

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

المدرسة العليا للعلوم البيولوجية بوهران
Ecole Supérieure en Sciences Biologiques d'Oran



MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme d'Ingénieur d'Etat

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Utilisation du polymère biodégradable poly(ϵ -caprolactone) dans le domaine biomédical

Présenté par:

- BENSALD Hichem
- ZOULATI Ahlem

Membres de jury:

Mme AZZI Saliha	MCB	ESSB Oran	Présidente de jury
Mme MEDJDOUB Lahouaria	MCB	ESSB Oran	Encadrante
Mme BENYETTOU Imène	MCB	ESSB Oran	Examinatrice N°1
Mme BENAYED Sarah	MAB	ESSB Oran	Examinatrice N°2

Année universitaire: 2019/2020

Abstract:

In recent decades, the way of thinking in the world has changed and nature has become a priority which must be preserved; man has turned to the exploitation of everything that is renewable, ecological and non-toxic for nature, In this context, our thesis concerns the synthesis of polycaprolactone which is a biodegradable and hydrophobic homopolymer which belongs to the class semi-crystalline linear aliphatic polyesters, using a renewable natural catalyst (Maghnite- Na^+) for the first time which is an Algerian clay.

This polymer has been used in several works using several methods for its polymerization (chemical methods, enzymatic methods, microwave irradiation, etc.). This biomaterial is used in various fields and in particular for biomedical applications (surgical sutures, drug delivery systems, scaffolds and dressings for tissue engineering, etc.).

For a better yield, the ring-opening polymerization of the monomer (ϵ -caprolactone) by Maghnite- Na^+ is carried out at temperatures between 80° and 100°C and analytical methods such as proton and carbon¹³ NMR, and IR are used for the verification of the resulting product.

To improve the characteristics of polycaprolactone such as the degradation time and the biocompatibility with certain tissues and organs, copolymers and blends containing this polymer are recommended.

Key words: Poly (ϵ -caprolactone), Maghnite- Na^+ , ring-opening polymerization, biodegradable polymers, biomedical applications.

Remerciements:

Nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force, la patience et la santé pour mener à bien ce travail et de nous avoir permis de le réaliser dans de bonnes conditions.

Nous remercions notre encadrante: Madame **MEDJDOUB Lahouaria**, grâce à qui nous avons pu découvrir le sujet de notre mémoire qui est plein d'informations de chimie et qui nous a permis d'enrichir nos connaissances en tant que biologistes, pour son encadrement et pour tous les conseils qu'elle nous a donnés.

Nous remercions également les membres de jury: Mesdames **AZZI Saliha**, **BENYETTOU Imène** maitres de conférences classe B et Madame **BENAYED Sarah** maitre-assistante classe B à l'école supérieure en sciences biologiques d'Oran d'avoir accepté de juger ce travail.

Un remerciement plein d'amour à toutes les personnes qui nous ont encouragés et pour leur soutien moral.

Dédicace:

Je dédie ce modeste travail à la plus chère au monde, ma mère qui m'a soutenue et encouragé durant mes études

A celui qui m'a toujours poussé vers le meilleur, mon très cher père.

A mes sœurs, chacune avec son nom

A mon unique frère.

A mes chères amies

A mon binôme: BENSALD Hichem.

ZOULATI Ahlem.

Dédicace:

Je dédie ce travail à mes très chers parents qui m'ont donné la vie, qui ont été toujours avec moi et qui ont prié pour ma réussite.

Je le dédie particulièrement à mes frères et ma petite sœur,

Mes amis

Toute ma famille

ET à mon binôme: ZOULATI Ahlem

BENSALD Hichem.

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des abréviations	1
Liste des Figures	3
Liste des tableaux	5
Résumé	6
Abstract	7
Résumé en arabe	8
Introduction générale	9
Chapitre 01: Partie bibliographique	12
Introduction	13
I. Généralités sur les polymères	13
1. Définitions.....	13
2. Classification des polymères.....	13
2.1. Selon leur composition.....	13
2.1.1. Homopolymères.....	13
2.1.2. Copolymères.....	15
2.2. Selon leurs origines.....	17
3. Polymères biodégradables.....	17
3.1. Définitions.....	17
3.2. Différentes étapes de la biodégradation.....	18
3.3. Polymères les plus connus et les plus utilisés en médecine.....	20
II. Rappel bibliographique sur les travaux effectués dans la synthèse du poly(ϵ-Caprolactone)	22
1. ϵ -caprolactone.....	22
2. Poly(ϵ -caprolactone).....	22
3. Quelques travaux effectués sur la synthèse du poly(ϵ -caprolactone).....	22
3.1. Polymérisation de l' ϵ -caprolactone en utilisant une argile montmorillonite comme catalyseur.....	23
3.2. Polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone par le lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphénolate)s: caractéristiques, cinétique et mécanisme.....	23
3.3. Nouveau catalyseur efficace pour la synthèse de la polycaprolactone.....	24
3.4. Synthèse enzymatique et caractérisation de la polycaprolactone en utilisant une lipase immobilisée sur un support renouvelable à surface modifiée.....	25
3.5. Polymérisation directe in situ par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone formée par une méthode chimio-enzymatique médiée par la lipase.....	26
3.6. Synthèse de polycaprolactone par irradiation aux micro-ondes – une voie intéressante pour synthétiser ce polymère via la chimie verte.....	27
III. Synthèse et caractérisation du poly(ϵ-Caprolactone)	28
1. Propriétés de poly(ϵ -caprolactone).....	28
2. Polycondensation d'acide 6-hydroxyhexanoïque.....	28
3. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP).....	29
3.1. Polymérisation par ouverture de cycle anionique (AROP).....	29
3.2. Polymérisation par ouverture de cycle cationique (CROP).....	29

3.3. Polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère (MAROP).....	30
3.4. Polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion (C-IROP).....	31
IV. Caractérisation de la Maghnite-Na⁺	32
1. Maghnite, sa structure et ses propriétés.....	32
1.1. Argile.....	32
1.2. Montmorillonites.....	32
1.3. Maghnite.....	33
1.4. Maghnite-Na ⁺	33
2. Utilisation de la Maghnite-Na ⁺	34
3. Maghnite-Na ⁺ dans la polymérisation de l'ε-caprolactone.....	34
V. Applications de la PCL dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique	35
1. Supports biodégradables pour l'administration des médicaments (Système de micro et nanomédicaments).....	35
1.1. Microsphères.....	35
1.2. Nanosphères.....	36
1.3. Autres systèmes d'administration des médicaments.....	36
1.3.1. Tapis électrofilés (Electrospun Mats).....	36
1.3.2. Echafaudages.....	36
2. PCL pour l'ingénierie tissulaire.....	36
2.1. Echafaudages pour l'ingénierie tissulaire.....	37
2.2. Autres systèmes pour l'ingénierie tissulaire.....	37
2.2.1. Films PCL (PCL films).....	37
2.2.2. Tapis PCL (PCL Mats).....	37
3. Tableau des applications de la PCL dans l'ingénierie tissulaire.....	38
Conclusion	39
Chapitre 02: Matériels et méthodes adoptés	40
Introduction	41
1. Objectifs.....	41
2. Représentation des produits utilisés.....	41
3. Préparation de la Maghnite.....	42
4. Polymérisation de l'ε-caprolactone.....	42
5. Expériences pour l'étude cinétique de la réaction de polymérisation de l'ε-caprolactone.....	43
6. Techniques d'analyses.....	43
Chapitre 03: Résultats attendus	44
Introduction	45
1. Polymérisation de l'ε-caprolactone.....	45
2. Etude cinétique de la réaction de polymérisation de l'ε-caprolactone.....	45
2.1. Effet de la température.....	45
2.2. Effet de la quantité du catalyseur.....	46
3. Résultats d'analyses.....	47
3.1. Analyse infrarouge.....	47
3.2. RMN ¹ H.....	48
3.3. RMN ¹³ C.....	50
Conclusion	51
Conclusion générale	52
Références bibliographiques	54

Liste des abréviations

- **ϵ -CL**: epsilon-caprolactone.
- **PCL**: Polycaprolactone.
- **ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- **PVC**: polychlorure de vinyle.
- **PTFE**: polytetrafluoroethylene.
- **CO₂**: dioxyde de carbone.
- **CH₄**: Méthane.
- **PLA**: poly(acide lactique).
- **PGA**: poly(acide glycolique).
- **α** : alpha.
- **Ln(OTTBP)₃**: Lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphenolate)s.
- **HCl**: acide chlorhydrique ou chlorure d'hydrogène.
- **CCl₄**: tétrachlorométhane.
- **CH₂Cl₂**: dichlorométhane.
- **THF**: tetrahydrofuran.
- **ONC-H⁺**: nano-argile organiquement modifiée échangeuse de proton.
- **3-APTES**: 3-aminopropyl triéthoxysilane.
- **CALB**: lipase B de *Candida antarctica*.
- **PEG**: polyéthylène glycol.
- **K₂HPO₄**: phosphate de potassium.
- **C₆H₁₀O**: cyclohexanone.
- ***T.laibachii***: *Trichosporon laibachii*.
- **ROP**: polymérisation par ouverture de cycle.
- **AROP**: polymérisation par ouverture de cycle anionique.
- **CROP**: polymérisation par ouverture de cycle cationique.
- **MAROP**: polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère.
- **C-IROP**: polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion.
- **NaCl**: chlorure de sodium.
- **Mag-Na⁺**: Maghnite-Na⁺.
- **3D**: trois dimensions.
- **LCA**: ligament croisé antérieur.

- **IR:** Infrarouge.
- **RMN:** résonance magnétique nucléaire.
- **C¹³:** carbone 13.
- **%:** pourcentage.
- **mol:** mole.
- **g:** gramme.
- **ml:** millilitre.
- **h:** heure.
- **°C:** degré Celsius.
- **nm:** nanomètre.
- **µm:** micromètre.
- **L:** litre.
- **M:** molaire.
- **CHCl₃:** chloroforme.
- **CH₄O:** méthanol.
- **δ:** delta.
- **OH:** groupement hydroxyle.
- **-COO-CH₃:** groupement méthyle ester.

Liste des figures

- **Figure 01:** Structure du polypropylène.....14
- **Figure 02:** Structure du polystyrène branché (O dian, 1997).....14
- **Figure 03:** Structure du Copolymère Styrène -Acrylonitrile (O dian, 1997).....15
- **Figure 04:** Structure copolymère Ethylène-Propylène multi-bloc (O dian, 1997).....15
- **Figure 05:** Structure du Copolymère Styrène-Anhydride maléique (O dian, 1997).....16
- **Figure 06:** Structure du Copolymère Styrène-Butadiène greffé (O dian, 1997).....16
- **Figure 07:** Les deux étapes clés du processus de biodégradabilité (Hofman et al., 1987)....19
- **Figure 08:** Formules de la PCL, du PLA et du PGA.....20
- **Figure 09:** Formules du glycolide et du lactide.....20
- **Figure 10:** Synthèse du Poly(acide lactique) PLA.....21
- **Figure 11:** la formule semi-développée de poly(ϵ -caprolactone) et son monomère.....22
- **Figure 12:** Polymérisation de ϵ -caprolactone par Maghniteh-H⁺ 0,25M (Harrane et al., 2005).....23
- **Figure 13:** Mécanisme de polymérisation du CL catalysé par le [Ln(OTTBP3)] (Zhang et al., 2008).....24
- **Figure 14:** Mécanisme de polymérisation de l' ϵ -caprolactone catalysé par une nano-argile organiquement modifiée (ONC-H⁺) (Darbandy et al., 2011).....25
- **Figure 15:** Polymérisation directe in situ par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone formée par oxydation chimio-enzymatique du cyclohexanone médié par la lipase (Zhang et al., 2018).....27
- **Figure 16:** Représentations de l'acide 6-hydroxyhexanoïque.....29
- **Figure 17:** Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle anionique (Labet et Thielemans, 2009).....29
- **Figure 18:** Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle cationique (Labet et Thielemans, 2009).....30
- **Figure 19:** Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère (Labet et Thielemans, 2009).....30
- **Figure 20:** Mécanisme de l'étape d'initiation pour la polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion (Labet et Thielemans, 2009).....31
- **Figure 21:** Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite (Mathieu Gautier, 2008).....33

- **Figure 22:** Installation de la synthèse de la polycaprolactone.....42
- **Figure23:** Effet du pourcentage en poids Maghnite-H⁺/Monomère sur la conversion du monomère (Harrane, 2005).....47
- **Figure 24:** Spectre infrarouge du poly(ε-caprolactone) (Harrane, 2005).....48
- **Figure 25:** Spectres RMN- ¹H du poly(ε-caprolactone) (Harrane, 2005).....49
- **Figure 26:** Spectres RMN- ¹³C du poly(ε-caprolactone) (Harrane, 2005).....50

Liste des tableaux

Tableau 01: Propriétés physiques, thermiques et mécaniques de la PCL (Labet et Thielemans, 2009).....	28
Tableau 02: Propriétés physiques naturelles importantes de la montmorillonite (Uddin, 2008).....	32
Tableau 03: Composition chimique (en % massique) de la Maghnite brute (Harrane et al., 2002) , et de la Maghnite-Na ⁺ (Baghdadli, 2018).....	34
Tableau 04: Quelques exemples des travaux effectués sur la PCL dans l'ingénierie tissulaire et en particulier les échafaudages.....	38
Tableau 05: Quelques caractéristiques physiques des réactifs utilisés.....	41
Tableau 06: Effet de la température de la réaction sur la polymérisation de l' ϵ -caprolactone (Harrane, 2005).....	46
Tableau 07: Les bandes IR distinctifs attribuées au Poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).....	47
Tableau 08: Déplacements chimiques RMN ^1H du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).....	49
Tableau 09: Déplacements chimiques RMN ^{13}C du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).....	51

Résumé

Dans ces dernières décennies, la façon de penser dans le monde a changé et la nature est devenue une priorité qui doit être préservée; l'homme s'est tourné vers l'exploitation de tout ce qui est renouvelable, écologique et non toxique pour la nature. Dans ce contexte, notre mémoire porte sur la synthèse du polycaprolactone qui est un homopolymère biodégradable et hydrophobe qui appartenant à la classe des polyesters aliphatiques linéaires semi-cristallins, en utilisant un catalyseur naturel renouvelable (Maghnite- Na^+) pour la première fois qui est une argile algérienne sans l'utilisation des solvants.

Ce polymère a été utilisé dans plusieurs travaux en utilisant plusieurs méthodes pour sa polymérisation (des méthodes chimiques, des méthodes enzymatiques, l'irradiation par les micro-ondes, etc.). Ce biomatériau est utilisé dans différents domaines et en particulier pour les applications biomédicales (sutures chirurgicales, systèmes d'administration des médicaments, pansement et échafaudages pour l'ingénierie tissulaire, etc.).

Pour un meilleur rendement, la polymérisation par ouverture de cycle du monomère (l' ϵ -caprolactone) par la Maghnite- Na^+ est effectuée à des températures entre 80° et 100°C et des méthodes d'analyses telles que la RMN du proton, du carbone¹³ et l'infrarouge sont utilisées pour la vérification du produit résultant.

Pour améliorer les caractéristiques du polycaprolactone telles que le temps de dégradation et la biocompatibilité avec certains tissus et organes, des copolymères et des mélanges contenant ce polymère sont recommandés.

Mots clés: Poly(ϵ -caprolactone), Maghnite- Na^+ , polymérisation par ouverture de cycle, polymères biodégradables, applications biomédicales.

Abstract

In recent decades, the way of thinking in the world has changed and nature has become a priority which must be preserved; man has turned to the exploitation of everything that is renewable, ecological and non-toxic for nature, In this context, our thesis concerns the synthesis of polycaprolactone which is a biodegradable and hydrophobic homopolymer which belongs to the class semi-crystalline linear aliphatic polyesters, using a renewable natural catalyst (Maghnite- Na^+) for the first time which is an Algerian clay.

This polymer has been used in several works using several methods for its polymerization (chemical methods, enzymatic methods, microwave irradiation, etc.). This biomaterial is used in various fields and in particular for biomedical applications (surgical sutures, drug delivery systems, scaffolds and dressings for tissue engineering, etc.).

For a better yield, the ring-opening polymerization of the monomer (ϵ -caprolactone) by Maghnite- Na^+ is carried out at temperatures between 80° and 100°C and analytical methods such as proton and carbon¹³ NMR, and infrared are used for the verification of the resulting product.

To improve the characteristics of polycaprolactone such as the degradation time and the biocompatibility with certain tissues and organs, copolymers and blends containing this polymer are recommended.

Key words: Poly (ϵ -caprolactone), Maghnite- Na^+ , ring-opening polymerization, biodegradable polymers, biomedical applications.

في هذه العقود الأخيرة، تغيرت طريقة التفكير في العالم وأصبحت الطبيعة أولوية يجب الحفاظ عليها. إتجه الإنسان إلى استغلال كل ما هو متجدد وبيئي وغير سام للطبيعة ، وفي هذا السياق ، تتعلق مذكرتنا بتصنيع متعدد الكابرولاكتون (بولي كابرولاكتون) وهو بوليمر متجانس قابل للتحلل وكاره للماء ينتمي إلى فئة البولي إسترات الأليفاتية الخطية شبه البلورية ، باستخدام محفز طبيعي متجدد الماغنيث- Na^+ (Maghnite- Na^+) لأول مرة وهو طين جزائري بدون استخدام مذيبيات.

تم استخدام هذا البوليمر في العديد من الأعمال باستخدام عدة طرق للبلمرة (الطرق الكيميائية والطرق الإنزيمية والإشعاع بواسطة الموجات الدقيقة/ micro-ondes وما إلى ذلك). تُستخدم هذه المادة الحيوية في مجالات مختلفة وخاصة في التطبيقات الطبية الحيوية (الغرز الجراحية ، وأنظمة توصيل الأدوية ، والسقالات والضمادات لهندسة الأنسجة ، وغيرها).

للحصول على مردود أفضل، يتم إجراء البلمرة عن طريق فتح حلقة المونومر (ε-كابرولاكتون) بالمحفز الماغنيث- Na^+ في درجات حرارة تتراوح بين 80 و 100 درجة مئوية وللتحقق من نتيجة البلمرة يتم استخدام طرق تحليلية مثل الرنين النووي المغناطيسي (RMN) للبروتون والكربون¹³ والأشعة تحت الحمراء.

لتحسين خصائص متعدد الكابرولاكتون مثل زمن التحلل والتوافق الحيوي مع أنسجة وأعضاء معينة ، يوصى بالبوليمرات المركبة والخلطات التي تحتوي على هذا البوليمر.

كلمات مفتاحية: متعدد (ε-كابرولاكتون)، الماغنيث- Na^+ ، البلمرة عن طريق فتح الحلقة، البوليمرات القابلة للتحلل الحيوي، التطبيقات الطبية الحيوية (البيوطبية).

Introduction générale

Introduction générale

L'homme a connu, depuis sa création sur la terre à ce jour, un développement continu dans divers domaines, afin de répondre à ses besoins, de faciliter sa vie et d'atteindre ses objectifs. Mais à un certain moment après avoir atteint le sommet de l'évolution, où il était occupé avec ses réalisations, il a oublié la nature en raison de la surexploitation des ressources naturelles et de l'épuisement de certaines d'entre elles. Il s'est retrouvé face à cette situation, et ici il devait prendre une décision, soit il poursuit ses réalisations aux dépens de la nature ou se soucie de cette dernière et arrête tout ce qui lui est nuisible.

Dans ces dernières décennies, la façon de penser dans le monde a changé et la nature est devenue une priorité qui doit être préservée; l'homme s'est tourné vers l'exploitation de tout ce qui est renouvelable, écologique et non toxique pour la nature surtout dans le domaine industriel et en particulier l'industrie chimique, qui couvre un large éventail des besoins: les hydrocarbures, les produits pharmaceutiques, les peintures, les polymères etc. Et en ce qui concerne les polymères et leur production, les polymères synthétiques biodégradables sont des matériaux très importants en raison de leur propriétés très diversifiées et la capacité à se dégrader naturellement par l'action enzymatique des micro-organismes ou des facteurs écologiques ce qui en fait une alternative aux matières non dégradables, tout en participant à la réduction des déchets générés par l'accumulation de ces derniers dans la nature et l'émission de dioxyde de carbone et pour cette raison ils sont utilisés dans plusieurs secteurs: l'emballage, le bâtiment ainsi que les secteurs médical, pharmaceutique et d'autres.

Parmi les polymères synthétiques biodégradables les plus utilisés et en particulier pour diverses applications médicales, nous trouvons les polyesters qui possèdent des propriétés physicochimiques et biologiques spécifiques telles que leur haute résistance et leur biocompatibilité, qui les rendent particulièrement importants. Le poly(epsilon-caprolactone) est l'un de ces polyesters. C'est un polymère linéaire d'origine fossile. Il appartient à la classe des polyesters aliphatiques hydrophobe semi-cristallins.

Ce biomatériau a montré un grand potentiel dans les applications biomédicales. C'est l'un des polymères les plus faciles à traiter et à manipuler dans une large gamme de formes et de tailles en raison de sa basse température de fusion et de ses propriétés viscoélastiques supérieures (Mondal et

al., 2016). Dans ce contexte, notre mémoire porte sur la synthèse du polycaprolactone en utilisant un catalyseur naturel algérien (Maghnite- Na^+) qui est apte à utiliser dans le domaine biomédical.

Le but de cette synthèse est de travailler dans des conditions dites propres sans l'utilisation des solvants et en utilisant un catalyseur naturel renouvelable: la Maghnite- Na^+ qui est une argile algérienne, tout en respectant les principes de la chimie verte. Ce manuscrit se compose de trois chapitres:

Le premier chapitre qui est consacré à la revue bibliographique composée de cinq parties. Dans la première partie, nous avons donné un rappel bibliographique sur les polymères en général, leurs classifications et les polymères biodégradables. Dans la deuxième partie, nous avons donné un rappel bibliographique sur le poly(ϵ -caprolactone) et nous avons cité quelques travaux effectués sur la synthèse de ce polymère. Dans la troisième partie, nous avons parlé des conditions et des différents mécanismes de la synthèse du poly(ϵ -caprolactone). Dans la quatrième partie, nous avons donné un aperçu sur la Maghnite, sa structure et ses propriétés, et sur l'utilisation de la Maghnite- Na^+ dans la polymérisation de l' ϵ -caprolactone. Enfin, pour la cinquième partie, nous avons parlé des applications du poly(ϵ -caprolactone) dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique.

Le deuxième chapitre qui comporte les matériels et les méthodes adoptés pour la synthèse du poly(ϵ -caprolactone) catalysée par la Maghnite- Na^+ ainsi que les méthodes d'analyses du polymère résultant.

Le troisième chapitre qui comporte les résultats attendus de la synthèse du poly(ϵ -caprolactone) et l'étude cinétique de la réaction de polymérisation de l'épsilon-caprolactone catalysée par la Maghnite- Na^+ .

Chapitre 01 :

Partie bibliographique.

Introduction

Le poly(ϵ -caprolactone) est un polymère synthétique biodégradable qui peut être synthétisé par l'ouverture de cycle de son monomère (ϵ -caprolactone). Il présente un intérêt dans divers domaines et en particulier dans le domaine médical et le domaine pharmaceutique, grâce aux caractères qu'il présente tels que la biodégradabilité et sa compatibilité avec d'autres molécules.

I. Généralités sur les polymères

1. Définition

Les polymères sont des macromolécules constituées par l'enchaînement d'un grand nombre de molécules de taille beaucoup plus petite appelées monomères, qui se combinent les unes aux autres pour former les molécules de polymères, et les réactions par lesquelles elles se combinent sont appelées polymérisations.

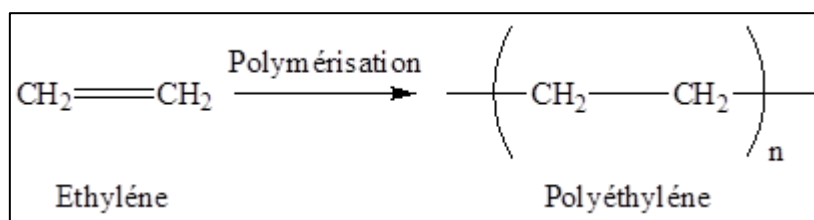


Schéma 01: Polymérisation de l'éthylène en polyéthylène (O dian, 1997)

2. Classification des polymères

2.1. Selon leur composition

Les polymères peuvent présenter des architectures extrêmement variables. Ainsi, il existe deux types de polymères : les homopolymères et les copolymères.

2.1.1. Homopolymères

Les homopolymères sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité de monomère. Tous les motifs de répétition d'un homopolymère sont de même nature chimique. Il existe, au sein des homopolymères, différentes familles.

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Généralités sur les polymères.

- Les homopolymères linéaires $A-A-A-A-A-A-A-A$

Exemple: Le polypropylène (figure 01).

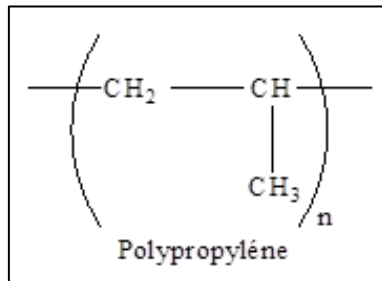


Figure 01: Structure du polypropylène.

- Les homopolymères branchés $A-A-A-A-A-A-A-A$

Exemple : Le polystyrène branché (figure 02).

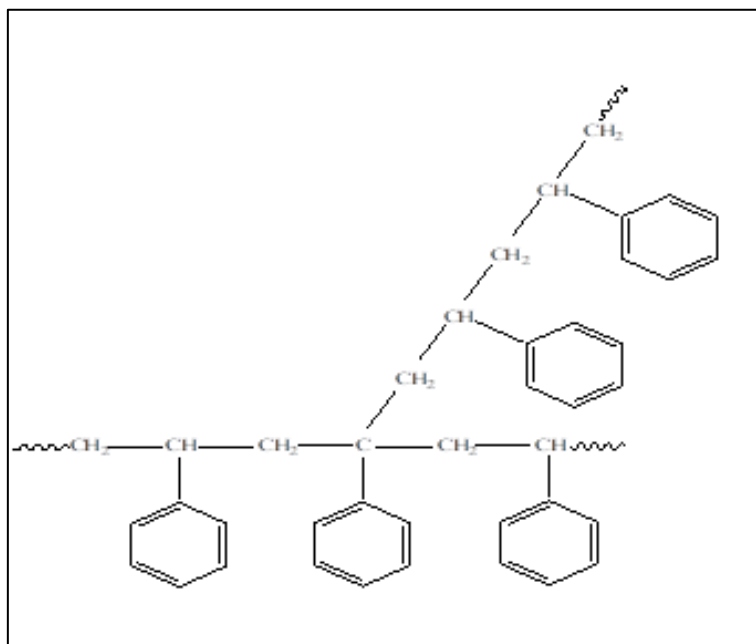


Figure 02: Structure du polystyrène branché (Odián, 1997).

- Les homopolymères étoilés



2.1.2. Copolymères

Les polymères sont constitués d'au moins deux types de monomères, chimiquement différents, appelés co-monomères. Il est donc formé d'au moins deux motifs de répétition qui peuvent être arrangés de quatre manières différentes :

- *Copolymère statistique*

L'arrangement des deux monomères distincts du polymère n'est pas régulier.



Exemple : Le Copolymère Styène –Acrylonitrile (figure 03).

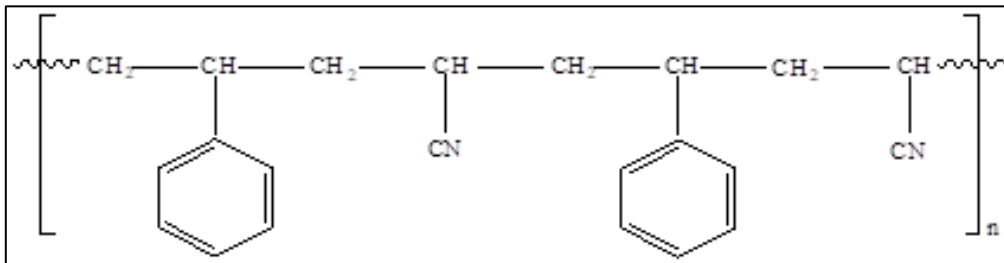


Figure 03: Structure du Copolymère Styène –Acrylonitrile (Odiان, 1997).

- *Copolymère bloc*

Des séquences de l'oligomère A pur alternées avec des séquences de l'oligomère B pur.



Exemple: Le copolymère Ethylène-Propylène multi-bloc (figure 04).

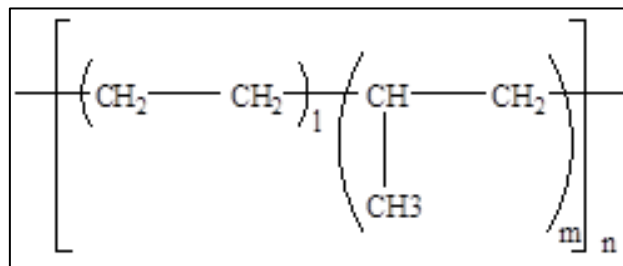


Figure 04: Structure copolymère Ethylène-Propylène multi-bloc (Odiان, 1997).

2.2. Selon leurs origines

Les polymères peuvent être d'origine naturelle (animale ou végétale) ou d'origine synthétique. Les macromolécules naturelles sont issues des règnes végétal ou animal, leur importance est considérable. On peut cependant mentionner, dans cette catégorie, la famille des polysaccharides (cellulose, amidon...), le glycogène, celle des protéines (laine, soie...), le caoutchouc naturel, l'ADN (acide désoxyribonucléique), les protéines...

Les macromolécules synthétiques sont représentées par exemple par le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le PVC (polychlorure de vinyle), le PTFE (polytetrafluoroéthylène), les polyesters, les polycarbonates, les polyamides... (Odiat, 1997).

3. Polymères Biodégradables

Les polymères biodégradables sont actuellement en plein essor de par leurs nombreuses applications à hautes valeurs ajoutées, telles que les matériaux à usage médical : sutures, broches, prothèses chirurgicales... (polyhydroxyalconate, polyglycolide...) ou à usage pharmaceutique : matrice à libération contrôlée de principe actif... (polylactide...). De nombreuses autres utilisations sont envisagées afin de remplacer les polymères à hauts tonnages industriels (polyéthylène, polychlorure de vinyle...) et limiter leurs importants effets néfastes sur l'écologie (Matsumura, 2006).

3.1. Définition

L'un des premiers polymères dit biodégradable n'était en réalité qu'un matériau biofragmentable : un polyéthylène additivé. Il nous a alors semblé nécessaire de définir quelques termes usuels :

- **Dégradation:** Perte des propriétés fonctionnelles du matériau.
- **Biodégradation :** Capacité intrinsèque d'un matériau à se décomposer sous l'action des micro-organismes pour finalement se convertir en dioxyde de carbone, eau et/ou méthane et une nouvelle biomasse (Bonduelle, 2008).
- **Biofragmentation :** Fragmentation d'un matériau sous l'action de micro-organismes (Zhang et al., 2007).

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Généralités sur les polymères.

- **Bioassimilation** : Phénomène par lequel la (micro)faune et/ou la (micro)flore, constituants élémentaires de la biomasse, utilise(nt) un matériau comme nutriment (Barbier-Baudry et *al.*, 2003).
- **Biorésorbabilité** : Aptitude d'un matériau à se dégrader et se résorber *in vivo*, pouvant être éliminé par les voies naturelles par simple filtration des sous-produits de dégradation ou après leur métabolisation (Song et *al.*, 2003).
- **Biocompatibilité** : Capacité d'un matériau à assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner (Song et *al.*, 2003), c'est-à-dire, capacité d'un matériau à être toléré par l'organisme et qui n'engendre aucune toxicité.

Il existe trois éléments clés indispensables pour la biodégradation :

- Les micro-organismes** : La base de tout processus de dégradation est l'existence de micro-organismes capables de synthétiser les enzymes actives sur le polymère cible, afin d'initier le processus de fragmentation et de minéraliser les monomères et oligomères formés par ce processus.
- L'environnement** : Certains facteurs sont indispensables au processus de biodégradation comme la température, l'humidité, les sels minéraux, l'oxygène, l'élément le plus significatif étant l'humidité.
- Le substrat** : La structure des polymères influence le processus de biodégradation. Ces facteurs structuraux comprennent les liaisons chimiques, le degré et le type de ramification, le degré d'hydrophobicité, la stéréochimie, la distribution des masses moléculaires, la cristallinité et d'autres aspects morphologiques.

3.2. Différentes étapes de la biodégradation

La biodégradation a lieu en deux étapes : La dégradation primaire et la dégradation totale.

La première étape correspond à des ruptures de chaînes. Il y a fragmentation du polymère. Au cours de cette phase, la surface de contact entre le polymère et les micro-organismes augmente. Ainsi, la décomposition des macromolécules en chaînes plus courtes peut avoir lieu. Cette étape a généralement lieu à l'extérieur des cellules des micro-organismes en raison de la taille et de

Chapitre 01: Partie bibliographique.

Généralités sur les polymères.

l'insolubilité de ces macromolécules. Les enzymes extracellulaires sont responsables de ces ruptures. Ce sont des endo-enzymes (clivage au hasard des liaisons internes des chaînes polymères) ou des exo-enzymes (clivage des unités monomères terminales de la chaîne principale).

- La deuxième étape correspond à la minéralisation. Lorsque les fragments oligomère formés sont suffisamment petits, ils sont transportés à l'intérieur des cellules où ils sont bio-assimilés par les micro-organismes, puis minéralisés. Il y a alors formation de gaz (CO_2 , CH_4), d'eau, de sels, de minéraux et d'une nouvelle biomasse (Hofman et *al.*, 1984).

Ces deux étapes sont représentées dans **la figure 07**

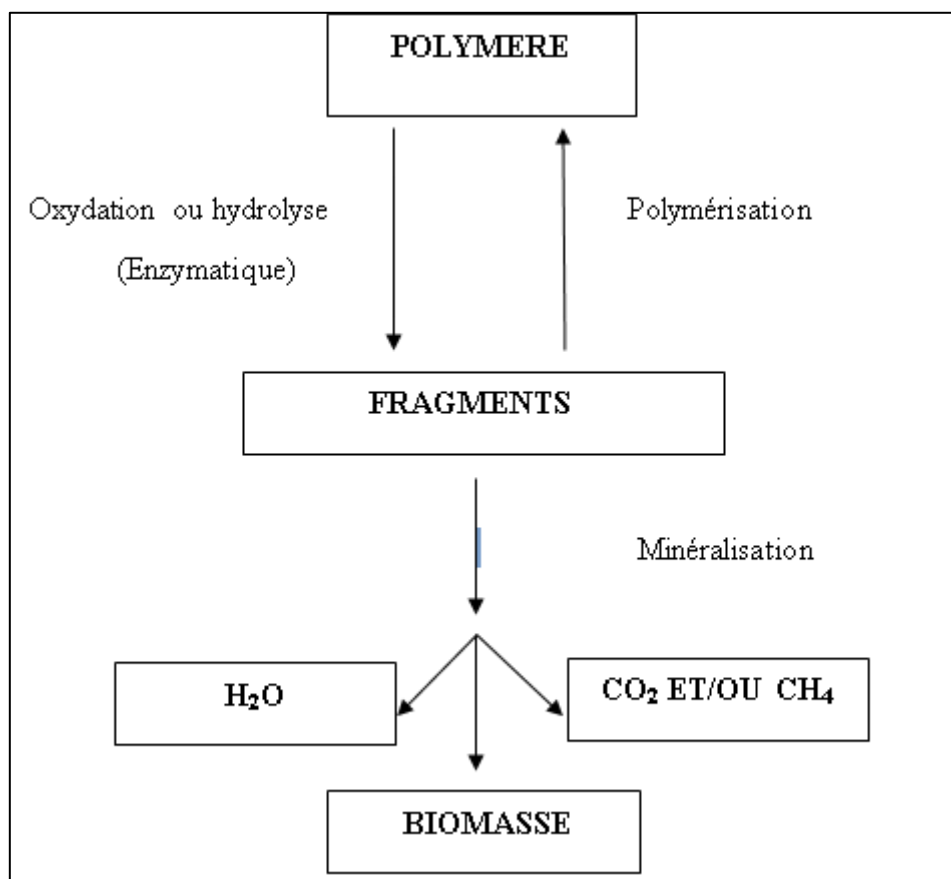


Figure07: Les deux étapes clés du processus de biodégradabilité (Hofman et *al.*, 1987).

3.3. Polymères les plus connus et les plus utilisés en médecine

Les polymères actuellement les plus connus et les plus utilisés en médecine pour leurs propriétés biodégradables, biocompatibles et biorésorbables sont illustrés dans **la figure08** :

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Généralités sur les polymères.

- **Poly(ϵ -caprolactone) (PCL)** synthétisée par polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone.
- **Poly(acide lactique) (PLA)** qui possède un centre asymétrique qui lui confère une large gamme de propriétés selon sa tacticité.
- **Poly(acide glycolique) (PGA)** qui est polymérisé par ouverture de cycle du glycolide ou polycondensation de l'acide glycolique.

Les PLA et PGA ainsi que leurs copolymères font partie de la famille des poly(α -hydroxyacides).

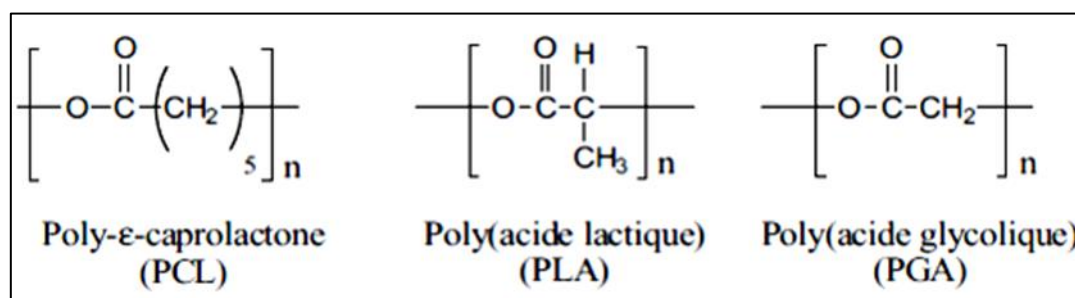


Figure08: Formules de la PCL, du PLA et du PGA.

L'intérêt pour les polyesters aliphatiques simples tel que le PLA, est apparu dans les années 1930 avec les travaux de Carothers (Kricheldorf et Kreiser-Saunders, 1990). Des applications médicales sont apparues dans les années 1970 en raison de la capacité du corps humain à dégrader ces matériaux. Dès lors, le plus simple des poly(α -hydroxyacide)s, le PGA a lui aussi été utilisé avec succès pour des sutures chirurgicales dégradables (Dolbey, 1995).

Le PGA est habituellement synthétisé par polymérisation par ouverture de cycle d'une dilactone à base d'acide glycolique, le glycolide (**figure 09**), à l'aide d'un catalyseur tel qu'un sel d'étain ou de zinc. De la même manière, le PLA est obtenu à partir du lactide.

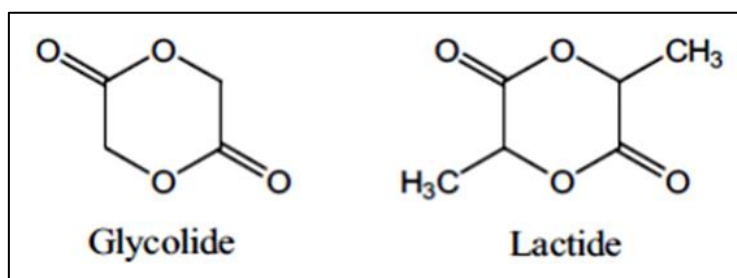


Figure 09: Formules du glycolide et du lactide.

Chapitre 01: Partie bibliographique.

Généralités sur les polymères.

Jusqu'alors, la synthèse directe des PLA par polycondensation de l'acide lactique était limitée car elle ne permettait d'obtenir que des PLA de faibles masses molaires. Cependant, une récente étude (Caillol, 2002) utilisant une catalyse par de l'acide succinique et un sel d'étain permet d'atteindre des masses de $6.10^4 \text{ g.mol}^{-1}$ (figure 10).

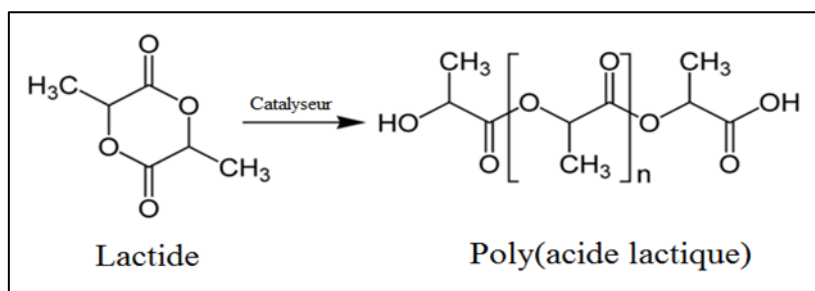


Figure 10: Synthèse du Poly(acide lactique) PLA.

Les polyesters biodégradables tels que le PLA, le PGA et leurs copolymères sont largement utilisés en médecine et en chirurgie pour la libération contrôlée de principes actifs, sutures chirurgicales biodégradables et pour des implants de fixation de fractures, principalement pour leur biocompatibilité (Dubois et *al.*, 1991; Jacobs et *al.*, 1991; Jérôme and Lecomte, 2008; Kleawkla et *al.*, 2008). En chirurgie orthopédique, les fixations biodégradables telles que les vis ou les chevilles, présentent l'avantage d'être des prothèses temporaires pour sécuriser l'os. L'appareil est ensuite biorésorbé ce qui permet d'éviter une seconde opération chirurgicale.

Cependant, le principal inconvénient de ces polyesters est qu'ils ne sont pas fonctionnalisés ce qui pourrait limiter leurs domaines d'applications. C'est pourquoi, pour pallier ce problème de récents travaux portent sur des méthodes de fonctionnalisation de ces polymères biodégradables (Nijenhuis et *al.*, 1992). Par exemple, Ponsart et *al.* (Harrane, 2005) ont réalisé des greffages en solution sur des polyesters en formant des sites réactionnels anioniques en α de la fonction ester. Ce greffage a été appliqué à des squelettes PLA et PCL en présence d'un grand nombre de composés électrophiles.

Une autre classe de biopolymères, les poly(hydroxyalcanoates), est apparue plus récemment élargissant la gamme des polymères biodégradables (TSUBAKAWA et *al.*, 1983; Tsubokawa et Yoshihara, 1993).

Chapitre 01: Partie bibliographique.

Rappel bibliographique sur les travaux effectués dans la synthèse du poly(ϵ -caprolactone)

II. Rappel bibliographique sur les travaux effectués dans la synthèse du poly(ϵ -Caprolactone)

1. L' ϵ -caprolactone

L'epsilon-caprolactone (ϵ -CL ou caprolactone) est une molécule cyclique de formule $C_6H_{10}O_2$ ou $(CH_2)_5CO_2$. C'est un ester (un ester cyclique) qui appartient à la famille des lactones.

2. Le poly(ϵ -caprolactone)

Le poly(ϵ -caprolactone) ou tout simplement le polycaprolactone (PCL) est un polyester aliphatique biodégradable (Messersmith et Giannelis, 1995). Il est issu après la polymérisation de son monomère l' ϵ -caprolactone. Cet homopolymère a une excellente résistance mécanique, durabilité et une bonne compatibilité (Park et *al.*, 2016) (**Figure 11**).

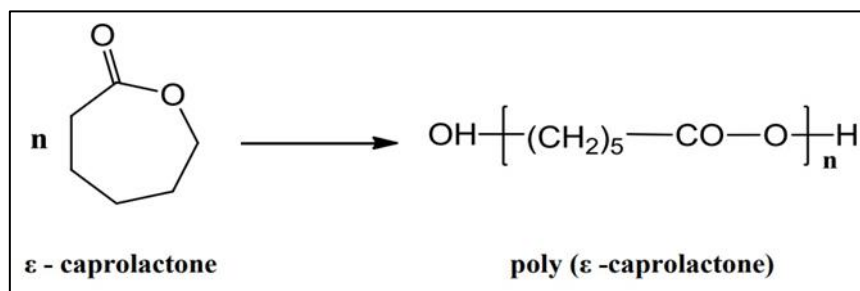


Figure 11: la formule semi-développée de poly(ϵ -caprolactone) et son monomère.

3. Quelques travaux effectués sur la synthèse du poly(ϵ -caprolactone)

Le polycaprolactone (PCL) a été l'un des premiers polymères synthétisés par le groupe Carothers au début des années **1930** (Natta et *al.*, 1934). Il est devenu disponible sur le marché à la suite des efforts déployés pour identifier les polymères synthétiques susceptibles d'être dégradés par des microorganismes (Platzer, 1986).

Plusieurs travaux ont été effectués sur la synthèse de la PCL:

3.1. Polymérisation de l' ϵ -caprolactone en utilisant une argile montmorillonite comme catalyseur

Dans ce travail, ils ont utilisé une argile comme catalyseur (une montmorillonite algérienne : la Maghnite) traité par les ions H^+ pour une catalyse cationique en utilisant la polymérisation en masse par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone. La réaction a été maintenue dans un thermostat et agités avec un agitateur magnétique sous azote sec. Le polymère résultant a été extrait avec du dichlorométhane, précipité dans du méthanol, lavé plusieurs fois, séché à $40^\circ C$ sous vide. Les résultats de cette étude ont montré quela conversion des monomères et le poids moléculaire du polymère atteignent des valeurs maximales autour de 80° et $100^\circ C$ et qu'à $80^\circ C$, l'augmentation de la concentration du catalysur (Maghnite- H^+) augmente la conversion du monomère en polymère et diminue le poids moléculaire du polymère résultant (Harrane et *al.*, 2005) (**Figure 12**).

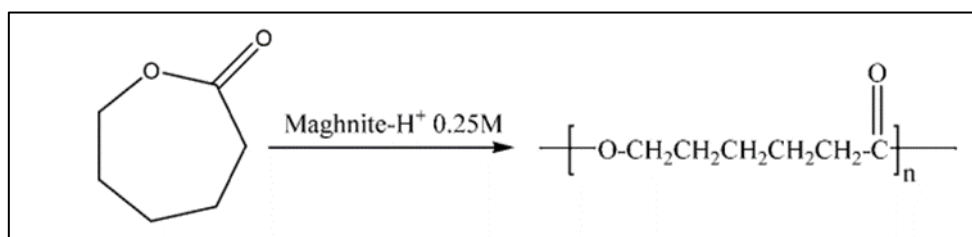


Figure 12: Polymérisation de ϵ -caprolactone par Maghnite- H^+ 0,25M (Harrane et al., 2005).

3.2. Polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone par le lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphénolate)s: caractéristiques, cinétique et mécanisme

Cette étude concerne la synthèse de la polycaprolactone en utilisant une méthode chimique pour la réaction de l'ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone: Lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphénolate)s $[Ln(OTTBP)_3]$ comme initiateur et le toluène comme solvant. Les réactions de polymérisation ont été réalisées dans des ampoules en verre sous atmosphère d'azote. Du solvant, du monomère et de l'initiateur ont été ajoutés successivement à l'ampoule par des seringues. Les réactions ont été stoppées par du méthanol contenant **5%** de **HCl**. Le polymère produit a été lavé plusieurs fois avec du méthanol, puis séché sous vide jusqu'à poids constant à $40^\circ C$. Les résultats indiquent que lorsque le toluène a été utilisé comme solvant, la conversion complète (**100%**) du monomère et le poids moléculaire élevé de PCL ont été obtenus et que les solvants polaires ne sont

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Rappel bibliographique sur les travaux effectués dans la synthèse du poly(ϵ -caprolactone)

pas bénéfiques pour la polymérisation CL (tels que le CCl_4 , le CH_2Cl_2 et le THF); et montrent aussi que 20°C et 20min sont préférables pour la polymérisation du CL catalysé par Lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphénolate)s $[\text{Ln}(\text{OTTBP})_3]$ (Zhang *et al.*, 2008).

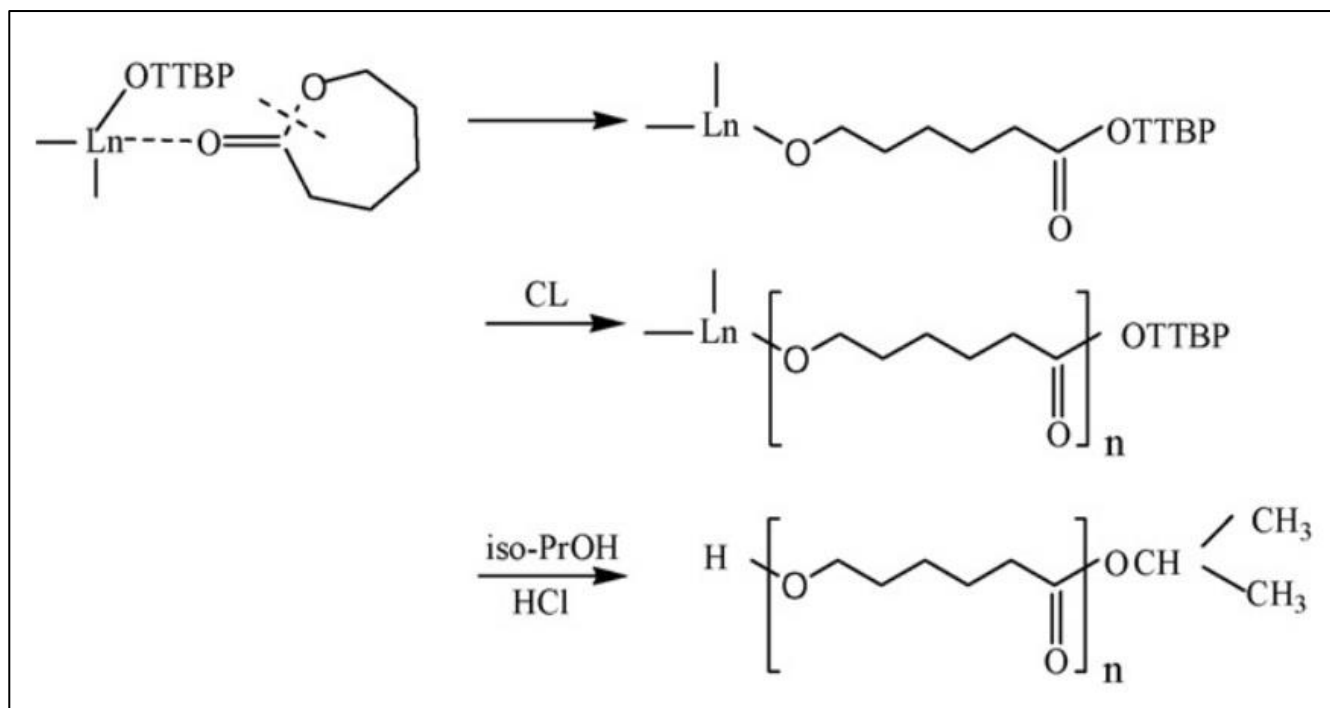


Figure 13: Mécanisme de polymérisation du CL catalysé par le $[\text{Ln}(\text{OTTBP})_3]$ (Zhang *et al.*, 2008).

3.3. Nouveau catalyseur efficace pour la synthèse de la polycaprolactone

Pour ce travail, la polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone est catalysée par une nano-argile organiquement modifiée échangeuse de proton (ONC-H^+). La nano-argile utilisée dans cette étude est un type de bentonite purifiée (la montmorillonite) de taille nanométrique, activée par des protons (H^+). La réaction est effectuée dans des flacons qui contiennent un mélange de monomère ϵ -caprolactone, de catalyseur d' ONC-H^+ et de solvant de toluène. Ces flacons sont équipés d'un agitateur magnétique, d'une atmosphère d'azote, chauffés à températures entre 85° et 90°C dans un bain d'huile pendant 10h . Le polymère résultant est extrait au CH_2Cl_2 , précipité dans le méthanol, lavé plusieurs fois, séché à 40°C sous vide. Les résultats montrent que la conversion des monomères et le poids moléculaire du polymère atteignent des valeurs maximales dans des températures entre 90 et 100°C (Darbandy *et al.*, 2011).

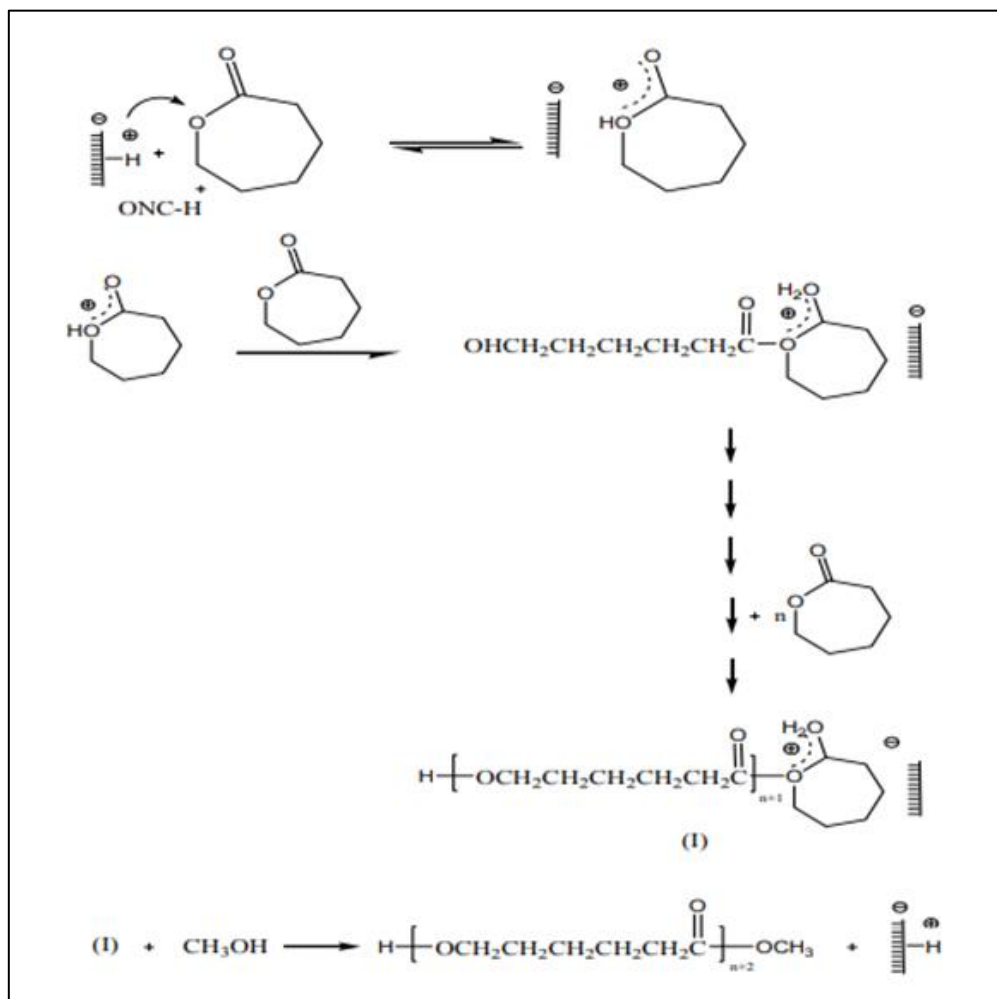


Figure 14: Mécanisme de polymérisation de l' ϵ -caprolactone catalysé par une nano-argile organiquement modifiée (ONC-H⁺) (Darbandy et al., 2011).

3.4. Synthèse enzymatique de la polycaprolactone en utilisant une lipase immobilisée sur un support renouvelable

Dans cette étude, la synthèse de poly(ϵ -caprolactone) est effectuée par un catalyseur de type enzymatique : la lipase B d'une espèce de levure (*Candida antarctica*) immobilisée sur la cendre de cosse de riz modifiée en surface par liaison covalente. La cendre de cosse de riz (un matériau renouvelable et abondant) a été utilisée comme support pour l'immobilisation de lipase pour la première fois. Elle a été modifiée par le revêtement de cette surface renouvelable avec des molécules du 3-aminopropyl triéthoxysilane (3-APTES): une réaction de silanisation. Ensuite, la lipase B de *Candida Antarctica* (CALB) a été immobilisé sur la cendre de cosse de riz modifiée en surface par liaison covalente avec du glutaraldéhyde. La polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de ϵ -CL a été effectuée à la présence de l'enzyme immobilisée et le toluène sous azote sec

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Rappel bibliographique sur les travaux effectués dans la synthèse du poly(ϵ -caprolactone)

avec une agitation magnétique à **30, 40, 60** et **80°C** pendant **6, 24, 48, 72** et **120** heures. Les réactions ont été interrompues par l'addition d'un excès de chloroforme au mélange. L'enzyme a été séparée du mélange réactionnel par filtration. Ensuite, le chloroforme a été évaporé. Après cela, par l'utilisation de méthanol froid, le polymère a précipité. L'échantillon de polymère a été lavé avec du méthanol et filtré. Ensuite, l'échantillon a été séché pendant une nuit à **30°C**. Les résultats ont montré qu'à **40°C** le poids moléculaire le plus élevé du polymère a été obtenu après **24h** de réaction (Cansu Ulker et *al.*, 2016).

3.5. Polymérisation directe in situ par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone formée par une méthode chimio-enzymatique

Une réaction chimio-enzymatique est effectuée pour synthétiser la poly(ϵ -caprolactone) en utilisant une lipase intracellulaire brute de *Trichosporon laibachii* partiellement purifiée par le polyéthylène glycol (PEG) et le phosphate de potassium (**K₂HPO₄**) et immobilisée directement sur la diatomite. La synthèse directe in situ de la PCL par ROP de ϵ -CL formé par oxydation chimio-enzymatique médiée par la lipase de le cyclohexanone (**C₆H₁₀O**) a été effectuée en mélangeant en première étape dans un flacon le cyclohexanone avec le peroxyde d'oxygène ou le peroxyde d'hydrogène d'urée, l'acétate d'éthyle et la lipase de *T.laibachii* immobilisée. La réaction a été effectuée à **140 tr/min** avec un agitateur magnétique à **50°C** pendant **8h**. Pour la deuxième étape des solvants organiques ont été ajoutés à la solution (l'acétate d'éthyle, le n-hexane, le n-heptane et le toluène) pour démarrer la ROP in situ de ϵ -CL formé à la première étape. La réaction de la deuxième étape a été effectuée pendant **24h** dans les mêmes conditions de la première étape. Le mélange réactionnel obtenu après la réaction ROP a été dissous par du dichlorométhane et filtré pour éliminer la lipase. Le dichlorométhane a ensuite été éliminé par évaporation rotative à **30°C**. Le polymère final a été précipité par du n-hexane froid pendant une nuit à **-20°C**. Le précipité de polymère a été séparé par centrifugation et séché sous vide à **40°C** pendant **24h**. Les résultats ont montré que les solvants hydrophobes (toluène, n-hexane et n-heptane) ont entraîné une conversion de ϵ -CL relativement modérée et des masses moléculaires de polymère plus élevées que l'acétate d'éthyle et en particulier le toluène qui a donné le bon rendement (Zhang et *al.*, 2018) (**Figure 15**).

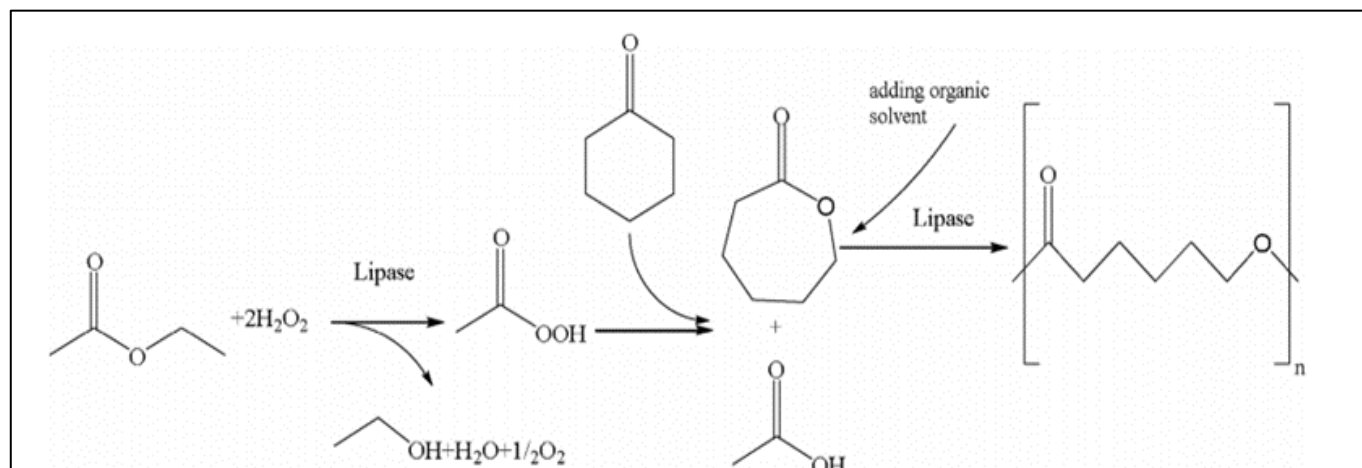


Figure 15: Polymérisation directe in situ par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone formée par oxydation chimio-enzymatique du cyclohexanone médié par la lipase (Zhang et *al.*, 2018).

3.6. Synthèse de polycaprolactone par irradiation aux micro-ondes - une voie intéressante pour synthétiser ce polymère via la chimie verte

Dans cet article, les auteurs ont décrit la technique utilisée pour la synthèse de la PCL qui est propre et largement utilisée pour la chimie verte: l'irradiation aux micro-ondes sans aucun solvant, en utilisant des échantillons commerciaux d'halogénures de lanthanides hydratés comme catalyseurs non toxiques et biologiquement acceptables comme initiateurs: ($\text{SmBr}_3,6\text{H}_2\text{O}$; $\text{SmCl}_3,6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{YbCl}_3,6\text{H}_2\text{O}$). Les résultats ont montré que lorsque l'eau était éliminée en préchauffant le monomère (ϵ -CL) et les catalyseurs anhydres étaient utilisés, sous la forme d'adduits de tétrahydrofurane, les poids moléculaires des polymères synthétisés étaient plus élevés. Le temps de réaction le plus long (entre **45** et **90min**) augmente le poids moléculaire des polymères obtenus (Barbier-Baudry et *al.*, 2003).

III. Synthèse et caractérisation du poly(ϵ -Caprolactone)

La PCL est un polymère important en raison de ses propriétés mécaniques, de sa miscibilité avec une large gamme d'autres polymères et de sa biodégradabilité. Il est produit par polycondensation d'acide 6-hydroxyhexanoïque ou polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de l' ϵ -caprolactone (Labet et Thielemans, 2009).

1. Propriétés du poly(ϵ -Caprolactone)

Les propriétés physiques, thermiques et mécaniques de la PCL dépendent de son poids moléculaire et de son degré de cristallinité. Ces propriétés sont présentées dans le **tableau 1**.

Tableau 01: Propriétés physiques, thermiques et mécaniques de la PCL (Labet et Thielemans, 2009).

Propriétés	Intervalle
Nombre de poids moléculaire moyen (g mol^{-1})	3000 - 800,000
Densité ($\rho/\text{g cm}^{-3}$)	1.071-1.200
Température de transition vitreuse (T_g) ($^{\circ}\text{C}$)	(-65) - (-60)
Température de décomposition ($^{\circ}\text{C}$)	350
Température de fusion (T_m) ($^{\circ}\text{C}$)	56-65
Viscosité intrinsèque ($\eta/\text{cm}^3\text{g}^{-1}$)	100 - 130
Viscosité inhérente ($\eta_{inh}/\text{cm}^3\text{g}^{-1}$)	0.9
Degrés de cristallinité (%)	Jusqu'à 70

2. Polycondensation d'acide 6-hydroxyhexanoïque

Il est difficile de préparer des polymères par polycondensation avec une forte masse molaire, peu d'articles décrivent la polymérisation de la PCL par polycondensation en détails, cette méthode est basée sur la polycondensation d'un hydroxyacide sous vide avec l'élimination de l'eau produite lors de la réaction.

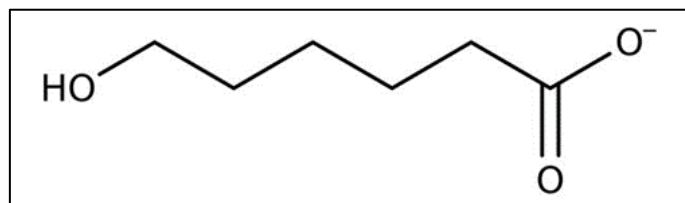


Figure 16: Représentations de l'acide 6-hydroxyhexanoïque.

3. Polymérisation par ouverture de cycle (ROP)

La polymérisation par ouverture de cycle donne un polymère avec un poids moléculaire plus élevé et une polydispersité plus faible contrairement à la polycondensation.

Il existe quatre mécanismes principaux pour la ROP des lactones, et ils dépendent du catalyseur : anionique, cationique, activé par monomère et coordination.

3.1. Polymérisation par ouverture de cycle anionique (AROP)

C'est la polymérisation par ouverture de cycle qui implique des réactifs nucléophiles comme initiateurs. La AROP (figure 17) implique la formation d'une espèce anionique qui attaque la fonction carbonyle du monomère (Labet et Thielemans, 2009). Le monomère est ouvert au niveau de la liaison acyl-oxygène et le centre actif est donc un alcoolate.

Le contrôle de la polymérisation par cette voie est difficile. Les réactions de transestérifications inter et intramoléculaires ne peuvent pas être évitées.

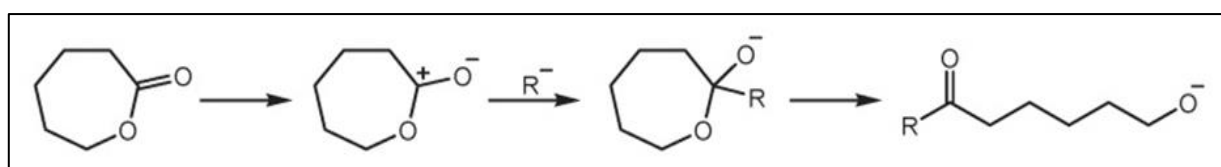


Figure 17: Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle anionique (Labet et Thielemans, 2009).

3.2. Polymérisation par ouverture de cycle cationique (CROP)

La polymérisation cationique par ouverture de cycle (CROP) est caractérisée par un initiateur cationique et un intermédiaire. Des exemples de monomères cycliques qui se polymérisent par ce

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Synthèse et caractérisation du poly(ϵ -caprolactone)

mécanisme comprennent les lactones, les lactames, les amines et les éthers. La CROP (**figure 18**) implique la formation d'une espèce cationique qui est attaquée par l'oxygène carbonyle du monomère par une réaction de substitution nucléophile bimoléculaire (Labet et Thielemans, 2009).

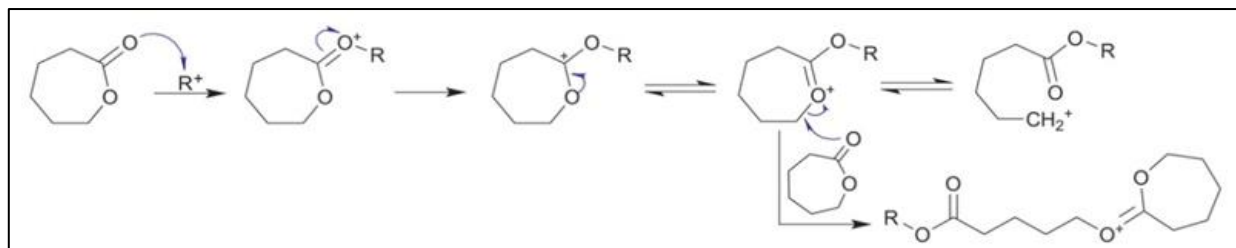


Figure 18: Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle cationique (Labet et Thielemans, 2009).

3.3. Polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère (MAROP)

La polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère (**figure 19**) implique l'activation des molécules de monomère par un catalyseur, suivie de l'attaque du monomère activé sur l'extrémité de la chaîne polymère.

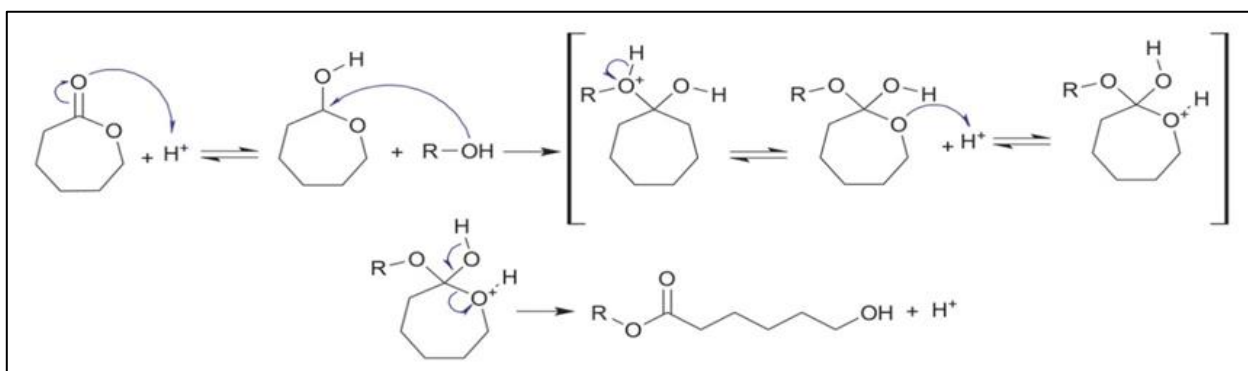


Figure 19: Mécanisme de l'étape d'initiation de la polymérisation par ouverture de cycle activée par monomère (Labet et Thielemans, 2009).

3.4. Polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion(C-IROP)

La polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion (C-IROP) est la forme la plus courante de ROP. Il s'agit en fait d'un ROP pseudo-anionique (**figure 20**). Il est proposé que la propagation se fasse par la coordination du monomère avec le catalyseur et l'insertion du monomère à une liaison métal-oxygène du catalyseur (Labetet Thielemans, 2009).

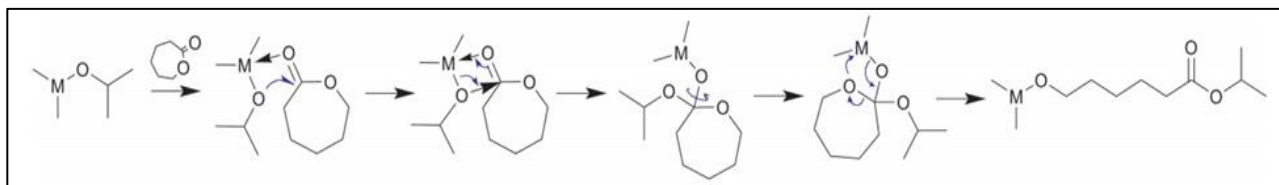


Figure 20: Mécanisme de l'étape d'initiation pour la polymérisation par ouverture de cycle par coordination-insertion (Labet et Thielemans, 2009).

IV. Caractérisation de la Maghnit-Na⁺

L'argile est un matériau important disponible dans la nature. Avec une compréhension croissante de la structure de l'argile, l'argile est considérée comme un améliorateur pour une variété de matériaux et de produits dans les domaines de la catalyse, des additifs alimentaires, des fonctions antibactériennes, des polymères etc. Un développement significatif dans l'utilisation et les applications de l'argile est remarquable ces derniers temps.

1. Maghnite, sa structure et ses propriétés

1.1. Argile

L'argile est un matériau naturel de texture très fine, généralement du plastique lorsqu'il est mouillé et dur et compact lorsqu'il est sec. L'argile se compose principalement de fines particules minérales avec de la matière organique mélangée et / ou d'autres grains fins (Carroll, 1970).

Nous pouvons distinguer quatre grandes familles d'argile caractérisées par des propriétés différentes, la kaolinite, les montmorillonites, les illites et les argiles fibreuses.

1.2. Montmorillonites

Ce sont des phyllosilicates de formule de base : $4\text{SiO}_2\text{Al}_2\text{O}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

La variation de la formule chimique de la montmorillonite est possible du fait de la structure modifiable. La formule théorique exacte n'est jamais vue dans la nature (Uddin, 2008).

Les propriétés physiques naturelles importantes de la montmorillonite sont présentées dans le **tableau 02**. La formule et la structure théoriques sont indiquées dans **la figure 21**.

Tableau 02: Propriétés physiques naturelles importantes de la montmorillonite (Uddin, 2008).

Propriété	Description
Densité	2–3 g/cm ³
Système cristallin	Monoclinique
Dureté	1–2 sur l'échelle de Mohs
Fracture	Irrégulier, inégal
Couleur	Blanc, chamois, jaune, vert, rarement rose pâle à rouge

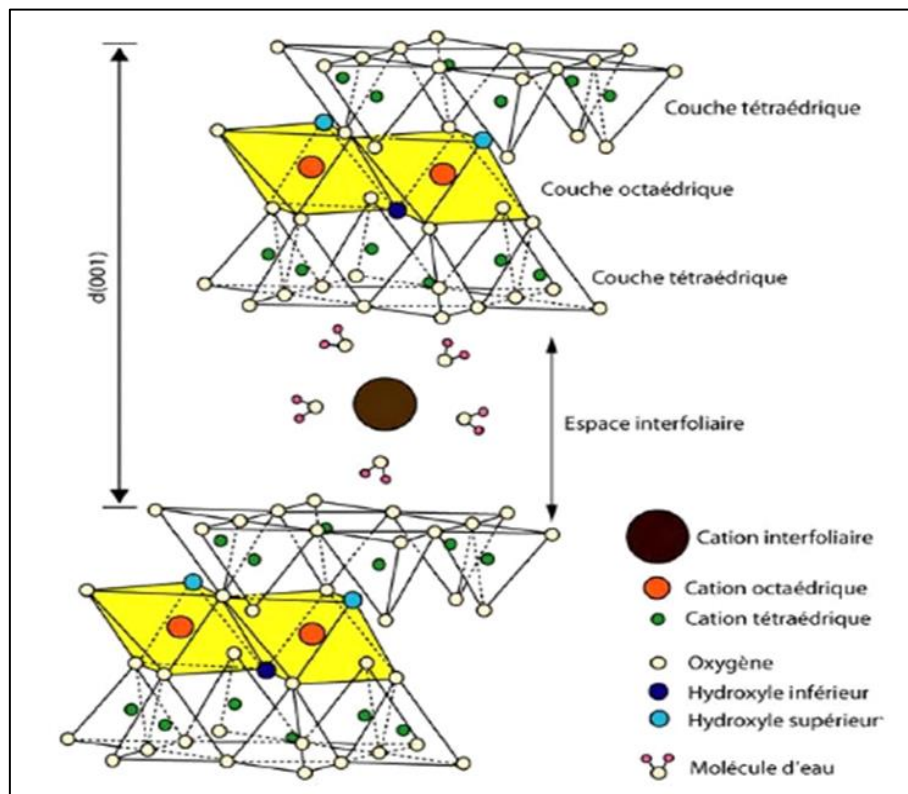


Figure 21: Représentation schématique de la structure d'une montmorillonite (Mathieu Gautier, 2008).

1.3. Maghnite

C'est une montmorillonite extraite de Hammam Boughrara de la région de Maghnia (une petite ville qui se trouve au nord-ouest de l'Algérie), les propriétés catalytiques de cette montmorillonite ont été étudiées par l'équipe du laboratoire de chimie des polymères de l'Université d'Oran. Plusieurs brevets et publications internationaux ont été réalisés sur cette argile (DERDAR, 2019). Il a été étudié et caractérisé pour la première fois par Belbachir et son groupe et il est maintenant connu par le nom (Maghnite) qui a été donné par le même groupe de recherche (Belbachir et Bensaoula, 2001).

1.4. Maghnite- Na^+

C'est une argile silicatée en feuille de montmorillonite échangeuse de cations, utilisée comme catalyseur, issu de l'activation de la Maghnite par le chlorure de sodium (NaCl). Cette activation provoque un changement dans la composition chimique de la Maghnite comme il est présenté dans

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Caractérisation de la Maghnite-Na⁺.

le tableau 03. Ce catalyseur est classé comme un catalyseur écologique recyclable et peut être récupéré du polymère par une filtration simple, il ne présente aucun danger de toxicité pour l'homme et l'environnement et offre une grande pureté des polymères synthétisés.

Tableau 03: Composition chimique (en % massique) de la Maghnite brute (Harrane et *al.*, 2002), et de la Maghnite-Na⁺(Baghdadli, 2018).

	SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O
Mag brute	69.39	14.67	1.16	0.30	1.07	0.50	0.79
Mag-Na ⁺	59.90	15.09	3.32	0.12	2.16	3.03	1.19

2. Utilisation de la Maghnite-Na⁺

La Maghnite a été utilisée comme catalyseur pour la synthèse des polymères et des copolymères dans plusieurs travaux, les résultats obtenus par l'utilisation de la Mag-Na⁺ comme catalyseur donnent de très bons rendements de produits de synthèses.

Parmi les polymères et les copolymères synthétisés en utilisant la Maghnite-Na⁺ comme catalyseur on peut citer le poly(α -Methylstyrene) (Ayat et *al.*, 2016), le poly-acrylamide (Rahmouni et *al.*, 2018), le poly(1,3-dioxolane) (Reguieg et *al.*, 2015), le poly(α -methylstyrene-b-vinylacetate) (Ayat et *al.*, 2019).

3. Maghnite-Na⁺ dans la polymérisation de l' ϵ -caprolactone

La Maghnite-Na⁺ a été utilisée pour induire la polymérisation d'ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone et pour produire des nano-composites PCL / montmorillonite dans les travaux de Harrane et son groupe, la Maghnite-Na⁺ a été modifiée par échange des cations Na⁺ par des cations tétraoctylammonium (Harrane et *al.*, 2006; Harrane et Belbachir, 2007). Actuellement, il n'y a pas des travaux dans la littérature sur l'utilisation directe de la Maghnite-Na⁺ comme un catalyseur pour la synthèse de polycaprolactone.

V. Applications de la PCL dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique

Les polymères biodégradables sont très demandés dans ces dernières années dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique grâce à leurs caractéristiques. La PCL est l'un de ces polymères.

Les propriétés chimiques et biologiques de la PCL poussent les chercheurs à l'utiliser dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique car il répond à plusieurs besoins. La biodégradabilité, la biocompatibilité, la durabilité, la résistance mécanique et le temps de dégradation qui est assez long, toutes ces caractéristiques rendent ce polymère un matériel clé dans ses domaines de l'utilisation.

1. Supports biodégradables pour l'administration des médicaments (Système de micro et nano-médicaments)

La PCL est utilisée comme supports d'administration des médicaments à long terme en raison de sa vitesse de dégradation qui est lente, et de sa compatibilité avec une large gamme de médicaments en particulier les médicaments lipophiles en raison de sa nature hydrophobe (Malikmammadov et *al.*, 2018).

L'encapsulation des médicaments en utilisant des supports à base de PCL a pour but de moduler la libération du médicament, cibler les tissus et les organes, augmenter la stabilité des médicaments et les protéger contre la dégradation chimique (Pohlmann et *al.*, 2013).

1.1. Microsphères

Ce sont des microparticules biodégradables qui ont des tailles comprises entre **1** et **1000µm** (Malikmammadov et *al.*, 2018). Diverses catégories de médicaments ont été encapsulées dans des microsphères biodégradables. Elles peuvent être préparées soit par PCL seul, PCL en copolymères ou par des mélanges contenant la PCL pour obtenir les caractéristiques souhaitées (Sinha et *al.*, 2004).

Chapitre 01: Rappel bibliographique.

Les applications de la PCL dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique.

1.2. Nanosphères

Les nanosphères sont des systèmes d'administration colloïdaux. Leurs tailles varient entre **10** et **1000nm**. Les médicaments peuvent être encapsulés, dispersés ou absorbés dans les nanosphères. Elles sont appelées aussi nanocapsules ou nanoparticules (Sinha et *al.*, 2004).

1.3. Autres systèmes d'administration des médicaments

1.3.1. Tapis électrofilés (Electrospun Mats)

Ce sont des fibres PCL chargés de médicament implantés sur le site ciblé (tissu ou organe ciblés) pour libérer le médicament d'une manière durable (sans éclatement de support PCL). Des quantités importantes de médicaments sont libérées par ces tapis PCL fibreuses (Malikmammadov et *al.*, 2018).

1.3.2. Échafaudages

Les échafaudages PCL sont des systèmes d'administration et de libération des médicaments. Ils sont chargés de ces derniers avant l'implantation, soit fixés sur la surface ou à l'intérieur des échafaudages selon la forme et la fonction du tissu ciblé. Ces systèmes peuvent avoir deux fonctions au même temps : l'administration d'une substance active et l'ingénierie tissulaire (Malikmammadov et *al.*, 2018).

2. PCL pour l'ingénierie tissulaire

La PCL a un temps de dégradation assez long, ce qui le rend plus stable par rapport à d'autres polymères tels que les polylactides, car il a des liaisons ester moins fréquentes par monomère, et donc sa dégradation *in vivo* par voie enzymatique prend plus de temps (Malikmammadov et *al.*, 2018). Et pour cette raison plusieurs formes de PCL sont utilisées dans les systèmes de l'ingénierie tissulaire.

2.1. Échafaudages pour l'ingénierie tissulaire

Les échafaudages PCL sont des substrats pour la prolifération, la migration et la différenciation des cellules. Ils jouent le rôle de la matrice extracellulaire. Leur conception est selon les propriétés physiques des tissus : la porosité, la dureté, la résistance mécanique et l'architecture 3D. Les échafaudages PCL sont compatibles aux tissus durs et aux tissus mous (Mondal et *al.*, 2016).

Les échafaudages PCL sont utilisés pour la réparation des défauts des tissus avec des tailles importantes et non pas les défauts de petites tailles dans les tissus qui peuvent être traités chirurgicalement (Malikmammadov et *al.*, 2018).

2.2. Autres systèmes pour l'ingénierie tissulaire

2.2.1. Films PCL (PCL films)

Les films sont des couches minces de polymère sous forme de patch. Ils sont généralement formés par coulée au solvant où le polymère est dissous dans un moule, puis, le solvant s'évapore. Les films PCL sont hautement hydrophobes donc ce polymère ne peut pas être toujours compatible avec les tissus mais pour avoir les caractéristiques souhaitables, sa surface peut être modifiée en formant des composites ou il peut être utilisé pour produire des copolymères ou des mélanges (Malikmammadov et *al.*, 2018).

2.2.2. Tapis PCL (PCL Mats)

Les tapis sont un autre système support pour la culture et la prolifération des cellules qui est utilisé pour la régénération des tissus tel que les films et les échafaudages.

Ils sont principalement produits par électro-filage (electrospinning). La différence entre les tapis et les films est au niveau de la morphologie de surface, la porosité et les méthodes de préparations (Malikmammadov et *al.*, 2018).

3. Applications de la PCL dans l'ingénierie tissulaire

Tableau 04: Quelques exemples des travaux effectués sur la PCL dans l'ingénierie tissulaire et en particulier les échafaudages.

Applications	Descriptions	Références
Patch d'œsophage artificiel à base de la PCL imprimée en trois dimensions avec des cellules souches mésenchymateuses	Échafaudage fabriqué à base de PCL imprimé en 3D recouvert de cellules mésenchymateuses ensemencées en fibrine pour la réparation des défauts œsophagiens partiels	(Park <i>et al.</i> , 2016)
Échafaudage de PCL pour la régénération du ligament croisé antérieur	Échafaudage à base de nanofibres de PCL synthétisés par électrofilage pour la réparation et la régénération de ligament croisé antérieur (LCA)	(Gurlek <i>et al.</i> , 2017)
Échafaudages en PCL pour la régénération osseuse orale	Échafaudages fabriqués à base de fibres PCL imprimés en 3D par électrofilage ensemencés de cellules ostéoblastes humaines destinés à la chirurgie buccale	(Fuchs <i>et al.</i> , 2019)
Implants à base de PCL pour l'augmentation régénératrice du dos nasal	Implants à base de PCL, une technique alternative de greffe de cartilage autologue pour l'augmentation du dos nasal	(Wiggenhauser <i>et al.</i> , 2019)
Composites de PCL contenant de la céramique à base de phosphate de calcium pour l'ingénierie des tissus osseux	Échafaudages à base de PCL contenant des céramiques à base de phosphate de calcium pour la régénération osseuse	(Hajiali <i>et al.</i> , 2018)
Échafaudages micro fibreux en PCL pour l'ingénierie des cellules	Système de culture tridimensionnel de cellules souches gastriques favorisant	(Pulikkot <i>et al.</i> , 2014)

Chapitre 01: Partie bibliographique.

Les applications de la PCL dans le domaine biomédical et le domaine pharmaceutique.

muqueuses gastriques	la différenciation des cellules muqueuses	
Échafaudage gélatine / collagène / PCL pour la régénération de la peau	Pansement cutané produit par imprégnation de tapis de protéines (Gélatine et Collagène) lyophilisées avec des solutions de PCL	(Wei et <i>al.</i> , 2019)

Conclusion

Le poly(ϵ -caprolactone) est un polymère synthétique, biodégradable, semi-cristallin et non-toxique. C'est un polymère très important en raison de ces caractéristiques chimiques et mécaniques qu'il présente et qui le rendent d'une grande importance dans divers domaines. Il a été synthétisé par plusieurs techniques dans plusieurs travaux. La méthode enzymatique, la méthode d'irradiation par les micro-ondes et l'utilisation des argiles telles que la montmorillonite sont des méthodes efficaces pour la polymérisation de (ϵ -caprolactone) et substitutives aux techniques chimiques, surtout en ce qui concerne les applications dans le domaine biomédical car leurs résultats sont considérés comme non toxiques contrairement aux dernières. La polymérisation cationique de l' ϵ -caprolactone par ouverture de cycle est le mécanisme le plus rentable pour cette molécule cyclique.

Le polycaprolactone est devenu très intéressant pour plusieurs applications biomédicales telles que les systèmes d'administration de molécules thérapeutiques (micro et nano-capsules). Et grâce aux techniques de filage (exemple : l'électro-filage) plusieurs systèmes de l'ingénierie tissulaire ont été fabriqués : les sutures chirurgicales, les films, les tapis et les échafaudages. Pour certains tissus et organes, des copolymères et des mélanges contenant la PCL sont aussi utilisés pour modifier les propriétés de ce dernier afin d'obtenir les propriétés souhaitées et assurer sa compatibilité avec ses sites d'action.

Chapitre 02 :

Matériels et méthodes
adoptés.

Introduction

Cette section montre les expériences que nous étions censés effectuer pour synthétiser le polycaprolactone. Nous avons utilisé la Maghnite- Na^+ : un catalyseur écologique et non toxique. Nous allons citer les différentes étapes de la polymérisation cationique par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en optimisant les paramètres de l'expérience; et les techniques d'analyses pour caractériser les produits résultant.

1. Objectifs

Nous pouvons résumer les objectifs de cette partie dans les points suivants :

- La synthèse en masse du poly(ϵ -caprolactone) par polymérisation cationique d'ouverture de cycle (lactone) en utilisant un catalyseur algérien traité (Maghnite- Na^+).
- L'optimisation de la synthèse de la PCL en jouant sur la température et la quantité du catalyseur.
- Etude cinétique de la polymérisation de l' ϵ -CL vis-à-vis les deux paramètres précédents.
- La caractérisation du polycaprolactone synthétisé par différentes méthodes d'analyses (la RMN du proton et du carbone C^{13} , la spectroscopie infrarouge (IR) et la spectroscopie de masse ou le MALDI-TOFF).

2. Représentation des produits utilisés

Le tableau suivant représente quelques caractéristiques physiques (le degré de pureté et la masse molaire) des produits utilisés pour la synthèse de polycaprolactone.

Tableau 05 : Quelques caractéristiques physiques des réactifs utilisé

Produit	Masse molaire (g/mol)	Pureté (%)	Formule brute	Société/Entreprise
ϵ -caprolactone	114.14	97	$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$	SIGMA-ALDRICH
Chloroforme	119.4	/	CHCl_3	BIOCHEM CHEMOPHARMA
Méthanol	32.04	99.7	CH_4O	SIGMA-ALDRICH
Dichlorométhane	98.97	99	CH_2Cl_2	VWR CHEMICALS

Les produits ont été utilisés directement sans purifications supplémentaires car ils sont de grandes puretés.

3. Préparation de la Maghnite

Pour assurer la fiabilité des résultats, l'argile brute a été purifiée afin d'éliminer toutes traces d'impuretés (Les grosses particules ont été éliminées par broyage et tamisage) Puis, traitée avec du (NaCl) pour son activation selon le protocole décrit par Belbachir et ses collaborateurs (Haoue et *al.*, 2020). Un litre (1L) de solution de NaCl (1M) a été mlangée avec 20g de Maghnite brute (2% en poids) pendant 24h à température ambiante. Ensuite, la Maghnite a été lavée plusieurs fois à l'eau distillée. Enfin, la Mag-Na⁺ a été séché dans l'étuve à température de 120°C pendant 24h et elle a été gardé dans un flacon hermétique.

4. Polymérisation de l' ϵ -caprolactone

Pour une première expérience, nous avons pesé 0.55g de la Maghnite-Na⁺ dans un ballon monocol de 50ml, puis nous avons séché cette argile à l'étuve à température de 120°C pendant 24h pour éliminer toutes traces d'eau (les molécules d'eau désactivent l'argile car elle est hygroscopique). Après 24h, nous avons introduit dans le ballon de la Mag-Na⁺ une quantité de 1g de l' ϵ -caprolactone et un barreau magnétique rapidement et nous avons fermé le ballon pour éviter l'humidité. Ensuite, nous avons plongé le ballon dans un bain d'huile et chauffé à 55°C sous agitation moyenne (Figure 22). Après 72h de réaction, nous avons récupéré le ballon et ajouté une quantité de 20ml de dichlorométhane. Puis, nous avons filtré la solution dans un erlenmeyer par un papier filtre pour éliminer l'argile. Et nous avons ajouté le méthanol goutte à goutte au filtrat placé dans un pack de glace sous agitation (le méthanol est ajouté jusqu'à l'apparence du polymère).



Figure 22: Installation de la synthèse de la polycaprolactone.

Nous n'avons pas pu achever la manipulation menant à la synthèse du PCL à cause des conditions auxquelles nous avons été confrontés pendant la période de la manipulation (confinement à cause de la pandémie du Covid-19).

5. Expériences pour l'étude cinétique de la réaction de polymérisation de l' ϵ -caprolactone

Afin d'effectuer une étude cinétique de la réaction, nous étions intéressés par deux paramètres : la température de la réaction et la quantité du catalyseur.

Nous voulions effectuer deux séries de réactions de polymérisation du caprolactone, dans la première série nous varions la température de la réaction en utilisant des quantités constantes de monomère et de catalyseur (Maghnite- Na^+) et pour la deuxième série nous varions la quantité du catalyseur (Maghnite- Na^+) tout en gardant celle du monomère et la température constante (**80°C**), puis, nous déterminons la température et la quantité de la Mag- Na^+ qui donnent le meilleur rendement.

6. Techniques d'analyses

Afin d'identifier et caractériser le produit de la réaction, nous étions censés utiliser des techniques d'analyses telles que la **RMN** du proton H^+ et du carbone C^{13} , la spectroscopie infrarouge (**IR**) et la spectroscopie de masse (**MS**) ou le **MALDI-TOFF**.

Chapitre 03 :
Résultats attendus.

Introduction

Dans cette partie du mémoire, nous mentionnons les résultats attendus de la polymérisation en masse de l' ϵ -caprolactone en utilisant la Maghnite- Na^+ comme catalyseur et l'étude cinétique de cette polymérisation que nous étions censés effectuer sur deux paramètres: la température de la réaction et la quantité du catalyseur.

1. Polymérisation de l' ϵ -caprolactone

Nous allons réaliser les mêmes manipulations effectuées par **Harrane (2005)**, et qui consiste à introduire une quantité en poids du catalyseur de **10%** au monomère (ϵ -caprolactone) pour la première série de polymérisations à différentes températures de **40, 60, 80, 100, 120, 140 et 160°C** pendant **6** heures et à utiliser des pourcentages en poids du catalyseur de **5, 10, 20 et 50%** pour la deuxième série de polymérisations à **80°C**.

2. Etude cinétique de la réaction de polymérisation de l' ϵ -caprolactone

Une étude cinétique de la réaction de polymérisation de l' ϵ -caprolactone catalysée par la Maghnite- Na^+ est censée être effectuée pour déterminer les bonnes conditions de la synthèse du polycaprolactone. Cette réaction est influencée par plusieurs paramètres : le temps de la réaction, la température de la réaction, la quantité du catalyseur et la quantité initiale du monomère de caprolactone. Nous avons choisi seulement deux paramètres à étudier : la température et la quantité du catalyseur.

2.1. Effet de la température

La polymérisation du monomère (ϵ -caprolactone) est influencée par la température. Une température située entre **80° et 100°C** a été supposée être idéale pour une conversion maximale du monomère, ceci a été réalisé par **Harrane (2005)**. Ce dernier a indiqué aussi qu'à des températures au-dessus de **120°C**, la conversion du monomère est diminuée car à des températures élevées les polymères synthétisés se dégradent.

Le tableau 06 montre les résultats de la polymérisation du monomère (caprolactone) à différentes températures (**40, 60, 80, 100, 120, 140 et 160°C**) obtenus par **Harrane (2005)**.

Tableau 06: Effet de la température de la réaction sur la polymérisation de l' ϵ -caprolactone (Harrane, 2005).

T°C	Conversion du monomère%
40	65.44
60	88.65
80	91.12
100	89.26
120	86.33
140	78.27
160	73.64

(temps de réaction 6h)

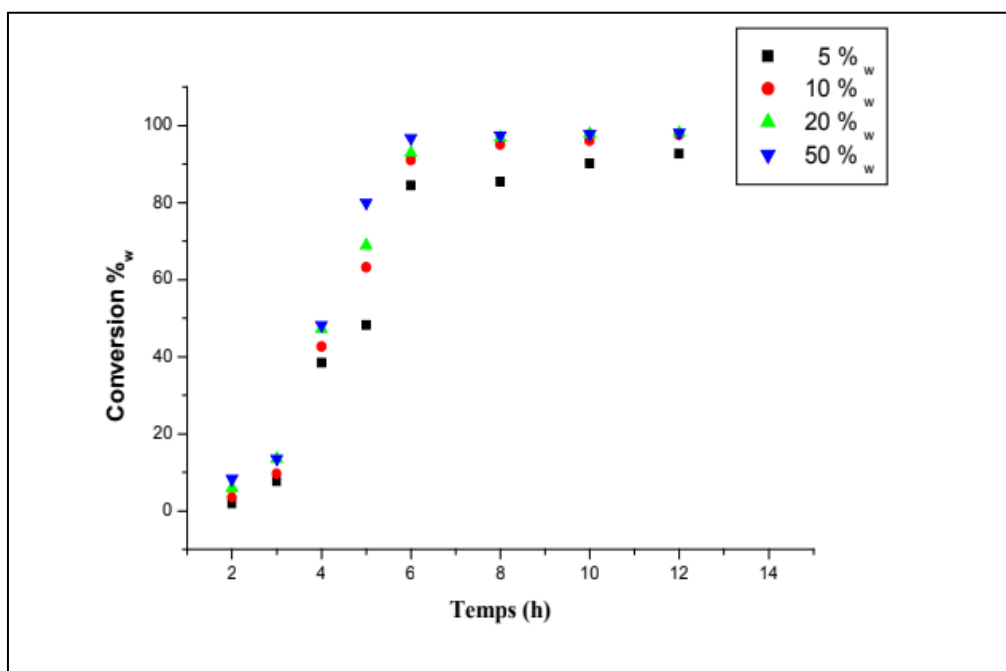
2.2. Effet de la quantité du catalyseur

Il était souhaitable d'étudier l'effet de la quantité du catalyseur (la Maghnite-Na⁺) sur la polymérisation de l' ϵ -caprolactone (la conversion du monomère) à la température **80°C** (nous avons pensé que cette dernière représentait la température appropriée pour la réaction).

Nous nous attendions à ce que la conversion du monomère augmente à chaque fois que nous augmentons le pourcentage du catalyseur dans la réaction. L'étude réalisée par **Harrane (2005)** confirme nos attentes. Il a mentionné que l'augmentation du pourcentage du catalyseur conduit à une augmentation régulière de la conversion du monomère et il a expliqué cela : "L'augmentation de la conversion en fonction du temps est due essentiellement au nombre de sites actifs dans le catalyseur responsables de l'amorçage de la réaction de la polymérisation" (**Harrane, 2005**).

Quand une quantité de **50%** du catalyseur est utilisée, la polymérisation a été rapide, elle a atteint son maximum après **6 heures**.

La figure 23 montre l'évolution de la réaction durant le temps, une augmentation du taux de la conversion du monomère (caprolactone) est remarquable à chaque fois que la quantité du catalyseur augmente.



(5, 10, 20 et 50% : Les pourcentages du catalyseur)

Figure23: Effet du pourcentage en poids sur la conversion du monomère (Harrane, 2005).

3. Résultats d'analyses

3.1. Analyse infrarouge

Le résultat obtenu de l'analyse IR est représenté sur **la figure 24**. L'analyse IR révèle la présence des bandes d'absorptions qui caractérisent les groupements fonctionnels du PCL et elles sont reportées sur le **tableau 07**.

Tableau 07: Les bandes IR distinctifs attribués au Poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).

Nombre d'ondes (Cm ⁻¹)	Attribution
3437	Groupe terminal –OH
2946	Vibration –CH ₃ terminal
2866	Vibration –C–H
1720	Vibration –C=O ester
1471 - 1368	Déformation –CH ₃ terminal
1192 - 1046	Vibration –C–O ester

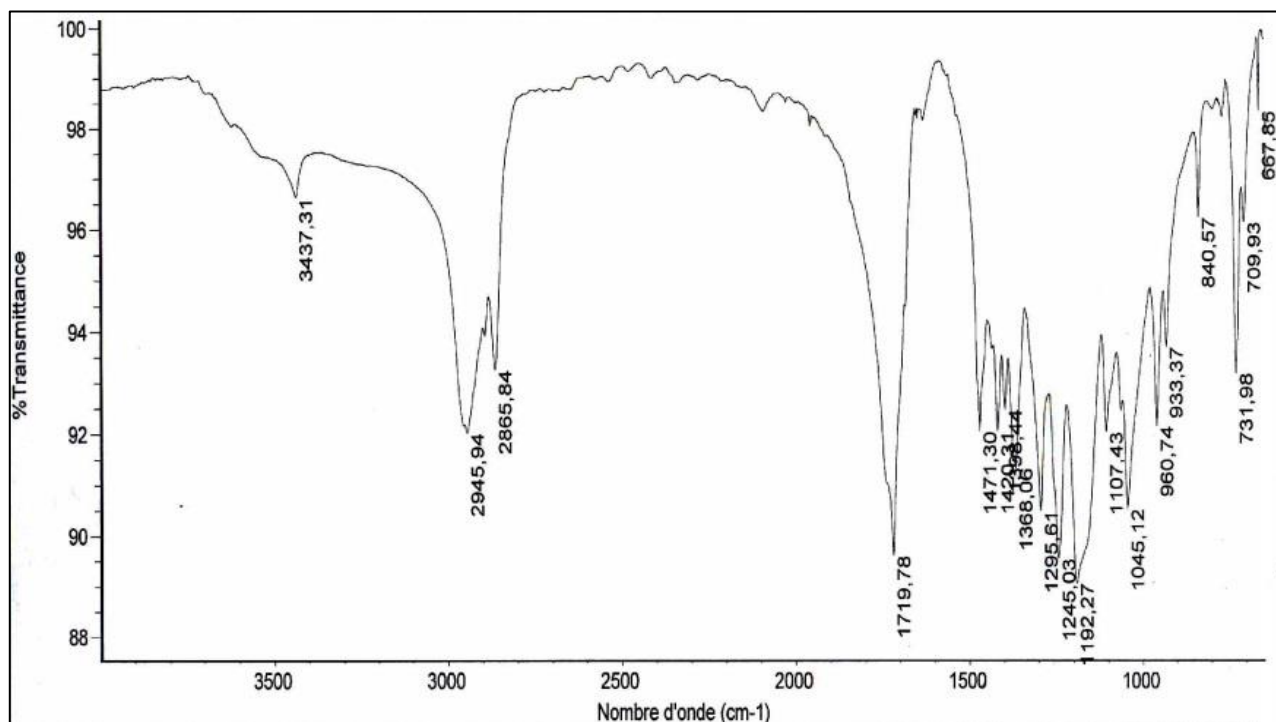


Figure 24: Spectre infrarouge du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).

3.2. RMN ^1H

Les déplacements chimiques représentés dans la figure 25 de spectre RMN ^1H du poly(ϵ -caprolactone) sont attribués de la manière suivante :

- Un triplet à $\delta = 4,06$ ppm attribué aux protons portés par le carbone adjacent à l'oxygène du groupement ester de l'unité répétitive (Harrane, 2005): ($-\text{COO}-\underline{\text{CH}}_2-$).
- Un triplet à $\delta = 2,31$ ppm attribué aux protons du carbone lié au carbonyle du groupement ester de l'unité répétitive (Harrane, 2005): ($-\underline{\text{CH}}_2-\text{COO}-$).
- Des multiplets à $1,39$ et $1,66$ ppm correspondants aux autres protons de l'unité répétitive (Harrane, 2005): ($\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$).

D'autres déplacements ont été observés sur le spectre RMN- ^1H du polycaprolactone sont présentés sur le tableau 08:

Tableau 08: Déplacements chimiques RMN ^1H du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005)

Déplacements chimiques (ppm)	Attribution
3.66	Groupe ment méthyle ester terminal
3.63	Protons terminaux $-\text{CH}_2\text{-OH}$
4.32	Déblindage du signal 3.63 ppm vers ce signal après traitement du produits par l'anhydride trifluoroacétique $\text{CF}_3\text{-COO-CH-}$
7.2	Solvant: Chloroforme Deutééré CDCl_3

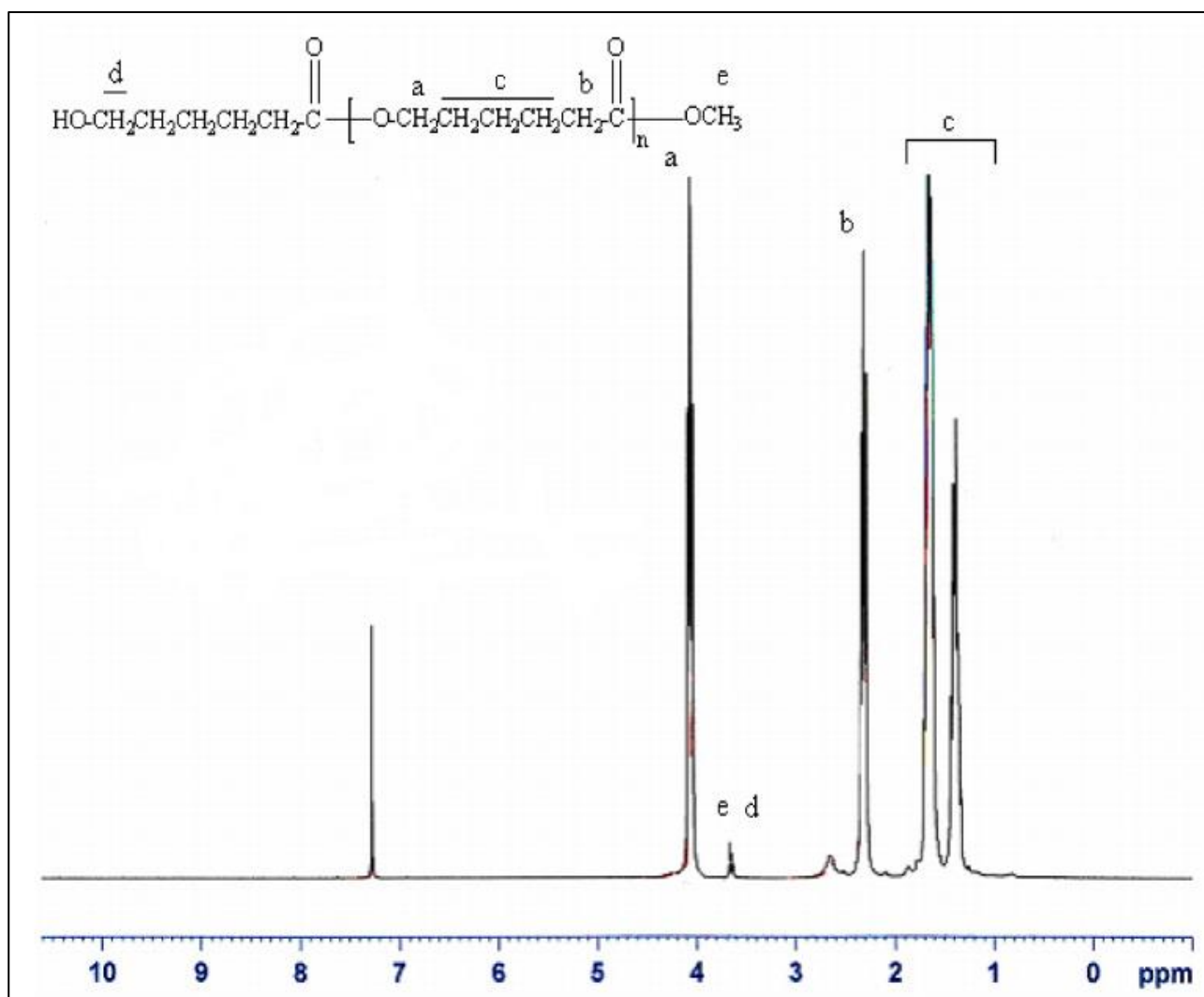


Figure 25: Spectres RMN- ^1H du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).

3.3. RMN ^{13}C

Les déplacements chimiques représentés dans la **figure 26** de spectre RMN ^{13}C du poly(ϵ -caprolactone) sont attribués de la manière suivante :

- Un singulier à $\delta = 62,07$ ppm attribué au carbone adjacent à l'oxygène du groupement terminal OH (Harrane, 2005): ($\text{HO}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-$).
- Un singulier à $\delta = 50,98$ ppm attribué au carbone adjacent à l'oxygène du groupement terminal méthyle-ester (Harrane, 2005): ($\text{COO}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).
- Les autres déplacements sont résumés dans le **tableau 09**.

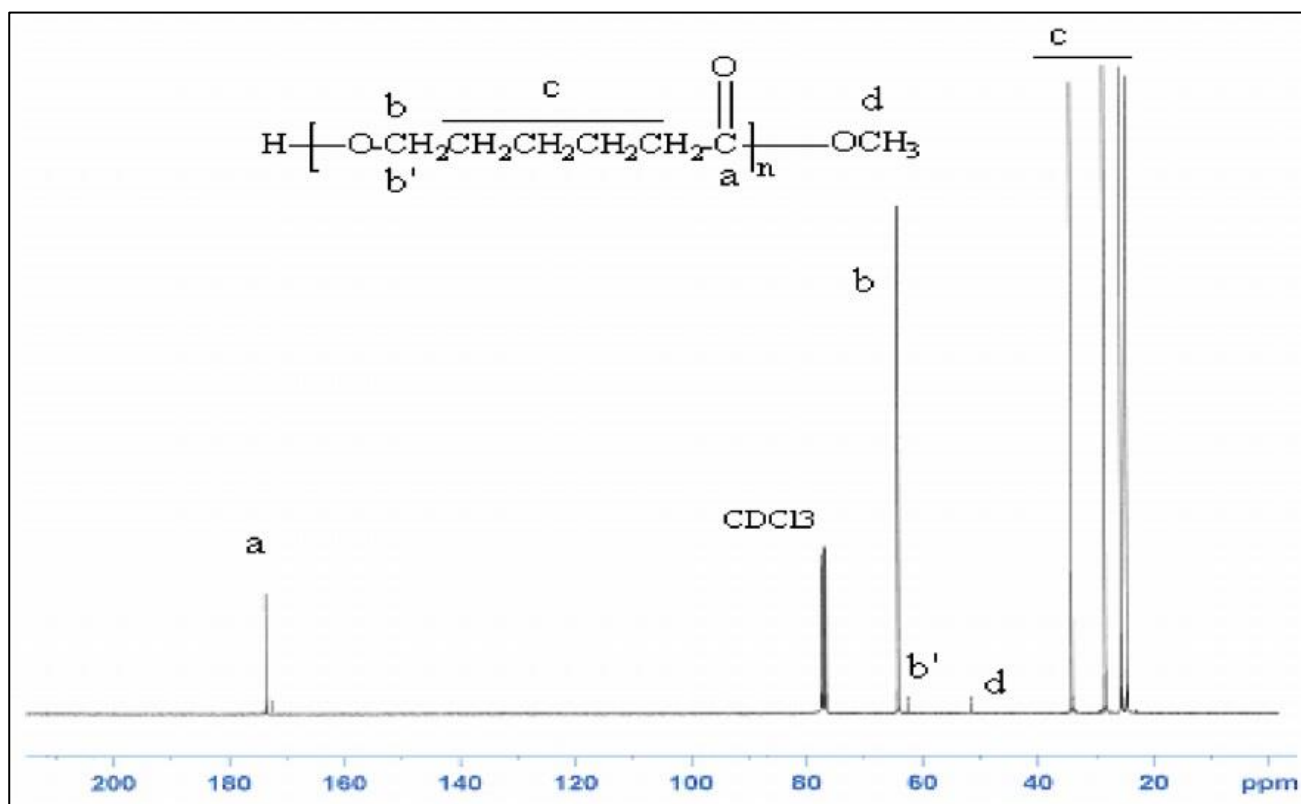


Figure 26: Spectres RMN- ^{13}C du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).

Tableau 09: Déplacements chimiques RMN ^{-13}C du poly(ϵ -caprolactone) (Harrane, 2005).

Déplacements chimiques (ppm)	Attribution
173,55	- <u>C</u> O- carbonyle ester
64,15	-O- <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
34,23	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CO
28,34	-O-CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
26,61	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CO
25,52	-O-CH ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO

Les résultats obtenus par ces 3 analyses ont confirmé la structure de polycaprolactone issue de la polymérisation de l' ϵ -caprolactone, ce polymère est constitué des groupements terminaux hydroxyl (OH) et méthyle ester (COO-CH₃) avec une unité répétitive (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO).

4. Conclusion

Cette partie montre que le meilleur taux pour une conversion maximale dans la réaction de polymérisation de l' ϵ -caprolactone est obtenu à une température comprise entre **80** et **100°C** et qu'à partir de cette dernière le rendement ne s'augmente plus. L'augmentation du pourcentage du catalyseur a un effet positif sur la réaction et à partir d'une quantité de **50%** du catalyseur le rendement est maximal et il ne changera plus. L'étude cinétique nous permet de connaître les conditions appropriées pour la polymérisation cationique de l' ϵ -caprolactone catalysée par la Maghnite-Na⁺ et d'optimiser ses conditions pour un maximum de rendement.

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Les bio-polymères, qui sont capables de *se dégrader sans nuire à l'environnement*, constituent une bonne alternative de substitution des polymères conventionnels puisque ces derniers sont, dans leur grande majorité, *non biodégradables* et donc *nuisibles à l'environnement*.

Ce travail de mémoire a donc permis, dans un premier temps, de donner un aperçu sur les polymères et les réactions de polymérisation ainsi que sur leurs applications biomédicales. Ensuite il a permis de présenter une étude théorique qui constitue la synthèse du poly-epsilon-caprolactone en utilisant Maghnite- Na^+ comme catalyseur pour la première fois.

La synthèse du polycaprolactone a été réalisée dans des conditions douces, ce polymère est un polyester biodégradable non toxique qui a un large domaine d'application cité ultérieurement, ceci grâce à ses bonnes propriétés physicochimiques et la possibilité de sa synthèse via la chimie verte, en utilisant une argile écologique, non toxique, recyclable durable et non coûteuse qui est la Maghnite- Na^+ . Cette dernière est considérée comme un substitut des catalyseurs chimiques qui génèrent des produits nuisibles (toxiques).

Malheureusement, nous n'avons pas pu réaliser la synthèse de ce polymère comme cela était prévu à cause des conditions défavorables: La Propagation de la pandémie du Covid-19 et le confinement. Nous espérons reprendre ce travail dans des meilleures conditions et réaliser au moins une de ses applications importantes, si Dieu le veut. Parmi nos visions et perspectives, c'est la synthèse du polycaprolactone et celle des copolymères contenant ce dernier, ces copolymères sont encore plus intéressants puisqu'ils possèdent des caractéristiques plus pertinentes que celles du PCL lui-même, telles que le temps de dégradation et la biocompatibilité, nous envisageons de synthétiser aussi une gamme de polymères de plusieurs poids moléculaires contrôlés et de réaliser une vraie application de ces produits dans le domaine biomédical.

Références
bibliographiques

Références bibliographiques

Ayat, M., Belbachir, M., Rahmouni, A., 2016. Selective Synthesis, Characterization and Kinetics Studies of poly(α -Methyl styrene) induced by Maghnite- Na^+ Clay (Algerian MMT). *Bull. Chem. React. Eng. Catal.* 11, 376–388. <https://doi.org/10.9767/bcrec.11.3.578.376-388>

Ayat, M., Rahmouni, A., Belbachir, M., Bensaada, N., Baghdadli, M.C., Meghabar, R., 2019. Thermoplastic block copolymer: α -Methyl Styrene and vinyl acetate catalyzed by clay layered called Maghnite- Na^+ (Algerian MMT). *J. Polym. Res.* 26, 230. <https://doi.org/10.1007/s10965-019-1873-7>

Baghdadli, M.C., 2018. Polymérisation du styrène catalysée par la Maghnite et préparation de nanocomposites polymères styréniques \ Maghnite (Thèse de doctorat en chimie). Université d'Oran 1, Oran, (p 90).

Barbier-Baudry, D., Brachais, L., Cretu, A., Gattin, R., Loupy, A., Stuerger, D., 2003. Synthesis of polycaprolactone by microwave irradiation — an interesting route to synthesize this polymer via green chemistry. *Environ. Chem. Lett.* 1, 19–23. <https://doi.org/10.1007/s10311-002-0005-4>

Belbachir, M., Bensaoula, A., (2001). Composition and method for catalysis using bentonites (U.S. Patent. No. 7094823).

Bonduelle, C., 2008. Hétérocycles oxygénés : Synthèse, Réactivité et Application à la préparation de polymères Biodégradables. Université Paul Sabatier - Toulouse III.

Caillol, S., 2002. Synthesis and characterization of new autoassociative copolymers. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I.

Cansu Ulker, Nurefsan Gokalp, Yuksel Guvenilir, 2016. Enzymatic synthesis and characterization of polycaprolactone by using immobilized lipase onto a surface-modified renewable carrier. *Pol. J. Chem. Technol.* 18, 134–140. <https://doi.org/10.1515/pjct-2016-0060>

Carroll, D., 1970. Clay Minerals: A Guide to Their X-ray Identification, in: Carroll, D. (Ed.), *Clay Minerals: A Guide to Their X-Ray Identification*. Geological Society of America, p. 0. <https://doi.org/10.1130/SPE126-p1>

Références bibliographiques

Darbandy, S.M., Bakhtiary, A., Taheri, H., 2011. Novel and Efficient Catalyst for the Synthesis of Polycaprolactone. Presented at the International Conference on Chemical Engineering and Applications, IPCBEE, Singapor, pp. 125–129.

DERDAR, H., 2019. Chimie verte : Polymérisation du limonène (Thèse de doctorat en chimie verte). Université d'Oran 1, Oran, (p 10).

Dolbey, R., 1995. Rappratechnologylimited : Rapprareview reports : Overviewscovering the science and technology of robbers and plastics.

Dubois, Ph., Jérôme, R., Teyssie, P., 1991. Synthesis of acid-functionalasymmetricaliphatic polyesters. Makromol. Chem. Macromol. Symp. 36, 1345–1348.

Fuchs, A., Youssef, A., Seher, A., Hochleitner, G., Dalton, P.D., Hartmann, S., Brands, R.C., Müller-Richter, U.D.A., Linz, C., 2019. Medical-grade polycaprolactonescaffoldsby melt electrospinningwriting for oral boneregeneration – a pilotstudy in vitro. BMC Oral Health 19, 28. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0717-5>

Gurlek, A.C., Sevinc, B., Bayrak, E., Erisken, C., 2017. Synthesis and characterization of polycaprolactone for anteriorcruciate ligament regeneration. Mater. Sci. Eng. C 71, 820–826. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.071>

Hajiali, F., Tajbakhsh, S., Shojaei, A., 2018. Fabrication and Properties of Polycaprolactone Composites Containing Calcium Phosphate-BasedCeramics and Bioactive Glasses in Bone Tissue Engineering: A Review. Polym. Rev. 58, 164–207. <https://doi.org/10.1080/15583724.2017.1332640>

Haoue, S., Dardar, H., Belbachir, M., Harrane, A., 2020. Polymerization of Ethylene Glycol Dimethacrylate (EGDM), Using An Algerian Clay as Eco-catalyst (Maghnite-H⁺ and Maghnite-Na⁺). Bull. Chem. React. Eng. Catal. 15, 221–230. <https://doi.org/10.9767/bcrec.15.1.6297.221-230>

Harrane, A., 2005. Polymérisation de l'e-caprolactone catalysée par la Maghnite pour la synthèse du poly(e-caprolactone) et de nanocomposites poly(e-caprolactone)/Montmorillonite (Thèse de doctorat). Université d'Oran Es-Senia, Oran.

Harrane, A., Belbachir, M., 2007. Synthesis of BiodegradablePolycaprolactone/Montmorillonite Nanocomposites by Direct In-situ PolymerizationCatalysed by Exchanged Clay. Macromol. Symp. 247, 379–384. <https://doi.org/10.1002/masy.200750144>

Références bibliographiques

Harrane, A., Meghabar, R., Belbachir, M., 2006. In situ polymerization of ϵ -caprolactone catalysed by Maghnite-TOA to produce poly(ϵ -caprolactone)/montmorillonite nanocomposites. *Des. Monomers Polym.* 9, 181–191. <https://doi.org/10.1163/156855506776382673>

Harrane, A., Meghabar, R., Belbachir, M., 2005. Polymerization of ϵ -caprolactone using a montmorillonite clay as catalyst. *Des. Monomers Polym.* 8, 11–24. <https://doi.org/10.1163/1568555053084203>

Harrane, A., Meghabar, R., Belbachir, M., 2002. A Protons Exchanged Montmorillonite Clay as an Efficient Catalyst for the Reaction of Isobutylene Polymerization. *Int. J. Mol. Sci.* 3, 790–800. <https://doi.org/10.3390/i3070790>

Hofman, A., Słomkowski, S., Penczek, S., 1987. Structure of active centers and mechanism of anionic and cationic polymerization of δ -valerolactone. *Makromol. Chem.* 188, 2027–2040. <https://doi.org/10.1002/macp.1987.021880902>

Hofman, A., Szymański, R., Słomkowski, S., Penczek, S., 1984. Structure of active species in the cationic polymerization of β -propiolactone and ϵ -caprolactone. *Makromol. Chem.* 185, 655–667. <https://doi.org/10.1002/macp.1984.021850405>

Jacobs, C., Dubois, P., Jerome, R., Teyssie, P., 1991. Ring-opening polymerization of lactones by rare earth. *Macromolecules* 24, 3027–3034.

Jérôme, C., Lecomte, P., 2008. Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization. *Des. Dev. Strateg. Polym. Mater. Drug Gene Deliv. Appl.* 60, 1056–1076. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.02.008>

Kleawkla, A., Suksomran, W., Srisa-ard, M., Baimark, Y., Molloy, R., Siripitayananon, J., Punyodom, W., Nalampang, K., Sriyai, M., 2008. Controlled Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. Department of Chemistry, Faculty of Science, Chiang Mai University, Chiang Mai (Thailand).

Kricheldorf, H.R., Kreiser-Saunders, I., 1990. Polymerization of lactones, in the presence of potassium methoxide. *Makromol. Chem.* 191, 1057–1066. <https://doi.org/10.1002/macp.1990.021910508>

Labet, M., Thielemans, W., 2009. Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chem. Soc. Rev.* 38, 3484–3504. <https://doi.org/10.1039/B820162P>

Références bibliographiques

Malikmammadov, E., Tanir, T.E., Kiziltay, A., Hasirci, V., Hasirci, N., 2018. PCL and PCL-based materials in biomedical applications. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 29, 863–893. <https://doi.org/10.1080/09205063.2017.1394711>

Mathieu Gautier, 2008. Interactions between ammonium clay and organic molecules in waste landfill context. Case of short-chain molecules. (Thèse de doctorat). Université d'Orléans, Orléans.

Matsumura, S., 2006. Enzymatic Synthesis of Polyesters via Ring-Opening Polymerization, in: Kobayashi, S., Ritter, H., Kaplan, D. (Eds.), *Enzyme-Catalyzed Synthesis of Polymers*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 95–132. https://doi.org/10.1007/12_030

Messersmith, P.B., Giannelis, E.P., 1995. Synthesis and barrier properties of poly(ϵ -caprolactone)-layered silicate nanocomposites. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* 33, 1047–1057. <https://doi.org/10.1002/pola.1995.080330707>

Mondal, D., Griffith, M., Venkatraman, S.S., 2016. Polycaprolactone-based biomaterials for tissue engineering and drug delivery: Current scenario and challenges. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* 65, 255–265. <https://doi.org/10.1080/00914037.2015.1103241>

Natta, F.J. van, Hill, J.W., Carothers, W.H., 1934. Studies of Polymerization and Ring Formation. XXIII.1 ϵ -Caprolactone and its Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* 56, 455–457. <https://doi.org/10.1021/ja01317a053>

Nijenhuis, A.J., Grijpma, D.W., Pennings, A.J., 1992. Lewis acid catalyzed polymerization of L-lactide. Kinetics and mechanism of the bulk polymerization. *Macromolecules* 25, 6419–6424. <https://doi.org/10.1021/ma00050a006>

Odian, G., 1997. *La polymérisation - Principes et applications*, Economica. ed, Polytechnica. Paris.

Park, Seong, Choi, J., Park, J.-K., Song, E., Park, Su, Kim, Y., Shin, Y., Kim, C., 2016. Tissue-engineered artificial oesophagus patch using three-dimensionally printed polycaprolactone with mesenchymal stem cells: A preliminary report. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 22, ivw048. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw048>

Platzer, N., 1986. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, and G. Menges, Wiley-Interscience, New York, 1985, 720 pp. *J. Polym. Sci. Part C Polym. Lett.* 24, 359–360. <https://doi.org/10.1002/pol.1986.140240720>

Références bibliographiques

Pohlmann, A.R., Fonseca, F.N., Paese, K., Detoni, C.B., Coradini, K., Beck, R.C., Guterres, S.S., 2013. Poly(ϵ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 10, 623–638. <https://doi.org/10.1517/17425247.2013.769956>

Pulikkot, S., Greish, Y.E., Mourad, A.-H.I., Karam, S.M., 2014. Establishment of a three-dimensional culture system of gastric stem cell supporting mucous cell differentiation using microfibrillar polycaprolactone scaffolds. *Cell Prolif.* 47, 553–563. <https://doi.org/10.1111/cpr.12141>

Rahmouni, A., Belbachir, M., Ayat, M., 2018. Structural Investigation: Anionic Polymerization of Acrylamide under Microwave Irradiation using Maghnite- Na^+ Clay (Algerien MMT) as Initiator. *Bull. Chem. React. Eng. Catal.* 13, 262–274. <https://doi.org/10.9767/bcrec.13.2.1308.262-274>

Reguieg, F., Sahli, N., Belbachir, M., 2015. Nanocomposite Hydrogels Based on Water Soluble Polymer and Montmorillonite- Na^+ . *Orient J Chem* 31, 3. <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/310343>

Sinha, V.R., Bansal, K., Kaushik, R., Kumria, R., Trehan, A., 2004. Poly- ϵ -caprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *Int. J. Pharm.* 278, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.044>

Song, Y., Liu, J., Xi, R., 2003. Microwave-assisted Polymerization of ϵ -Caprolactone with Maleic Acid as Initiator and Drug Release Behavior of Ibuprofen-Poly(ϵ -caprolactone) System. *Chin. Chem. Lett.* 14.

TSUBAKAWA, N., YAMADA, A., SONE, Y., 1983. Polymerisation of Lactones with Carbon Black. *Polym. Bull.* 10.

Tsubokawa, N., Yoshihara, T., 1993. Application of Whiskers Carbon in Polymerisations. *Polym. Bull.* 30, 421–428.

Uddin, F., 2008. Clays, Nanoclays, and Montmorillonite Minerals. *Clay Nanoclay Montmorillonite Miner. Metall. Mater. Trans. A Volume 39*, 2804–2814. <https://doi.org/10.1007/s11661-008-9603-5>

Wei, L.-G., Chang, H.-I., Wang, Y., Hsu, S., Dai, L.-G., Fu, K.-Y., Dai, N.-T., 2019. A gelatin/collagen/polycaprolactone scaffold for skin regeneration. *PeerJ* 7, e6358. <https://doi.org/10.7717/peerj.6358>

Références bibliographiques

Wiggenhauser, P.S., Balmayor, E.R., Rotter, N., Schantz, J.T., 2019. In vivo evaluation of a regenerative approach to nasal dorsum augmentation with a polycaprolactone-based implant. *Eur. J. Med. Res.* 24, 6. <https://doi.org/10.1186/s40001-019-0364-y>

Zhang, C., Liao, L., Gong, S. (Sarah), 2007. Recent developments in microwave-assisted polymerization with a focus on ring-opening polymerization. *Green Chem.* 9, 303–314. <https://doi.org/10.1039/B608891K>

Zhang, L., Niu, Y., Wang, Y., Wang, P., Shen, L., 2008. Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by lanthanide tris(2,4,6-tri-tert-butylphenolate)s: Characteristics, kinetics and mechanism. *J. Mol. Catal. -Chem. - J MOL CATAL -CHEM* 287, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2008.02.017>

Zhang, Y., Lu, P., Sun, Q., Li, T., Zhao, L., Gao, X., Wang, F., Liu, J., 2018. Lipase-mediated direct in situ ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone formed by a chemo-enzymatic method. *J. Biotechnol.* 281, 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2018.06.338>

