un rendement de 40%. La seconde étape consiste en l'oxydation du 4-bromocyclohexanol en 4-bromocyclohexanone par le chlorochromate de pyridinium (PCC) à température ambiante durant 24 heures. Le rendement de cette réaction est de 80%. Enfin, la γ -bromo- ϵ -caprolactone est

3. Résultats et discussions

obtenue par oxydation de Bayer-Villiger de la 4-bromocyclohexanone par ajout d'acide méta-chloroperoxybenzoïque (mCPBA) dans le CH_2Cl_2 . Le mélange réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Après purification du produit par distillation fractionnée, on obtient un rendement égal à 58%.

La structure de la γ -bromo- ϵ -caprolactone est confirmée par RMN ^1H (CDCl_3) (Figure 3.44).

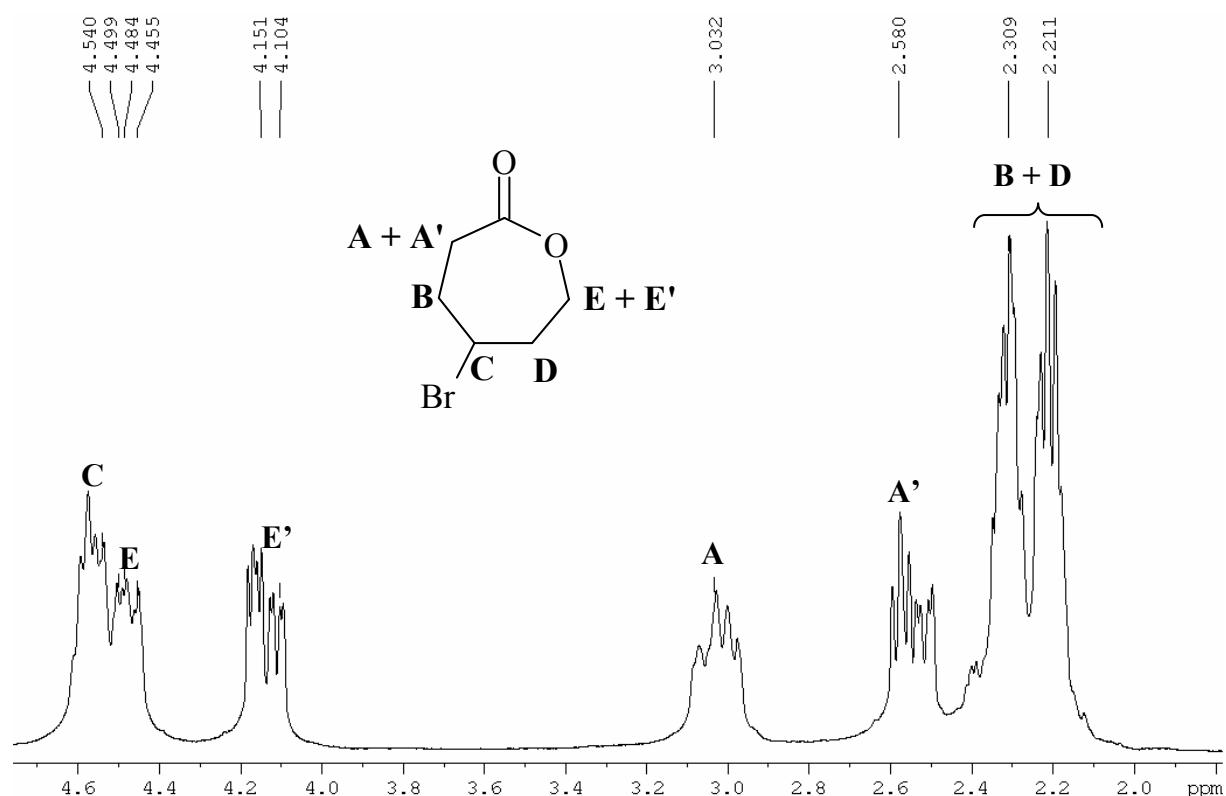


Figure 3.44 : Spectre RMN ^1H de la γ -bromo- ϵ -caprolactone.

Les résultats obtenus sont analogues à ceux obtenus précédemment au laboratoire ⁽²⁷⁾.

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 4,5$ (m, 1H, CHBr , C), 4,4 et 4,1 (m, 2H, CH_2O , E, E'), 3 et 2,5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, A, A'), 2,3 à 2,1 (m, 4H, CH_2 , B, D).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 174,3$ ($\text{C}=\text{O}$), 64,4 (CH_2O), 51,4 (CHBr), 38,2 (CH_2CO), 31,8 (CH_2), 30,2 ppm (CH_2).

3. Résultats et discussions

Cette synthèse permet de préparer la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$ avec une grande pureté mais nécessite plusieurs étapes, qui demandent un investissement en temps assez conséquent et se traduit par un rendement plus faible comparé à celui de l' $\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$. En effet, le rendement global de la réaction est de 19%.

3.14. Homopolymérisation de la γ -bromo- ϵ -caprolactone

La seconde étape de notre stratégie consiste en la synthèse de la poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) par polymérisation de la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$ (Figure 3.45).

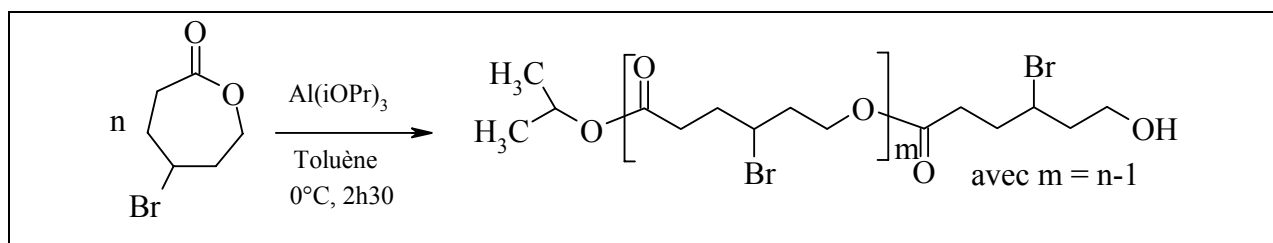


Figure 3.45 : Synthèse de l'homopolymère de la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$.

La polymérisation est amorcée par le triisopropylate d'aluminium, $\text{Al}(\text{iOPr})_3$, dans le toluène à 0°C . Après 2h30 de réaction, les alcoolates d'aluminium sont hydrolysés par ajout de quelques gouttes d' HCl dilué.

Le produit obtenu est caractérisé par analyse RMN ^1H (CDCl_3) et CES (THF), les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3.17 :

M_n (théorique)	M_n (RMN ^1H)	M_n (CES)	M_w/M_n (CES)
10000 g/mol	7000 g/mol	10000 g/mol	1,2

M_n théorique : masse moléculaire théorique calculée selon la formule 3.15.

M_n (RMN ^1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.16.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

Tableau 3.17 : Résultats de l'homopolymérisation de la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$.

3. Résultats et discussions

La masse moléculaire moyenne théorique est calculée, pour une conversion de 100%, à partir du rapport molaire entre le monomère et l'amorceur mis en réaction, au moyen de la formule 3.15.

$$M_{n,\text{théorique}} = \frac{\text{Nbre de mole de la } \gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}}{\text{Nbre de mole d'amorceur}} \times 193$$

Formule 3.15.

Le spectre RMN ^1H confirme la structure du polymère (Figure 3.46).

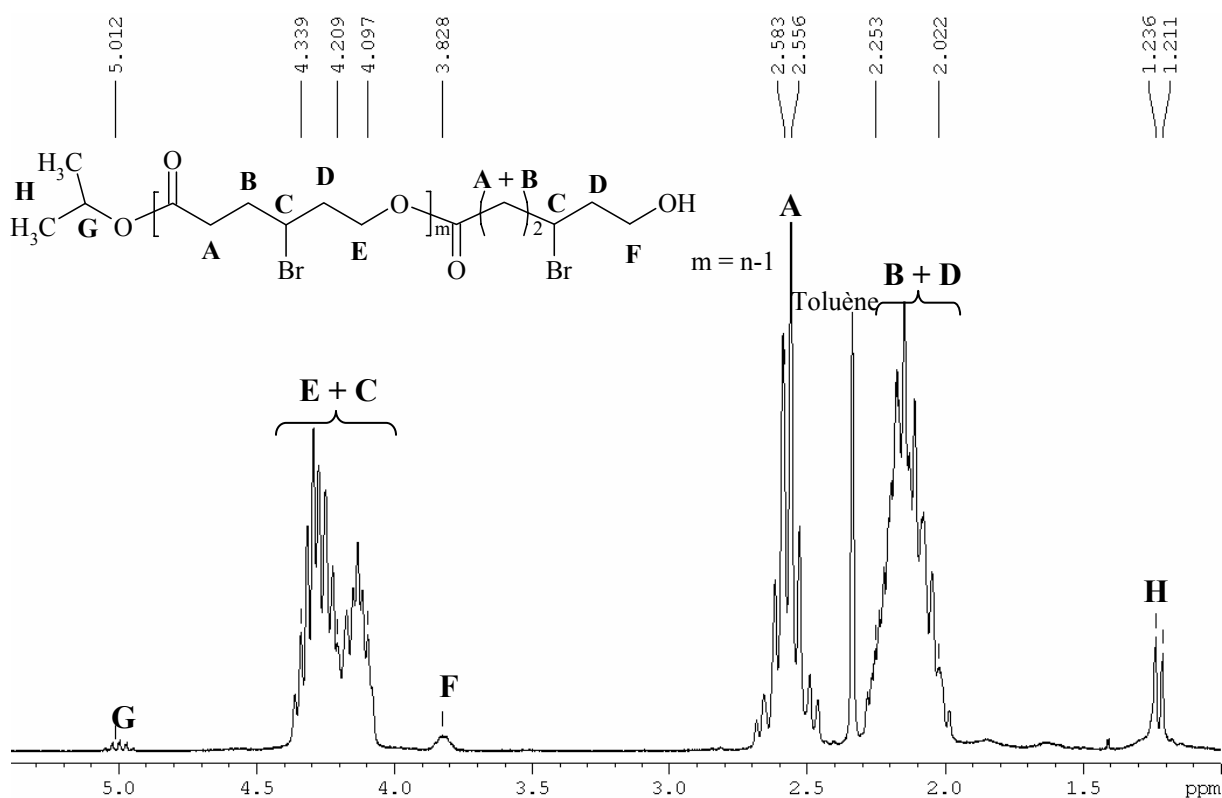


Figure 3.48 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$).

RMN ^1H (CDCl_3) : $\delta = 5$ (m, 1H, CHO , G), 4,3 (m, 2H, CH_2O , E), 4 (m, 1H, CHBr , C), 3,8 (m, 2H, CH_2OH , F), 2,6 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C=O}$, A), 2,2 (m, 4H, CH_2CHBr , B, D) et 1,2 ppm (m, 6H, CH_3 , H).

3. Résultats et discussions

La masse moléculaire moyenne en nombre peut aussi être calculée à partir du spectre RMN ^1H à l'aide de la formule 3.16 par comparaison de l'intégrale des multiplets à 3,8 ppm (pic F : CH_2OH) et à 4,2 ppm (pic C + E : CHBr et CH_2O).

$$M_{n, \text{RMN } ^1\text{H}} = \frac{I_{CE}/3}{I_F/2} \times 193$$

avec I_{CE} = intensité du multiplet caractéristique des protons CHBr et CH_2O .
 I_F = intensité du multiplet caractéristique des protons CH_2OH .

Formule 3.16.

La comparaison de la M_n théorique et de la M_n expérimentale indique que l'homopolymérisation de la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$ n'a pas été quantitative mais avec un pourcentage de conversion de 70%.

3.15. Substitution de l'atome de brome de la poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) par des groupements azoture

La substitution des atomes de brome d'une poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) se déroule par réaction du polymère avec 1,2 équivalents d'azoture de sodium (NaN_3) dans le DMF pendant une nuit à température ambiante (Figure 3.47).

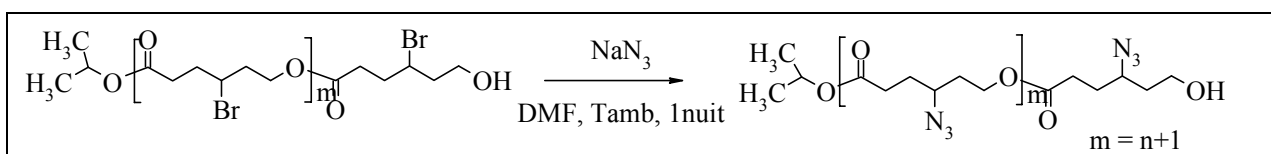


Figure 3.47 : Substitution des atomes de brome de la poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) par des groupements azoture.

Le spectre IR montre une bande d'absorption à 2106 cm^{-1} , non visible dans le copolymère de départ, caractéristique d'une fonction azoture, confirmant la présence de groupements azoture dans l'échantillon (Figure 3.48).

3. Résultats et discussions

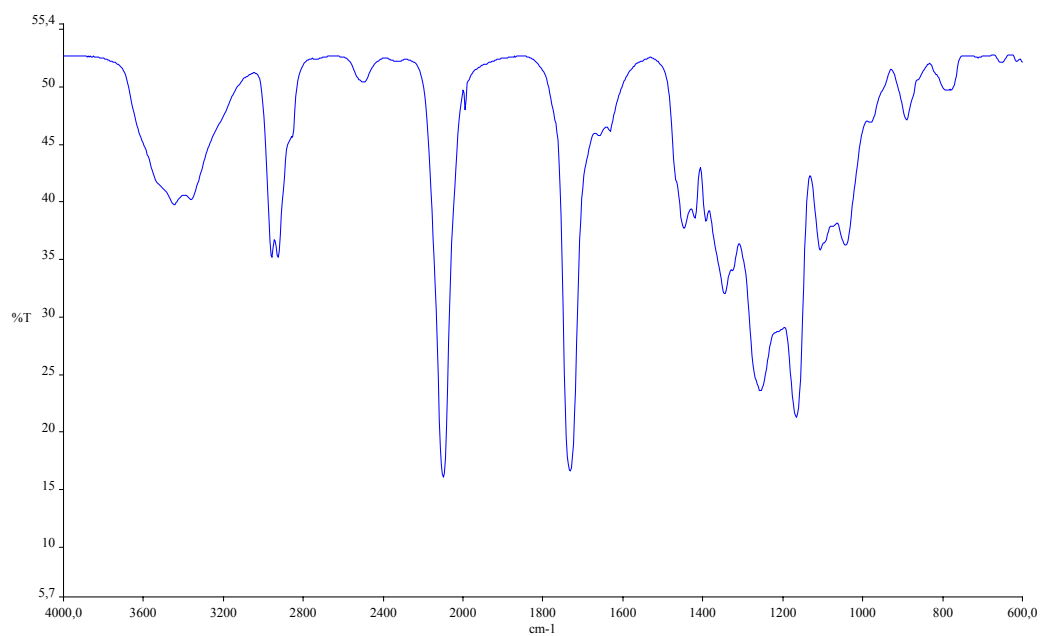


Figure 3.48: Spectre IR de la poly($\gamma N_3 \epsilon CL$).

La substitution de l'atome de brome est confirmée par le spectre RMN 1H (Figure 3.49).

3. Résultats et discussions

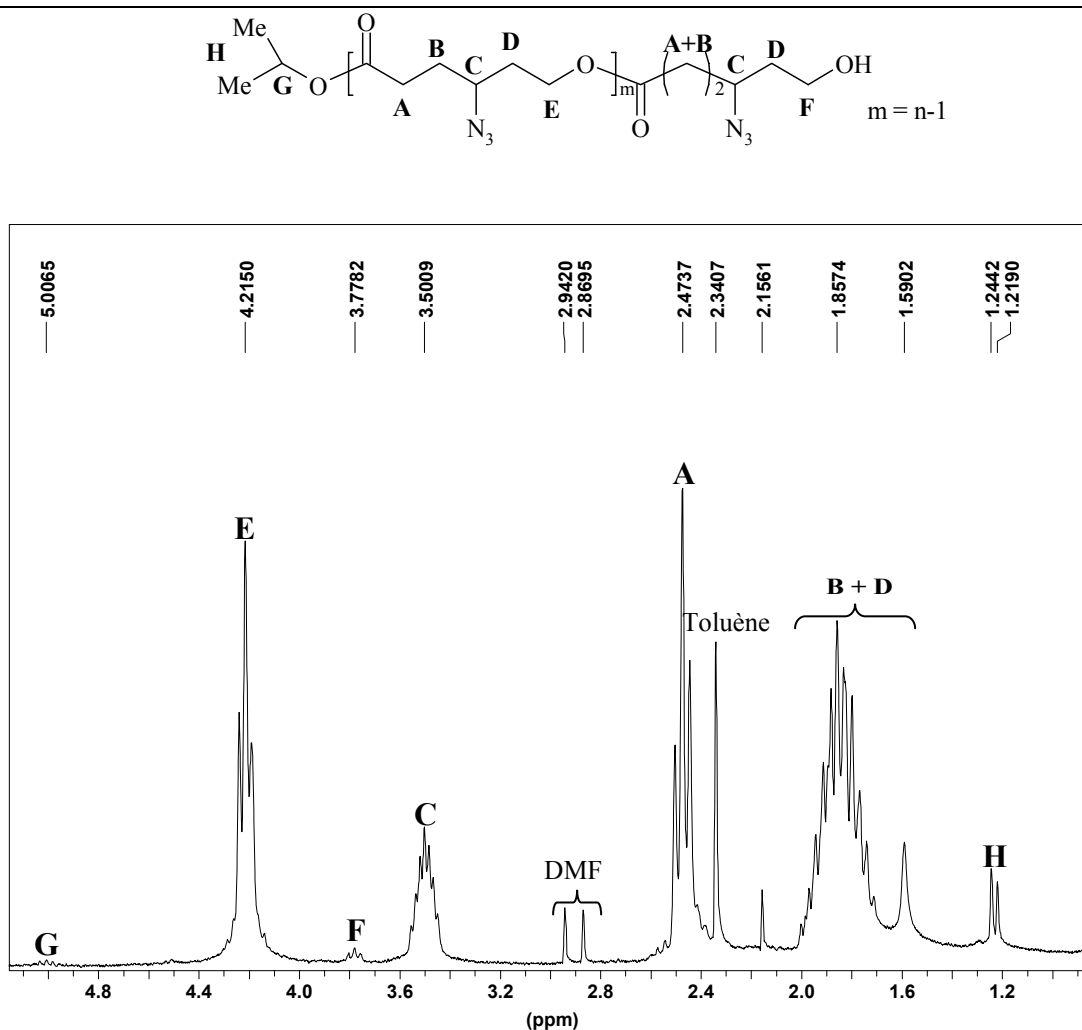


Figure 3.49 : Spectre RMN ^1H (CDCl_3) de la poly($\gamma\text{N}_3\epsilon\text{CL}$).

En effet, le pic à 4,3 ppm correspondant au proton CHBr a complètement disparu du spectre de l'homopolymère après substitution. De plus, un pic apparaît à 3,5 ppm, caractéristique du proton CHN_3 (A). La substitution de l'atome de brome se traduit donc par le déplacement du pic du proton situé directement sur le carbone porteur de l'halogène, ainsi que les protons portés par le carbone adjacent, vers de plus faibles déplacements chimiques. On en déduit donc que le groupement azoture déblindé moins ces protons que l'atome de brome.

La comparaison de l'intégrale des multiplets à 3,8 ppm (pic F : CH_2OH) et à 3, 5 ppm (pic C : CHN_3) permet de calculer la masse moléculaire moyenne en nombre selon la formule 3.17.

3. Résultats et discussions

$$M_{n, RMN^1H} = \frac{I_C}{I_F/2} \times 155$$

Avec I_C = intensité du multiplet correspondant au proton \underline{CHN}_3 .

I_F = intensité du multiplet correspondant aux protons $\underline{CH_2OH}$.

Formule 3.17.

Les résultats sont indiqués dans le tableau 3.18.

	DP	M_n (g/mol) (RMN 1H)	M_n (g/mol) (CES)	M_w/M_n (CES)
poly(γ Br ϵ CL)	40	7000	10000	1,2
Poly(γ N $_3\epsilon$ CL)	41	5000	10000	1,1

M_n (RMN 1H) : masse moléculaire expérimentale calculée selon la formule 3.17.

M_n (CES) : masse moléculaire déterminée par chromatographie d'exclusion stérique (calibration avec des standards de polystyrène).

Tableau 3.18 : Résultats de la substitution des atomes de brome de la poly(γ Br ϵ CL) par des azotures.

Le tableau 3.18, nous indique que le DP reste identique après substitution, ce qui signifie que la substitution des atomes de brome est quantitative.

Cependant, la masse moléculaire moyenne en nombre, mesurée par RMN 1H , diminue après substitution. Cette diminution provient du fait que les atomes de brome, possédant une masse moléculaire élevée (MM = 82 g/mol), sont remplacés par des groupements azoture dont la masse moléculaire est plus faible (MM = 42 g/mol).

En se référant au tableau 3.18, les résultats CES indique que l'indice de polymolécularité reste inchangé après substitution. Le chromatogramme CES (Figure 3.50) ne présente aucun signe de dégradation de la chaîne polyester.

3. Résultats et discussions

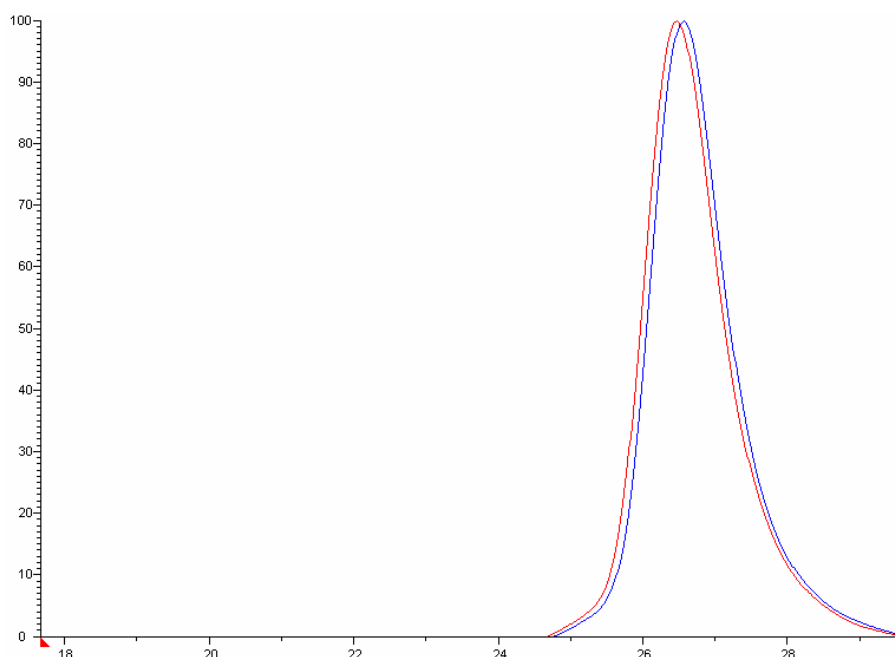


Figure 3.50: Superposition des chromatogrammes CES de la poly(γ Br ϵ CL) de départ (courbe bleue) et de la poly(γ N₃ ϵ CL) (courbe rouge).

En conclusion, la substitution des atomes de brome de la poly(γ Br ϵ CL) par des groupements azoture se déroule de manière quantitative et sans dégradation de la chaîne polyester.

3.16. Cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly(γ N₃ ϵ CL)

Comme cité ci-dessus, la première étape dans la stratégie développée pour préparer un gel bactéricide, consiste en la cycloaddition d'un défaut (50 mol%) de bromure de diméthylpropargylammonium.

Le bromure de diméthylpropargylammonium est mis en réaction avec les fonctions azoture situées le long de la poly(γ N₃ ϵ CL) selon la cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen à 35°C dans le THF/DMF. L'addition est effectuée dans les conditions suivantes : 0,5 équivalent d'ammonium quaternaire, 0,1 équivalent de triéthylamine, 0,1 équivalent de CuI dans le THF/DMF à 35°C (Figure 3.51).

3. Résultats et discussions

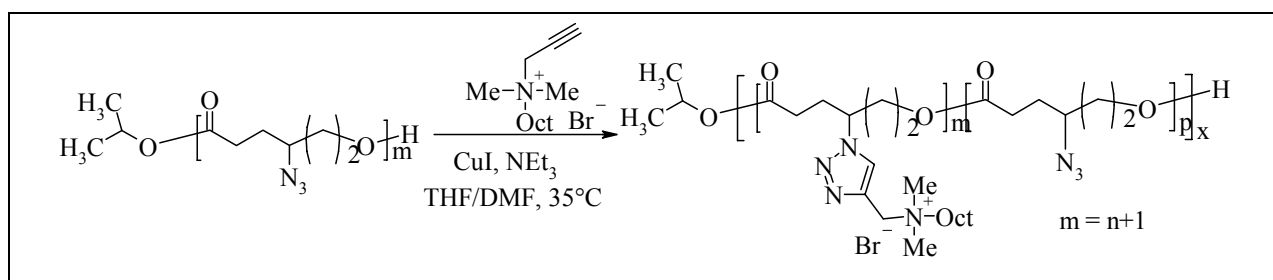


Figure 3.51 : Cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur une poly(γ N₃ ϵ CL).

L'avancement de la réaction est suivi par analyse infrarouge. Cependant, la cycloaddition ne se déroule qu'à 50 mol%, et donc la bande caractéristique des groupements azoture ne doit pas disparaître totalement. Après deux heures de réaction, la bande à 2106 cm⁻¹ ne diminue plus, signifiant que la réaction est achevée. Le produit obtenu est analysé par RMN ¹H (DMSO) (Figure 3.52).

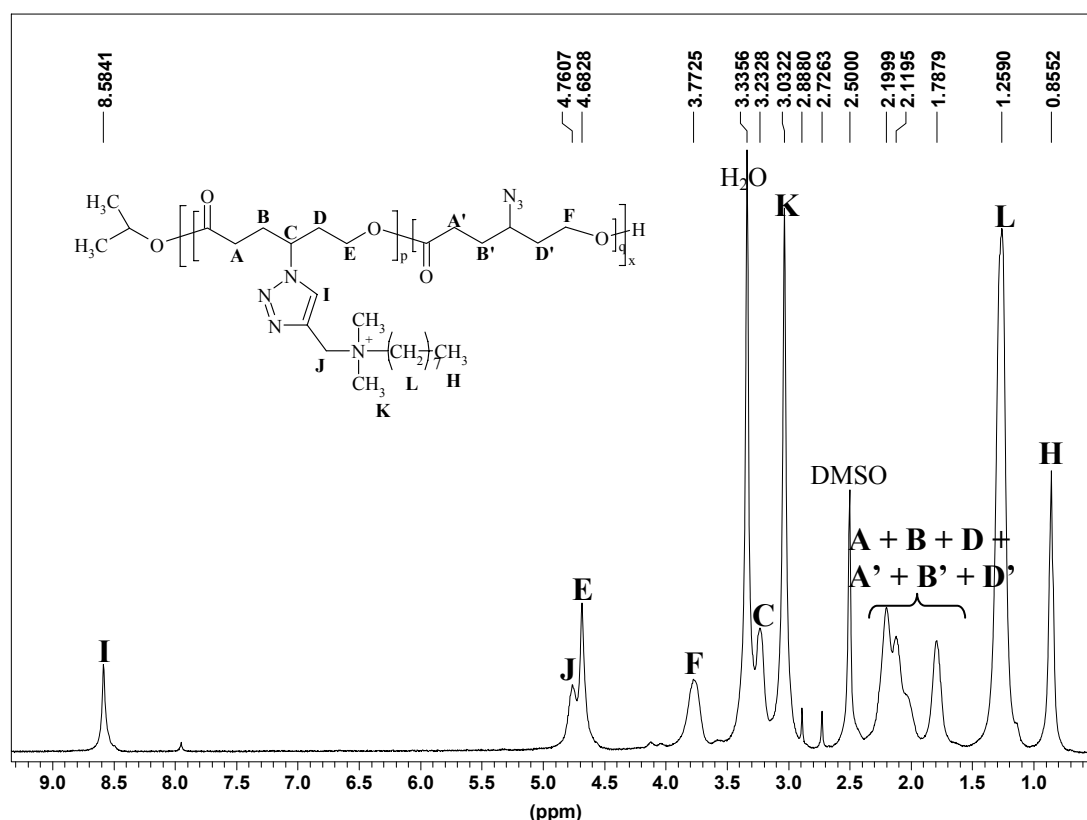


Figure 3.52: Spectre RMN ¹H (DMSO) de la poly(γ N₃ ϵ CL) greffée par le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium .

3. Résultats et discussions

La fraction en ammonium, $F_{\text{sel ammonium}}$, a été déterminée par RMN ^1H sur base des intégrales des pics situés à 8,6 ppm (1H triazole) et à 3,7 ppm (2H, CH_2O de la PCL porteuse de la fonction azoture) selon la formule 3.18.

$$F_{\text{ammonium quaternaire}} = \frac{I_F/2}{I_F/2 + I_I}$$

Avec I_I = Intensité du pic correspondant au proton du cycle triazole.

I_F = Intensité du pic caractéristique des protons CH_2O .

Formule 3.18.

L'analyse de la figure 3.54 indique que la réaction de la cycloaddition s'est effectuée avec un rendement de 100%. Cette observation montre qu'on a obtenu un copolymère poly($\gamma\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ -co- γ -ammonium ϵCL) substitué à 53 mol% en γ -ammonium- ϵCL .

La cycloaddition à 50 mol% du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la poly($\gamma\text{N}_3\epsilon\text{CL}$) s'est effectuée de manière quantitative. Ce résultat est pertinent pour pouvoir effectuer la seconde étape de la synthèse d'un gel antibactérien.

3.17. Caractérisation des homopolymères préparés à partir de la γ -bromo- ϵ -caprolactone

3.17.1. Propriétés thermiques

La courbe DSC de la poly(γ N₃ ϵ CL) est illustrée dans la figure 3.53.

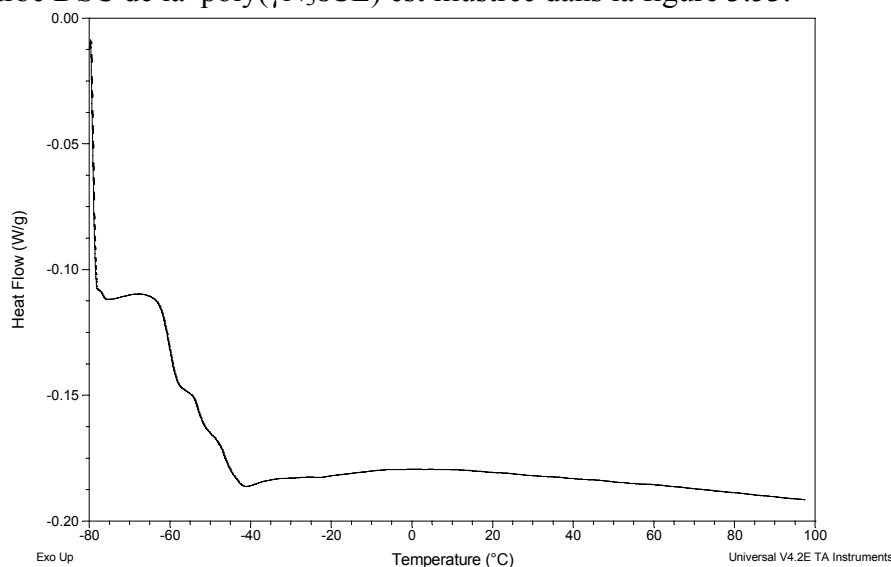


Figure 3.53 : Courbe DSC de la poly(γ N₃ ϵ CL).

L'analyse DSC de la poly(γ N₃ ϵ CL) peut être comparée à celle de la poly(γ Br ϵ CL) précédemment préparée au laboratoire ⁽²⁷⁾. Ces deux polyesters sont amorphes et leur température de transition vitreuse sont illustrées dans le tableau 3.19.

	Température de transition vitreuse ou T_g
Poly(γ Br ϵ CL)	- 16°C
Poly(γ N ₃ ϵ CL)	- 60°C

Tableau 3.19 : Températures de transition vitreuse des homopolymères à base d' ϵ CL substitués en position γ .

On remarque que la substitution des atomes de brome par des groupements azoture conduit à une diminution important de la valeur de la T_g .

3.17.2. Analyse thermogravimétrique

Les courbes thermogravimétriques de la poly(γ Br ϵ CL) et de la poly(γ N₃ ϵ CL) sont illustrées dans la figure 3.54.

3. Résultats et discussions

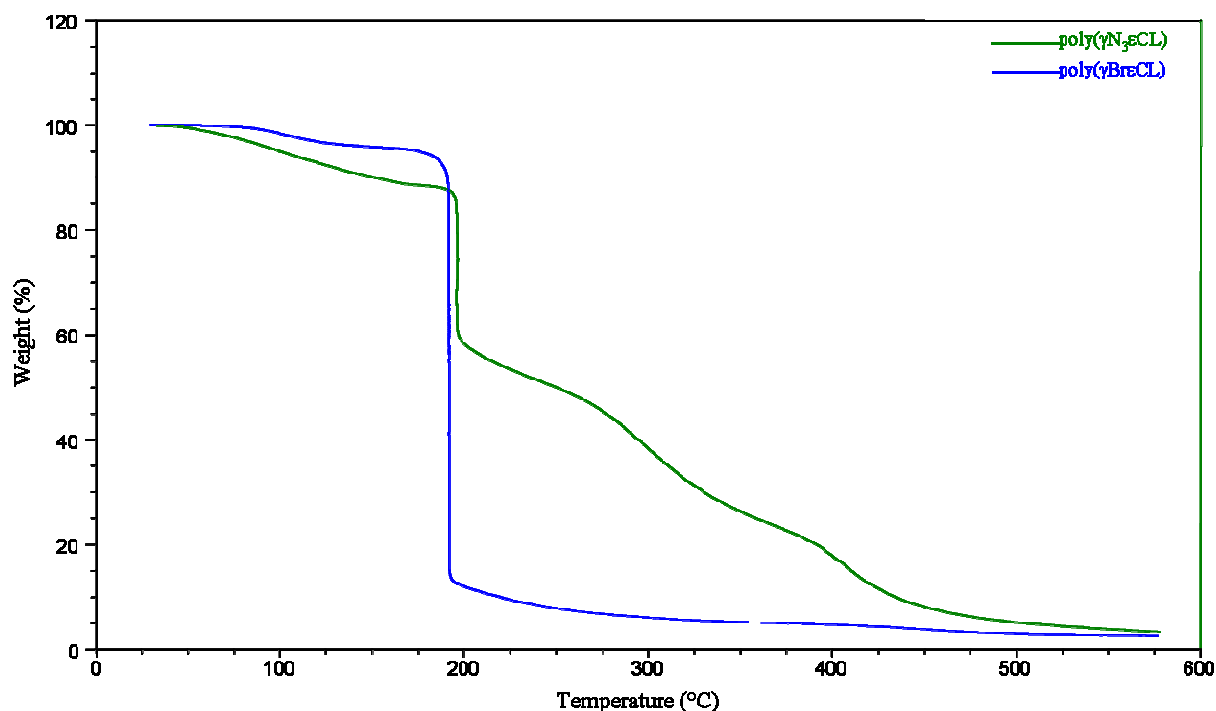


Figure 3.54 : Superposition des thermogrammes de la poly(γ Br ϵ CL) et de la poly(γ N₃ ϵ CL).

L'analyse thermogravimétrique montre que les deux polyesters se dégradent à des températures distinctes. Le nombre de mécanismes de dégradation diffère également, ainsi que la perte en poids. Les résultats obtenus pour chaque polymère sont illustrés dans le tableau 3.20.

Nature du polymère	Températures maximales de dégradation
Poly(γ Br ϵ CL)	191°C
Poly(γ N ₃ ϵ CL)	195°C
	301°C
	407°C

Tableau 3.20 : Températures maximales de dégradation des polymères à base d' ϵ CL et substitués en position γ .

3.18. Synthèse d'un gel antibactérien à partir de la poly(γ N₃ ϵ CL)

Tout d'abord, la poly(γ N₃ ϵ CL) est mise en réaction avec un défaut (50 mol%) de bromure de diméthyl-octylpropargylammonium, et après trois heures de cycloaddition à 35°C

3. Résultats et discussions

dans le THF/DMF, la réaction est achevée. Ensuite, un défaut de PEO porteur d'une fonction alcyne à chaque bout de chaîne est additionné directement à la solution. Après une heure et demi de

réaction à 35°C, on perçoit la formation d'un gel. Celui-ci est alors récolté et agité pendant une nuit dans le dichlorométhane afin d'éliminer une partie du Cu et le PEO non greffé. Le gel est ensuite isolé du solvant et séché sous vide pendant 24 h. Le CH₂Cl₂ utilisé pour l'extraction est alors évaporé sous vide en vue d'analyser par RMN ¹H, les résidus récupérés au cours de l'extraction. L'analyse RMN ¹H (DMSO) du solide récolté révèle la présence de PEO et de copolymère de départ mais ne donne aucun renseignement sur le fait qu'ils soient libres ou greffés.

Le taux de gonflement du gel est testé dans l'eau pure. Le gel formé à partir de la poly(γ N₃ ϵ CL) présente un taux de gonflement de 415% après 5 heures (Figure 3.55).

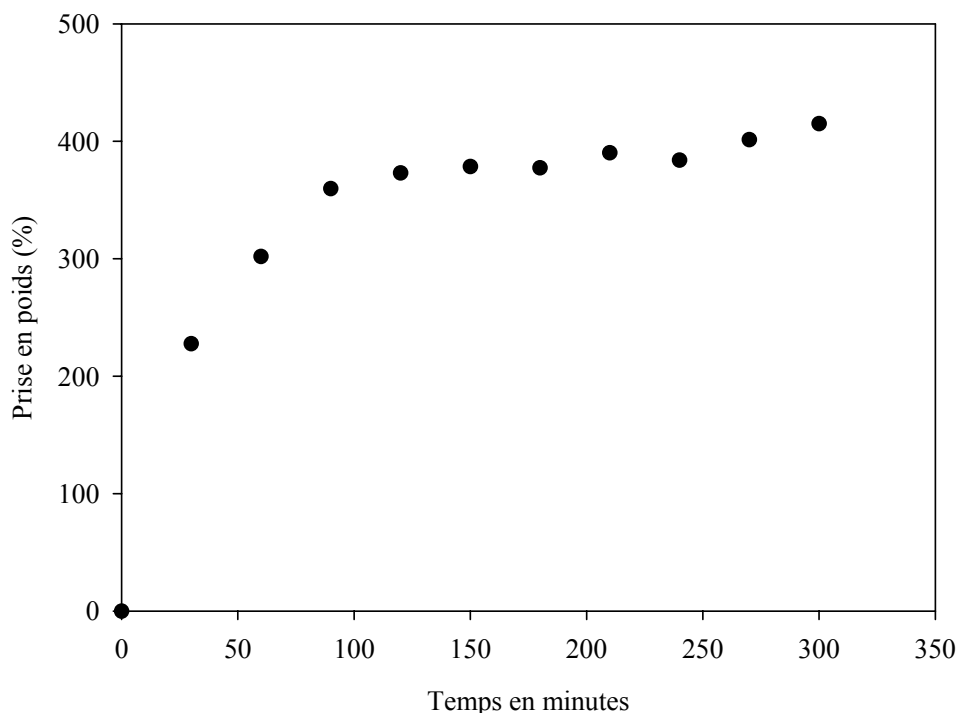


Figure 3.55 : Représentation graphique de l'évolution du taux de gonflement dans l'eau pure du gel préparé à partir de la poly(γ N₃ ϵ CL).

3. Résultats et discussions

Nous remarquons que le taux de gonflement du gel antibactérien est similaire à ceux de ces homologues non antibactériens. La présence d'ammonium quaternaire n'a donc que peu d'influence sur le taux de gonflement.

En conclusion, un gel porteur d'ammonium quaternaire a été préparé avec succès à partir de la poly(γ N₃εCL). Dans la suite de ce mémoire, l'activité antibactérienne de ce gel sera testée.

3.19. Tests antibactériens

3.19.1. Procédure

La dernière étape de ce mémoire était de vérifier l'activité antibactérienne des divers copolyesters synthétisés et du gel. L'activité biocide est vérifiée par la mise en présence de ces derniers avec des bactéries de type *Escherichia Coli* et de comparer la courbe de croissance de ces bactéries avec une courbe de croissance de référence (la même souche de bactérie mais sans antibactérien). Le test se déroule en trois étapes. Premièrement, une colonie de bactéries est placée en présence d'une faible quantité de milieu de culture contenant tous les éléments nutritifs nécessaires à leur croissance (préculture). Après une nuit d'incubation à 37°C, 100 ml de milieu nutritif est inoculé par 200 µl de la préculture et est mise à incuber durant environ 5 heures. A ce moment, la solution devient laiteuse signe visuel de la présence d'une quantité importante de bactéries en plein milieu de leur courbe de croissance. 1 ml de cette solution est alors mélangée avec 9 ml d'eau salée (milieu isotonique) afin de réaliser un contrôle positif, c'est-à-dire, vérifier que les bactéries restent vivantes si aucun antibactérien n'est ajouté. Parallèlement, 1 ml de la solution de bactéries est mélangé à 9 ml d'eau salée contenant le polymère antibactérien préalablement stérilisé par U.V. durant 1h. Ces deux solutions sont alors agitées dans un incubateur à 37°C. Après 20, 60 et 120 minutes, des prélèvements de chaque solution sont effectués afin d'évaluer la quantité de bactéries survivantes. Le prélèvement est alors dilué successivement dans l'eau salée afin d'obtenir plusieurs solutions de bactéries de concentration décroissante. Un prélèvement de chaque solution est alors étalé sur une boîte de pétri contenant du LB agar. Ces boîtes sont ensuite placées dans un incubateur à 37°C durant

3. Résultats et discussions

une nuit afin de permettre la multiplication de chaque bactérie conduisant à la formation d'une colonie visible à l'œil nu (Figure 3.56). Comme les bactéries sont immobilisées sur le gel, le nombre de colonies est donc directement égal au nombre de bactéries (multiplié par le facteur de dilution) présentes

dans le prélèvement. Il sera ainsi possible de connaître le nombre de bactéries présentes dans chaque prélèvement en comptant simplement le nombre de colonies.

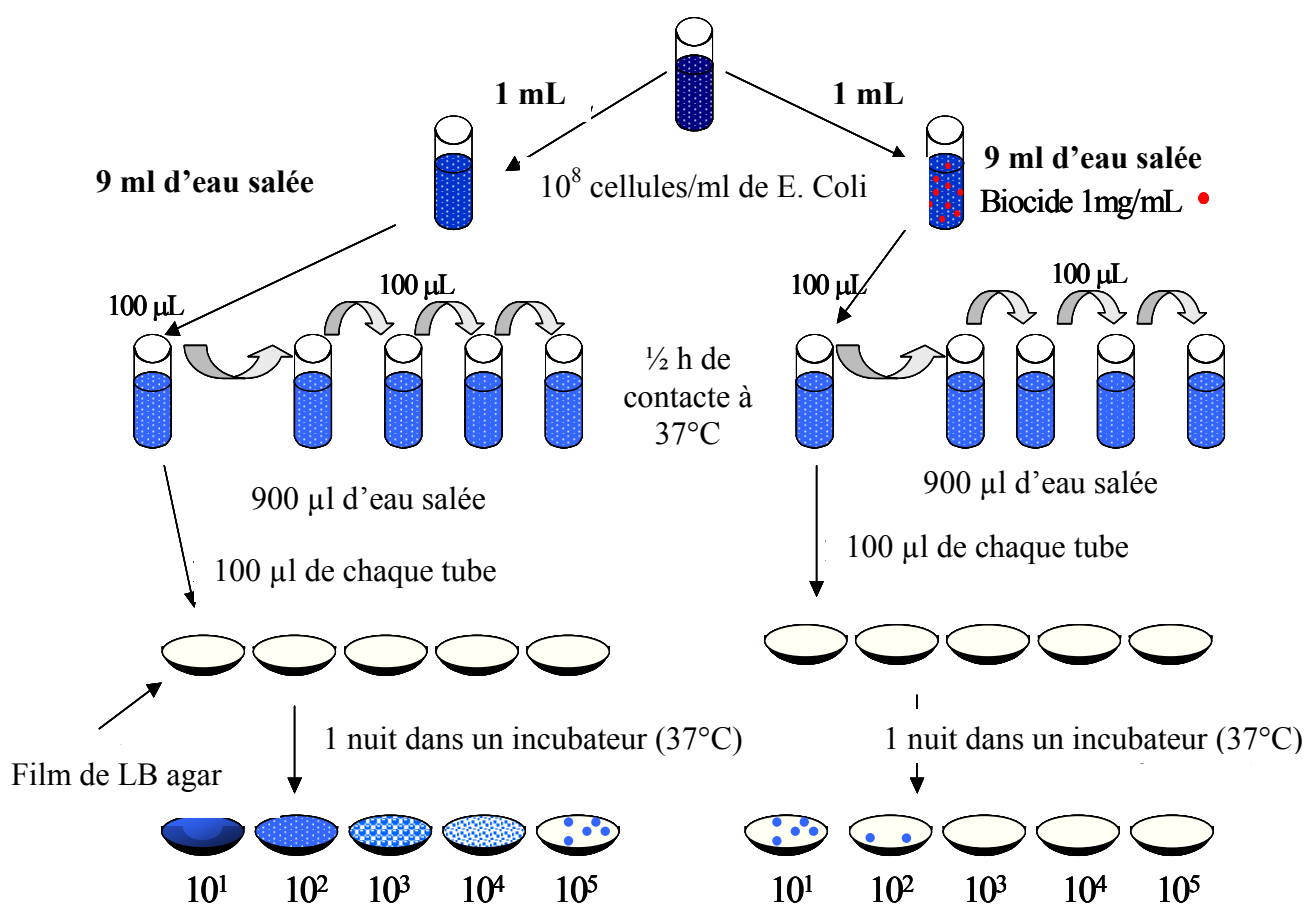


Figure 3.56 : Schéma de la procédure des tests antibactériens.

3.19.2. Résultats des tests antibactériens

Afin de pouvoir comparer nos résultats à ceux présentés dans la littérature ⁽⁶¹⁾, nous avons calculé la masse du composé à tester pour qu'il contienne $3,5 \cdot 10^{-6}$ mol d'antibactérien dans 10

3. Résultats et discussions

ml d'une solution contenant 10^7 bactéries/ml (pour des raisons de compréhension, dans la suite de ce mémoire, toutes les valeurs des composés testés sont calculées pour 10 ml de solution). Les échantillons sont stérilisés pendant une heure sous U.V.

a) PCL substituées à 30mol% en azoture et en amine

Avant de tester les copolyesters porteurs d'ammonium quaternaire, nous avons vérifié que les divers précurseurs polymère que sont la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ et la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne n'avait pas d'activité antibactérienne. En effet, l'azoture de sodium est couramment utilisé comme désinfectant. Il est donc possible que les groupements azoture présents sur la chaîne de poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) aient un effet similaire. De plus, il est également connu que des polymères porteurs d'amine pendante présentent, dans certains cas, une activité antibactérienne sans qu'il ne soit nécessaire de les quaterniser. Les résultats des tests antibactériens sur ces deux copolyesters sont présentés à la figure 3.57 ⁽⁶²⁾.

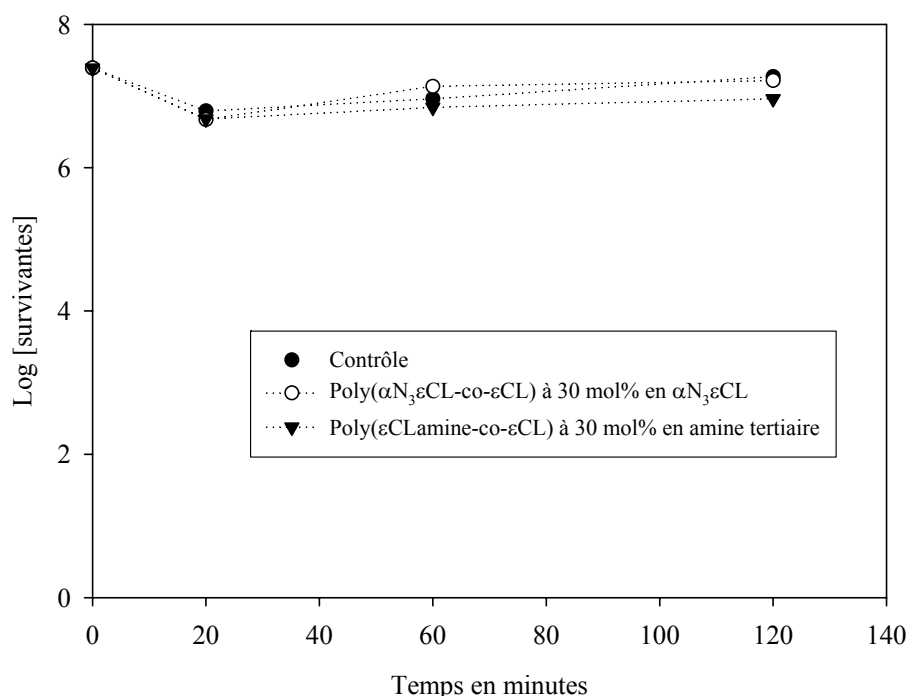


Figure 3.57 : Graphe du log(survivantes) en fonction du temps d'exposition pour le contrôle, la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ (1,43 mg dans 10 ml d'une solution contenant 10^7 bactéries/ml) et la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne (1,76 mg dans 10 ml d'une solution contenant 10^7 bactéries/ml)

3. Résultats et discussions

Les tests indiquent que la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ ainsi que la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne ne possèdent aucune activité antibactérienne à la concentration testée (Figure 3.57). Les figures 3.58 représentent les boîtes de pétri récoltées après incubation à 37°C durant une nuit.

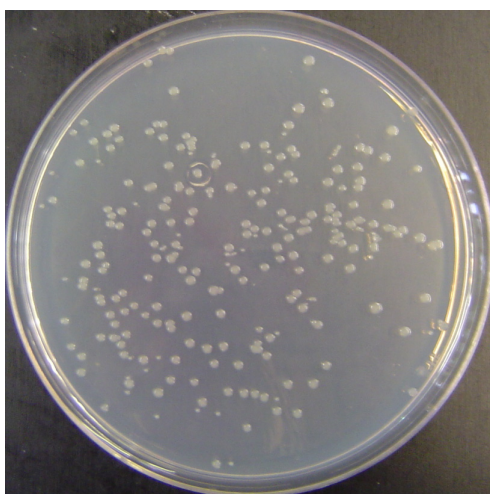


Figure 3.58.a : Contrôle après 120 minutes (dilution 10^5).

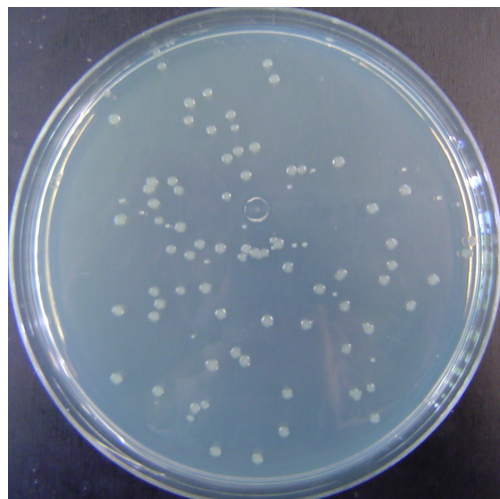


Figure 3.58.b : Poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne après 120 minutes (dilution 10^5).

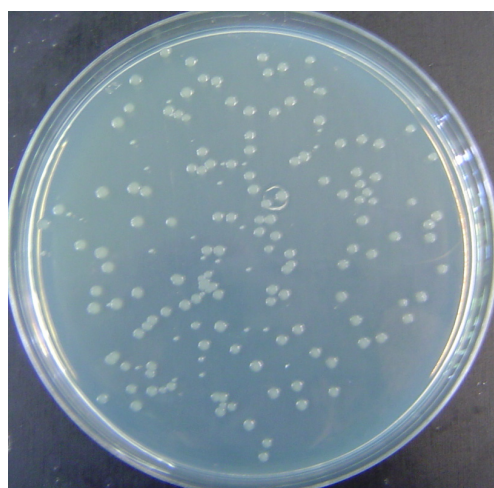


Figure 3.58.c : Poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après 120 minutes (dilution 10^5).

3. Résultats et discussions

En conclusion, la poly($\alpha N_3\epsilon CL-co-\epsilon CL$) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ et la poly($\alpha N_3\epsilon CL-co-\epsilon CL$) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le 3-diméthylamino-1-propyne ne présentent aucune activité biocide dans les conditions retenues.

b) Le bromure de diméthylpropargylammonium libre

Le pouvoir biocide du bromure de diméthylpropargylammonium a été testé selon la même procédure que celle employée lors des tests précédents afin de pouvoir, par la suite, comparer son pouvoir antibactérien lorsqu'il est libre et lorsqu'il est attaché sur une chaîne polymère.

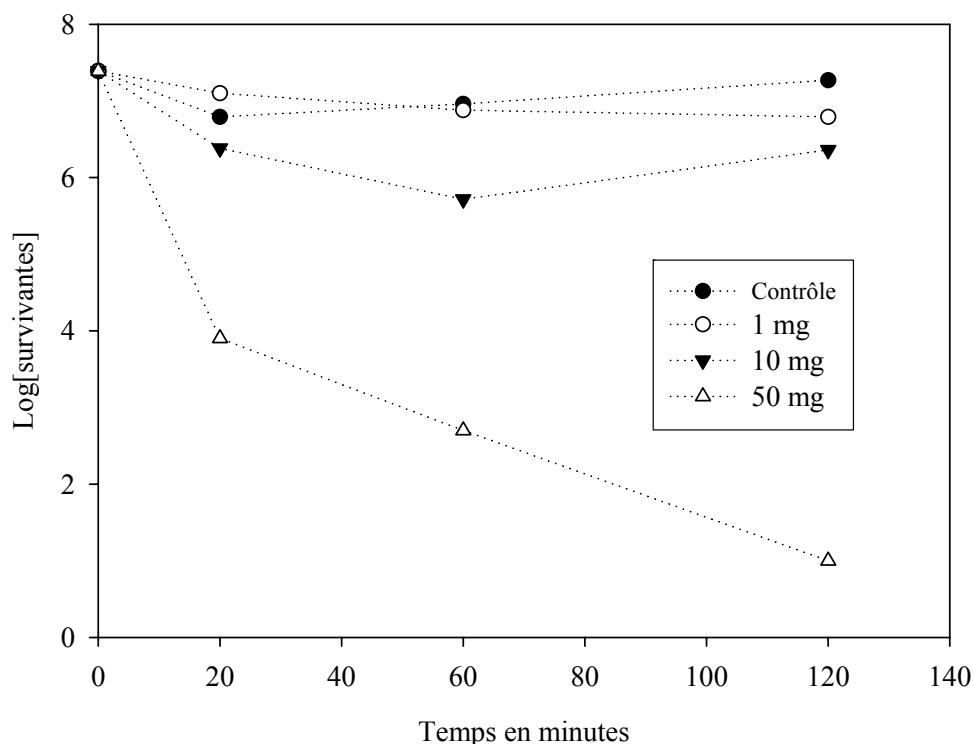


Figure 3.59 : Graphe du log(survivantes) en fonction du temps d'exposition pour le contrôle et pour différentes concentrations en bromure de diméthylpropargylammonium.

Ainsi, on s'aperçoit que pour 1 mg d'ammonium quaternaire, $n_{\text{antibactérien}} = 3,5 \cdot 10^{-6}$ mol, aucune activité antibactérienne n'est détectée. Nous avons alors augmenté la quantité d'ammonium de 10 et 50 mg, $n_{\text{antibactérien}} = 3,5 \cdot 10^{-5}$ mol et $1,81 \cdot 10^{-4}$ mol, respectivement. Les résultats sont illustrés dans la figure 3.60. L'analyse de la figure 3.59 nous indique que

3. Résultats et discussions

l'ammonium quaternaire est antibactérien mais que son effet n'est visible que pour des quantités supérieures à 50 mg.

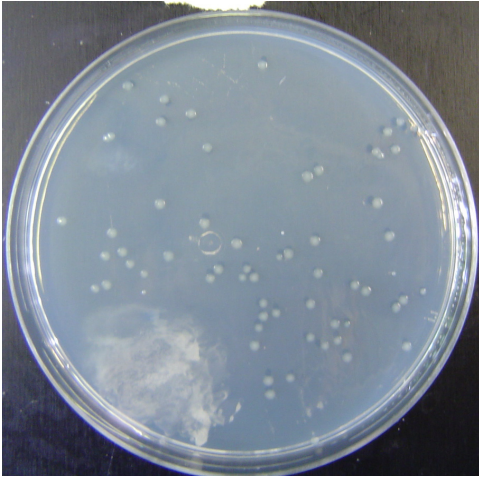


Figure 3.60.a : Contrôle au temps après 60 minutes (dilution 10^5).

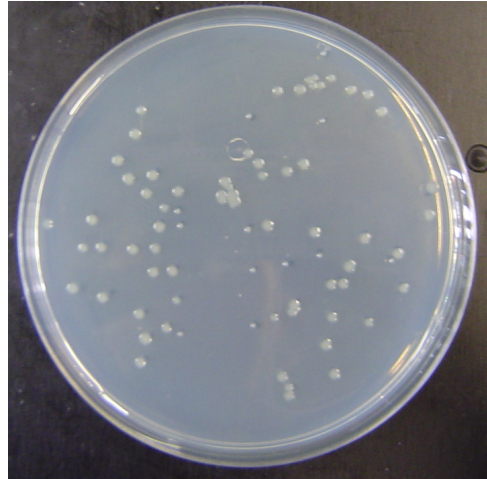


Figure 3.60.b : Ammonium quaternaire libre (1mg) après 60 minutes (dilution 10^5)

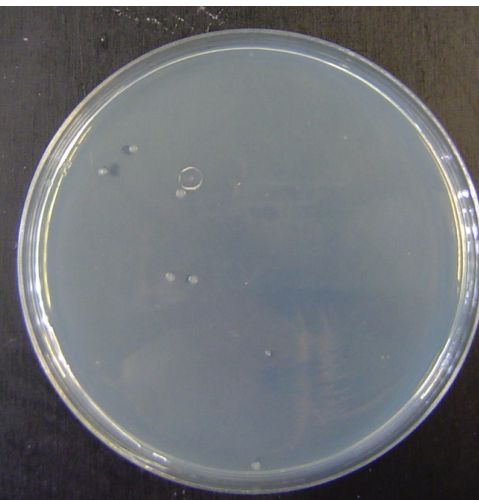


Figure 3.60.c : Ammonium quaternaire libre (10 mg) après 60 minutes (dilution 10^5).

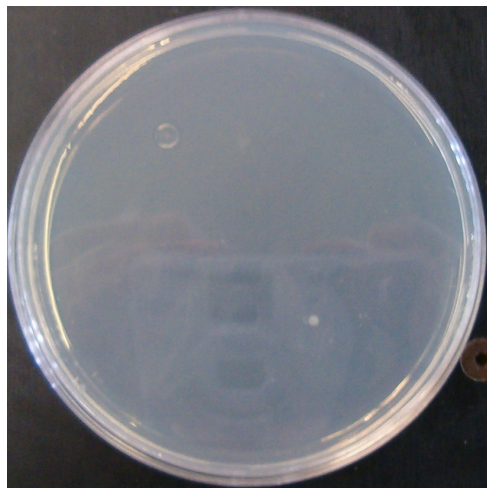


Figure 3.60.d : Ammonium quaternaire libre (50 mg) après 60 minute (dilution 10^5).

En conclusion, l'ammonium quaternaire est antibactérien mais une quantité de plus de 50 mg dans 10 ml d'une solution contenant 10^7 bactéries/ml ($n_{\text{antibactérien}} = 1,81 \cdot 10^{-4}$ mol) est nécessaire pour tuer l'ensemble des bactéries après deux heures de contact.

3. Résultats et discussions

c) La poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium

Nous avons commencé par tester l'activité du copolyester à 30 mol% en ammonium quaternaire. Afin de comparer les résultats à ceux décrits dans la littérature, nous avons ajouté $3,5 \cdot 10^{-6}$ mol d'antibactérien, c'est-à-dire 2,44 mg de copolyester, à 10 ml d'une solution de bactérie (10^7 bactéries/ml). Les résultats du test sont présentés à la figure 3.61.

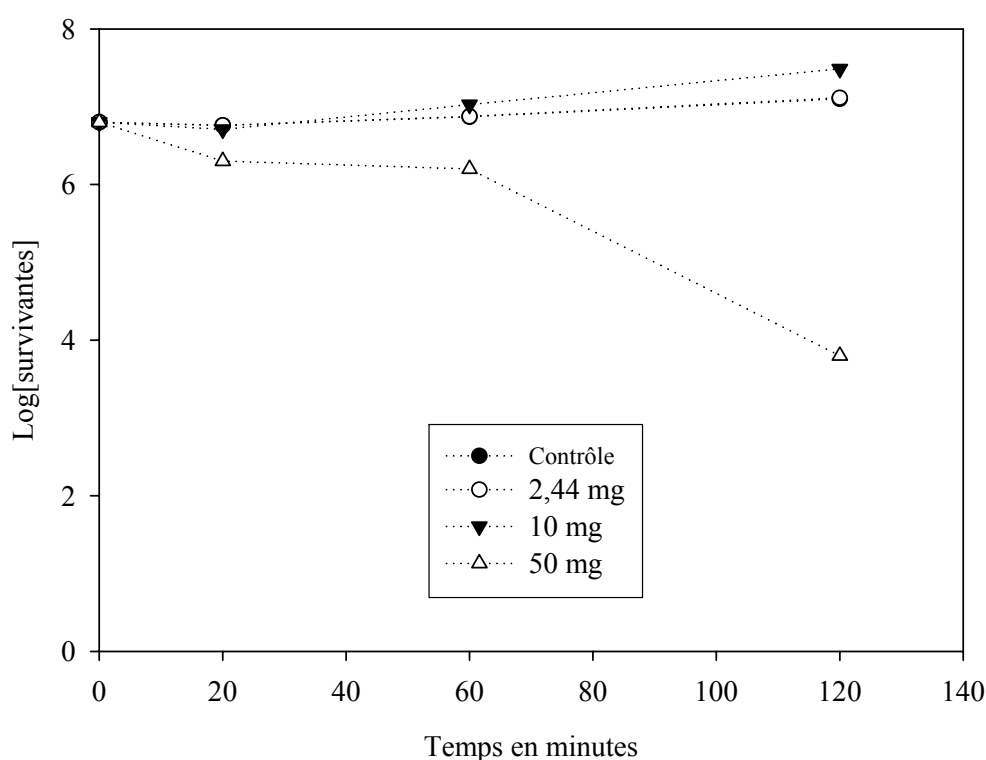


Figure 3.61 : Graphe du log(survivantes) en fonction du temps d'exposition pour le contrôle et différentes quantités de poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium.

Nous observons que dans les conditions retenues la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% en ammonium n'est pas antibactérienne. Ce résultat est en accord avec celui obtenu pour le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium. Ainsi, nous avons augmenté la quantité de copolyester en ajoutant 10 mg, $n_{\text{antibactérien}} = 1,29 \cdot 10^{-5}$ mol. L'analyse des résultats indique que cette masse n'est toujours pas suffisante pour présenter une activité biocide notable. Un

3. Résultats et discussions

troisième test est alors effectué sur 50 mg de copolymère ($n_{\text{antibactérien}} = 6,46 \cdot 10^{-5}$ mol). Une activité antibactérienne modérée est alors mesurée et remarquée (Figure 3.62).

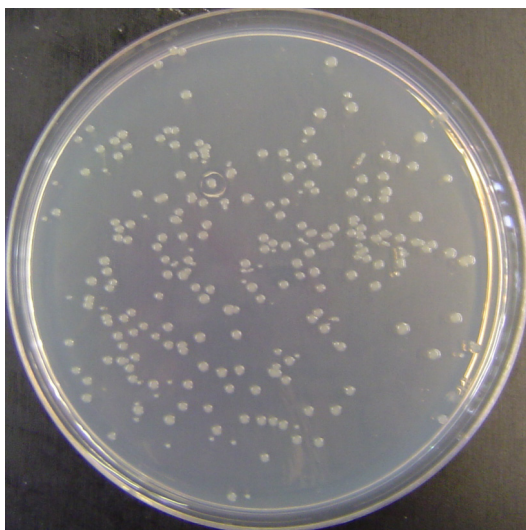


Figure 3.62.a : Contrôle après 120 minutes et à la dilution 10^5 .

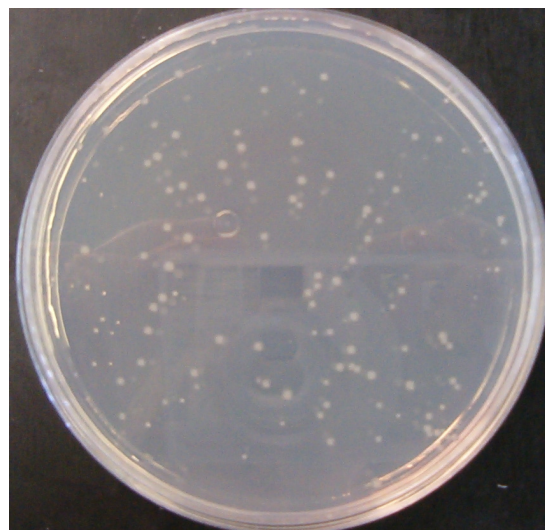


Figure 3.62.c : PCL à 30 mol% en ammonium quaternaire (50 mg) après 120 minutes et la dilution 10^2

En comparant l'activité antibactérienne développée par le copolyester avec celle développée par le bromure de diméthylpropargylammonium libre, on remarque que la PCL à 30mol% en ammonium présente une activité plus importante que l'alcyne libre, à quantité d'ammonium équivalente. En effet, les courbes montrées dans les figures 3.59 et 3.61 indiquent que 50 mg copolyester ($n_{\text{antibactérien}} = 6,46 \cdot 10^{-5}$ mol) est plus antibactérien que 10 mg d'alcyne libre ($n_{\text{antibactérien}} = 3,5 \cdot 10^{-5}$ mol). Cette observation est en accord avec les observations faites par N. Kawabata et al. ⁽⁶⁰⁾. En effet, l'activité antibactérienne des macromolécules cationiques est considérablement plus élevée que celle du composé monomérique parent.

Nous pouvons conclure que la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 30mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ présente bien une activité antibactérienne à condition qu'une quantité suffisante de copolyester soit mise en œuvre pour la réalisation du test de contact.

3. Résultats et discussions

d) La poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 50mol% en α N₃ ϵ CL après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium

Contrairement à son homologue à 30mol%, le copolyester à 50 mol% en ammonium est particulièrement visqueux. Au vu des problèmes rencontrés pour le 30 mol%, nous avons décidé de réaliser un film polymère sur les parois de l'erenmeyer afin d'avoir une surface de contact maximum. Ainsi, le copolyester a été dissout dans 4 ml de THF stérile. Cette solution a ensuite été transvasée dans l'erenmeyer où le test a été réalisé. Le THF a ensuite été évaporé en chauffant légèrement le récipient à la flamme. Le copolyester se présente ainsi sous la forme d'un film mince qui recouvre la paroi de l'erenmeyer. La quantité de polymère utilisée pour réaliser ce test est d'environ 60 mg. Les résultats du test antibactérien sont présentés à la figure 3.63.

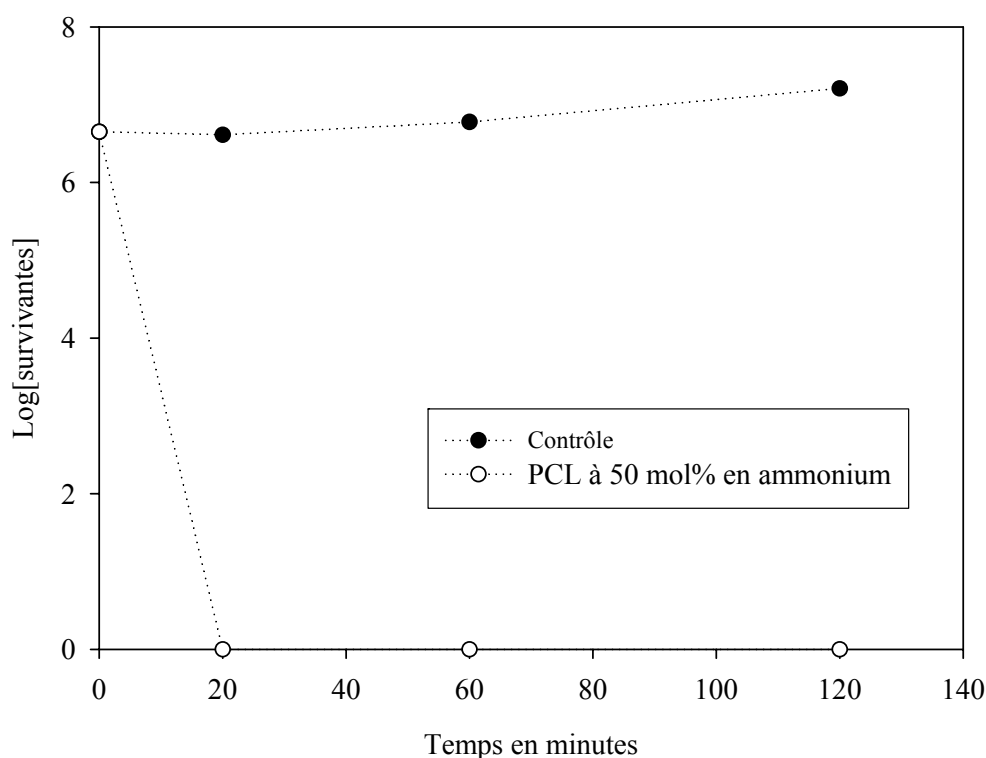


Figure 3.63 : Graphe du log(survivantes) en fonction du temps d'exposition pour le contrôle et la PCL à 50mol%

3. Résultats et discussions

Ce copolyester présente une activité antibactérienne importante, puisque déjà après 20 minutes d'incubation à 37°C, plus aucune bactérie n'est visible dans la boîte de pétri (Figure 3.64).

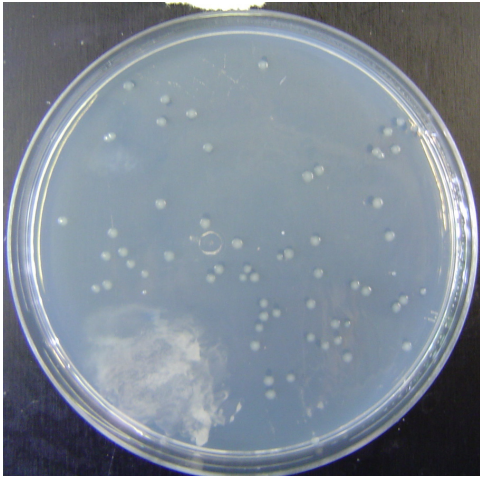


Figure 3.64.a : Contrôle après 60 minutes (dilution 10^5).

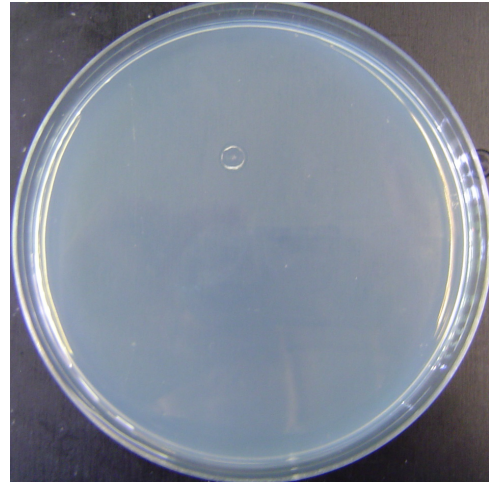


Figure 3.64.b : PCL à 50mol% en ammonium après 60 minutes (dilution 10^5).

Cependant, afin de vérifier que l'activité provient bien du copolyester et non pas de traces de THF éventuellement présentes dans l'échantillon, un second test a été mené. La procédure est identique à la précédente mais sans le copolyester antibactérien. Ce test révèle qu'aucun effet antibactérien dû aux traces de THF n'est observé. Ce résultat est illustré à la figure 3.65.

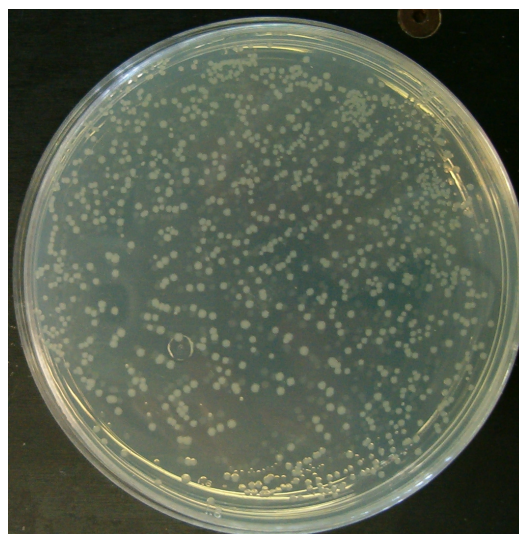


Figure 3.65.c : Le THF après 120 minutes (dilution 10^5).

3. Résultats et discussions

En conclusion, la poly($\alpha N_3\epsilon CL$ -co- ϵCL) à 50mol% en $\alpha N_3\epsilon CL$ après réaction avec le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium est un copolymère antibactérien.

e) L'iodure de cuivre

Les composés analysés jusqu'à présent ont été synthétisés en utilisant le CuBr comme catalyseur lors de la cycloaddition. En effet, comme cité au par avant, l'iodure, I⁻, étant un agent biocide puisqu'il existe un équilibre complexe, en solution aqueuse, entre les espèces iodures et l'iode moléculaire (I₂), lequel est responsable de l'activité antibactérienne. Cependant, la quantité d'iodure employé pour réaliser les réactions de cycloaddition est très faible (0,1 équivalent) et n'est peut être pas suffisante pour conférer une activité antibactérienne au copolyester. Afin de le vérifier, le test est effectué sur 1 mg ($5,2 \cdot 10^{-6}$ mol) de CuI (Figure 3.66), quantité moyenne généralement présente dans les échantillons préparés par cycloaddition. Les résultats nous indiquent que la quantité de CuI nécessaire pour effectuer une cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen ne confère aucun caractère antibactérien aux composés.

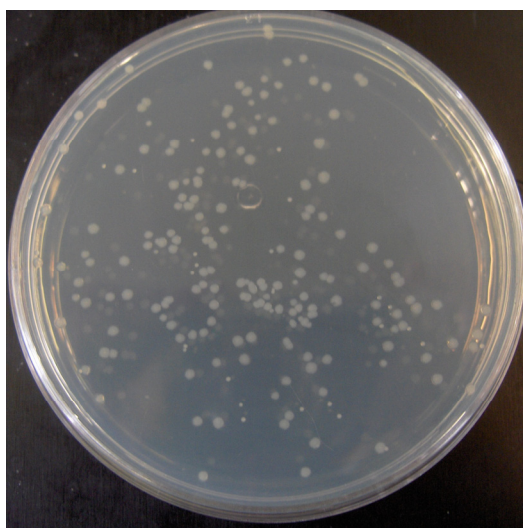


Figure 3.66 : CuI au temps T_3 (= 120 minutes) à la dilution 10^5 .

On peut donc en conclure, que la préparation par cycloaddition dipolaire-1,3 de Huisgen de copolyesters antibactériens peut se dérouler en présence de CuI comme catalyseur.

f) Gel antibactérien

Le gel PCL-PEO comprenant une composante antibactérienne a également été testé mais la procédure est quelque peu modifiée. En effet, un hydrogel a la possibilité de gonfler en milieu aqueux et donc d'augmenter sa surface de contact avec le temps. Afin d'obtenir une surface maximale lors du test, c'est-à-dire, un taux de gonflement optimal, le gel a préalablement été placé dans l'eau salée stérile pendant une nuit. La suite de la procédure est identique aux précédentes. Ainsi le gel contenant le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium et le gel sans composante antibactérienne sont testés. Les résultats obtenus sont assez troublants car le gel PCL-PEO ne comprenant pas d'ammonium présente également une activité antibactérienne comme illustré figures 3.67.

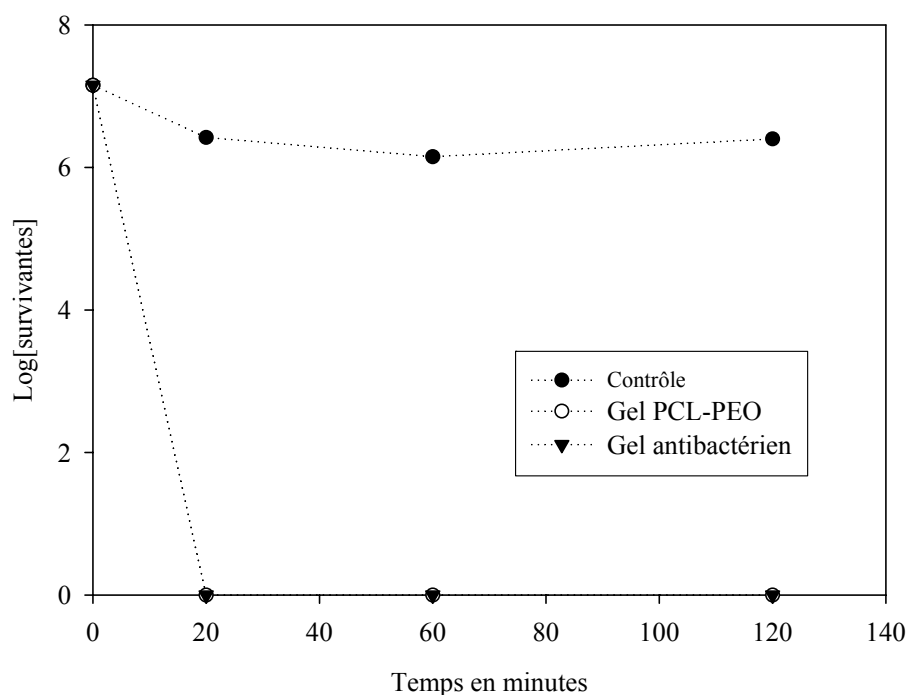


Figure 3.67.a : Graphe du log(survivantes) en fonction du temps d'exposition pour le contrôle, le gel PCL-PEO et le gel antibactérien.

3. Résultats et discussions

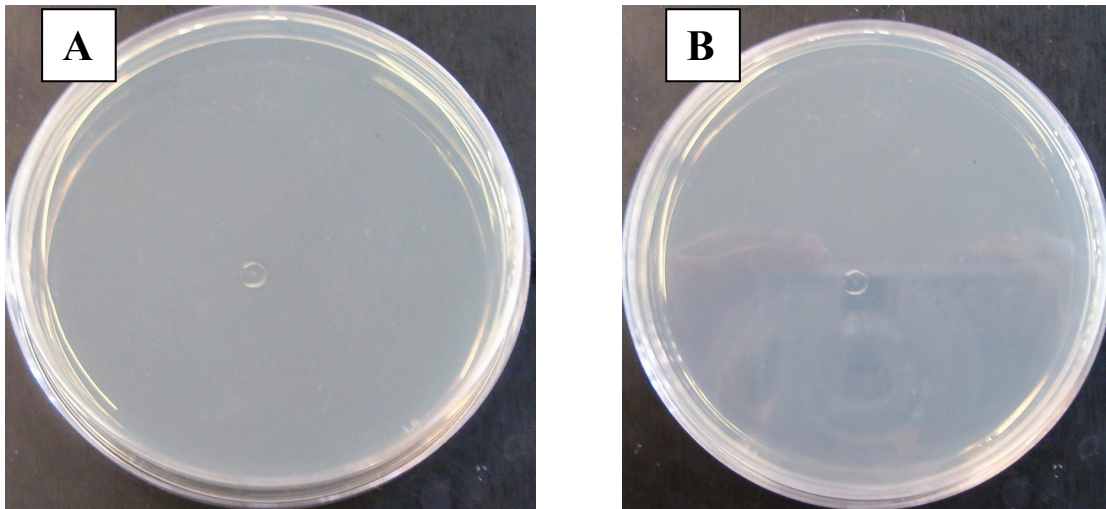


Figure 3.67.b : Gel PCL-PEO sans ammonium quaternaire (A) et gel PCL-PEO avec ammonium quaternaire (B).

Ces résultats étant fortement surprenants, nous avons décidé de réaliser à nouveau des tests sur ces deux gels mais en changeant complètement de procédure. En effet, nous avons suggéré que les bactéries pouvaient s'adsorber à la surface du gel ce qui se traduirait par leur non présence en solution. Les tests sur les deux gels ont alors été réitérés. Après deux heures d'incubation à 37°C, les gels sont prélevés, à l'aide d'une pince stérile, et placés dans 20 ml de LB stérile pendant une nuit sous agitation à 37°C afin de permettre aux bactéries de se multiplier. Des prélèvements de chaque solution ont également été étalés sur boîte de pétri afin de confirmer qu'il n'y a plus de bactéries dans la solution. Les résultats obtenus sont illustrés dans la figure 3.68.

3. Résultats et discussions

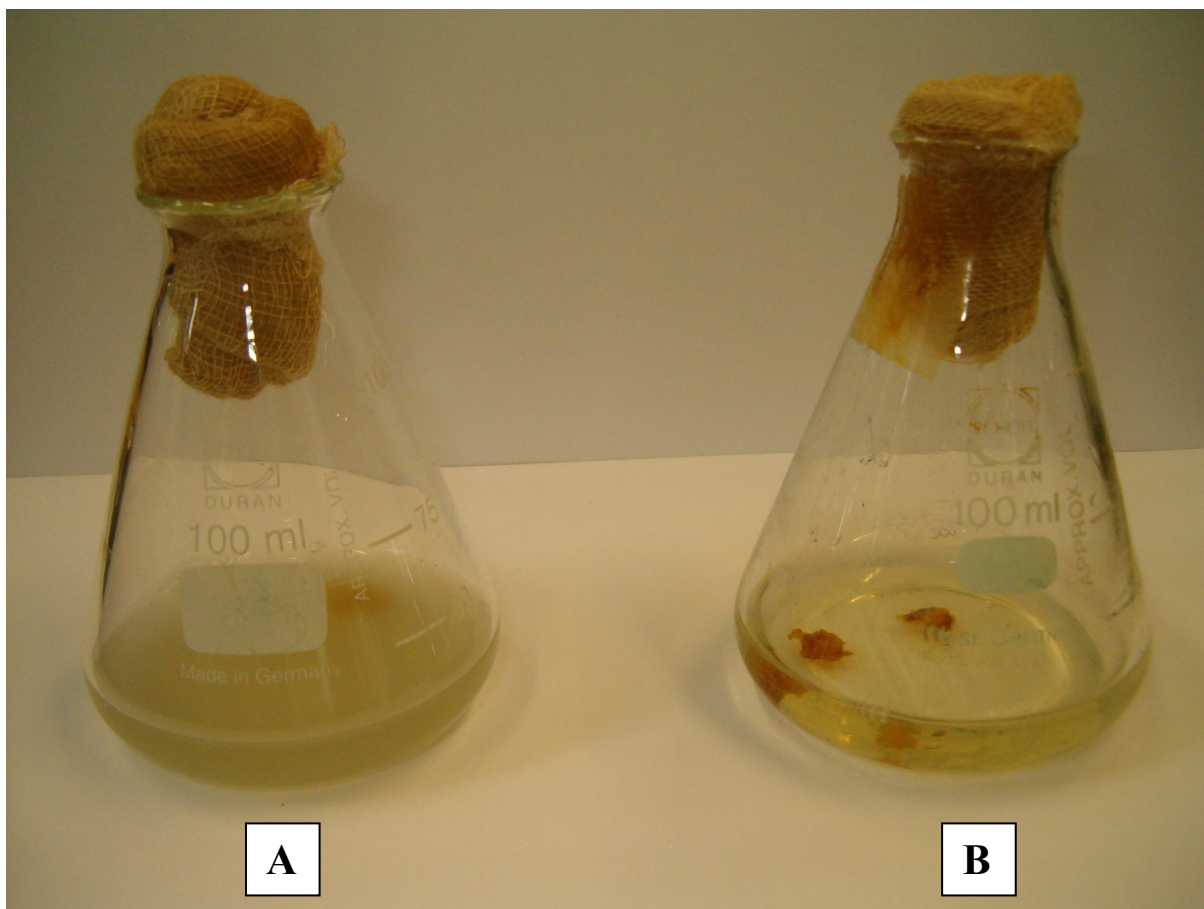


Figure 3.68 : Milieu de culture récolté après une nuit d'incubation à 37°C en présence de gel sans ammonium (A) et en présence de gel avec ammonium (B)

La figure 3.68 indique qu'il y a bien croissance des bactéries dans le milieu contenant le gel PCL-PEO ne portant pas le bromure de diméthyl-octylpropargylammonium ce qui prouve que des bactéries sont bien présentes à la surface du gel et donc que celui-ci n'est pas antibactérien. En revanche, le milieu de culture avec le gel porteur d'ammonium reste limpide ce qui indique clairement qu'aucune bactérie n'était présente à sa surface et que celui-ci est bien antibactérien.

L'adsorption des bactéries sur les gels PCL-PEO est donc possible. Cependant, des analyses complémentaires sont nécessaires afin de savoir si l'adsorption est hydrophile ou hydrophobe.

En conclusion, nous avons préparé avec succès un gel antibactérien à base de PCL et de PEO.

4. Conclusions et perspectives

L'objectif de ce mémoire consistait à préparer un copolyester biodégradable et présentant une activité antibactérienne. L'un des principaux buts de ce mémoire était donc de greffer la composante antibactérienne, un ammonium quaternaire, sur une chaîne PCL. La transformation chimique du copolyester devait être effectuée dans des conditions suffisamment douces pour minimiser, voire éviter la dégradation du polyester. Ainsi, une stratégie très directe en quatre étapes a été développée à partir de la 2-chlorocyclohexanone, commercialement disponible :

- 1) la synthèse de l' α -chloro- ϵ -caprolactone par oxydation de Baeyer-Villiger.
- 2) la copolymérisation par ouverture de cycle de l' α -chloro- ϵ -caprolactone et de l' ϵ -caprolactone.
- 3) la substitution des atomes de chlore le long de la chaîne hydrocarbonée par des groupements azoture.
- 4) le greffage du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium par cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen.

Ces 4 étapes ont été réalisées avec succès et ont permis de synthétiser des copolyesters substitués par des ammoniums quaternaires dans des conditions relativement douces et non dégradantes vis-à-vis de la chaîne copolyester. L'étape clef de notre stratégie réside dans la réaction quantitative de cycloaddition [3+2] de Huisgen d'un alcyne substitué par une fonction ammonium avec une PCL portant des fonctions azoture pendantes. La cycloaddition de Huisgen s'est avérée nettement plus efficace pour synthétiser le polyester cationique visé, que la réaction de quaternisation d'un polyester portant des fonctions amine pendantes par un dérivé bromé, qui présente un rendement moyen de 70%.

Le caractère biocide de copolyesters synthétisés dans le cadre de ce travail de mémoire a été démontré.

4. Conclusion et perspectives

L'exploitation des polymères nouvellement synthétisés dans le cadre de cette recherche pour des applications originales est très prometteuse. Ainsi, le potentiel des polyesters pourra faire l'objet de recherche dans le domaine des mélanges de polymères. En effet, la PCL possède la caractéristique rare d'être miscible à deux nombreux autres polymères comme par exemple, le PVC. Le mélange d'un copolyester biséquencé poly(ϵ CL-b- ϵ CLammonium) dans une matrice polymère est un excellent moyen de conférer une activité antibactérienne de surface à ce polymère. La séquence PCL permettra l'encrage du copolyester dans la matrice alors que la composante antibactérienne, insoluble, se placera préférentiellement à la surface du matériau.

L'efficacité de la cycloaddition de Huisgen pour greffer des groupes cationiques sur les polyesters aliphatiques ouvre également la voie à la synthèse de nouveaux tensioactifs complètement biodégradables présentant une séquence hydrophobe et une séquence polycationique hydrosoluble.

La seconde partie du mémoire consistait en l'élaboration d'un gel polymère à partir de ces copolyesters antibactériens. Les résultats préliminaires ont montré que l'obtention d'un hydrogel antibactérien n'est possible qu'à partir d'une PCL porteuse à la fois d'ammonium quaternaire et d'un grand nombre de fonctions azoture. Cependant, la stratégie développée à partir de l' α Cl ϵ CL est irréalisable à cause de la sensibilité exacerbée de la poly(α N₃ ϵ CL) à la dégradation. Ainsi, une seconde stratégie basée sur un la γ -bromo- ϵ -caprolactone (γ Br ϵ CL) a été proposée. La synthèse de ce monomère se fait en trois étapes puisque la 4-bromocyclohexanone n'est pas disponible commercialement. Après homopolymérisation, la substitution des atomes de brome par des groupements azoture a lieu de manière quantitative et sans dégradation de la chaîne, contrairement à ce qui avait été mesuré pour la poly(α N₃ ϵ CL). Après cycloaddition du bromure de diméthyl-octylpropargylammonium sur la moitié des fonctions azoture de la poly(γ N₃ ϵ CL), l'addition d'un défaut d' α,ω -dialcyne-PEO conduit, après deux heures de réaction à 35°C, à la gélification du système. Le gel ainsi formé est capable à la fois de gonfler dans l'eau et en milieu organique. Une activité antibactérienne est également mesurée pour ce type de matériau dont les caractéristiques pourront être mise à profit dans des applications particulières et ciblées.

4. Conclusion et perspectives

La technique de gélification est particulièrement souple puisqu'il sera possible, à l'avenir, de modifier la structure chimique des copolymères constituant le gel mais également le nombre et la distribution des nœuds de réticulation. Par exemple, à l'avenir le PEO pourra être remplacé par un polyester substitué par un groupe fonctionnel si nécessaire, de manière à obtenir un gel complètement biodégradable.

La caractérisation complète des propriétés mécaniques et de la vitesse de biodégradation de ces gels ne pas pu être réalisé dans le temps imparti à ce travail et devra être poursuivi.

5. Partie expérimentale

5.1. Conditions expérimentales

5.1.1. Le matériel

Les différentes (co)polymérisations sont réalisées dans un réacteur en verre relié par l'intermédiaire d'un robinet à trois voies à une pompe à vide et à une bonbonne d'azote grâce à une double rampe en verre. Les amorceurs d'ouverture de cycle étant sensibles aux traces d'eau et d'oxygène, il convient d'effectuer les manipulations en milieu strictement anhydre et sous atmosphère inerte (N_2). Il est donc indispensable que tous les réactifs et le matériel nécessaire à la synthèse soient débarrassés de ces impuretés afin d'éviter toute désactivation précoce des espèces actives. Ainsi, le réacteur est conditionné sous vide à la flamme avant d'être rempli avec de l'azote. L'étanchéité du système est assurée par graissage des diverses jonctions rodées. Le réacteur est muni d'un joint auto scellant de manière à transférer les réactifs à l'aide de capillaires en acier inoxydable ou de seringues conditionnés à la flamme sous un courant d'azote.

5.1.2. Les solvants

Le toluène de qualité « pour analyse » (P.A.) est distillé sous atmosphère inerte après reflux de 48 heures minimum en présence du complexe de sodium et de benzophénone.

Le tétrahydrofurane et le diméthylformamide utilisés lors des réactions de cycloaddition sont de qualité PA et utilisés tels quels.

Le n-heptane, l'éther diéthylique, le méthanol utilisés comme solvant de précipitation des polymères sont de qualité technique. L'eau employée pour la précipitation des copolyesters greffés par le diméthyl octyl ammonium est distillée.

Le chloroforme et le diméthylsulfoxyde deutérés sont utilisés tels quels pour la dissolution des échantillons à analyser en RMN.

5.1.3. Les amorceurs

5.1.3.a. Synthèse du 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane ou DSDOP

Un mélange contenant 8,04 g (0,027 mol) de diméthylate de dibutylétain et de 2,7 g (0,029 mol) de butanediol anhydre est placé dans un réacteur en verre conditionné et placé sous flux d'azote. Le mélange réactionnel est chauffé graduellement de 100°C à 170°C sur une période de quatre heures. Le méthanol formé au cours de la réaction est éliminé au fur et à mesure par de brefs passages sous vide à l'aide d'une trompe à eau. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 90 ml de toluène anhydre. La concentration exacte en amorceur est déterminée par titrage en réalisant la préparation de trois PCL de masses moléculaires différentes. La concentration en amorceur est calculée sur base des M_n apparentes calculées par CES selon la loi de Mark-Houwink et est de 0,17 mol/l.

5.1.3.b. Synthèse du triisopropylate d'aluminium

Le triisopropylate d'aluminium est sublimé sous pression réduite et mis en solution dans le toluène anhydre. La concentration exacte en amorceur est déterminée par titrage en réalisant trois polymérisations de l' ϵ CL. La concentration exacte en amorceur est calculée sur base des M_n calculées par CES selon la loi de Mark-Houwink et est de 0,3 mol/l.

5.2. Synthèse des monomères

5.2.1 Synthèse de l' α -chloro- ϵ -caprolactone (α Cl ϵ CL)

Dans un ballon, on transvase 56,4 g de 2-chlorocyclohexanone (0,42 mol) dans 600 ml de dichlorométhane. Lentement, on ajoute 124,1g (0,69 mol) d'acide méta-chloro-peroxybenzoïque à 70%, (mCPBA). La solution est alors agitée durant deux jours à température ambiante. Rapidement, celle-ci se décolore et un précipité blanc apparaît. Le mélange réactionnel est filtré sur büchner, concentré au rotavap et placé à -20°C durant une nuit afin de précipiter l'acide

5. Partie expérimentale

benzoïque partiellement dissout dans le dichlorométhane. Après une seconde filtration sur büchner, la phase organique est lavée par :

- 3 x 100 ml d'une solution saturée en thiosulfate de sodium afin de transformer l'excès de peracide en acide correspondant.
- 3 x 100 ml d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, afin d'éliminer l'acide méta-chlorobenzoïque.
- 3 x 100 ml d'eau distillée.
- 100 ml d'une solution saturée en NaCl.

Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est évaporé sous vide. L' α -chloro- ϵ -caprolactone est purifiée par distillation sous vide dynamique (0,12 mm Hg), on recueille deux fractions, à savoir :

- le produit de départ : la 2-chlorocyclohexanone (20°C - 22°C)
- le mélange des deux isomères : l' α -chloro- ϵ -caprolactone et l' ϵ -chloro- ϵ -caprolactone (72°C - 82°C)

Une seconde distillation sous vide est nécessaire pour séparer l' α -chloro- ϵ -caprolactone de son isomère.

- le mélange des deux isomères : l' α -chloro- ϵ -caprolactone et l' ϵ -chloro- ϵ -caprolactone (72°C - 77°C)
- l' α -chloro- ϵ -caprolactone (77°C - 82°C)

L' α -chloro- ϵ -caprolactone obtenue est un liquide visqueux et incolore. Le rendement est de 70%.

Point d'ébullition dans la littérature ⁽³⁶⁾ : 85-87°C (0,7 mm Hg).

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,8$ (m, 1H, CHCl), 4,5 et 4,2 (m, 1H, CHO), 2,2-1,7 ppm (m, 6H, 3 CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 171$ (C=O), 70 (CH_2O), 59 (CHCl), 25-29-33 ppm (3 CH_2).

5. Partie expérimentale

Le spectre infrarouge fournit le résultat suivant : élongation C=O : 1745 cm^{-1}

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux obtenus précédemment au laboratoire ⁽³⁶⁾.

5.2.2. Synthèse de la γ -bromo- ϵ -caprolactone (γ Br ϵ CL)

La première étape consiste en la synthèse du 4-bromocyclohexanol, 30,18 g de 7-oxobicyclo[2.2.1]heptane (0,3075 mol) sont additionnés à 62,21 g d'une solution de HBr à 48% (0,369 mol). Le mélange réactionnel est agité durant six jours à température ambiante. La solution est alors saturée en NaCl. Ensuite, le monomère est extrait de la phase aqueuse par 3X 25ml d'éther diéthylique et les trois fractions organiques sont rassemblées et lavées successivement avec le même volume d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et avec le même volume d'eau.

La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium anhydre et filtrée. Le solvant est évaporé sous vide. On observe l'apparition d'un solide blanc qui est repris par une quantité minimale d'éther diéthylique afin de réaliser une recristallisation dans l'hexane. Les cristaux formés sont récupérés par filtration et séchés sous vide. Le 4-bromocyclohexanol est obtenu avec un rendement de 40%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,1$ (m, 1H, CHBr), $3,7$ (m, 1H, CHOH) et $2,3-1,4$ ppm (4m, 8H, 4 CH_2 + s, 1H, OH).

Lors de la seconde étape, le 4-bromocyclohexanol a été oxydé par le chlorochromate de pyridinium (PCC) pour former la 4-bromocyclohexanone. Ainsi, dans un ballon de 500 ml contenant 200 ml de dichlorométhane (CH_2Cl_2), placé dans un bain de glace, 41 g (0,19 mol) de chlorochromate de pyridinium (PCC) sont ajoutés lentement au 22 g (0,123 mol) de 4-bromocyclohexanol. La solution passe de l'orange au brun foncé. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, le surnageant est transféré dans un berlin de 1 l. Le solide présent dans le ballon est lavé par 2 x 25 ml d'éther diéthylique. Cette solution est alors ajoutée dans le berlin, ce qui entraîne la précipitation du sel de chrome. On ajoute ensuite 500 ml d'hexane et on place

5. Partie expérimentale

la solution une nuit en chambre froide. La solution est purifiée par passage sur colonne de silice. Le solvant est ensuite évaporé à l'évaporateur rotatif. La 4-bromocyclohexanone est obtenue avec un rendement de 80%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,57$ (m, 1H, CHBr) et 2,7-2,2 ppm (4m, 8H, 4 CH_2).

Enfin, lors de la troisième étape, la γ -bromo- ϵ -caprolactone est obtenue par oxydation de Bayer-Villiger de la 4-bromocyclohexanone. Dans un ballon, 18 g (0,1 mol) de 4-bromocyclohexanone sont ajoutés à 200 ml de dichlorométhane. Lentement, on additionne 36 g (0,2 mol) d'acide méta-chloroperoxybenzoïque (m-CPBA) et le mélange réactionnel est agité pendant une nuit à température ambiante. La solution est filtrée sur büchner, concentrée à l'évaporateur rotatif et placée à -20°C durant une nuit afin de précipiter l'acide benzoïque partiellement dissout dans le dichlorométhane. Après une seconde filtration sur büchner, la phase organique est lavée par :

- 3 x 50 ml d'une solution saturée en thiosulfate de sodium afin de transformer l'excès de peracide en acide correspondant.
- 3 x 50 ml d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, afin d'éliminer l'acide méta-chlorobenzoïque.
- 50 ml d'une solution saturée en NaCl.
- 2 x 50 ml d'eau distillée.

Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, le solvant est évaporé sous vide. La γ -bromo- ϵ -caprolactone est purifiée par distillation sous vide, on recueille deux fractions, à savoir :

- Le produit de départ : 4-bromocyclohexanone (avant 75°C)
- Le produit désiré : la γ -bromo- ϵ -caprolactone ($75^\circ\text{C} - 78^\circ\text{C}$)

La troisième étape se déroule avec un rendement de 58%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,5$ (m, 1H, CHBr), 4,4 et 4,1 (m, 2H, CH_2O), 3 et 2,5 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2,3 à 2,1 (m, 4H, CH_2).

5. Partie expérimentale

RMN ^{13}C (CDCl_3) : $\delta = 174,3$ ($\text{C}=\text{O}$), $64,4$ (CH_2O), $51,4$ (CHBr), $38,2$ (CH_2CO), $31,8$ (CH_2), $30,2$ ppm (CH_2).

Le spectre infrarouge fournit le résultat suivant : élongation $\text{C}=\text{O}$: 1745 cm^{-1}

Les résultats obtenus sont analogues à ceux obtenus précédemment au laboratoire ⁽²⁷⁾.

Le rendement total de la synthèse de la $\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$ est de 19%.

5.3. Homopolymérisation

5.3.1. Les monomères

Avant polymérisation de l' α -chloro- ϵ -caprolactone et la γ -bromo- ϵ -caprolactone, les traces d'eau présentes dans les monomères sont éliminées par trois distillations azéotropiques dans le toluène anhydre.

5.3.2. Homopolymérisation de l' α -chloro- ϵ -caprolactone

2 g ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mol) l' α -chloro- ϵ -caprolactone sont introduits dans un réacteur préalablement conditionné à la flamme sous vide. Trois distillations azéotropiques au toluène anhydre sont effectuées. Ensuite, 5 ml de toluène (le solvant) et 1,2 ml d'une solution 0,17 M en DSDOP (l'amorceur) sont ajoutés. Après 1h30 de polymérisation à température ambiante, les bouts de chaînes sont hydrolysés par quelques gouttes d'acide chlorhydrique (HCl) dilué et le polyester est précipité dans un volume dix fois supérieur d'heptane. Celui-ci est alors placé en chambre froide à -20°C , décanté et séché sous vide à température ambiante.

5.3.3. Homopolymérisation de la γ -bromo- ϵ -caprolactone

1 g ($5,18 \cdot 10^{-3}$ mol) de γ -bromo- ϵ -caprolactone ($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) est introduit dans un réacteur conditionné à la flamme sous vide. Trois distillations azéotropiques au toluène anhydre sont effectuées. Ensuite, 3 ml de toluène sont ajoutés et le réacteur est placé dans un bain de glace.

5. Partie expérimentale

Une fois le mélange réactionnel à 0°C, 0,3 ml d'amorceur, le triisopropylate d'aluminium, sont additionnés. Après 2h30 de réaction à 0°C, les bouts de chaînes sont hydrolysés par quelques gouttes d'HCl dilué et le polymère est précipité dans l'heptane. Ce dernier est alors placé à -20°C pendant 1 heure, ensuite décanté puis séché sous vide.

5.4. Copolymérisation

5.4.1. Les monomères

L' ϵ -caprolactone pure est séchée pendant une nuit sur CaH₂ à température ambiante, avant d'être distillée sous pression réduite. Elle est conservée sous atmosphère inerte en chambre froide à +6°C.

5.4.2. Copolymérisation de l' ϵ -caprolactone avec l' α -chloro- ϵ -caprolactone

L' α -chloro- ϵ -caprolactone est transvasée dans un réacteur conditionné à la flamme sous vide. Trois distillations azéotropiques au toluène anhydre sont effectuées. A l'aide d'une seringue munie d'un capillaire conditionné à la flamme sous un courant d'azote, on transfère successivement l' ϵ CL, le toluène et enfin la solution d'amorceur (DSDOP). Après deux heures de copolymérisation à température ambiante, les bouts de chaînes sont hydrolysés par ajout d'acide chlorhydrique dilué. Le copolymère est précipité dans l'heptane et placé en chambre froide à -20°C. Le copolymère est soit filtré, soit décanté et séché sous vide à température ambiante.

5.5. Modification chimique sur les (co)polymères

5.5.1. Synthèse de la poly(α -azoture- ϵ -caprolactone)

1 g ($n_{\alpha\text{Cl}} = 6,76 \cdot 10^{-3}$ mol) poly($\alpha\text{Cl}\epsilon\text{CL}$) est introduit dans un réacteur contenant 6 ml de DMF. Ensuite, 4,3 g ($6,76 \cdot 10^{-3}$ mol) de NaN₃ sont additionnés. Après une nuit à température ambiante, le DMF est évaporé sous vide à 40°C et le mélange réactionnel est repris par du

5. Partie expérimentale

toluène (P.A.). Le NaCl formé est séparé de la solution par centrifugation (5000 tours/min pendant 15 minutes). Le surnageant est récupéré et le toluène est éliminé sous vide à température ambiante.

5.5.2. Synthèse de la poly(α -azoture- ϵ -caprolactone-co- ϵ -caprolactone)

770 mg ($n_{\alpha\text{CL}\epsilon\text{CL}} = 2,94 \cdot 10^{-3}$ mol) de poly($\alpha\text{CL}\epsilon\text{CL}$ -co- ϵCL) à 50%mol en $\alpha\text{CL}\epsilon\text{CL}$ sont transvasés dans un tube de réaction contenant 5 ml de DMF. On additionne ensuite 0,19 g ($2,94 \cdot 10^{-3}$ mol) de NaN_3 . Après une nuit à température ambiante, le DMF est évaporé sous vide à 40°C et le mélange réactionnel est repris par du toluène (P.A.). Le NaCl formé est séparé de la solution par centrifugation (5000 tours/min pendant 15 minutes). Le surnageant est récupéré et le toluène est éliminé sous vide à température ambiante. Le polymère est précipité dans l'heptane, décanté et ensuite séché sous vide.

5.5.3. Synthèse de la poly(γ -azoture- ϵ -caprolactone)

300 mg ($n_{\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}} = 1,55 \cdot 10^{-3}$ mol) de poly($\gamma\text{Br}\epsilon\text{CL}$) sont introduits dans un réacteur contenant 2 ml de DMF. On additionne 0,1 g ($1,55 \cdot 10^{-3}$ mol) de NaN_3 . Après une nuit à température ambiante, le DMF est évaporé sous vide à 40°C et le mélange réactionnel est repris par du toluène (P.A.). Le NaBr formé est séparé de la solution par centrifugation (5000 tours/min pendant 15 minutes). Le surnageant est récupéré et le toluène est éliminé sous vide à température ambiante.

5.5.4. Synthèse du bromure de diméthylpropargylammonium

7 g ($3,62 \cdot 10^{-2}$ mol) de 1-bromooctane sont placés dans un ballon contenant 20 ml de THF. 3,6 g ($4,34 \cdot 10^{-2}$ mol) de 3-diméthylamino-1-propyne sont alors ajoutés à la solution. Après quatre jours de réaction à 50°C, le solvant est alors évaporé sous vide à température ambiante. Une purification par recristallisation dans le cyclohexane permet l'élimination complète des impuretés. Une seconde recristallisation permet l'obtention de cristaux bien blancs. Le rendement de cette réaction est de 81%.

5. Partie expérimentale

5.5.5. Cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium

Au cours de ce mémoire, les cycloadditions du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% et 50mol% en α N₃ ϵ CL ont été réalisées. Le mode opératoire est identique quelque soit le polymère. A titre exemple, la cycloaddition du bromure de diméthylpropargylammonium sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL est décrit ci-dessous.

200 mg ($n_{\alpha N_3 \epsilon CL} = 4,75 \cdot 10^{-4}$ mol) de poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30 mol% en α N₃ ϵ CL et 0,14 g ($5,22 \cdot 10^{-4}$ mol) de bromure de diméthylpropargylammonium, sont placés dans un réacteur contenant 2 ml d'un mélange 50/50 de THF/DMF (P.A.). A ce mélange réactionnel sont ajoutés 5 mg ($4,75 \cdot 10^{-5}$ mol) de triéthylamine et 9 mg ($4,75 \cdot 10^{-5}$ mol) de CuI. Le mélange réactionnel est agité pendant deux heures à 35°C. La solution est alors concentrée sous vide et le copolyester est précipité dans l'eau afin d'éliminer le sel non greffé. Le copolyester est ensuite décanté et séché sous vide.

5.5.6. Cycloaddition du 3-diméthylamino-1-propyne sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N₃ ϵ CL

Dans un réacteur contenant 2 ml de THF (P.A.), on additionne à 200 mg ($n_{\alpha N_3 \epsilon CL} = 4,75 \cdot 10^{-4}$ mol) de poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N₃ ϵ CL, 43 mg ($5,2 \cdot 10^{-4}$ mol) de 3-diméthylamino-1-propyne et 9 mg ($4,75 \cdot 10^{-5}$ mol) de CuI. La réaction se déroule pendant une heure à 35°C. Le copolymère est précipité dans l'heptane.

5.5.7. Cycloaddition du benzoate de propargyle sur la poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N₃ ϵ CL

Dans un réacteur contenant 2 ml de THF (P.A.), on additionne à 200 mg ($n_{\alpha N_3 \epsilon CL} = 4,75 \cdot 10^{-4}$ mol), de poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) à 30mol% α N₃ ϵ CL, 90 mg ($5,7 \cdot 10^{-4}$ mol) de benzoate de propargyle, 7 mg ($4,75 \cdot 10^{-5}$ mol) de CuBr et 5 mg ($4,75 \cdot 10^{-5}$ mol) de triéthylamine. La réaction se déroule pendant 24 heures à 35°C. Le copolymère est précipité dans le méthanol.

5. Partie expérimentale

5.5.8. Synthèse de l' α,ω -dialcyne-PEO

Dans un ballon conditionné à la flamme sous vide, on introduit 20 g d' α,ω -diOH-PEO ($M_n = 2000$ g/mol). Afin d'éliminer les traces d'eau, trois distillations azéotropiques au toluène anhydre sont effectuées. A l'aide d'une seringue munie d'un capillaire conditionné à la flamme sous un courant d'azote, 50 ml de dichlorométhane anhydre sont transférés. On additionne successivement :

- 2,5 g (0,025 mol) d'acide pentynoïque.
- 5,16g (0,02 mol) de dicyclocarbodiimide (DCC).
- 0,3 g ($2,45 \cdot 10^{-3}$ mol) de diméthylaminopyridine (DMAP).

La formation de dicyclohexylurée (DCU) engendre l'apparition immédiate d'un précipité blanc. Après deux jours à température ambiante, le dichlorométhane est évaporé sous vide et le mélange réactionnel est repris par du THF (P.A.). La solution est filtrée par gravité afin d'éliminer une partie de la DCU formée lors de la réaction. Le filtrat est alors précipité dans de l'éther et placé à -20°C . L' α,ω -dialcyne-PEO est filtré et séché sous vide.

En fin de réaction, on récupère 69% de produit.

5.5.9. Synthèse d'un gel PCL-PEO

Au cours de ce mémoire, les cycloadditions de l' α,ω -dialcyne-PEO sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ -co- ϵCL) à 30mol% et à 50 mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ ont été réalisées. Le mode opératoire est identique quelque soit le polymère. A titre exemple, la cycloaddition de l' α,ω -dialcyne-PEO sur la poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ -co- ϵCL) à 30 mol% en $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ est décrit ci-dessous.

600 mg ($n_{\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}} = 1,4 \cdot 10^{-3}$ mol) de poly($\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ -co- ϵCL) à 30mol% $\alpha\text{N}_3\epsilon\text{CL}$ et 0,28 g d' α,ω -dialcyne-PEO ($1,4 \cdot 10^{-4}$ mol càd 4 chaînes PEO par chaîne PCL) sont placés dans un réacteur contenant 5 ml de THF. A ce mélange réactionnel sont ajoutés 14 mg ($1,4 \cdot 10^{-4}$ mol) de triéthylamine et 26 mg ($1,4 \cdot 10^{-4}$ mol) de CuI. Après une heure de réaction à 35°C , on observe la formation d'un gel. Celui-ci est retiré du réacteur, transféré dans un berlin contenant du

5. Partie expérimentale

dichlorométhane et agité pendant une nuit. Le gel est ensuite isolé du solvant et séché sous vide pendant 24 h.

5.5.10. Synthèse d'un gel antibactérien

0,497 g ($3,21 \cdot 10^{-3}$ mol) de poly(γ N₃εCL) sont introduits dans un réacteur contenant 3 ml de THF/DMF. Un défaut d'ammonium quaternaire, à savoir 440 mg ($1,6 \cdot 10^{-3}$ mol) de bromure de diméthylpropargylammonium ainsi que 30 mg ($3,21 \cdot 10^{-4}$ mol) de triéthylamine et 60 mg ($3,21 \cdot 10^{-4}$ mol) de CuI sont ajoutés à ce mélange réactionnel. La réaction se déroule pendant deux heures à 35°C. Lors de la deuxième étape, un défaut d' α,ω -dialcyne-PEO (4 chaînes PEO par chaîne PCL) est ajouté au mélange réactionnel obtenu après la première étape. Après 1h30 de réaction à 35°C, la gélification a lieu. Celui-ci est alors récolté et agité pendant une nuit dans le dichlorométhane afin d'éliminer une partie du Cu et le PEO non greffé. Le gel est ensuite isolé du solvant et séché sous vide pendant 24 h.

5.6. Procédures pour la réalisation des tests antibactériens

5.6.1. Les copolymères

La procédure commence par la préparation d'aliquots (bactéries de départ) à partir d'une bactérie qui se multiplie dans 50 ml de milieu LB à 37°C. La suspension de cellules est répartie en différents Eppendorf (1,5 ml dans chacun) et centrifugée (1500 tours/minute pendant 4 minutes). Le surnageant est enlevé et le culot est remis en suspension, avec une micropipette, dans 50 μ l de LB/glycérol (50 :50). Ensuite, une préculture d' *Escherichia Coli* est réalisée en inoculant 2 ml de milieu LB liquide (composition pour 1 litre de milieu LB (Luria Bertani) : 10 g de bactotryptone, 5 g d'extrait de levure et 10 g de chlorure de sodium) par 50 μ l de culture d' *Escherichia Coli*. La solution est incubée (Incubateur shaker model G25 ; New Brunswick ; Scientific Co. INC ; Edison, New Jersey, U.S.A) à 37°C sous agitation durant une nuit. L'étape suivante est la préparation de la culture. Dans celle-ci, 200 μ l de la préculture sont ajoutés à 100 ml de LB liquide et la culture est placée dans un incubateur à 37°C sous agitation. Empiriquement, il a été montré que le maximum de croissance des bactéries est obtenu après cinq heures d'incubation, ce qui correspond à une absorbance de 0,6. Le test est achevé par la

5. Partie expérimentale

réalisation de la courbe de croissance. Des prélèvements de la culture (1 ml) sont effectués après 20, 60 et 120 minutes et sont ajoutés à 9 ml d'eau salée stérile (un litre de solution saline stérile : 8,5 g de chlorure de sodium dans 1 l d'eau miliQ, la solution est stérilisée à 121°C pendant 20 minutes). Parallèlement, 1 ml de la solution de bactéries est mélangé à 9 ml d'eau salée contenant le polymère antibactérien préalablement stérilisé par U.V. durant 1h. Afin de réaliser le comptage du nombre des bactéries en fonction du temps, on effectue des dilutions successives des différents prélèvements et on les étale sur boîte de pétri contenant du LB agar. Les boîtes sont ensuite placées dans un incubateur à 37°C durant la nuit ce qui permettra à chaque bactérie de se multiplier donnant lieu ainsi à une colonie visible à l'œil nu. Vu que les bactéries sont immobilisées sur le gel, le nombre de colonies est donc directement égal au nombre de bactéries.

5.6.2. Les gels

La procédure est identique pour la préparation des aliquots, de la préculture et de la culture mais différent par la dernière étape. En effet, les gels sont stérilisés sous U.V. pendant 20 minutes. Après minimum trois heures dans 9 ml d'eau salée stérile (pour permettre au gel de gonfler), les gels sont mis en présence de 1ml de culture. Les solutions sont incubées à 37°C sous agitation durant deux heures. Les gels sont alors transvasés, à l'aide de pinces stériles, dans 20 ml de LB liquide stérile. Les solutions sont agitées pendant une nuit à 37°C.

5.7. Techniques de caractérisation

5.7.1. Analyse par résonance magnétique nucléaire (RMN)

La structure des polyesters et des bouts de chaînes, est déterminée à partir des spectres RMN ^1H . Le spectromètre est un Bruker AN 400 travaillant à une fréquence de 400,13 MHz. Les échantillons à analyser sont mis en solution dans un solvant deutéré afin de pouvoir enregistrer le spectre. Dans le cas du CDCl_3 , la référence utilisée est le CHCl_3 résiduel résonnant à 7,26 ppm tandis dans le cas DMSO-d_6 , la référence utilisée est le DMSO résiduel résonnant à 2,54 ppm. Comme déjà mentionné ci-dessus, la RMN ^1H permet de déterminer la structure et la composition des polymères par l'analyse des différents signaux présents dans le spectre, tant au

5. Partie expérimentale

point de vue de leurs déplacements chimiques, de leurs multiplicités que de leurs intensités respectives. Ces spectres permettent aussi de calculer la masse moléculaire du polymère. Il suffit pour cela de comparer l'intensité d'un signal d'un proton en bout de chaîne avec l'intensité d'un proton de l'unité structurale répétitive. Ce rapport fournit le degré de polymérisation qu'il faut multiplier par la masse moléculaire du monomère pour obtenir celle du polymère. Cette méthode est également applicable aux copolymères statistiques. Il est important de rappeler que cette technique de détermination de la masse moléculaire moyenne en nombre n'est valable que si, et seulement si, toutes les chaînes sont sélectivement coiffées par le même groupe fonctionnel, comme c'est le cas pour un mécanisme vivant. Il est aussi important de signaler que la précision des mesures est comprise entre 5 et 10% dans la majorité des cas.

5.7.2. Spectrométrie infrarouge (IR)

L'appareil utilisé est un spectromètre de type Perkin-Elmer FT-IR 1720X. Les spectres IR des polymères ont été enregistrés à partir de films de polymère obtenus par évaporation du solvant (THF) d'une solution de polymère déposée sur une pastille de NaCl. Les spectres infrarouges des substances liquides ont été enregistrés à partir d'une goutte placée entre deux pastilles de NaCl.

5.7.3. Chromatographie d'exclusion stérique (CES)

Les masses moléculaires des polyesters sont déterminées par chromatographie d'exclusion stérique (CES) dans le THF à 45°C. L'appareil utilisé est un chromatographe en phase liquide HS munie d'un détecteur réfractométrique SFD RI 2000. Les colonnes (colonne PL gel 5 μm , 10⁵ Angstroms (Å), 10⁴ Å, 10³ Å, 100 Å) ont été calibrées avec des standards de PS ($\delta < 1,05$) ou de PEO. Cet étalonnage peut être adapté à d'autres polymères dans le même solvant et à la même température en appliquant :

- la relation viscosimétrique de Mark-Houwink : $[\eta] = K.M^a$

Où $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque

K et a sont des constantes caractéristiques du couple polymère/solvant à une température donnée.

5. Partie expérimentale

M est la masse moléculaire

- la relation universelle de Benoît : $[\eta]_{\text{PS}} \cdot M_{\text{PS}} = [\eta]_{\text{PX}} \cdot M_{\text{PX}}$ (PX réfère à l'échantillon analysé) à chaque volume d'élution.

Dans le cas de la poly(ϵ -caprolactone) et dans le THF à 25°C, la relation utilisée est : $M_{\text{nPCL}} = 0,29 \cdot M_{\text{nPS}}^{1,073}$. La concentration des échantillons est de 0,3% dans le THF. Pour les copolymères préparés dans le cadre de ce mémoire, la détermination des masses moléculaires absolues n'est plus possible, étant donné l'impossibilité d'étalonner pour des macromolécules dont la structure et la composition varient d'un échantillon à l'autre. En effet, le volume hydrodynamique d'une macromolécule dépend de sa composition chimique et du solvant.

Pour l'analyse des échantillons CES dans le DMF (40°C), l'appareil utilisé est un chromatogramme en phase liquide Water 600 muni d'un réfractomètre différentiel. L'appareil est équipé d'un ensemble de colonnes dont la taille des pores est 10^5 , 10^4 , 500 et 100 Å. Les colonnes sont étalonnées à l'aide d'échantillons standards de polystyrène dont l'indice de polymolécularité est inférieur à 1,05.

5.7.4. Calorimétrie différentielle par balayage (DSC)

La calorimétrie différentielle par balayage (Differential Scanning Calorimetry ou DSC) est une technique d'analyse simple et rapide qui permet de déterminer les températures de transition et les chaleurs latentes associées. L'échantillon et une référence interne sont chauffés selon un programme de température bien défini. L'appareil enregistre la différence de puissance à fournir à l'échantillon par rapport à la référence pour respecter le programme. La DSC mesure donc la quantité de chaleur à fournir pour que les deux cellules restent constamment à la même température. Lorsque l'échantillon subit une transition thermique, il faut fournir un supplément de puissance et cela se traduit par un changement de forme du signal sur le graphe « différence de puissance vs. température ». Dans ces conditions, une transition thermodynamique, de premier ordre, comme la fusion ou la cristallisation, apparaît sous la forme d'un pic endotherme ou exotherme. D'autre part, une transition thermique de second ordre, comme la température de transition vitreuse se traduit par un saut de la ligne de base (changement de capacité calorifique).

5. Partie expérimentale

L'appareil utilisé est un DSC 2010 de TA Instrument étalonné avec de l'Indium ($T_m = 156,6^\circ\text{C}$). Le programme de chauffe comprend une équilibration de -80°C pendant deux minutes suivie d'une rampe de chauffage de $10^\circ\text{C}/\text{minute}$ de -80°C à 100°C . Le refroidissement a été opéré au moyen d'un climatiseur.

Les thermogrammes sont enregistrés au départ d'environ 5 mg de polymère.

5.7.5. Analyse thermogravimétrique (TGA)

L'analyse thermogravimétrique (ThermoGravimetric Analysis ou TGA) est une technique d'analyse simple et rapide qui donne des informations sur la stabilité thermique d'un polymère. Cette méthode permet de déterminer les pertes de poids d'un échantillon de polymère soumis à une augmentation de température. L'échantillon est placé sur une balance chauffée (sous atmosphère inerte ou non) selon un programme de température bien défini. L'appareil enregistre la perte de poids de l'échantillon en fonction de la température. Les analyses thermogravimétriques ont été réalisées sur un appareil TA Instrument 51 sous atmosphère d'azote à une vitesse de 10°C par minute.

6. Bibliographie

1. B. Parrish, R. B. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7404-7410.
2. T. Tashiro, *Macromol. Mater. Eng.*, **2001**, 286, 63-87.
3. Ph. Lecomte, R. Riva, S. Scheimts, J. Rieger, K. Van Butsele, C. Jérôme, R. Jérôme, *Macromol. Symp*, **2006**, accepté pour publication.
4. R. Smith, *Biodegradable Polymers for industrial Applications*, Woodhead publishing ltd, Londres, **2005**, 14, 357-410.
5. G. T. Peckham, E. M. Filichioni, in *Kirck-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 2ndEd., Wiley, New-York, **1967**, 12, 170.
6. Ph. Lecomte, R. Jérôme, In "Encyclopedia of Polymers Science and Technology", edited by Kroschwitz J., Wiley, **2004**.
7. Ph. Lecomte, R. Jérôme, In "Biodegradable polymers for polymer industrial applications" Edited by R. Smith, Woodhead publishing ltd, **2005**, 77-166.
8. A. Lofgren, A. C. Albertson, Ph. Dubois, R. Jérôme, *JMS Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **1995**, 35, 379.
9. J. M. Jonte, R. Dunsing, H. R. Kricheldorf, *J. Macromol. Sci. Chem.*, **1986**, A23, 495-514.
10. R. Hans, H. R. Kricheldorf, M. Berl, N. Scharnagl, *Macromolecules*, **1998**, 21, 286-293.
11. Ph. Lecomte, R. Jérôme, in "Encyclopedia of Polymer Science and Technology, 3rd Edition", John Wiley and Sons, Inc., **2004**, 11, 547-565.
12. M. Swarc, M. Levy, R. Milkovich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2656.
13. J. Baran, A. Duda, A. Kowalski, R. Szymanski, and S. Penczek, *Macromol. Symp.*, **1997**, 123, 93.
14. J. L. Eguiburu, M. J. Fernandez-Birridi, and J. San Roman, *Polymer*, **2000**, 41, 6439.
15. I. Barakat, Ph. Dubois, Ch. Granfils, and R. Jérôme, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **1996**, 34, 497-502.
16. A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid Comm.*, **1995**, 16, 67-76.
17. N. Ropson, Ph. Dubois, R. Jérôme, Ph. Teyssié, *Macromolecules*, **1995**, 28, 7589-7598.
18. N. Ropson, Ph. Dubois, R. Jérôme, Ph. Teyssié, *Macromolecules*, **1994**, 27, 5950-5956.

6. Bibliographie

19. K. Majerska, A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid Comm.*, **2000**, 21, 1327-1332.
20. A. Kowalaski, A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid Comm.*, **1998**, 19, 567-572.
21. A. Kowalaski, J. Libiszowski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules*, **2000**, 33, 1964-1971.
22. H. R. Kricheldorf, , A. Stricker, D. Langanke, *Macromol. Chem. Phys.*, **2001**, 202, 2525-2534.
23. H. Kricheldorf, S. Eggerstedt, *Macromol. Chem. Phys.*, **1998**, 199, 283-290.
24. S. Ponsart, J. Coudane, M. Vert, *Biomacromolecules*, **2000**, 1, 275-281.
25. M.-H. Huang, J. Coudane, S. Li, M. Vert, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **2005**, 43, 4196-4205.
26. X. Lou, Ch. Detrembleur, R. Jérôme, *Macromol. Rapid Comm.*, **2003**, 24, 161-172.
27. C. Detrembler, M. Mazza, O. Halleux, Ph. Lecomte, D. Mecerreyes, J. L. Hedrick, R. Jérôme, *Macromolécules*, **2000**, 33, 14-18.
28. M. Trollas, M. A. Kelly, H. Claesson, R. Siemens, J. L. Hedrick, *Macromolecules*, **1999**, 32, 4917-4924.
29. F. Stassin, O. Halleux, Ph. Dubois, Ch. Detrembleur, Ph. Lecomte, R. Jérôme, *Macromol. Symp.*, **2000**, 153, 27-39.
30. Ph. Lecomte, V. D'aloia, M. Mazza, O. Halleux, S. Gautier, Ch. Detrembleur, R. Jérôme, *Polymer Preprints*, **2000**, 41 (2), 1534.
31. D. Mecerreyes, J. Humes, R. D. Miller, J. L. Hedrick, Ch. Detrembleur, Ph. Lecomte, R. Jérôme, J. Roman, *J. Macromol. Rapid Commun*, **2000**, 21, 779-784.
32. H. Wautier, J. P. Latere, Ph. Lecomte, R. Jérôme, Ph. Dubois, Ph. Brevet Européen EP1 061 079 A1.
33. D. Tian, Ph. Dubois, Ch. Grandfils, R. Jérôme, *Macromolécules*, **1997**, 30, 406.
34. S. Gauthier, V. d'Aloia, O. Halleux, Ph. Lecomte, R. Jérôme, *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.*, **2003**, 14, 63-85.
35. M. Trollas, V. Y. Lee, D. Mecerreyes, P. Löwenhielm, M. Möller, R. D. Miller, J. L. Hedrick, *Macromolecules*, **2000**, 33, 4619-4627.
36. S. Lenoir, R. Riva, X. Lou, Ch. Detrembleur, R. Jérôme, Ph. Lecomte, *Macromolecules*, **2004**, 37, 4055-4061.
37. R. Riva, S. Lenoir, R. Jérôme, Ph. Lecomte, *Polymer*, **2005**, 46, 8511-8518.
38. R. Riva, S. Scheimts, F. Stoffelbach, Ch. Jérôme, R. Jérôme, Ph. Lecomte, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2005**, 5334-5336.
39. H. C. Kolb, M.G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Int., Ed.*, **2001**, 40, 2004-2021.

6. Bibliographie

40. H. C. Kolb, M.G. Finn, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, 8(24), 1128-1137.
41. J. A. Opsteen, J. C. M. van Hest, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **2005**, 57-59.
42. Vsevolod V. Rostovtsev, Luke G. Green, Valery V. Fokin, and K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41 (14), 2596-2599.
43. Nicolay V. Tsarevsky, B. Dufour, and K. Matyjaszewski, *Polymer Preprints*, **2004**, 45 (1), 1065-1066.
44. B. Parrish, R. Breitenkamp, T. Emrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 7404-7410.
45. K. Takai, T. Ohtsuka, Y. Senda, M. Nakao, K. Yamamoto, J. Matsuoka, Y. Hirai, *Microbiol. Immunol.*, **2002**, 46 (2), 75-81.
46. G. McDonnell, D. Russell, *Clinical Microbiology Reviews*, **1999**, 147-179.
47. H. E. Morton, *In. S. S. Bloch (ed.)*, **1983**, 225-239.
48. S. F. Bloomfield, *In. J. M. Ascenzi (ed.)*, **1996**, 133-158.
49. W. Gottardi, *In. S. S. Bloch (ed.)*, **1991**, 152-166.
50. M. Frier, *In. W. B. Hugo (ed.)*, **1971**, 107-120.
51. S. Lenoir: Thèse de doctorat, ULg, 2005.
52. F. Baudrion, A. Perichaud, S. Coen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1998**, 70, 2657.
53. S. Lenoir, Ch. Pagnouille, Ch. Detrembleur, M. Galleni, R. Jérôme, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2006**, 44, 1214-1224.
54. A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1993**, 31, 1441-1447.
55. L. Liu, S. Li, H. Garreau, M. Vert, *Biomacromolecules*, **2000**, 1, 350.
56. J. Coudane, E. Laurent, M. Vert, *Macromol. Rapid Commun.*, **2004**, 25, 1865-1869.
57. Zadnik Jiri, *Communication privée*.
58. S. Löber and P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8699-8702.
59. Y. -B. Zhao, Z.-Y. Yan and Y-M. Liang, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1545-1549.
60. N. Kawabata, M. Nishigushi, *Appl. Environ. Microbiol.*, **1988**, 54, 2532.
61. A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **1993**, 31, 335-343.
62. S. Lenoir, Ch. Pagnouille, M. Galleni, Ph. Compère, R. Jérôme et Ch. Detrembleur, accepté dans *Biomacromolécules*.

