

Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Jour et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
Nous prions Dieu que nous serions enchantés
Par notre travail honoré

Je dédie ce projet à :

Mes chers parents :
Qui m'ont encouragé, et soutenu
Avec une inéluctable patience pendant mes études
& remerciement pour les sacrifices qu'ils ont consentis
À faire pour moi : Que Dieu Vous Garde et vous procure Santé,
bonheur, prospérité et longue vie.
A mes frères, qui me sont très chers.
Chacun de vous possède dans ma vie une place originale.
L'estime, la chaleur et l'amour qui nous unissent
Me procurent la force et le soutien permanents.
Je vous dédie ce travail en témoignage de mon affection la plus
sincère :
A tous les membres de la famille EL HAMMANI et EDAKOUNE
A tous mes amis(es)
En reconnaissance de bien, de respect, et de sympathie
Qui nous ont toujours réunis.
A tous ceux qui m'ont suivi de loin ou de près.

REMERCIEMENTS

Je remercie Dieu, le tout-puissant, de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire de fin d'études.

À l'issu de ce travail, je tiens à remercier chaleureusement mes encadrants **Pr. Faouzi Errachidi** et **Pr. Khadija Moughamir** d'avoir accepté d'encadrer mon projet de fin d'étude et pour leurs conseils, leurs sympathie, leurs disponibilité et leurs aide considérable pour la rédaction de ce rapport.

Je remercie également **Pr. Hasnae Taouda** et **Pr. Hassan Grech** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

J'adresse mes vifs remerciements à notre responsable de master CMBA **Pr. Fouad Ouazzani Chahdi** et tous mes professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Une spéciale reconnaissance à **Dr. Abir El-Araby**, je vous remercie du fond de mon cœur pour votre soutien, votre disponibilité à tout moment, votre patience avec moi, votre gentillesse et votre sourire qui réchauffe le cœur.

Je tiens à exprimer ma gratitude la plus profonde à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail et ceux qui ont participé de près ou de loin à la réussite de mon mémoire de fin d'études.

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
Cr^{3+}	Ion de chrome
CCM	Chromatographie sur couche mince
DD	Degré de desacétylation
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DO	Densité optique
DS	Degré de substitution
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GIP	pourcentage d'inhibition de croissance
H ₂ O	Eau
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HCl	Acide chlorhydrique
HOMO	La plus haute orbitale moléculaire occupée
IR	Infrarouge
K ₂ Cr ₂ O ₇	Dichromate de potassium
KBr	Bromure de potassium
KI	Iodure de potassium
LB	Milieu de culture
LUMO	La plus basse orbitale moléculaire inoccupée
MEP	Potentiel électrostatique moléculaire

$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	dichromate de Sodium
$\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Ethylene diamine tetra acetique de sodium dihydraté
Na_2SO_3	sulfite de Sodium
Na_2SO_4	Sulfate de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
NaClO	Hypochlorite de sodium
NaHCO_3	Bicarbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
PH	Potentiel hydrogène
PM	Poids moléculaire
ZnCl_2	Chlorure de zinc

Liste des figures

FIGURE 1 : STRUCTURE DE LA CHITINE(A), DU CHITOSANE (B) ET DE LA CELLULOSE (C).....	3
FIGURE 2 : STRUCTURE D'O-CM-CHITOSANE, N-CM-CHITOSANE ET NO-CM-CHITOSANE.	7
FIGURE 3 : POUVOIR COAGULANT DU CHITOSANE.	8
FIGURE +4 : SCHÉMA DE PRINCIPE DE LA RÉACTION CHIMIQUE DU CHITOSANE [21].	9
FIGURE 5 : RÉACTION POUR LES DÉRIVÉS ACYLÉS DU CHITOSANE. (A) CHITOSANE N-ACYLÉ ; (B) CHITOSANE O-ACYLÉ SCHÉMA DE PRINCIPE DE LA RÉACTION CHIMIQUE DU CHITOSANE.	9
FIGURE 6 : RÉACTION DES DÉRIVÉS D'ALKYLATION DU CHITOSANE. (A) ALCANE HALOGÉNÉ POUR PRÉPARER DU CHITOSANE N-ALKYLÉ; (B) L'ALDÉHYDE GRAS AVANCÉ PRÉPARE LE CHITOSANE N-ALKYLÉ.....	10
FIGURE 7 : EQUATION DE RÉACTION DU DÉRIVÉ DE CHITOSANE CARBOXYLÉ. (A) O- CARBOXYMÉTHYL CHITOSANE (DEGRÉ DE SUBSTITUTION (DS) < 1); (B) N,O- CARBOXYMÉTHYL CHITOSANE (DS ≥ 1).....	11
FIGURE 8 : MÉTHODE DE SUBSTITUTION DIRECTE DE SEL D'AMMONIUM QUATERNAIRE N,N- TRIMÉTHYL CHITOSANE.	11
FIGURE 9 : CARAPACES DE CREVETTES BROYÉES.....	14
FIGURE 10 : CARAPACES DE CREVETTES CHAUFFÉES À REFLUX PENDANT 3H.....	14
FIGURE 11 : CHITOSANE OBTENUE APRÈS DÉMINÉRALISATION.	15
FIGURE 12 : SYNTHÈSE DE MENTHONE.	16
FIGURE 13 : PROCÉDURE DE DÉCANTATION.....	16
FIGURE 14 : SYNTHÈSE DE MENTHONE.	17
FIGURE 15 : SOLUTION DE COULEUR JAUNE.....	17
FIGURE 16 : N-ALKYLATION DE CHITOSANE PAR LE MENTHONE.	18
FIGURE 17 : RÉACTION DE FORMATION DE LA BASE DE SCHIFF DÉSIRÉE.	18
FIGURE 18 : RÉACTION DE SYNTHÈSE DE CHLORURE DE MENTHYLE.....	19
FIGURE 19 : SYNTHÈSE DE CHLORURE DE MENTHYLE.....	19
FIGURE 20 : DÉCANTATION DE LA SOLUTION DE CHLORURE DE MENTHYLE.	19
FIGURE 22 : N-ALKYLATION DE CHITOSANE PAR LE CHLORURE DE MENTHYLE.	21
FIGURE 23 : SPECTRE INFRA ROUGE DE CHITOSANE.....	25
FIGURE 24 : MÉCANISME DE RÉACTION DE SYNTHÈSE DE MENTHONE.....	26
FIGURE 25 : IDENTIFICATION CCM MENTHONE.....	26
FIGURE 26 : IDENTIFICATION SUR CCM DE MENTHONE.	27
FIGURE 27 : SPECTRE INFRA ROUGE DE MENTHONE PRÉPARÉ PAR BICHROMATE DE POTASSIUM.	27
FIGURE 28 : SPECTRE INFRA ROUGE DE MENTHONE PRÉPARÉ PAR L'HYPOCHLORITE DE SODIUM.....	28
FIGURE 29 : SPECTRE INFRA ROUGE CHLORURE DE MENTHYLE.	28
FIGURE 30 : IDENTIFICATION CCM DE CHLORURE DE MENTHYLE.....	29
FIGURE 31 : SPECTROSCOPIE INFRAROUGE DE PRODUIT DE CHITOSANE N-ALKYLÉ PAR LE MENTHONE.	29
FIGURE 32 : SPECTROSCOPIE INFRAROUGE DE PRODUIT DE CHITOSANE N-ALKYLÉ PAR LE CHLORURE DE MENTHYLE.	30

FIGURE 33 : SPECTROSCOPIE INFRAROUGE DE PRODUIT DE CHITOSANE N-ALKYLÉ PAR LE CAMPHRE.....	31
FIGURE 34 : STRUCTURE OPTIMISÉE CHIMIQUE ET STABLE DE LA CHITOSANE DIMÈRE. OPTIMISÉ AVEC DFT-B3LYP/3-21G.....	31
FIGURE 35 : DIAGRAMMES DE DISTRIBUTION D'ORBITALE MOLÉCULAIRE D'HOMO ET LUMO DU CHITOSANE.....	33
FIGURE 36 : CARTE MEP DU CHITOSANE.....	34
FIGURE 37 : ENERGIE ÉLECTRONIQUE ET ENTHALPIE DES ALKYLANTS ET DE CHITOSANE.....	36
FIGURE 38 : MOMENT DIPOLAIRE DES ALKYLANTS ET DE CHITOSANE.....	37
FIGURE 39 : POIDS MOLÉCULAIRE (G/MOL), CAPACITÉ CALORIFIQUE (CAL/MOL-KELVIN), ENTROPIE (CAL/MOL-KELVIN) ET ÉNERGIE TOTALE (A.U.) DES ALKYLANTS ET DE CHITOSANE.....	37
FIGURE 40 : DIAGRAMMES DE DISTRIBUTION ORBITALE MOLÉCULAIRE D'HOMO ET LUMO DE CAMPHRE, MENTHONE ET CHLORURE DE MENTHYLE.....	38
FIGURE 41 : ÉNERGIE (eV) D'HOMO, LUMO, ÉCART ÉNERGÉTIQUE, DURETÉ DES ALKYLANTS ET DE CHITOSANE.....	39
FIGURE 42 : DOUCEUR DES ALKYLANTS ET DE CHITOSANE.....	39
FIGURE 43 : CARTE MEP DU CHITOSANE DES ALKYLANTS DU CHITOSANE.....	40
FIGURE 44 : ENERGIE ÉLECTRONIQUE ET ENTHALPIE À HARTREE DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	42
FIGURE 45 : MOMENT DIPOLAIRE (DEBYE) DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	43
FIGURE 46 : POIDS MOLÉCULAIRE (G/MOL), CAPACITÉ CALORIFIQUE (CAL/MOL-KELVIN), ENTROPIE (CAL/MOL-KELVIN) ET ÉNERGIE TOTALE (A.U.) DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	44
FIGURE 47 : ÉNERGIE (eV) D'HOMO, LUMO, ÉCART ÉNERGÉTIQUE ET DURETÉ DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	45
FIGURE 48 : DOUCEUR DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	45
FIGURE 49 : REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DE POURCENTAGE D'INHIBITION DE MENTHONE, CAMPHRE ET CHLORURE DE MENTHYLE.....	46
FIGURE 50 : LA REPRÉSENTATION GRAPHIQUE DU POURCENTAGE D'INHIBITION DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.....	47

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX ORIGINES DE CHITOSANE	4
TABLEAU 2 : APPLICATIONS DE CHITOSANE.	12
TABLEAU 3 : FORMULE BRUTE, ÉNERGIE ÉLECTRONIQUE ENTHALPIE À HARTREE ET MOMENT DIPOLAIRE (DEBYE) DE CHITOSANE.	32
TABLEAU 4 : POIDS MOLÉCULAIRE (G/MOL), CAPACITÉ CALORIFIQUE (CAL/MOL-KELVIN), ENTROPIE (CAL/MOL-KELVIN) ET ÉNERGIE TOTALE (A.U.) DU CHITOSANE.	32
TABLEAU 5 : ÉNERGIE (eV) D'HOMO, LUMO, ÉCART ÉNERGÉTIQUE, DURETÉ ET DOUCEUR DU CHITOSANE.	34
TABLEAU 6 : STRUCTURE OPTIMISÉE CHIMIQUE ET STABLE DES ALKYLANTS UTILISÉS POUR LE CHITOSANE. OPTIMISÉ AVEC DFT-B3LYP/3-21G.	35
TABLEAU 7 : FORMULE BRUTE, ÉNERGIE ÉLECTRONIQUE ET ENTHALPIE À HARTREE, MOMENT DIPOLAIRE	36
(DEBYE) DES ALKYLANTS.	36
TABLEAU 8 : POIDS MOLÉCULAIRE (G/MOL), CAPACITÉ CALORIFIQUE (CAL/MOL-KELVIN), ENTROPIE (CAL/MOL- KELVIN) ET ÉNERGIE TOTALE (A.U.) DES ALKYLANTS	37
TABLEAU 9 : ÉNERGIE (eV) D'HOMO, LUMO, ÉCART ÉNERGÉTIQUE, DURETÉ ET DOUCEUR DES ALKYLANTS.	38
TABLEAU 10 : STRUCTURE OPTIMISÉE CHIMIQUE ET STABLE DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.	41
OPTIMISÉ AVEC DFT-B3LYP/3-21G.	41
TABLEAU 11 : FORMULE BRUTE, ÉNERGIE ÉLECTRONIQUE ET ENTHALPIE À HARTREE, MOMENT DIPOLAIRE (DEBYE) DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.	42
TABLEAU 12 : POIDS MOLÉCULAIRE (G/MOL), CAPACITÉ CALORIFIQUE (CAL/MOL-KELVIN), ENTROPIE (CAL/MOL-KELVIN) ET ÉNERGIE TOTALE (A.U.) DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE	43
TABLEAU 13 : ÉNERGIE (eV) D'HOMO, LUMO, ÉCART ÉNERGÉTIQUE, DURETÉ ET DOUCEUR DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE.	44
TABLEAU 14 : POURCENTAGE D'INHIBITION DE MENTHONE, CAMPHRE ET CHLORURE DE MENTHYLE	46
TABLEAU 15 : POURCENTAGE D'INHIBITION DES PRODUITS D'ANCRAGE SUR LE CHITOSANE	47

Sommaire

Introduction générale	1
Partie Bibliographique	2
1. Historique.....	3
2. Introduction.....	3
3. Origine de chitosane.....	4
4. Propriétés physico-chimiques du chitosane	5
4.1.Degré de désacétylation.....	5
4.2. Poids moléculaire du chitosane	5
4.2.1. Détermination de poids moléculaire	5
4.2.2. Dégradation de chitosane	6
4.3. Viscosité du chitosane	6
4.4. Solubilité du chitosane	6
4.4.1. Solvants utilisés pour la dissolution de chitosane.....	6
4.4.2. Amélioration de la solubilité de chitosane	7
4.5. Capacité de coagulation.....	7
5. Modification de chitosane.....	8
5.1. Destruction de la liaison hydrogène	9
5.1.1. Acylation de chitosane	9
5.1.2. Alkylation du chitosane	9
5.2. Introduction du groupe hydrophile.....	10
5.2.1. Carboxylation de chitosane	10
5.2.2. Ammonium quaternaire Chitosane	11
6. Applications du chitosane.....	12
Partie expérimentale	13
I. Extraction de chitosane	14
1. Mode opératoire	14
1.1. Déprotéinisation	14
1.2. Décoloration.....	15
1.3. Déminéralisation	15
1.4. Désacétylation.....	15
2. Caractérisation du chitosane extrait	15
II. Ancrage sur le chitosane	15
1. N-Alkylation de chitosane par le menthone.....	15
1.1. Préparation de menthone	15
1. 1. 1. Préparation de menthone à partir le menthol par dichromate de potassium.....	15

1.1.2. Préparation de menthone à partir le menthol par hypochlorite de sodium.....	17
1.2. Ancrage de menthone sur le chitosane	18
2. N-Alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle	19
2.1. Préparation de chlorure de menthyle	19
2.2. Ancrage de chlorure de menthyle sur le chitosane	20
3. Ancrage de camphre sur le chitosane	20
4. Identification spectroscopique des produits obtenues.....	21
III. Étude in silico avec logiciel Gaussian 09	21
1. Analyse thermodynamique	21
2. Analyse des orbitales moléculaires frontières.....	22
3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	22
IV. Activité antibactérienne	22
RÉSULTATS ET DISCUSSION	24
CHAPITRE 1 : CARACTÉRISATION DE CHITOSANE, ALKYLANTS ET LES PRODUITS D'ANCRAGES SUR LE CHITOSANE	25
I. Caractérisation du chitosane	25
II. Caractérisation des alkylants de chitosane.....	25
1. Menthone	25
1.1. Menthone préparé par bichromate de potassium.....	25
1.2. Menthone préparé par hypochlorite de sodium	26
1.3. Spectroscopie IR de menthone obtenue.....	27
2. Chlorure de menthyle.....	28
III. Caractérisation des produits d'ancrages sur le chitosane.....	29
1. N-alkylation du chitosane par le menthone.....	29
2. N-Alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle	30
3. N-Alkylation de chitosane par le camphre.....	30
CHAPITRE 2 : ETUDE IN SILICO DE CHITOSANE, ALKYLANTS ET LES PRODUITS D'ANCRAGES SUR LE CHITOSANE.....	31
1. Etude in silico de chitosane	31
1.1. Analyse thermodynamique	32
1.2. Analyse orbitale moléculaire frontière.....	33
1.3. Analyse orbitale moléculaire frontière Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	34
2. Etude in silico des alkylants du chitosane	35
2.1. Analyse thermodynamique	36
2.2. Analyse orbitale moléculaire frontière.....	38
2.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)	40
3. Etude in silico des produits d'ancrage sur le chitosane	41
3.1. Analyse thermodynamique	41
3.2. Analyse orbitale moléculaire frontière.....	44

CHAPITRE 3 : ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE	46
1. Activité antibactérienne des alkylants étudiés	46
2. Activité antibactérienne des produits d'ancrage sur le chitosane	47
Conclusion	48
Référence bibliographique.....	49

Introduction générale

Le chitosane constitue une matière première importante pour de nombreuses industries et ses applications couvrent un large éventail de domaines tels que l'industrie alimentaire, l'agriculture, la pharmacie, la médecine et le traitement des eaux usées.

La modification chimique du chitosane est un domaine dans lequel une variété de synthèses a été proposée provisoirement, mais n'est pas encore développée à l'échelle industrielle. Le groupe amino libre du chitosane permet une variété de modifications chimiques et de processus de substitution tels que la carboxyalkylation, l'acylation, la sulfatation, la substitution enzymatique, la chélation des métaux, la cyanoéthylation, la nitration, la phosphorylation et la formation de la base de Schiff.

Plusieurs travaux de modifications de la structures de chitosane ont été effectués notamment l'alkylation de chitosane par des aldéhydes, des cétones ou bien des dérivés halogénés, Le présent travail décrit la synthèse des composés N-alkylés de chitosane à partir des molécules majoritaires des huiles essentielles ou bien des molécules modifiées des huiles essentielles à savoir le camphre, le menthone et le chlorure de menthyle.

Outre l'introduction et la conclusion générale, ce mémoire est divisé en trois grandes parties dont la première est consacrée à l'étude bibliographique relative à la description du chitosane, ses origines, ses Propriétés physico-chimiques, sa modification ainsi que son mode d'action.

La deuxième sera répartie en deux volets, le premier est l'étude expérimentales concernant l'extraction de chitosane ainsi la préparation de menthone et de chlorure de menthyle à partir de menthol et leurs ancrages sur le chitosane. Le camphre sera directement N-alkylé le chitosane. Les produits obtenus seront caractérisés par la FTIR. À la fin, nous terminerons par des tests biologiques centrés sur l'activité antibactérienne dont le moteur est les produits N-alkylés préparés de chitosane et les alkylants utilisés. Le deuxième volet est consacré à l'étude in silico grâce à logiciel de modélisation et de simulation moléculaire **Gaussian 09** par des calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité ; une comparaison entre les produits N-alkylés synthétisés de chitosane sera effectuée afin de comprendre la stabilité de chacun en se basant sur plusieurs propriétés :

- Les propriétés énergétiques et thermiques,
- Propriétés électroniques à savoir orbitales frontières (HOMO- LUMO)
- Le potentiel électrostatique moléculaire.

La troisième partie rassemblera l'ensemble des résultats obtenus concernant l'extraction de chitosane, la synthèse des alkylants la synthèse de chitosane N-alkylé, l'activité biologique des produits synthétisés et les résultats de l'étude in silico.

Partie
Bibliographique

1. Historique

L'histoire du chitosane remonte au siècle dernier, lorsque les chercheurs ont discuté de la forme désacétylée du chitosane en 1859. Au cours des 20 dernières années, une quantité importante de travaux a été publiée sur ce polymère et son utilisation potentielle dans diverses applications [1]. Avec l'amélioration du niveau de vie, les gens accordent plus d'attention au développement de la santé et de la technologie médicale. Ces dernières années, de nombreux composés polymères, extraits à partir d'amidon, de sucre de foie, d'inuline, de cellulose, de chitine et d'alginate, ont été largement utilisés en biologie, en médecine, en beauté, en soins de santé et dans d'autres domaines. Ici, le chitosane est un domaine d'intérêt [2].

Le chitosane a été envisagé pour des applications de formulation pharmaceutique et d'administration de médicaments dans lesquelles l'attention s'est concentrée sur ses propriétés d'amélioration de l'absorption, de libération contrôlée et de bio adhésion. Synthétisé à partir d'une source naturelle, ce polymère s'est avéré être à la fois biocompatible et biodégradable.

2. Introduction

Le Chitosane, ou $\beta(1,4)$ 2-amino-2-désoxy-D-glucose, est le biopolymère de base le plus abondant, il est structurellement similaire à la cellulose, qui est composée d'un seul monomère de glucose (**Figure 1**) [3].

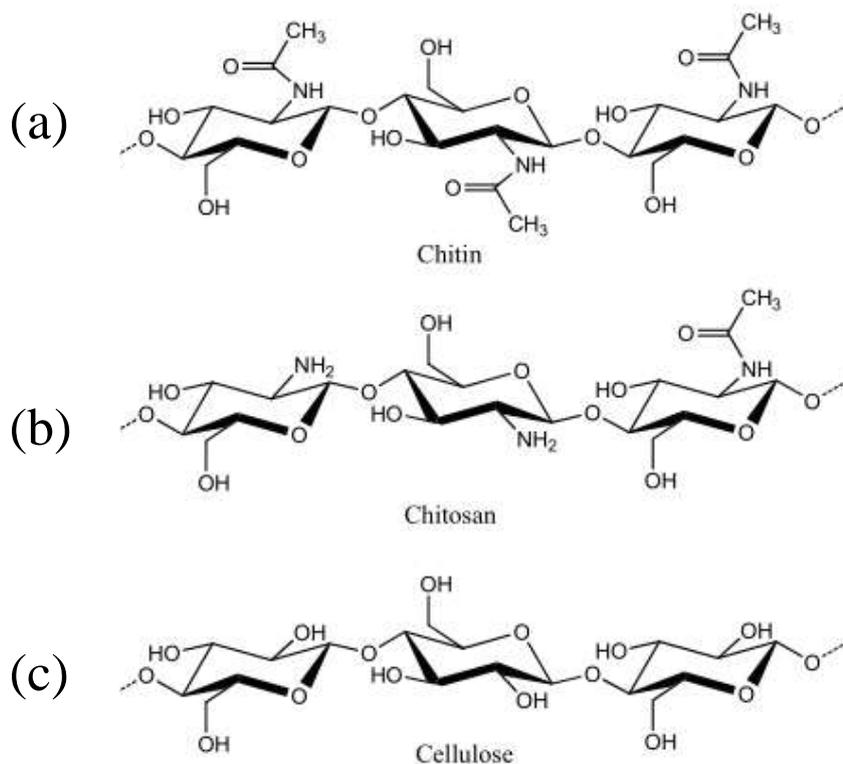


Figure 1 : Structure de la chitine(a), du chitosane (b) et de la cellulose (c).

Il est obtenu industriellement en hydrolysant les groupements aminoacétyle de la chitine, qui est le composant principal des carapaces de crabe, de crevette et de krill, par un traitement alcalin. Après désacétylation de la chitine, des flocons secs de chitosane sont obtenus. Ils sont broyés pour obtenir du chitosane à mailles fines et sont mélangés avec des acides organiques pour donner du chitosane à mélange d'acides. Après désacétylation de la chitine, le chitosane obtenu est dissous dans de l'acide, filtré et le précipité est lavé et séché pour obtenir du chitosane sans amine. Sa formule chimique est $C_6H_{11}O_4N$ [3].

Le chitosane s'est révélé très prometteur pour être utilisé dans l'industrie alimentaire comme conservateur en raison de sa forte activité antimicrobienne contre certains micro-organismes. La qualité d'une variété de produits alimentaires est maintenue par des films à base de chitosane.

Le chitosane est considéré comme l'un des polymères les plus précieux pour les applications biomédicales et pharmaceutiques en raison de sa biodégradabilité, de sa biocompatibilité, de son caractère antimicrobien, de sa non-toxicité et de ses propriétés anti-tumorales.

3. Origine de chitosane

Les crevettes et les crabes sont les sources les plus couramment citées dans la littérature comme matière première pour la préparation du chitosane, tandis que d'autres espèces telles que le homard, les écrevisses et les huîtres ont également été utilisées [4]. Le **tableau 1** regroupe le pourcentage de chitosane dans des différents organismes vivants.

Tableau 1 : Principaux origines de chitosane [4].

Source	Teneur en chitosane (% en poids)
Déchets de coquilles de crustacés	20 % à 30 %
Coquilles de Nephrops sp. et Homarus sp	60 % à 75 %
Sous-produits de crustacé	20 %
Sous-produits de Procambarus clarkii (le corps animal complet, le thorax et les griffes)	20 % à 23 %

La littérature a recommandé les mérites économiques et environnementaux de ces sources de crustacés pour la préparation de chitosane, car 40 % à 50 % en poids de la masse totale du crustacé destiné à la consommation humaine finissent sous forme de déchets. Ces derniers sont déversés et devient des polluants qui portent préjudice à l'environnement.

Par conséquent, les sous-produits de crustacés tels que le céphalothorax de homard peuvent être identifiés comme une source appropriée pour la préparation de chitosane à l'échelle industrielle [4].

4. Propriétés physico-chimiques du chitosane

4.1. Degré de désacétylation

Le degré de désacétylation est l'un des facteurs chimiques les plus importants caractéristiques du chitosane. Cela détermine la teneur en groupes amino libres dans le polysaccharide.

Les méthodes de vérification de l'élimination des groupes acétyl dans le chitosane comprennent :

- **La spectroscopie infrarouge [5, 6],**
- **La titration [7],**
- **La chromatographie en phase gazeuse [5],**
- **L'adsorption de colorant.**

Parmi ceux-ci, Muzzarelli et al. (1984) a suggéré que la spectrophotométrie ultraviolette dérivée première à 199 nm [8] était probablement la meilleure méthode pour déterminer de manière non destructive et précise le degré d'acétylation dans des échantillons de chitosane [9]. Avec cette technique, les lectures d'absorbance de la N-acétylglucosamine dépendaient linéairement de la concentration et n'étaient pas influencées par la présence d'acide acétique.

4.2. Poids moléculaire du chitosane

4.2.1. Détermination de poids moléculaire

Le poids moléculaire des produits commerciaux de chitosane se situent entre 100 000 et 1 200 000g/mol. Il peut être déterminé par des méthodes telles que :

- **La chromatographie [10],**
- **La diffusion de la lumière [11],**
- **La viscosimétrie [12].**

Parmi celles-ci, le viscosimètre est la méthode la plus simple et la plus rapide pour déterminer le poids moléculaire. Bien que Bough et al. (1978) [10] a indiqué que le poids moléculaire du chitosane n'était pas toujours directement lié à sa viscosité en raison de la présence de particules colloïdales, cette méthode reste toujours un choix pratique pour déterminer le poids moléculaire relatif du chitosane.

Maghami et Roberts. (1988) [12] ont testé une série d'échantillons de chitosane ayant la même distribution de masse moléculaire relative mais différents degrés de N-acétylation en utilisant l'équation de Mark-Houwink : $\mu = k * M^{\alpha}$

μ représente la viscosité intrinsèque, M est le poids moléculaire moyen de polymère et α est une constante pour la combinaison solvant-polymère.

Les résultats ont montré que l'équation était applicable au chitosane sur la plage de N-acétylation de 0 à 40 %.

4.2.2. Dégradation de chitosane

Pendant le processus de fabrication, des conditions difficiles peuvent conduire à la dégradation du produit chitosane. En général, des facteurs tels que **l'oxygène dissous, la température élevée et la contrainte d'agitation** peuvent entraîner une dégradation supplémentaire des produits de chitosane.

L'oxygène dissous peut dégrader lentement le chitosane. À des températures supérieures à 280°C, une dégradation thermique du chitosane aura lieu et les chaînes polymères se décomposent rapidement. D'autre part, la dégradation par cisaillement causée par l'agitation favorise la rupture des molécules de chitosane à longue chaîne jusqu'à une longueur critique. En dessous de ce point, le cisaillement n'affecte pas davantage la distribution des masses moléculaires [11]. Ce procédé peut fournir une distribution de masse moléculaire relativement étroite.

4.3. Viscosité du chitosane

La viscosité du chitosane en solution est influencée par de nombreux facteurs, tels que :

- **Le degré de désacétylation du polymère,**
- **Le poids moléculaire,**
- **La concentration,**
- **La force ionique,**
- **Le pH et la température.**

En général, lorsque la température augmente, la viscosité de la solution de polymère diminue. Cependant, un changement de pH dans la solution de polymère peut donner des résultats en fonction du type d'acides utilisés. Avec l'acide acétique, la viscosité du chitosane a tendance à augmenter lorsque le pH diminue tandis qu'avec l'acide chlorhydrique, la viscosité diminue lorsque le pH abaisse [13].

4.4. Solubilité du chitosane

4.4.1. Solvants utilisés pour la dissolution de chitosane

Le chitosane est insoluble dans l'eau, les alcalis et les solvants organiques, mais soluble dans la plupart des solutions d'acides organiques lorsque le pH de la solution est inférieur à 6. Les acides acétique et formique sont deux des acides les plus largement utilisés pour dissoudre le chitosane. Certains acides inorganiques dilués, tels que l'acide nitrique, l'acide chlorhydrique, l'acide perchlorique et l'acide phosphorique, peuvent également être utilisés pour préparer une solution de chitosane, mais uniquement après une agitation et un réchauffement prolongés. Parfois, cependant,

un précipité blanc semblable à un gel se forme dans une solution d'acide nitrique après la dissolution du polymère [13].

En plus de dissoudre le chitosane dans une solution acide, des mélanges tels que le diméthylformamide avec du tétraoxyde de diazote dans un rapport de 3:1 semblent également être de bons solvants pour le chitosane [14].

Les chitosanes solubles dans l'eau, dissous en l'absence d'acides, sont nécessaires lorsque les acides sont des substances indésirables dans des produits tels que les cosmétiques, les médicaments et les aliments. Il a été démontré que le chitosane avec 50% de désacétylation à partir d'un traitement homogène est soluble dans l'eau [15].

4.4.2. Amélioration de la solubilité de chitosane

Parmi les procédés pour améliorer la solubilité dans l'eau du chitosane ont été étudiés. Kushino et Asano . (1988) [16] ont rapporté une procédure de préparation d'un sel de chitosane soluble dans l'eau. La modification chimique du chitosane, en revanche, offre une alternative pour améliorer la solubilité dans l'eau du biopolymère.

Partant de l'hypothèse que la carboxyméthylation du chitosane peut conférer une solubilité dans l'eau au polysaccharide insoluble, Muzzarelli et al. (1988) [17] a préparé trois dérivés hydrosolubles du chitosane, O-CM-chitosane, N-CM-chitosane et NO-CM-chitosane. L'O-CM-chitosane a montré la meilleure solubilité sur une gamme de pH allant de 3 à 11.

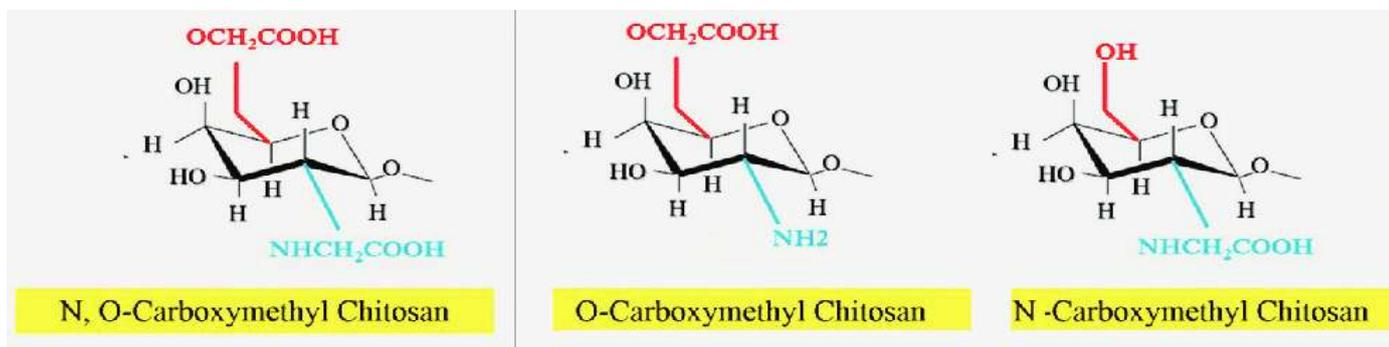


Figure 2 : Structure d'O-CM-chitosane, N-CM-chitosane et NO-CM-chitosane.

4.5. Capacité de coagulation

Le chitosane est un grâce à la haute densité de groupes amino qui peuvent interagir négativement avec les substances chargées telles que les protéines, les solides, les colorants et les polymères. Cependant, le chitosane se comporte tout à fait différemment vis-à-vis des ions de métaux de transition. L'azote dans le groupe amino de la molécule de chitosane agit comme un donneur d'électrons et est vraisemblablement responsable de la chélation sélective avec les ions métalliques.

La complexation de l'azote du chitosane avec le métal ions a été confirmée par Tzsezos et al. (1983) [18] et Ogawa et Oka. (1984) [19]. Ils ont proposé qu'un ion métallique (c'est-à-dire un ion

cuvrique) puisse se coordonner avec quatre groupes amino dans le résidu dimère D-glucosamine de la chaîne de chitosane.

Le groupe amino libre du chitosane était considéré comme beaucoup plus efficace pour lier les ions métalliques que les groupes acétyle de la chitine [20]. Cela nous amène à considérer que la teneur plus élevée en groupes amino libres du chitosane devrait donner des taux d'adsorption d'ions métalliques plus élevés.

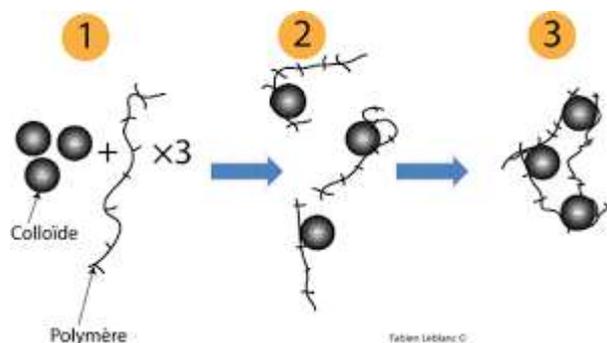


Figure 3 : Pouvoir coagulant du chitosane.

5. Modification de chitosane

Les groupes fonctionnels sur les molécules de chitosane comprennent les liaisons C3-OH, C6-OH, C2-NH₂ et acétylamino et glycoside [21]. Parmi eux, la liaison acétylamino est aussi stable que la liaison glycosidique, qui n'est pas facile à casser. C3-OH appartient à un hydroxyle secondaire, il ne peut pas tourner librement et son encombrement stérique est si important qu'il ne réagit pas facilement.

Les propriétés chimiques actives de C6-OH et C2-NH₂ tirent parti de ces groupes dans les molécules de chitosane pour introduire d'autres groupes à travers divers types de conception moléculaire. La modification chimique du chitosane peut améliorer ses propriétés physiques et chimiques, ainsi que développer ses applications et ses domaines de recherche pertinents [22-23]. Un diagramme schématique de la modification du chitosane est illustré à la figure suivante (figure 4).

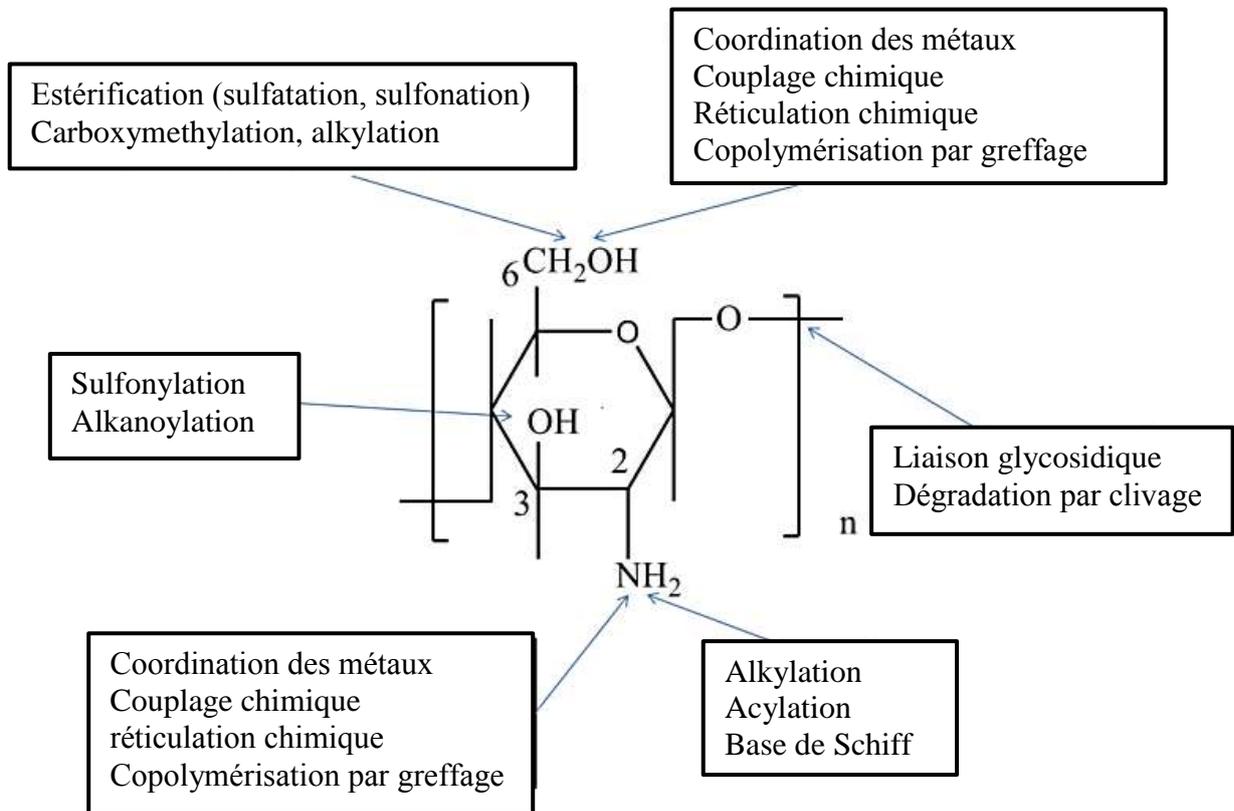


Figure +4 : Schéma de principe de la réaction chimique du chitosane [21].

5.1. Destruction de la liaison hydrogène

5.1.1. Acylation de chitosane

Le chitosane O-acylé est soluble dans les lipides et peut être dissous dans des solvants non polaires comme la pyridine et le chloroforme [24], tandis que le chitosane N-acylé améliore la solubilité dans l'eau [25,26].

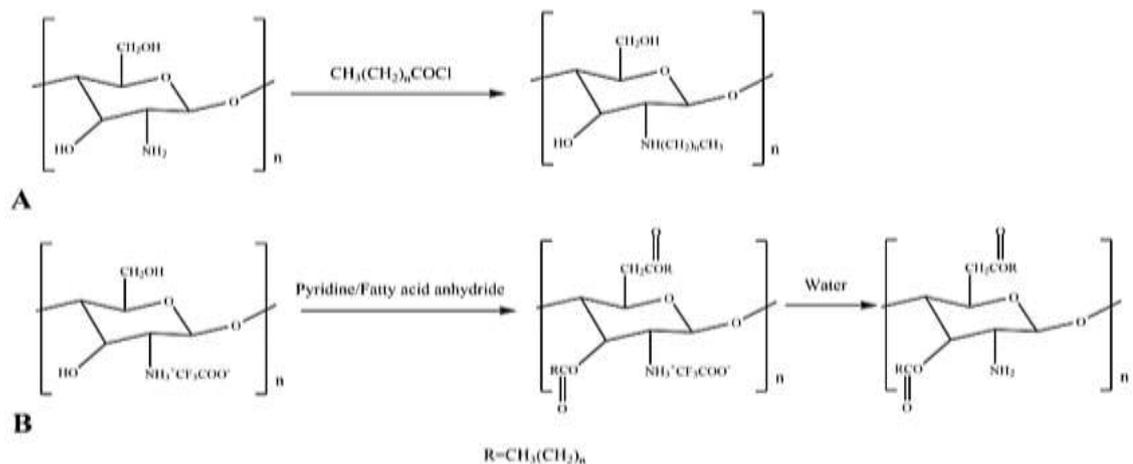


Figure 5 : Réaction pour les dérivés acylés du chitosane. (A) Chitosane N-acylé ; (B) Chitosane O-acylé Schéma de principe de la réaction chimique du chitosane.

5.1.2. Alkylation du chitosane

Une réaction d'alkylation est provoquée par l'introduction d'un groupe alkyle aux groupes C2-NH₂, C6-OH ou C3-OH du chitosane pour former un dérivé de chitosane contenant un groupe alkyle. La N-alkylation se produit avec l'alkylation du groupe C2-NH₂ dans le chitosane, et l'O-

alkylation se produit avec l'alkylation des groupes C6–OH ou C3–OH dans le chitosane [27,28]. Ici, le groupe C2-NH₂ a de fortes paires d'électrons isolés nucléophiles et, par conséquent, la N-alkylation est plus susceptible de se produire.

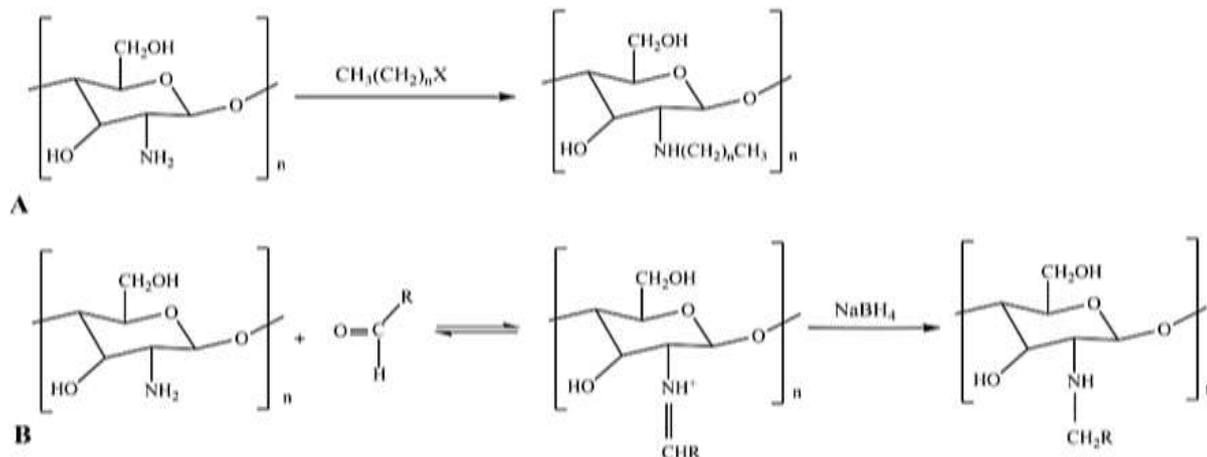


Figure 6 : Réaction des dérivés d'alkylation du chitosane. (A) Alcane halogéné pour préparer du chitosane N-alkylé; (B) l'aldéhyde gras avancé prépare le chitosane N-alkylé.

5.2. Introduction du groupe hydrophile

5.2.1. Carboxylation de chitosane

Une réaction de carboxylation utilise principalement l'acide glyoxylique ou l'acide chloroalcanoïque pour réagir avec les groupes C6-OH ou C2-NH₂ du chitosane, dont le produit est un groupe -COOH [29]. Ce chitosane carboxylé a une bonne solubilité dans l'eau et peut être dissous dans des solutions neutres et alcalines. Le chitosane carboxylé a également de meilleures propriétés d'épaississement, de conservation de la chaleur, de formation de film, de floculation et de pétrissage que le chitosane. La plupart des études sur le chitosane carboxylé ont porté sur des réactions de carboxyméthylation [30–31]. L'effet d'encombrement stérique sur le groupe C3-OH du chitosane rend la carboxyméthylation du groupe C3-OH plus difficile. Par conséquent, la réaction de carboxylation se produit principalement avec le groupe C6-OH.

Dans des conditions alcalines, l'activité du groupe C6-OH au niveau moléculaire du chitosane est supérieure à celle du groupe C2-NH₂. Par conséquent, lorsque le DS est inférieure à 1, le produit est le C6-O-carboxyméthyle. Lorsque le DS est supérieur ou égal à 1, la substitution carboxyméthyl se produit simultanément avec les groupements C6–OH et C2–NH₂ pour former le N,O-carboxyméthyl chitosane [32,33].

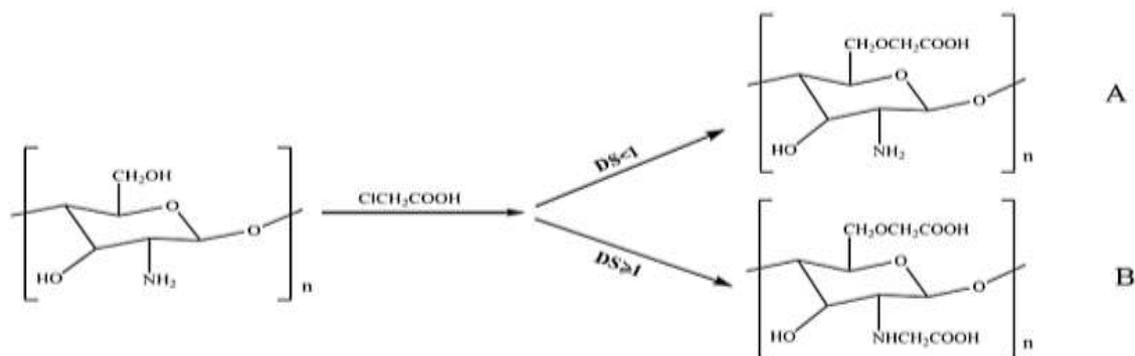


Figure 7 : Equation de réaction du dérivé de chitosane carboxylé. (A) O-carboxyméthyl chitosane (degré de substitution (DS) < 1); (B) N,O-carboxyméthyl chitosane (DS ≥ 1).

5.2.2. Ammonium quaternaire Chitosane

Le groupe ammonium quaternaire est un groupe hydrophile chargé positivement. L'introduction d'un groupe sel d'ammonium quaternaire améliore non seulement la solubilité dans l'eau, mais augmente également la chargeabilité. La quaternisation se produit avec C2-NH₂.

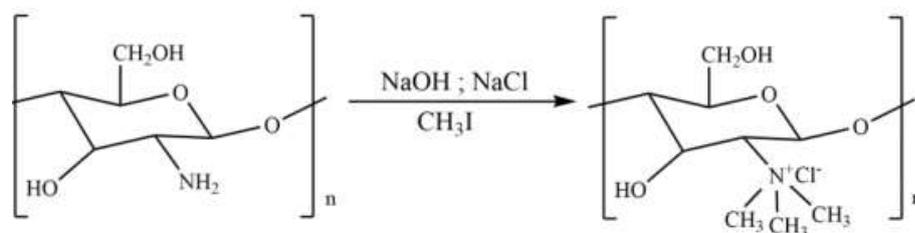


Figure 8 : Méthode de substitution directe de sel d'ammonium quaternaire N,N-triméthyl chitosane.

6. Applications du chitosane

Tableau 2 : Applications de chitosane.

Applications	Exemples	Références
Traitement de l'eau	Élimination des ions métalliques Floculant/Coagulant : ✓ Protéines ✓ Colorants ✓ acides aminés Filtration	[14] [34] [35] [36] [37]
Pâtes et papiers	Traitement de surface Papier photographique Papier autocopiant	[38] [39] [40]
Médecine	Vaisseaux sanguins artificiels Contrôle du cholestérol sanguin Dentaire/Inhibition de la plaque Brûlures cutanées/peau artificielle Oeil Humour Fluide Lentilles de contact Libération contrôlée de médicaments Traitement des maladies osseuses	[41] [42] [43] [44] [45] [44] [46] [47]
Cosmétiques	Poudre de maquillage Vernis à ongle Cosmétiques Hydratants Crèmes Visage, Mains et Corps Dentifrice	[48] [49] [50] [43] [43]
Biotechnologie	Immobilisation enzymatique Séparation des protéines Chromatographie Récupération cellulaire Immobilisation cellulaire Électrode de glucose	[51] [52] [53] [52] [54] [55]
Agriculture	Enrobage des semences Revêtement de feuille Hydroponique/Engrais Libération agrochimique contrôlée	[56] [57] [58] [59]
Aliments	Élimination des colorants, solides, acides Conservateurs Stabilisation des couleurs Additif pour l'alimentation animale	[60] [61] [62] [63]
Membranes	Osmose inverse Contrôle de la perméabilité Séparation de solvant	[64] [65]

Partie expérimentale

I. Extraction de chitosane

1. Mode opératoire

L'extraction du chitosane s'effectue en plusieurs étapes incluant la déprotéinisation, la déminéralisation et la désacétylation, la décoloration est une étape facultative [66]. Premièrement les tissus lâches des carapaces de crevettes ont été lavés, séchés et broyés pour obtenir une poudre sèche.

La principale procédure d'obtention du chitosane est basée sur la désacétylation alcaline de la chitine avec une solution alcaline forte à différentes périodes de temps.

1.1. Déprotéinisation

Le processus de déprotéinisation a été réalisé en poids de 3 g de poudre de coquilles de crevettes (**figure 9**) en utilisant du NaOH à 5 % (1,25 N) avec un rapport poids/volume de 1 g : 8 ml (p/v). La solution avec les carapaces de crevettes a été chauffée au reflux à 70°C pendant 3 h (**figure 10**). Le produit a été recueilli et lavé jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Il a ensuite été séché sous vide.



Figure 9 : Carapaces de crevettes broyées.



Figure 10 : Carapaces de crevettes chauffées à reflux pendant 3h.

1.2. Décoloration

Le produit a été décoloré avec de l'acétone pure pendant 24 ensuite il a été collecté et lavé à neutralité, puis séché.

1.3. Déminéralisation

Le produit décoloré a été déminéralisé en utilisant du HCl à 1 % (0,32 N) avec un rapport poids/volume de 1 g : 10 ml pendant 24 h à température ambiante. Le produit a été recueilli et lavé pour donner une poudre brun clair (**figure 11**).

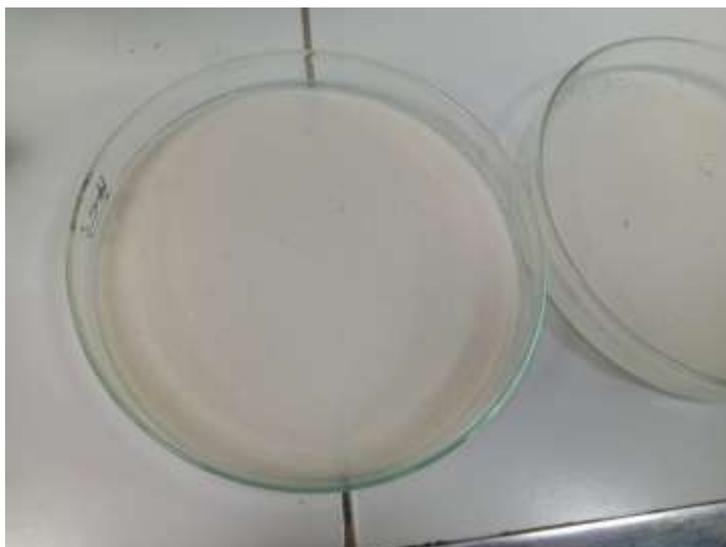


Figure 11 : Chitosane obtenue après déminéralisation.

1.4. Désacétylation

La N-désacétylation du produit déminéralisé a été réalisée en utilisant du NaOH à 55 % à 100 °C pendant 12 h. Le produit a été lavé avec de l'eau distillée et séché.

2. Caractérisation du chitosane extrait

Le chitosane, extrait a été caractérisé par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) en utilisant des pastilles de KBr dans la plage de balayage de 400 à 4000 cm^{-1} . Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un spectromètre (Bruker Vertex 70) et obtenus avec une résolution de 4 cm^{-1} .

II. Ancrage sur le chitosane

1. N-Alkylation de chitosane par le menthone

1.1. Préparation de menthone

1. 1. 1. Préparation de menthone à partir le menthol par dichromate de potassium

Pour pouvoir synthétisé le menthone à partir l'oxydation de menthol [67] 1,5 g de dichromate de potassium a été pesé et a été met dans un erlenmeyer puis 10 ml d'eau distillée a été versé ensuite avec précaution 10 ml d'acide sulfurique concentré (36 N) a été ajouté dans le mélange qui devient après exothermique. 1,5 g de menthol a été pesé et dissous dans l'acide acétique. La

solution de dichromate a été ajoutée progressivement et en agitant dans la solution de menthol. La **figure 12** présente l'équation de réaction correspondante.

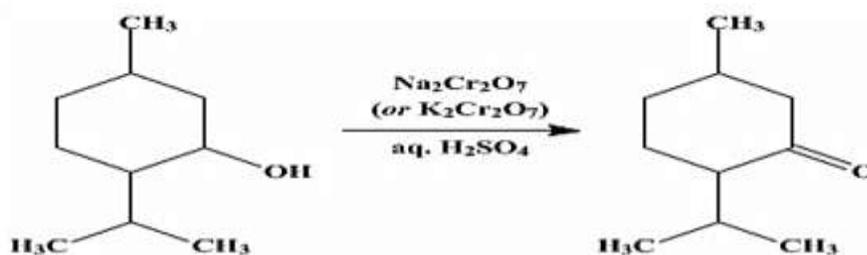


Figure 12 : Synthèse de menthone.

L'erlenmeyer a été maintenu bouché pendant l'agitation. On a été observé au début une coloration verte due aux ions Cr^{3+} puis le mélange devient marron, la dichromate étant en excès. L'addition a été duré de 10 à 15 minutes. Le contenu de l'erlenmeyer a été Versé dans une ampoule à décanter ; 10 ml de cyclohexane a été ajouté ; la phase organique est la phase supérieure (**figure 13**).



Figure 13 : Procédure de décanation.

La phase organique a été récupérée dans un deuxième béccher. la phase aqueuse a été Introduite dans l'ampoule à décanter avec 10 ml de cyclohexane. Les phases ont été séparées à nouveau comme précédemment. La phase organique a été additionnée à celle préexistante et placée dans une ampoule à décanter. 10 ml d'une solution de soude concentrée (environ à 5 mol.l) a été introduite. Des lavages de la phase organique ont été effectués avec de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'une solution neutre.

La phase organique finale contient donc de la menthone et probablement du menthol qui n'a pas réagi .Le cyclohexane a été ensuite éliminé par distillation et le résidu distillé sous pression réduite dans 80–90°/18 mm.

Le menthone produit a été identifié par CCM sur une plaque de silice éluée dans un mélange 90/10 de cyclohexane/acétate d'éthyle. La révélation a été effectuée à l'aide d'une solution de permanganate de potassium.

1.1.2. Préparation de menthone à partir le menthol par hypochlorite de sodium

Cette méthode décrit l'oxydation de menthol en methone par hypochlorite de sodium [68] qui est connue commercialement par l'eau de javel (**figure 14**).

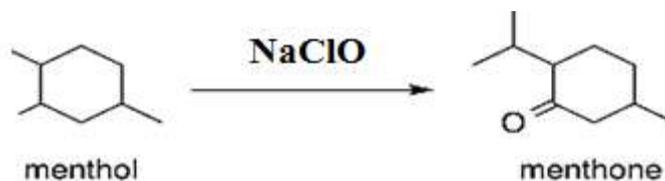


Figure 14 : Synthèse de menthone.

1.95g de menthol a été introduite dans un ballon de 100 ml. Le ballon a été placé sur un agitateur magnétique. Environ 10 ml d'acide acétique concentré a été ajouté .10 ml d'hypochlorite de sodium a été introduite dans le ballon par petites portions. La solution prend une coloration jaune qui disparaît progressivement pour conduire à un mélange blanchâtre (**figure 15**). La décoloration a été attendue avant de procéder à un nouvel ajout. La durée totale de l'addition a été environ 10 minutes.



Figure 15 : Solution de couleur jaune.

L'hypochlorite de sodium doit être en excès alors la couleur jaune ne doit plus disparaître après le dernier ajout. À l'aide d'une baguette en verre, déposer une goutte du mélange sur un papier imbibé d'une solution d'iodure de potassium (test au KI) : si le papier brunit, hypochlorite de sodium et bien en excès. Sinon, introduire une quantité supplémentaire d'hypochlorite de sodium jusqu'à ce que ça soit le cas. La solution a été laissé agiter à température ambiante pendant encore 5 min, puis une petite spatule de sulfite de sodium Na_2SO_3 a été ajoutée pour que la solution vire du jaune au blanc, et que le test au KI soit négatif. Le mélange réactionnel a été Versé dans 20 ml d'eau glacée. Il faut tout d'abord extraire le menthone dissoute dans la phase aqueuse à l'aide d'éther diéthylique. Nous avons été récupéré la phase organique. Plusieurs lavages basiques ont été effectués à l'aide d'une solution de soude pour éliminer les traces acides

présentes en phase organique. Après chaque lavage, on vérifie le pH de la phase aqueuse et nous avons été s'arrêter quand elle est basique. La phase organique a été ensuite séchée dans un erlenmeyer à l'aide de sulfate de magnésium anhydre. Enfin, la solution a été filtrée sur un filtre plissé placé dans un entonnoir sec, et elle a été récupérée dans un ballon sec. Le solvant a été enfin évaporé à l'aide d'un évaporateur rotatif.

Le menthone produit a été identifié par CCM sur une plaque de silice éluée dans un mélange 90/10 de cyclohexane/acétate d'éthyle. La révélation a été effectuée à l'aide d'une solution de permanganate de potassium.

1.2. Ancrage de menthone sur le chitosane

La base de Schiff est synthétisée par condensation de 3g chitosane en suspension avec 4ml de menthone dans 20 ml de méthanol. Le mélange a été chauffé avec agitation pendant 48 h à 60°C (**figure 16**).durant la réaction le mélange devient plus en plus jaune (**figure 17**). Le produit solide a été filtré et lavé avec du méthanol puis séché à 60°C pendant 2h [69] .

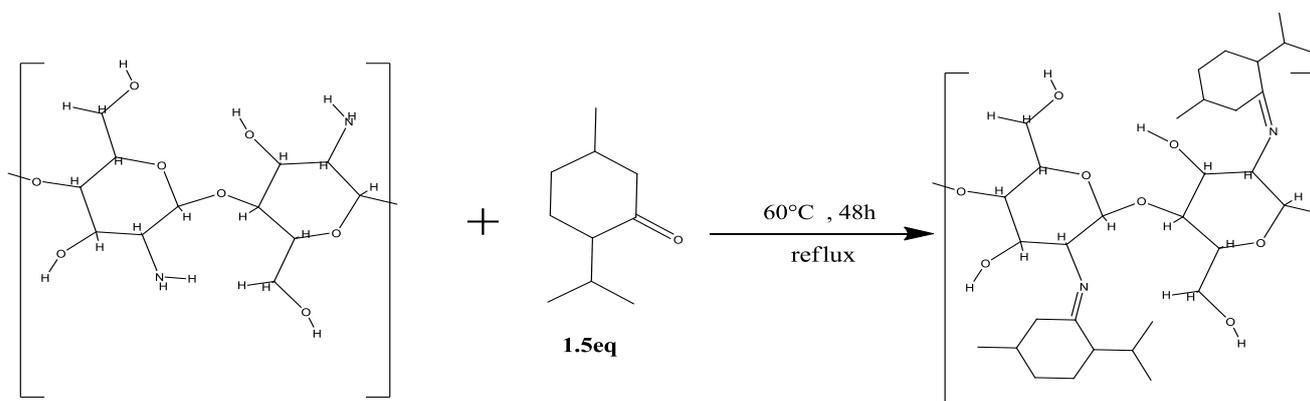


Figure 16 : N-alkylation de chitosane par le menthone.



Figure 17 : Réaction de formation de la base de Schiff désirée.

2. N-Alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle

2.1. Préparation de chlorure de menthyle

L'équation suivante décrit la synthèse de chlorure de menthyle à partir de menthol [70] (**figure 18**).

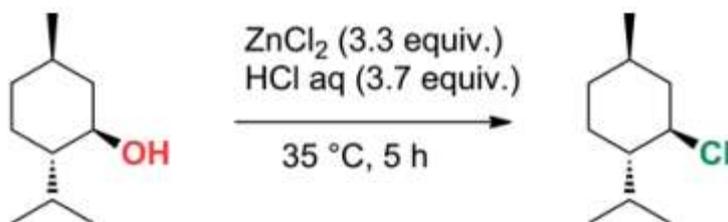


Figure 18 : Réaction de synthèse de chlorure de menthyle.

3.45g de ZnCl_2 sec a été ajouté par portions en agitant au 2.38ml de HCl concentré 35% refroidi à la glace et enfin agité à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Le mélange a été placé dans un bain marie 35°C en agitant par un agitateur magnétique. Du menthol 1.2g a été ajouté et le mélange a été agité pendant 5,5 h à 35 °C, en s'assurant que les deux phases liquides ont été initialement mélangé ce qui a été donné un couleur brune au milieu réactionnel (**figure 19**).

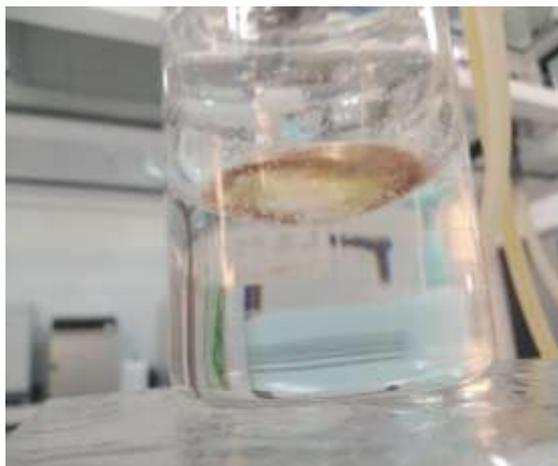


Figure 19 : Synthèse de chlorure de menthyle.

Le mélange a été transféré dans une ampoule à décanter, et la lourde phase inorganique a été éliminée. La phase organique a été lavée (**figure 20**) avec 10 ml de H_2O deux fois avec l'addition d'un peu de $\text{Na}_2\text{EDTA} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ solide et de NaHCO_3 .



Figure 20 : Décantation de la solution de chlorure de menthyle.

La phase organique a été séchée avec du Na_2SO_4 et filtrée. Le solvant a été éliminé par évaporation à 45°C jusqu'à 15 mbar pour laisser le chlorure de menthyle brute sous la forme d'un liquide incolore (94,08 g, 98,4 %). Le produit brut a été dissous dans des hexanes (10 ml) et extrait avec du H_2SO_4 Concentré (5 portions de 5 ml) dans une ampoule à décanter. La première extraction et séparation de phase a été effectuée rapidement (en environ 1 min) car la phase acide sépare une phase d'hydrocarbure léger après un certain temps. Des lavages à l'acide ultérieurs ont été également effectués sans interruption. La phase organique a été lavée avec de l'eau (2×10 ml) et du NaHCO_3 (aq. 2×10 ml) et séchée avec du Na_2SO_4 . Le solvant a été éliminé par évaporation du filtrat à 28°C et 12 mbar. Le menthone produit a été identifié par CCM sur une plaque de silice éluée dans un mélange 90/10 de cyclohexane/acétate d'éthyle. La révélation a été effectuée à l'aide d'une solution de permanganate de potassium.

2.2. Ancrage de chlorure de menthyle sur le chitosane

1,44g de chitosane est dispersé dans 15ml de méthanol/eau 42% et le mélange est maintenu sous agitation constante pendant 1 h à 30°C [71]. Ensuite, 3ml de chlorure de menthyle est ajouté goutte à goutte sous agitation constante. Le mélange est chauffé à reflux à 70°C pendant 24h ce qui est illustré dans l'équation de réaction dans la **figure 21**.

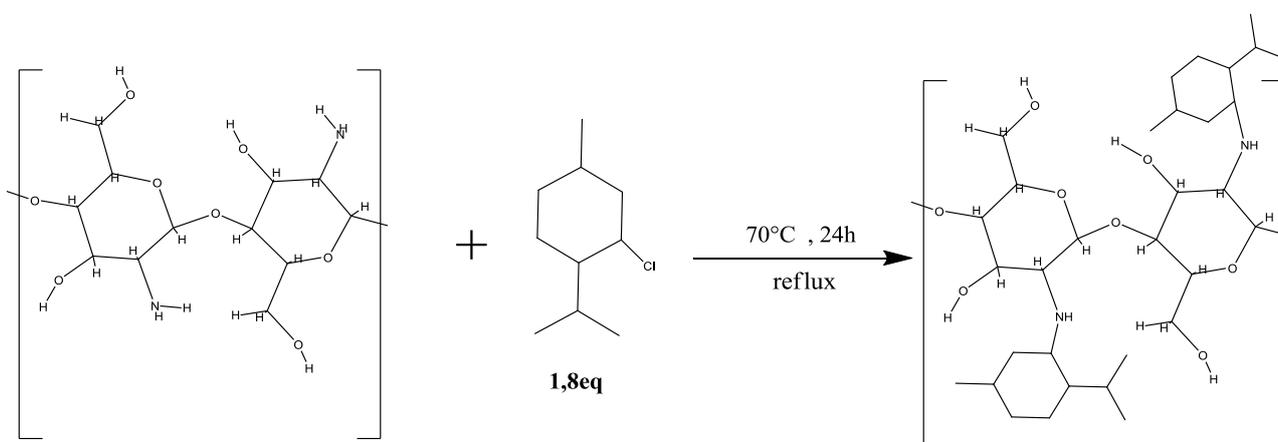


Figure 21 : N-alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle.

2,76 NaCl a été ajouté et la réaction est encore agitée pendant 2h à 70°C . Le produit a été ensuite précipité, filtré et lavé plusieurs fois à l'acétone puis séchés pendant une nuit sous vide à 50°C .

3. Ancrage de camphre sur le chitosane

3g de chitosane a été dispersé dans 15ml d'éthanol et le mélange a été maintenu sous agitation constante pendant 48 h à température ambiante [73] (**figure 22**). Le produit a été ensuite précipité, filtré et lavé plusieurs fois à l'éthanol puis séchés pendant 2h sous vide.

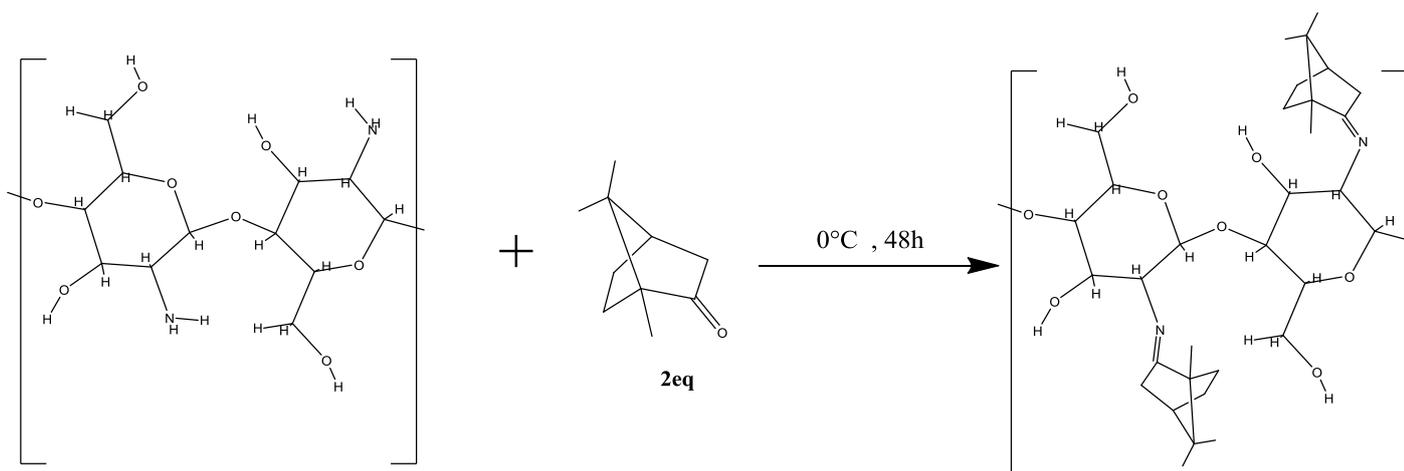


Figure 22 : N-alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle.

4. Identification spectroscopique des produits obtenues

Tous les produits synthétisés ont été caractérisés par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) en utilisant des pastilles de KBr dans la plage de balayage de 400 à 4000 cm^{-1} . Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un spectromètre (Bruker Vertex 70) et obtenus avec une résolution de 4 cm^{-1} .

III. Étude in silico avec logiciel Gaussian 09

En chimie mécanique quantique, les méthodes de mécanique quantique sont largement utilisées pour calculer les propriétés thermiques, orbitales moléculaires et électrostatiques moléculaires [72]. Tous les calculs ont été transférés sur le chitosane, le menthone, chlorure de menthyle et camphre ainsi que les ancrages camphre-chitosane, menthone-chitosane, chlorure de menthyle-chitosane.

L'optimisation de la géométrie de différentes structures a été effectuée et visualisée avec le programme **Gaussian 09** et de l'interface graphique **Gaussview 05**. Dans notre travail, nous avons utilisé la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP et une base de fonctions atomiques 3-21G.

1. Analyse thermodynamique

Le moment dipolaire, l'enthalpie, l'énergie libre, l'entropie, la capacité calorifique, l'énergie totale ont été calculés pour tous les composés.

Les caractéristiques des orbitales moléculaires frontières, HOMO et LUMO, ont été comptées au même niveau de théorie. Pour chaque composé, la différence d'énergie HOMO – LUMO, la dureté (η) et la douceur (S) ont été calculées à partir des énergies de la frontière HOMO et LUMO.

Les équations suivantes ont été utilisées pour calculer la dureté (η) et la douceur (S):

$$\eta = \frac{[\varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}}]}{2}; \quad S = \frac{1}{\eta}$$

Une altération fréquente des structures chimiques influence de manière significative les caractéristiques structurales, y compris les propriétés orbitales thermiques et moléculaires.

La spontanéité des réactions et la stabilité du produit peuvent être calculées à partir de l'énergie libre et de l'enthalpie.

Des valeurs négatives plus élevées peuvent plus facilement fournir une stabilité thermique. Dans la conception de médicaments, le moment dipolaire influence la formation de liaisons hydrogène et les interactions non liées. Un moment dipolaire relativement plus élevé peut améliorer la propriété de liaison des ligands.

2. Analyse des orbitales moléculaires frontières

Les orbitales moléculaires frontières sont les orbitales les plus importantes dans les molécules et sont utilisées pour prédire la réactivité chimique et la stabilité cinétique.

Les orbitales moléculaires frontières sont connues sous le nom d'HOMO et LUMO. L'absorption électronique concerne la transition du sol au premier état excité et principalement décrite à l'aide de l'excitation d'un électron à partir d'HOMO à LUMO.

Avec une augmentation de l'écart HOMO-LUMO, la stabilité cinétique augmente. En conséquence, la libération d'électrons de l'état stable HOMO à l'état excité LUMO nécessite plus d'énergie.

3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Dans la conception de médicaments assistée par ordinateur, les charges atomiques sont utilisées pour étudier la connectivité entre la structure et l'activité biologique des médicaments.

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est globalement utilisé comme carte de réactivité affichant les régions les plus appropriées pour l'attaque électrophile et nucléophile des réactifs de type point chargé sur les molécules organiques .

La MEP aide à interpréter le processus de reconnaissance biologique et les interactions de liaison hydrogène. La carte de compteur MEP fournit une approche simple pour prédire comment différentes géométries peuvent interagir.

Le MEP est important car il affiche simultanément la taille et la forme moléculaires, ainsi que les régions de potentiel électrostatique positif, négatif et neutre en termes d'étalonnage des couleurs et considéré comme utile pour étudier les structures moléculaires avec une relation de propriété physicochimique.

IV. Activité antibactérienne

Les ligands étudiés et les produits d'ancrages sur le chitosane ainsi obtenues ont été évalués en ajoutant 0,1% de chaque extrait au milieu de culture liquide LB favorable à la croissance des souches bactériennes. L'ensemble a été stérilisé à la vapeur (120°C, 1.2Bar), puisensemencé par une préculture d'une nuit qui a été réalisée en ajoutant 1 ml de souches testées [66]. Des tests antimicrobiens ont été effectués sur Bacillus et Pseudomonas. Le taux de croissance a été déterminé

en mesurant la densité optique DO à 620 nm et en utilisant les valeurs de DO mesurées, nous avons calculé les pourcentages d'inhibition de croissance GIP. Cela s'exprime par la formule suivante :

$$\%I = \frac{DO_T - DO_X}{DO_T} * 100$$

Avec DO_T est la densité optique de témoin et DO_X est la densité optique de produit.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE 1 : CARACTÉRISATION DE CHITOSANE, ALKYLANTS ET LES PRODUITS D'ANCRAGES SUR LE CHITOSANE

I. Caractérisation du chitosane

Le chitosane produit est une poudre blanche très légère. Nous avons récupéré 1,69g de chitosane avec un rendement de 56.33%. Le spectre de chitosane ci-dessous (**figure 23**) montre que l'extraction a été bien passée. Les données spectrales IR pour le chitosane produit ont révélé les pics suivants : pic à $3440,9\text{ cm}^{-1}$, $3438,7\text{ cm}^{-1}$, $3441,5\text{ cm}^{-1}$ est attribué aux vibrations d'étirement -OH et -NH, tandis que les pics à $2960,8$ et $2890,4\text{ cm}^{-1}$ sont la vibration d'étirement C-H aliphatique dans les groupes -CH et -CH₂. Il y a absence de spectre de fonction carbonyle dans le spectre IR entre 1600 et 1750 cm^{-1} caractéristique au groupe acétyle de chitine.

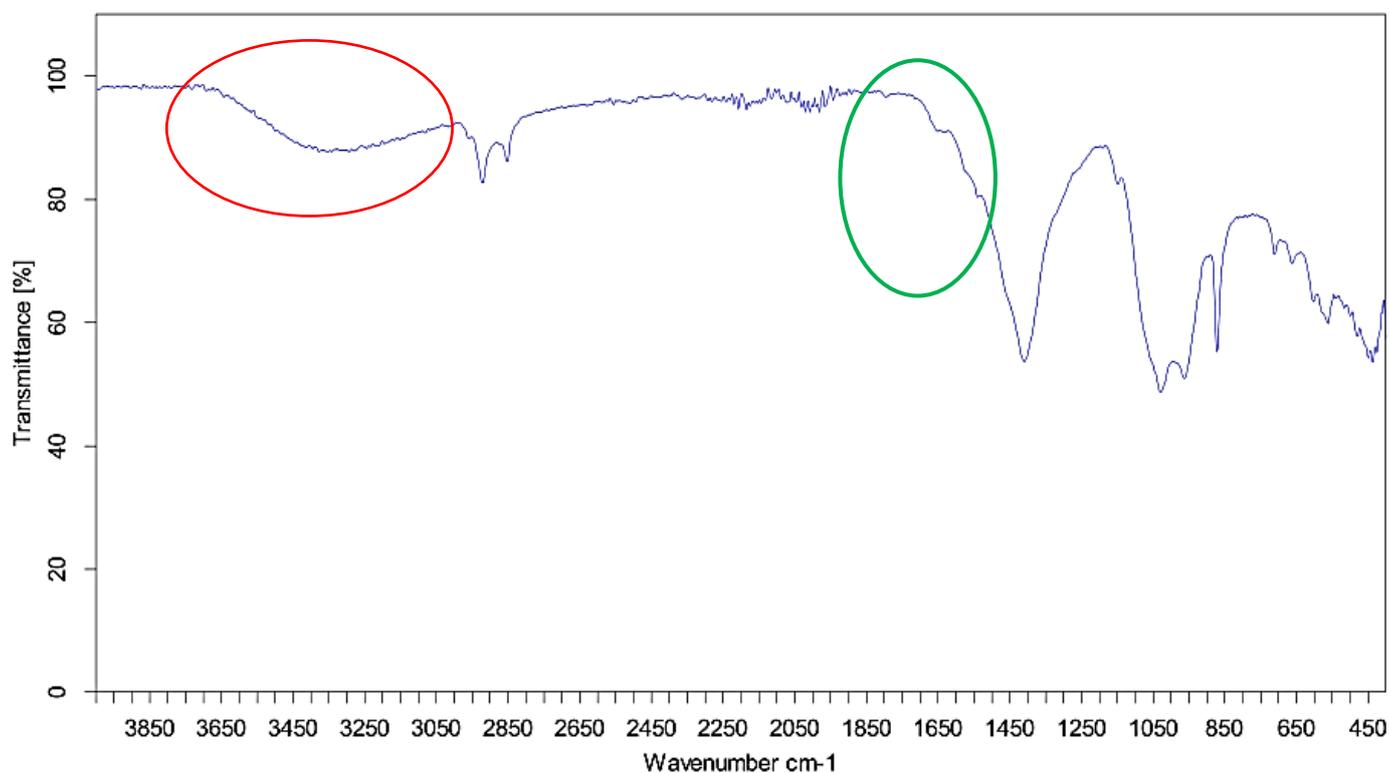


Figure 23 : Spectre infra rouge de chitosane.

II. Caractérisation des alkylants de chitosane

1. Menthone

1.1. Menthone préparé par bichromate de potassium

Nous avons obtenu finalement 1ml de menthone de couleur jaune avec son agréable odeur avec un rendement de 70%.

Le bichromate de potassium attaque la fonction alcool en premier lieu ce qui engendre le départ d'une molécule d'eau qu'il va attaquer grâce à la forte électronégativité de l'oxygène pour arracher le hydrogène de carbone -C-O pour former le menthone correspondant. La **figure 24** présente le mécanisme de réaction décrit précédemment.

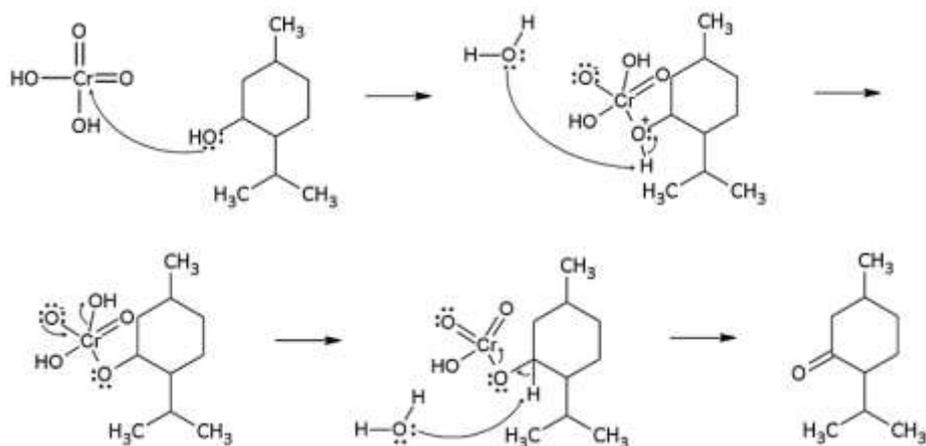
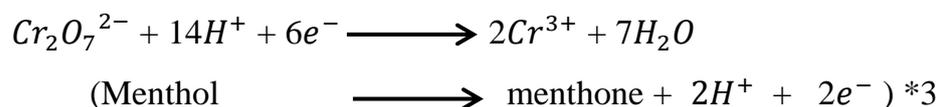


Figure 24 : Mécanisme de réaction de synthèse de menthone.

La réaction entre les deux demi équations des 2 couples $Cr_2O_7^{2-}/Cr^{3+}$ et menthone/menthol ci-dessous donne l'équation globale de la réaction d'oxydo-réduction entre le menthol et le bichromate de potassium ce qui bien explique le mécanisme de la réaction de préparation de menthone.



Le résultat de l'identification de menthone par chromatographie sur couche mince **figure 25** a donné une tache jaune qui est caractéristique de menthone synthétisé après révélation par $KMnO_4$.



Figure 25 : Identification CCM menthone.

1.2. Menthone préparé par hypochlorite de sodium

À la fin de notre travail, Nous avons obtenu 1.5ml de menthone avec un rendement de 90.9% de menthone de couleur jaune avec son agréable odeur similaire à ce préparé par le bichromate de potassium. La préparation de menthone par hypochlorite de sodium donne le plus grand rendement que la préparation de menthone par bichromate de potassium. La réaction entre les deux demi équations des 2 couples $HClO/Cl^-$ et menthone/menthol ci-dessous donne l'équation globale de la

réaction d'oxydo-réduction entre le menthol et le hypochlorite de sodium ce qui bien explique le mécanisme de la réaction de préparation de menthone par cette méthode là.



Le résultat de l'identification de menthone par chromatographie sur couche mince **figure 26** a donné une tache jaune qui est caractéristique de menthone synthétisé après révélation par KMnO_4 .



Figure 26 : Identification sur CCM de menthone.

1.3. Spectroscopie IR de menthone obtenue

Le résultat de la spectroscopie IR confirme que les deux méthodes de préparation ont donné le même produit c'est le menthone .Cela est montré dans **la figure 27** qui représente le résultat de FTIR de menthone préparé par bichromate de potassium et **la figure 28** qui représente le résultat de FTIR de menthone préparé par l'hypochlorite de sodium. D'après les deux spectres, il y a une bande environ de 3000 cm^{-1} , il s'agit de vibration d'élongation C–H aussi il y a une bande environ 1700 cm^{-1} c'est la bande vibration d'élongation C=O caractéristique de la fonction cétone de menthone , tous ces donnés là approuvent que la réaction a été bien marché par les deux méthodes .

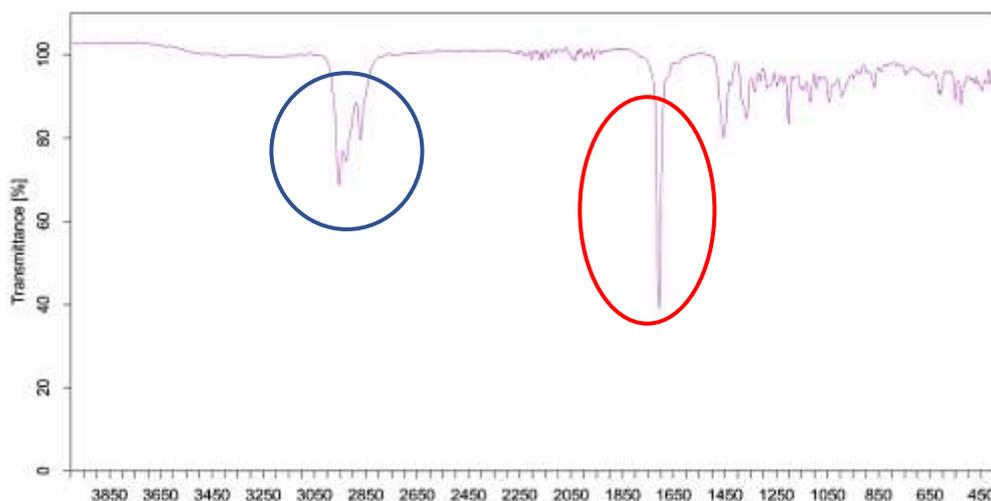


Figure 27 : Spectre infra rouge de menthone préparé par bichromate de potassium.

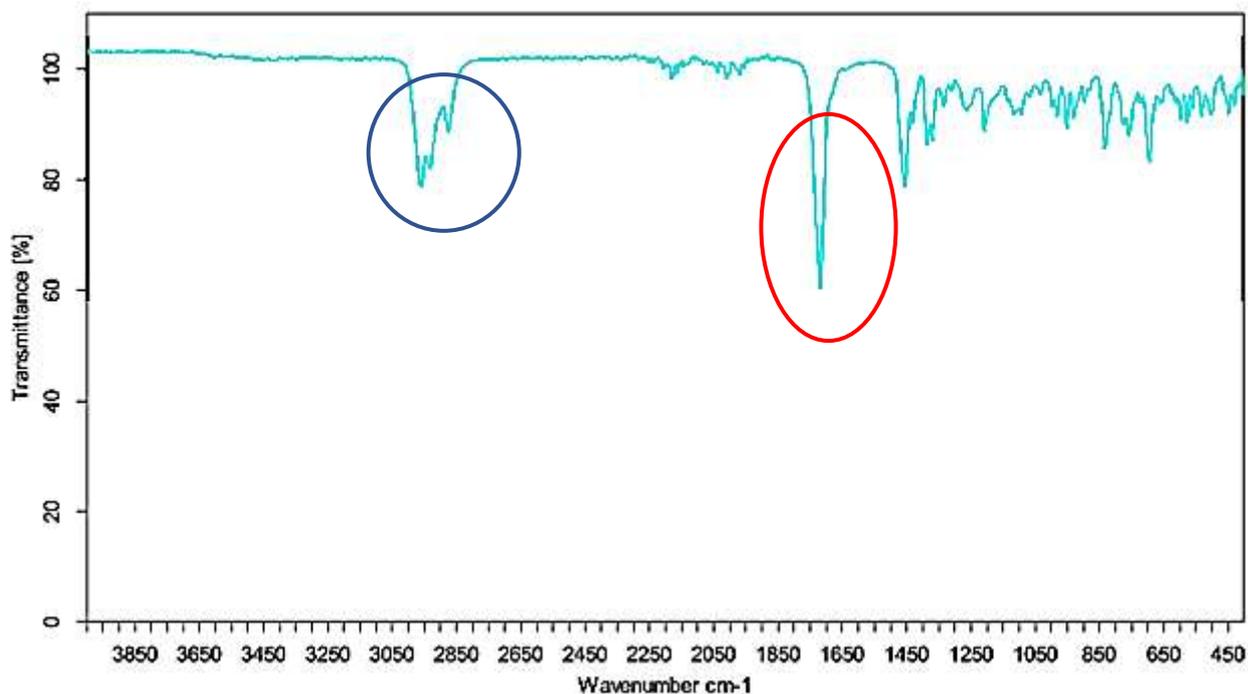


Figure 28 : Spectre infra rouge de menthone préparé par l'hypochlorite de sodium.

2. Chlorure de menthyle

À la fin de la réaction de synthèse de chlorure de menthyle à partir de la chloration de menthol nous avons récupéré 1ml d'un liquide transparent caractérisé par une odeur spécial et agréable avec un rendement de 70 % qui est approuvé par spectroscopie infra rouge (**figure 29**) qu'il s'agit de chlorure de menthyle garce à la présence d'une bande à 780 cm^{-1} est caractéristique de C-Cl aussi il y a présence d'une bande à 3037 cm^{-1} est caractéristique de C-H mais le plus essentiel c'est que il y a l'absence de fonction alcool OH de menthol .

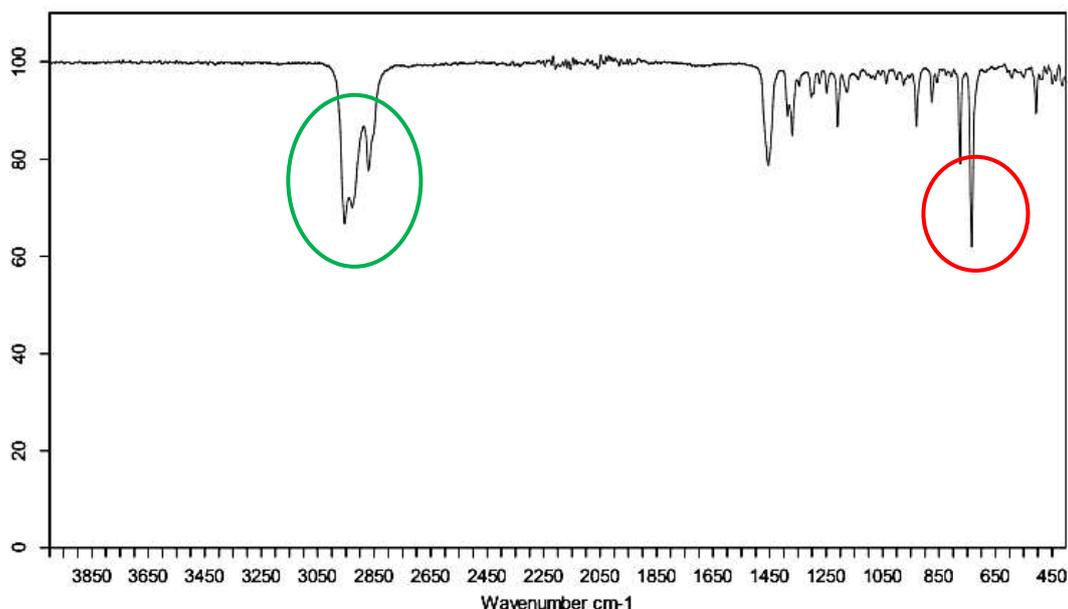


Figure 29 : Spectre infra rouge chlorure de menthyle.

Le résultat de l'identification de chlorure de menthyle par chromatographie sur couche mince (**figure 30**) a donné une tache jaune qui est caractéristique de chlorure de menthyle synthétisé après révélation par KMnO_4 .



Figure 30 : Identification CCM de chlorure de menthyle.

III. Caractérisation des produits d'ancrages sur le chitosane

1. N-alkylation du chitosane par le menthone

À la fin de la réaction de la N-alkylation du chitosane par le menthone, Nous avons obtenu 3g de produit final avec un rendement de 54.27%. Le produit d'ancrage sur le chitosane obtenu est de couleur blanc bruni, sa masse molaire (monomère) est de 302.2 g/mol, il est un peu brune par rapport le chitosane ainsi qu'il a une odeur agréable différent de chitosane et caractéristique de menthone. Le produit synthétisé comme le chitosane sa solubilité est faible dans l'eau et aussi dans les solvants organiques il est soluble que dans les acides et majoritairement l'acide acétique dilué.

Le spectre IR de produit d'ancrage de menthone sur le chitosane obtenue (**figure 31**) c'est le même spectre IR de chitosane alors la réaction n'a pas bien marché parce qu'il y a absence de la bande de la fonction imine dans les environ de 1700 cm^{-1} dans la condition où nous avons travaillé probablement on doit allonger la durée de réaction ou bien on doit faire dissoudre le chitosane dans l'acide acétique dilué avant de le mettre en réaction. Tout ça on va essayer de l'appliquer prochainement pour avoir une réaction de N-alkylation de chitosane par le menthone.

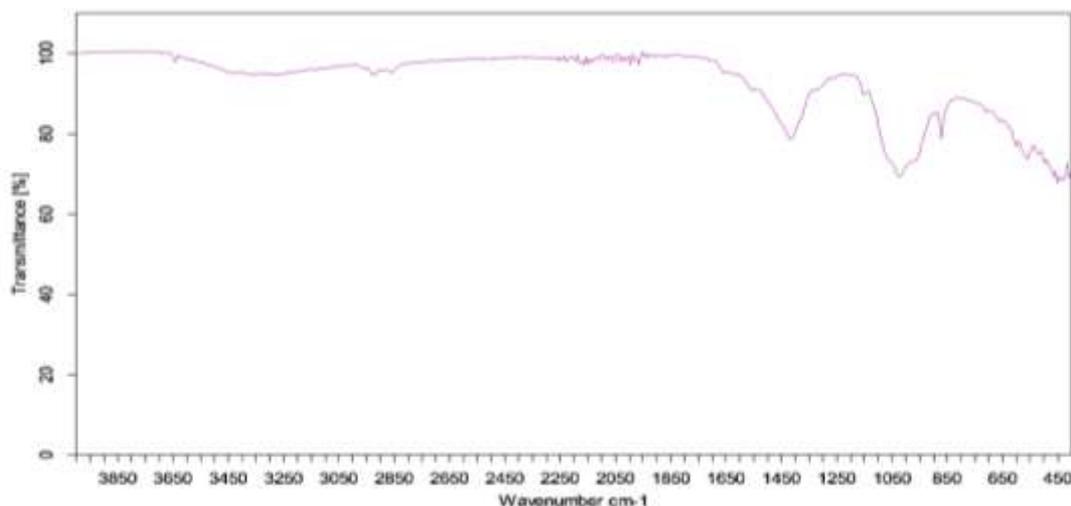


Figure 31 : Spectroscopie infrarouge de produit de chitosane N-alkylé par le menthone.

2. N-Alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle

À la fin de la réaction de la N-alkylation du chitosane par le chlorure de menthyle, Nous avons obtenu 1.5g de produit d'ancrage de chlorure de menthyle sur le chitosane avec un rendement de 55,55%. Le produit d'ancrage chlorure de menthyle sur le chitosane ainsi obtenu est de couleur blanc moyennement bruni , sa masse molaire (monomère) est de 303.2 g/mol , il est un peu brune par rapport le chitosane ainsi qu'elle a une odeur agréable différente de chitosane et caractéristique de chlorure de menthyle .Le produit synthétisé comme le chitosane, sa solubilité est faible dans l'eau et aussi dans les solvants organiques il est soluble que dans les acides et majoritairement l'acide acétique dilué.

Le spectre IR de produit d'ancrage de chlorure de menthyle sur le chitosane obtenue (**figure 32**) c'est le même spectre IR de chitosane alors la réaction n'a pas bien marché dans la condition où nous avons travaillé probablement on doit allonger la durée de réaction ou bien on doit faire dissoudre le chitosane dans l'acide acétique dilué avant de le mettre en réaction. Tout ça on va essayer de l'appliquer prochainement pour avoir une réaction de N-alkylation de chitosane par le chlorure de menthyle.

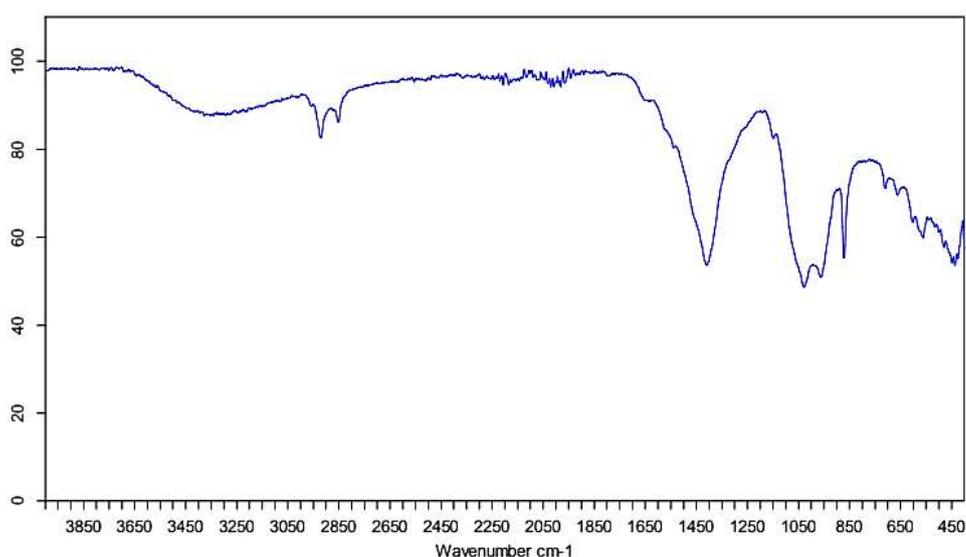


Figure 32 : Spectroscopie infrarouge de produit de chitosane N-alkylé par le chlorure de menthyle.

3. N-Alkylation de chitosane par le camphre

À la fin de la réaction de la N-alkylation du chitosane par le camphre, Nous avons obtenu 3.9g de produit d'ancrage qui est de couleur plus ou moins ressemble au chitosane moins brune que les produits d'ancrages précédents. Le rendement est 70.99% Le produit d'ancrage sur le chitosane ainsi obtenu est de couleur blanc très peu bruni, sa masse molaire (monomère) est de 300.18 g/mol. Le produit synthétisé comme le chitosane, sa solubilité est faible dans l'eau et aussi dans les solvants organiques il est soluble que dans les acides et majoritairement l'acide acétique dilué.

Le spectre IR de produit d'ancrage de camphre sur le chitosane obtenue (**figure 33**) montre La présence d'une bande à 1700 cm^{-1} caractéristique de la base de schiff c'est un indice que la réaction a bien marché

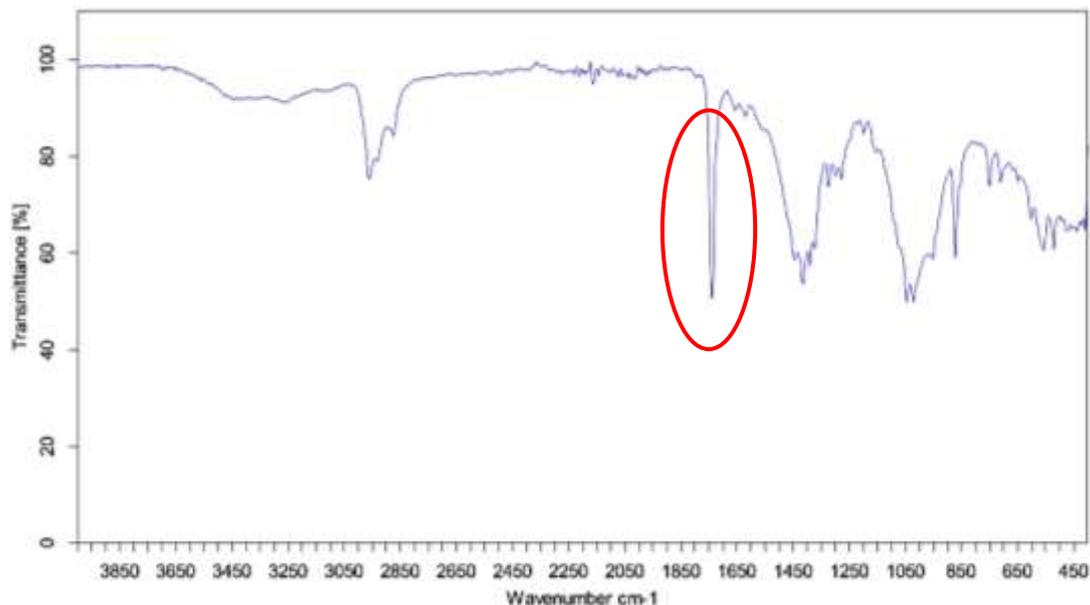


Figure 33 : Spectroscopie infrarouge de produit de chitosane N-alkylé par le camphre.

CHAPITRE 2 : ETUDE IN SILICO DE CHITOSANE, ALKYLANTS ET LES PRODUITS D'ANCRAGES SUR LE CHITOSANE

1. Etude in silico de chitosane

Le chitosane est optimisé par la théorie de la fonctionnelle de la densité en utilisant 3-21G comme une base. Ce travail d'optimisation a été fait pour avoir la forme la plus stable de chitosane (**figure 34**) qui nous permet de connaître ses propriétés.

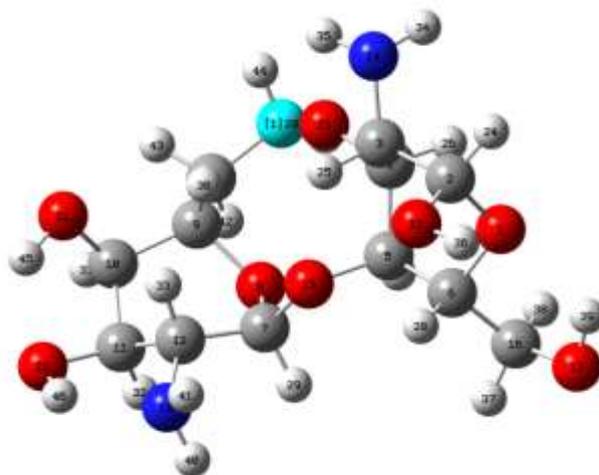


Figure 34 : Structure optimisée chimique et stable de la chitosane dimère. Optimisé avec DFT-B3LYP/3-21G.

1.1. Analyse thermodynamique

Durant cette étude nous avons été calculés plusieurs paramètres incluant Formule brute, énergie électronique enthalpie à Hartree, moment dipolaire de Chitosane qui sont montrés dans le **tableau 3** aussi nous avons été calculé le Poids moléculaire, capacité calorifique, entropie et énergie totale du chitosane qui sont illustré dans le **tableau 4**. Ces valeurs ont été considérées comme référence pour le comparer avec ceux des alkylants et des produits d'ancrage sur le chitosane pour savoir comment ils varient.

Tableau 3 : Formule brute, énergie électronique enthalpie à Hartree et moment dipolaire (Debye) de Chitosane.

Formule brute	Énergie électronique	Enthalpie	Moment dipolaire
$C_{12}H_{24}N_2O_9$	-1250.84	-1250.84	1.54

Tableau 4 : Poids moléculaire (g/mol), capacité calorifique (cal/mol-kelvin), entropie (cal/mol-kelvin) et énergie totale (a.u.) du chitosane.

Masse moléculaire	Capacité thermique	Entropie	Énergie totale
340.15	89.944	158.144	-1251.26

1.2. Analyse orbitale moléculaire frontière

Le tracé LUMO du chitosane montre que les électrons étaient localisés dans tous le monomère droit du chitosane tandis que le tracé HOMO montre que les électrons étaient localisés dans le monomère gauche du chitosane à l'exception du CH₂OH latéral ceci est illustré dans le **figure 35**.

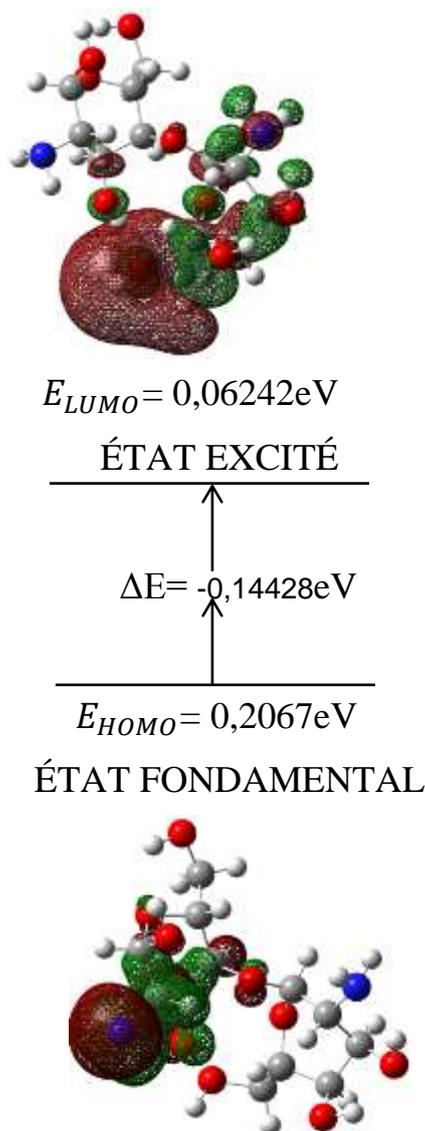


Figure 35 : Diagrammes de distribution d'orbitale moléculaire d'HOMO et LUMO du chitosane.

Le **tableau 5** représente l'énergie HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur du chitosane. Ces valeurs ont été considérées comme référence pour les comparer avec ceux des alkylants et des produits d'ancrage sur le chitosane pour savoir comment ils varient.

Tableau 5 : Énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur du chitosane.

E(HOMO)	E(LUMO)	Écart E(LUMO)-E(HOMO)	Dureté(η)	Douceur (S)
-0,207	0,062	0,27	0,135	7,432

1.3. Analyse orbitale moléculaire frontière Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

Le MEP a été calculé pour prédire les sites réactifs pour les attaques électrophiles et nucléophiles de la structure optimisée du chitosane. La couleur rouge (**figure 36**) représente la zone négative maximale, qui montre un site favorable aux attaques électrophiles comme les carbones attachés au quelques fonctions alcools OH, la couleur bleue indique la zone positive maximale favorable aux attaques nucléophiles comme l'amine latéral NH₂ et la couleur verte représente les zones potentielles nulles et neutres.

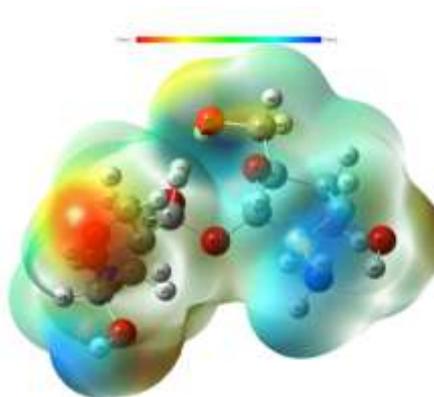
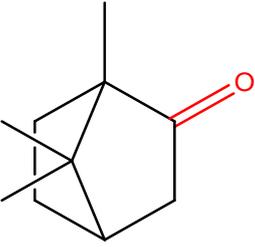
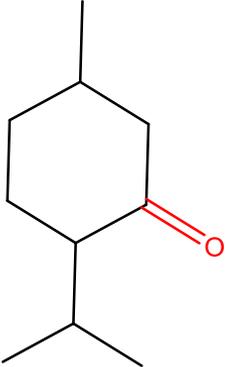
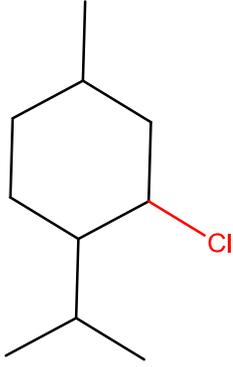


Figure 36 : Carte MEP du chitosane.

2. Etude in silico des alkylants du chitosane

Le camphre, menthone, chlorure de menthyle ont été optimisés par la théorie de la fonctionnelle de la densité en utilisant 3-21G comme une base. Ce travail d'optimisation a été fait pour avoir la forme la plus stable des alkylants de chitosane (**tableau 6**) ce qui nous permet de calculer ses propriétés.

Tableau 6 : Structure optimisée chimique et stable des alkylants utilisés pour le chitosane. Optimisé avec DFT-B3LYP/3-21G.

Composé	Structure	Structure optimisée
Camphre		
Menthone		
Chlorure de menthyle		

2.1. Analyse thermodynamique

Les résultats de l'analyse thermodynamique regroupent la formule brute, énergie électronique, enthalpie et moment dipolaire des alkylants qui ont été mentionnés dans le **tableau 7** et aussi le poids moléculaire, capacité calorifique, entropie et énergie totale qui ont été mentionnés dans le **tableau 8**. Ces résultats ont été schématisés en des figures pour pouvoir mieux les comprendre. D'après la **figure 37** le chlorure de menthyle a la plus faible énergie électronique et la plus faible enthalpie tandis que le menthone et le camphre ont la même énergie électronique et enthalpie donc le chlorure de menthyle est le plus stable thermiquement dans ce qui concerne les alkylants. Par contre notre polymère le chitosane reste le plus stable thermiquement par rapport tous les alkylants utilisés.

Tableau 7 : Formule brute, énergie électronique et enthalpie à Hartree, moment dipolaire (Debye) des alkylants.

Composé	Formule brute	Énergie électronique	Enthalpie	Moment dipolaire
Camphre	C ₁₀ H ₁₆ O	-463.145	-463.144	2.784
menthone	C ₁₀ H ₁₈ O	-464.302	-464.301	2.664
Chlorure de menthyle	C ₁₀ H ₁₉ Cl	-848.113544	-848.113	3.103

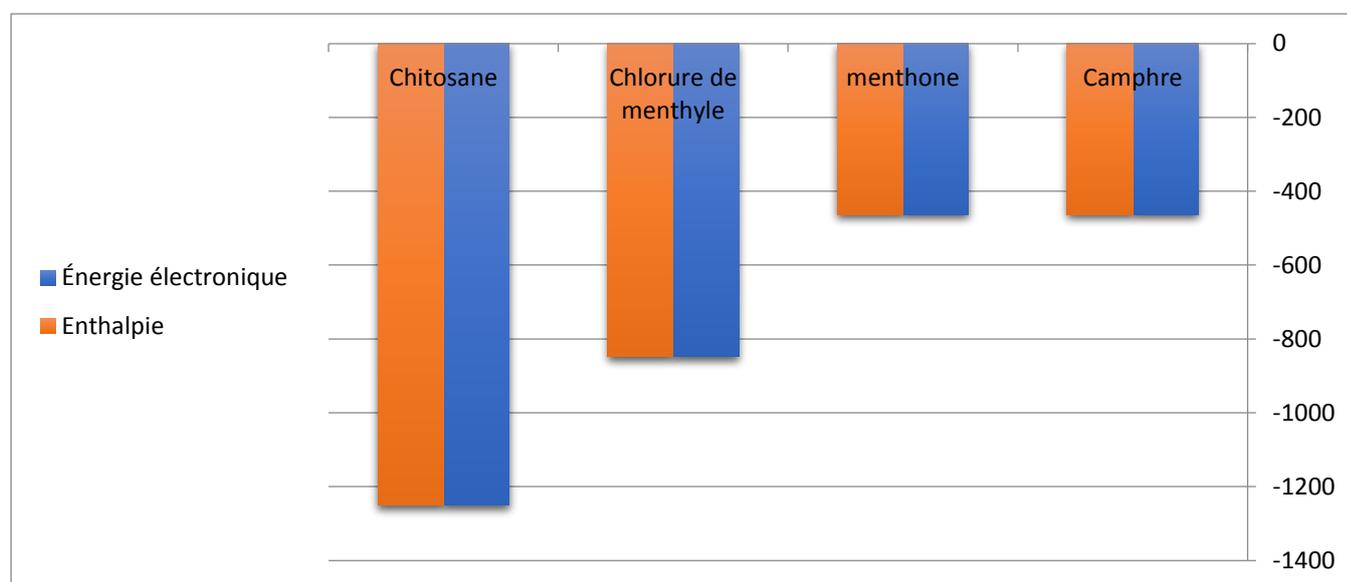


Figure 37 : Energie électronique et Enthalpie des alkylants et de chitosane.

D'après la **figure 38** nous observons que le chlorure de menthyle a le plus grand moment dipolaire près de 3 Debye, le menthone et le camphre ont un moment dipolaire presque similaire et le chitosane reste le composé qui a le plus faible moment dipolaire par rapport tous les alkylants.

Par conséquent le chlorure de menthyle est l'alkylant qui a les propriétés de liaisons les plus améliorés, c'est la molécule qui a une tendance de faire plus des liaisons et des interactions avec au qu'un cible.

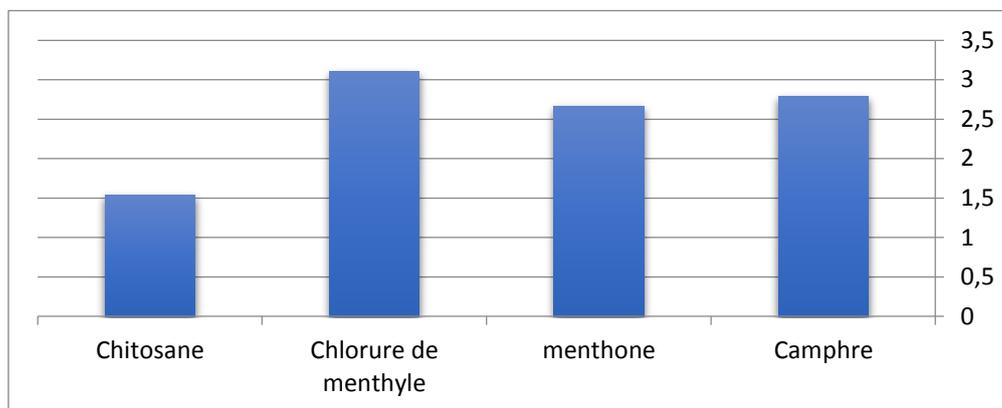


Figure 38 : Moment dipolaire des alkylants et de chitosane.

Tableau 8 : Poids moléculaire (g/mol), capacité calorifique (cal/mol-kelvin), entropie (cal/mol-kelvin) et énergie totale (a.u.) des alkylants

Composé	Masse moléculaire	Capacité thermique	Entropie	Énergie totale
Camphre	152.120	43.180	97.471	-463.3995
menthone	154.136	41.032	100.319	-464.579
Chlorure de menthyle	174.118	47.854	109.053	-848.403

Il apparait clairement d'après la **figure 39** que le chlorure de menthyle a la plus faible énergie total et l'entropie la plus élevée dans tous les alkylants alors c'est le stable. Le chitosane a l'énergie totale la plus faible et l'entropie la plus élevée dans tous les alkylants c'est le plus stable.

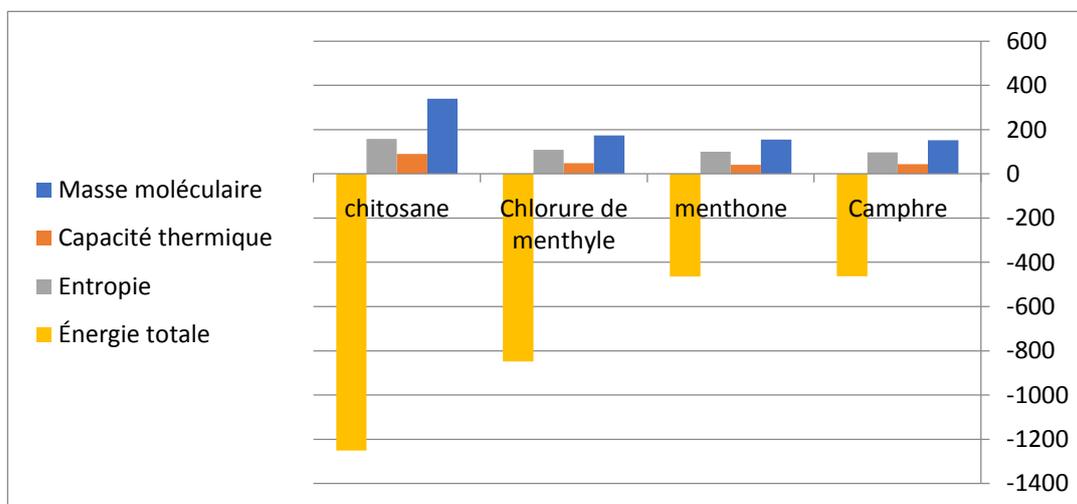


Figure 39 : Poids moléculaire (g/mol), capacité calorifique (cal/mol-kelvin), entropie (cal/mol-kelvin) et énergie totale (a.u.) des alkylants et de chitosane.

2.2. Analyse orbitale moléculaire frontière

Le tracé LUMO et HOMO des alkylants (**figure 40**) montre que les électrons étaient localisés dans presque tous les molécules de chaque alkylant.

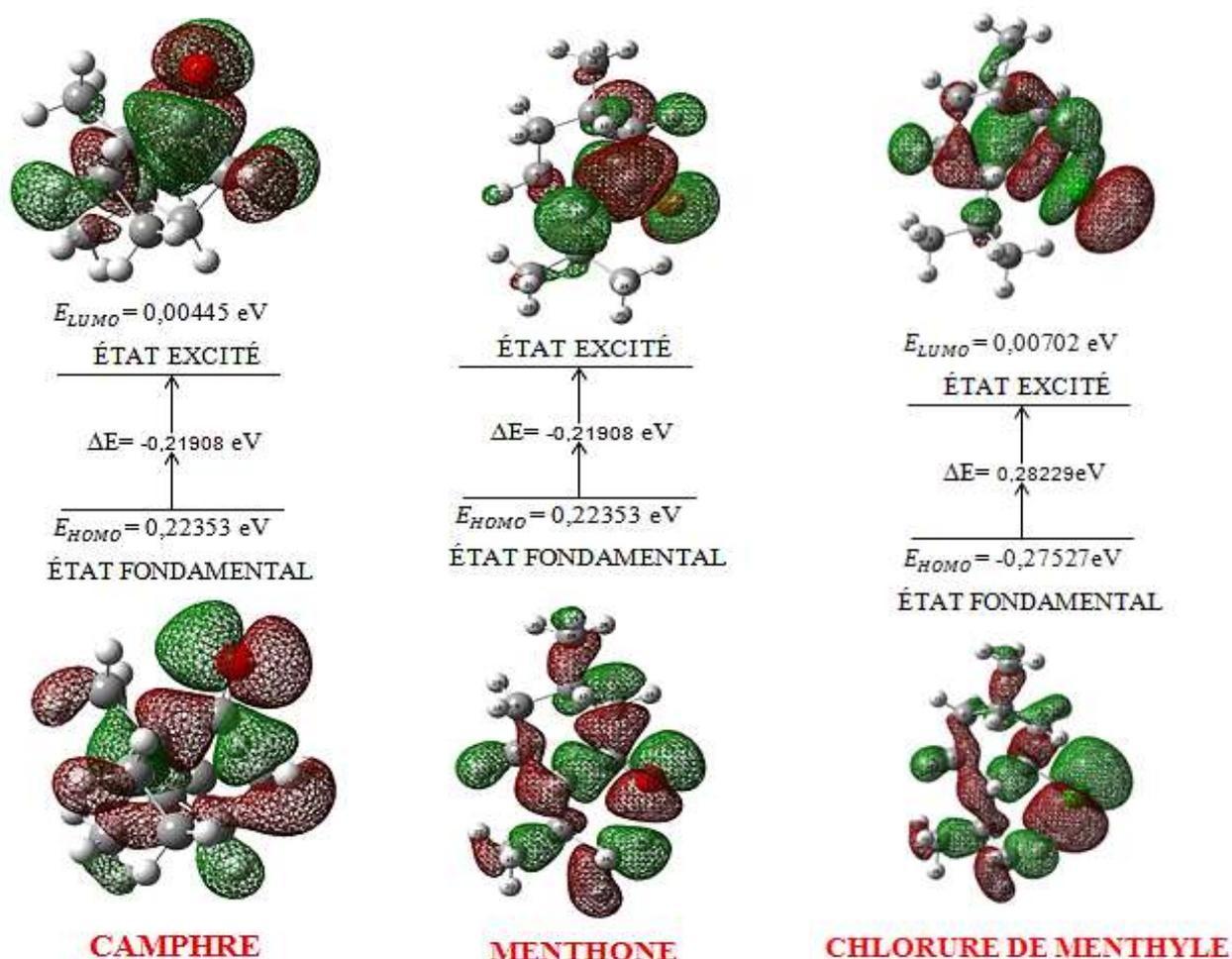


Figure 40 : Diagrammes de distribution orbitale moléculaire d'HOMO et LUMO de camphre, menthone et chlorure de menthyle.

Le **tableau 9** représente l'énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur des alkylants. Ces valeurs ont été schématisé dans le **figure 41**.

Tableau 9 : Énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur des alkylants.

Composé	E(HOMO)	E(LUMO)	Écart E(LUMO)-E(LUMO)	Dureté (η)	Douceur (S)
Camphre	-0,224	0,0044	0,228	0,11	8,773
menthone	-0,219	-0,0085	0,211	0,106	9,479
Chlorure de menthyle	-0,275	0,007	0,282	0,141	7,085

Nous trouvons que d'après la **figure 41** l'écart HOMO-LUMO le plus élevé chez le chlorure de menthyle (0,28229eV) même il a la dureté la plus élevée, ce qui indique qu'il est plus réactif que les autres composés.

Le chlorure de menthyle est plus réactif et stable cinétiquement par rapport tous les autres alkylants choisis et même par rapport le polymère.

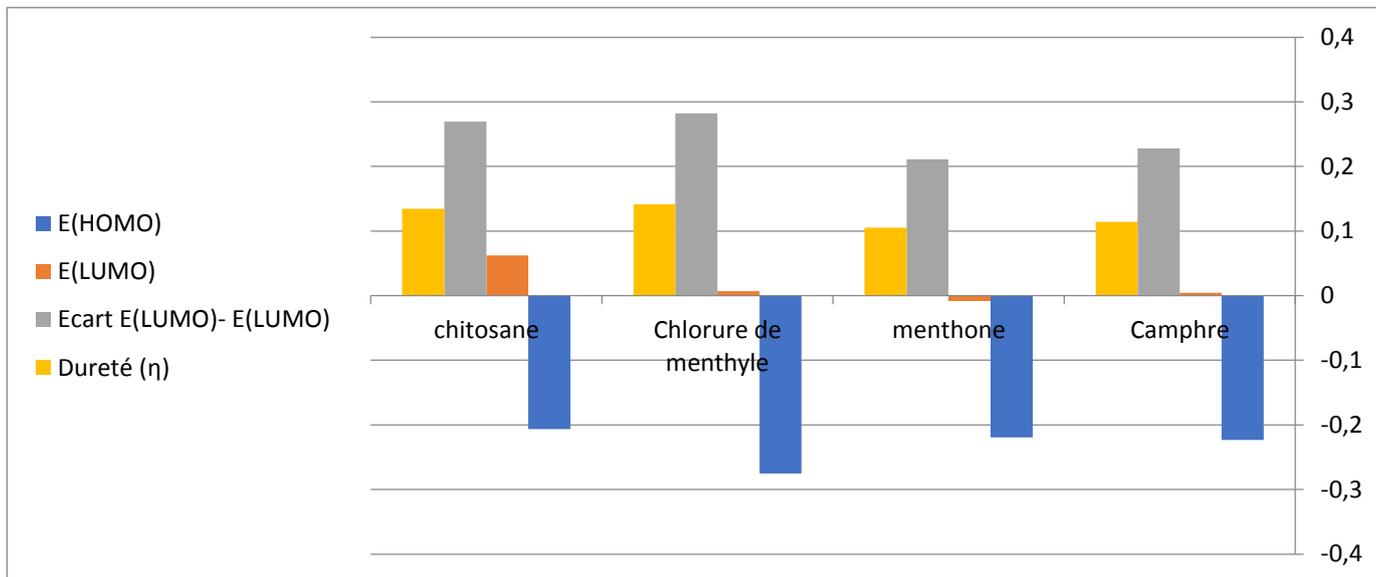


Figure 41 : Énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté des alkylants et de chitosane.

La **figure 42** indique que le menthone présente la douceur la plus élevée et Le chlorure de menthyle parallèlement au chitosane présente la douceur la plus faible.

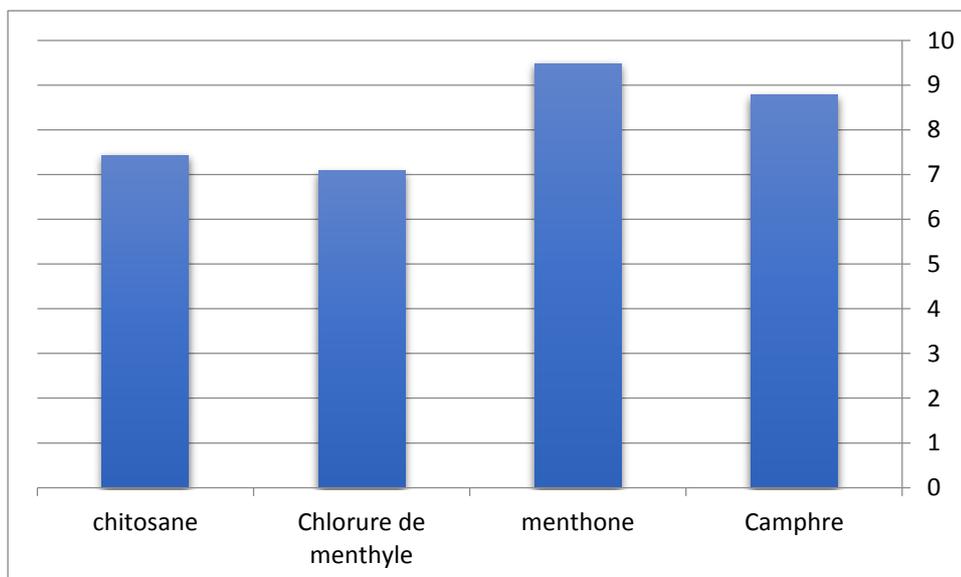


Figure 42 : Douceur des alkylants et de chitosane.

2.3. Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

D'après la **figure 43** il apparaît clairement une zone rouge dans tous les trois molécules c'est une zone qui est riche en électrons dont il présente la partie de la molécule favorable à l'attaque électrophile de l'amine NH_2 de chitosane où nous avez fait la N-alkylation, c'est le carbonyle en menthone et le camphre et la partie halogéné dans ce qui concerne le chlorure de menthyle.

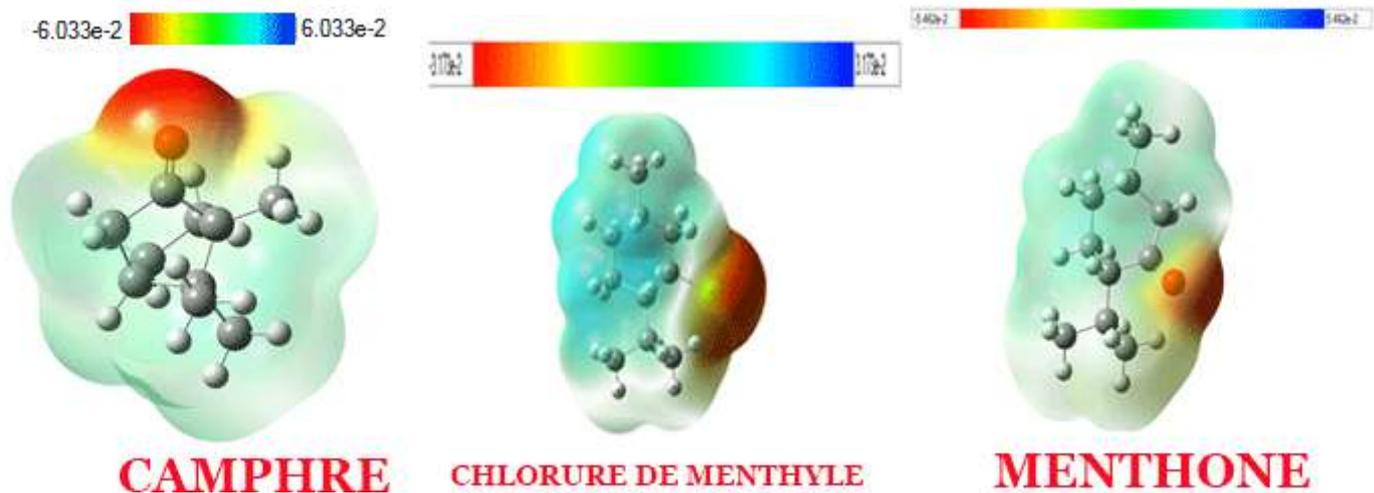


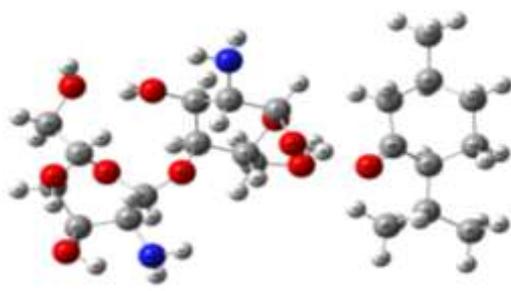
Figure 43 : Carte MEP du chitosane des alkylants du chitosane.

3. Etude in silico des produits d'ancrage sur le chitosane

Les produits d'ancrage sur le chitosane avec le camphre, le menthone et le chlorure de menthyle ont été optimisés par la théorie de la fonctionnelle de la densité en utilisant 3-21G comme une base.

Ce travail d'optimisation a été fait pour avoir la forme la plus stable des produits d'ancrage sur le chitosane **tableau 10** ce qui nous permet de calculer ses propriétés.

Tableau 10 : Structure optimisée chimique et stable des produits d'ancrage sur le chitosane. Optimisé avec DFT-B3LYP/3-21G.

Composé	Structure optimisée
Chitosane-Camphre	
Chitosane-menthone	
Chitosane-Chlorure de menthyle	

3.1. Analyse thermodynamique

Les résultats de l'analyse thermodynamique regroupent la formule brute, énergie électronique, enthalpie et moment dipolaire des produits de l'ancrage de camphre, menthone et chlorure de menthyle sur le chitosane qui ont été mentionnés dans le **tableau 11** et aussi le poids moléculaire, capacité calorifique, entropie et énergie totale qui ont été mentionnés dans le **tableau 12**. Ces résultats ont été schématisés en des figures pour pouvoir mieux les comprendre.

Tableau 11 : Formule brute, énergie électronique et enthalpie à Hartree, moment dipolaire (Debye) des produits d'ancrage sur le chitosane.

Composé	Formule brute	Énergie électronique	Enthalpie	Moment dipolaire
Chitosane-Camphre	$C_{22}H_{40}N_2O_{10}$	-1713.9956	-1713.995	4.078
Chitosane-menthone	$C_{22}H_{42}N_2O_{10}$	-1715.188	-1715.187	3.794
Chitosane-Chlorure de menthyle	$C_{22}H_{43}ClN_2O_9$	-2098.9809	-2098.980	2.782

D'après la **figure 44**, On observe que l'ancrage de chitosane a diminué en générale l'énergie électronique et l'enthalpie de chitosane pour tous les alkylants. Nous constatons que l'ancrage de chitosane avec le chlorure de menthyle a la plus faible énergie électronique et la plus faible enthalpie tandis que l'ancrage avec le menthone et le camphre a la même énergie électronique et enthalpie donc le produit d'ancrage de chitosane avec le chlorure de menthyle est le plus stable thermiquement.

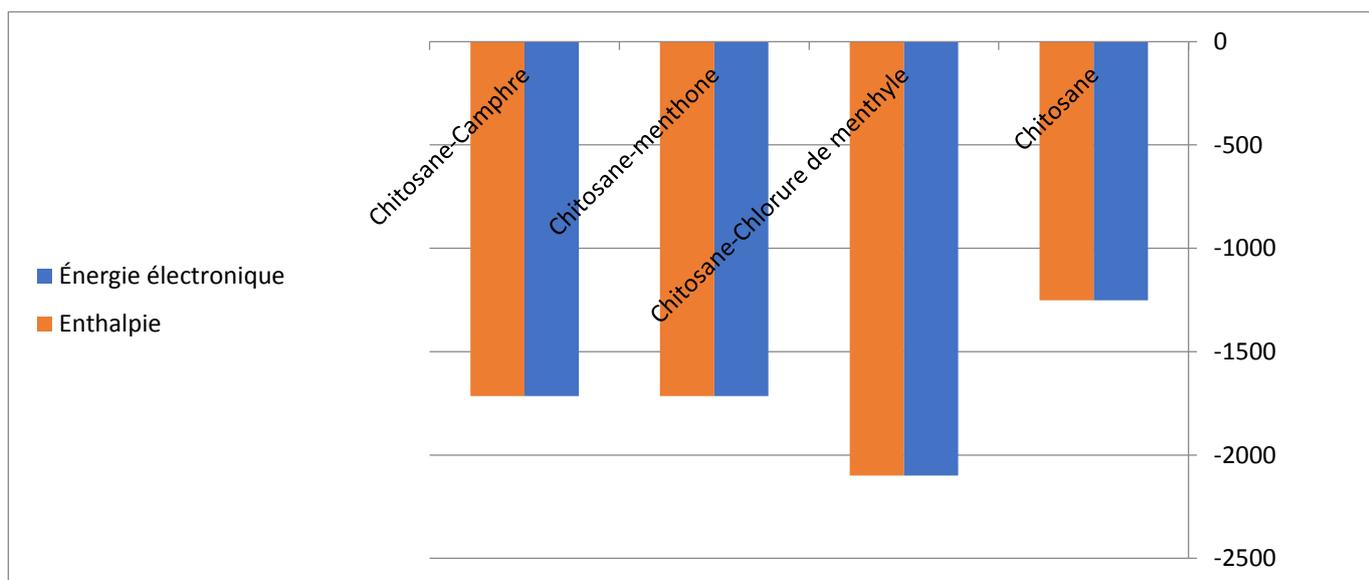


Figure 44 : Energie électronique et enthalpie à Hartree des produits d'ancrage sur le chitosane.

La **figure 45** montre que l'ancrage sur le chitosane a amélioré en générale son moment dipolaire. D'après le figure le produit d'ancrage de chitosane avec le camphre a le plus grand moment dipolaire près de 4 Debye le chlorure de menthyle a le plus faible moment dipolaire pour les alkylants.

Par conséquent le produit d'ancrage de chitosane avec le camphre a la propriété de liaison les plus améliorés, c'est la molécule où il a une tendance de faire plus des liaisons et des interactions avec au qu'un cible.

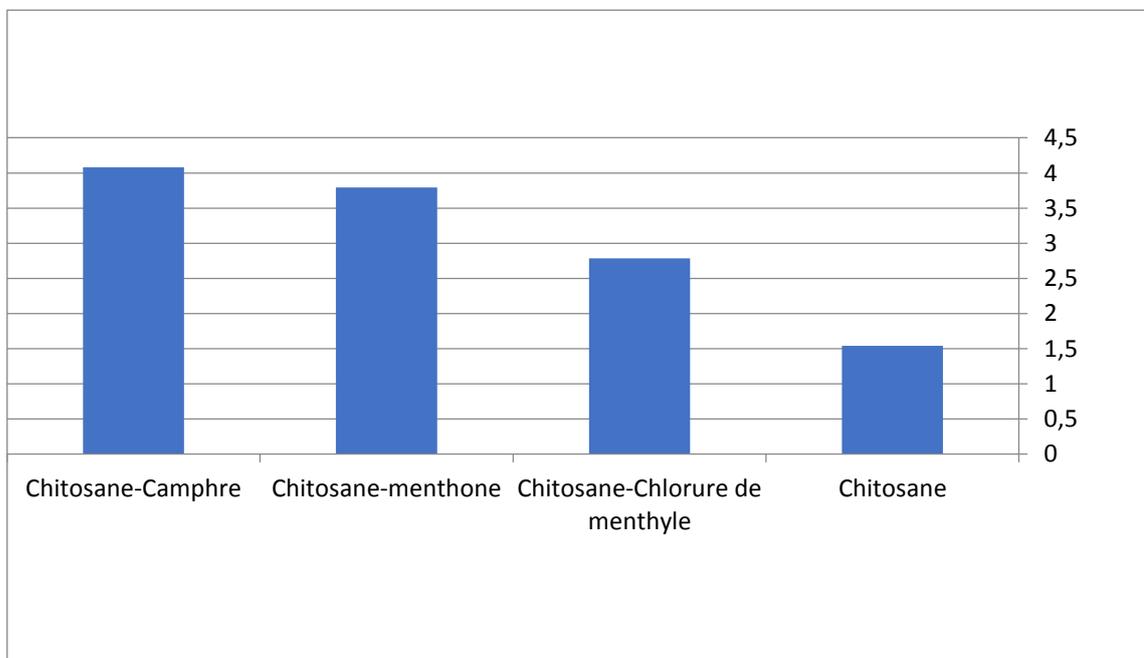


Figure 45 : Moment dipolaire (Debye) des produits d'ancrage sur le chitosane.

Tableau 12 : Poids moléculaire (g/mol), capacité calorifique (cal/mol-kelvin), entropie (cal/mol-kelvin) et énergie totale (a.u.) des produits d'ancrage sur le chitosane

Composé	Masse moléculaire	Capacité thermique	Entropie	Énergie totale
Chitosane-Camphre	492.268	138.343	218.781	-1714.67
Chitosane-menthone	494.283	140.313	224.900	-1715.887
Chitosane-Chlorure de menthyle	514.269	142.315	229.142	-2099.691

À partir la **figure 46**, il apparait que après l'ancrage l'énergie totale de chitosane a diminué par contre le poids moléculaire, la capacité calorifique et l'entropie sont augmentées ce qui rend le chitosane plus stable. Le produit d'ancrage de chitosane avec le chlorure de menthyle a le poids moléculaire le plus élevé (514.26571g/mol) , il présente la capacité calorifique la plus élevé (142.315cal/mol-kelvin) et l'entropie la plus élevé (229.142cal/mol-kelvin) par rapport tous les autres produits d'encrage sur le chitosane alors c'est le produit le plus stable par seul raison c'est que son énergie totale (-2099.69087385a.u.) est plus faible par rapport les autres.

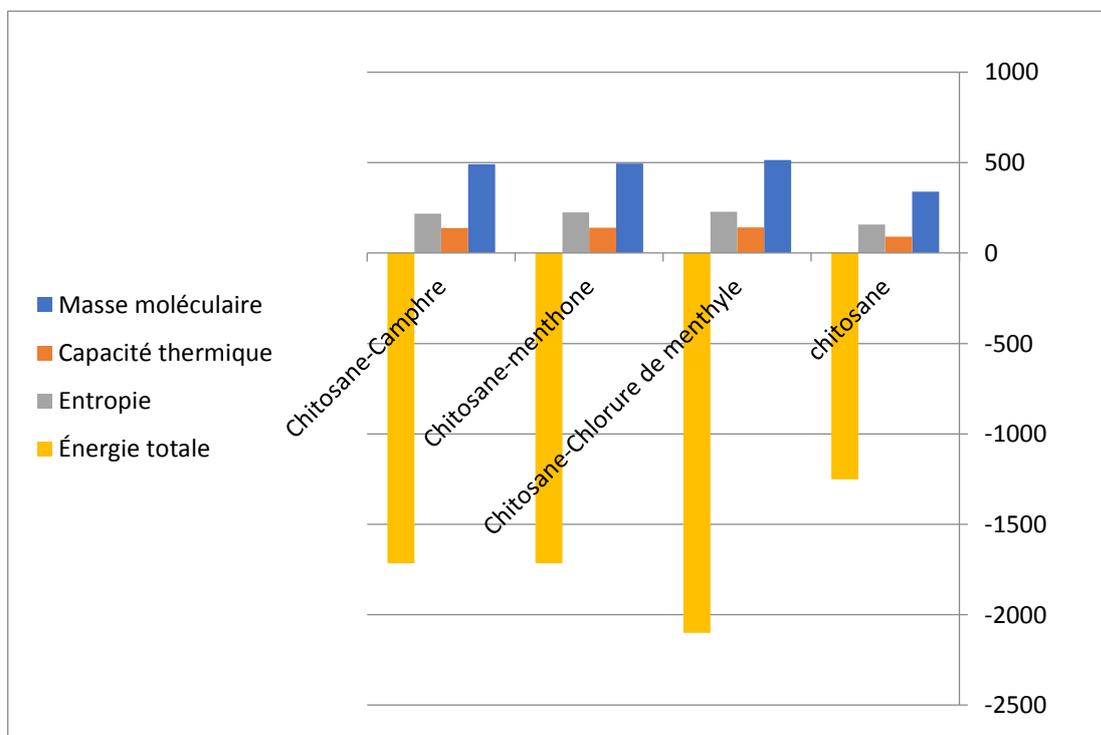


Figure 46 : Poids moléculaire (g/mol), capacité calorifique (cal/mol-kelvin), entropie (cal/mol-kelvin) et énergie totale (a.u.) des produits d'ancrage sur le chitosane.

3.2. Analyse orbitale moléculaire frontière

Le **tableau 13** représente l'énergie d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur des produits d'ancrage sur le chitosane. Ces valeurs ont été schématisées dans le **figure 47**.

Tableau 13 : Énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique, dureté et douceur des produits d'ancrage sur le chitosane.

Composé	E(HOMO)	E(LUMO)	Écart E(LUMO)-E(HOMO)	Dureté (η)	Douceur (S)
Chitosane-Camphre	-0,2	0,004	0,22	0,11	4,6402
Chitosane-menthone	-0,2	-0,03	0,17	0,083	6,06
Chitosane-Chlorure de menthyle	-0,22	-0,003	0,214	0,12	4,68

La **figure 47** montre que l'ancrage sur le chitosane a engendré la diminution de son écart énergétique ce qui va traduire par la diminution de son réactivité. Aussi on voit que le chitosane après l'ancrage devient moins dure. On trouve que l'écart HOMO-LUMO est plus élevé chez le produit d'ancrage de chitosane avec le chlorure de menthyle et le camphre, ce qui indique qu'ils sont les plus réactives et stables cinétiquement que le menthone.

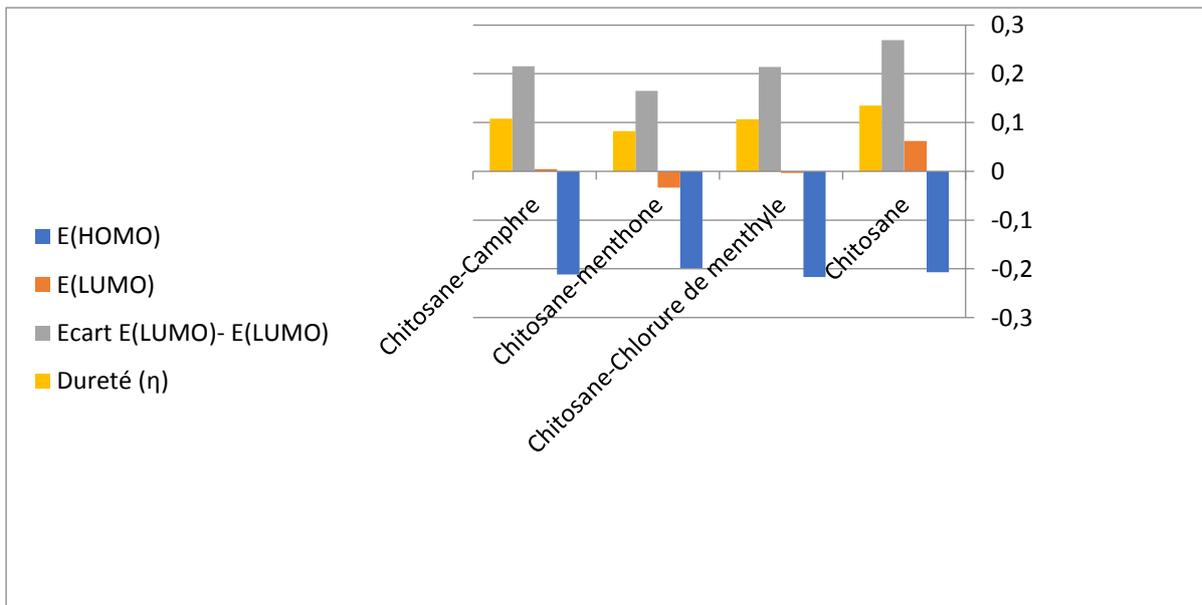


Figure 47 : Énergie (eV) d'HOMO, LUMO, écart énergétique et dureté des produits d'ancrage sur le chitosane.

La **figure 48** indique que la douceur de chitosane a augmenté après l'ancrage, nous la trouvons plus élevée chez le produit d'ancrage de chitosane avec le menthone.

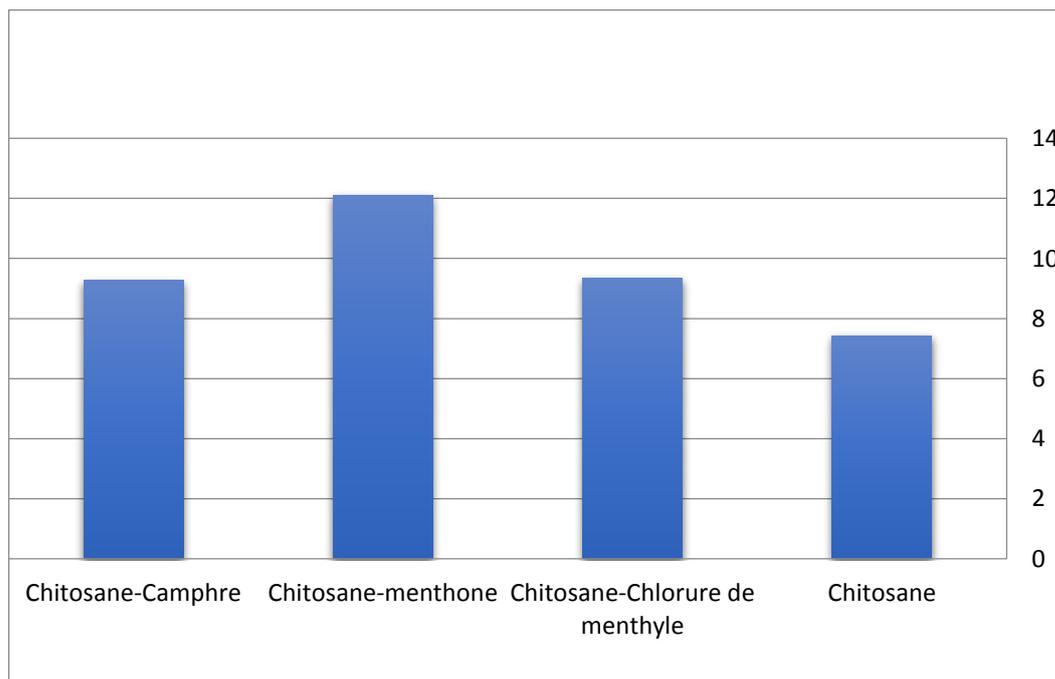


Figure 48 : Douceur des produits d'ancrage sur le chitosane.

Le très bon agent alkylants de tous les alkylants choisis est le chlorure de menthyle qui a présenté une bonne stabilité thermique ainsi qu'il a tendance de faire plus des liaison et des interaction avec au qu'un cible vue de sa grand moment dipolaire et en plus que sa il est très réactive grâce à sa écart énergétique HOMO-LUMO qui est le grands par rapport le menthone et le camphre. La N-alkylation de chitosane augmente sa stabilité, améliore sa stabilité thermique, diminué sa dureté et diminué sa réactivité par contre il augmente sa douceur. Le produit d'ancrage de chitosane avec le chlorure de menthyle est le plus stable que les autres et celle avec le camphre a

tendance de faire plus de liaisons vue son grand moment dipolaire. Le produit d'ancrage de chitosane avec le menthone est le plus doux de tous les produits d'ancrage sur le chitosane .

CHAPITRE 3 : ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

1. Activité antibactérienne des alkylants étudiés

L'activité antibactérienne des alkylants de chitosane a été réalisée sur 2 souches : une à gram positive, c'est *Bacillus Cereus* et l'autre à gram négative, il s'agit de *Pseudomonas Aeruginosa*.

Le **tableau 14** résume les pourcentages d'inhibitions.

Tableau 14 : Pourcentage d'inhibition de menthone, camphre et chlorure de menthyle
D'après la **figure 49**, nous remarquons que la souche Bacillus, semblent être plus ou moins

	menthone	camphre	chlorure menthyle
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	12%	17,95%	-35,4%
<i>Bacillus Cereus</i>	1,14%	77,92%	-27%

résistantes que *Pseudomonas*. Cette différence est probablement due aux variances structurales de la paroi cellulaire entre ces bactéries là. L'extraits par le camphre présente une activité inhibitrice remarquable contre ces bactéries, dont les pourcentages d'inhibition de croissance GIP sont de 17,94 % pour *Bacillus* et 77,91% pour *Pseudomonas*. Le plus faible inhibiteur dans cette concentration est l'extrait par le chlorure de menthyle mais on peut assister à un autre résultat si on change la concentration de l'inhibiteur.

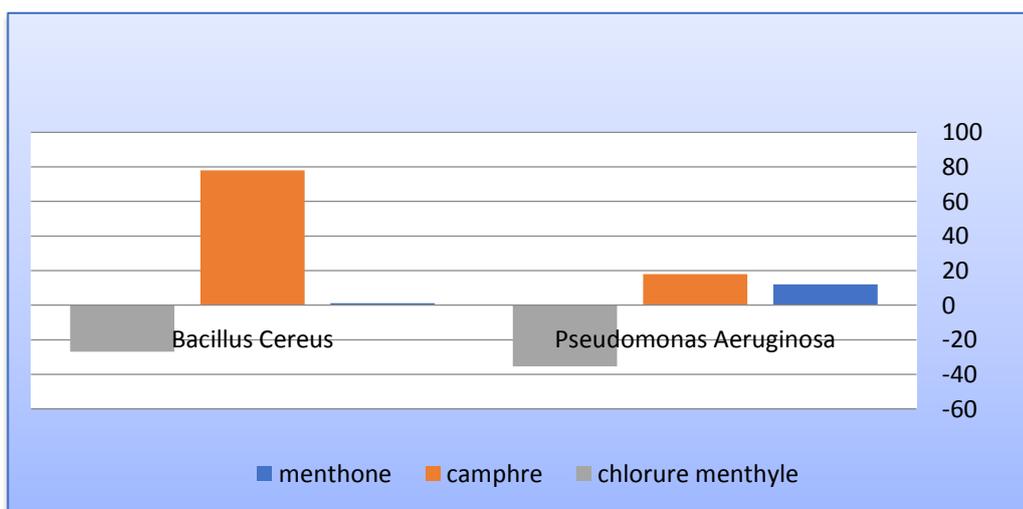


Figure 49 : Représentation graphique de pourcentage d'inhibition de menthone, camphre et chlorure de menthyle.

2. Activité antibactérienne des produits d'ancrage sur le chitosane

L'activité antibactérienne des produits d'ancrage sur le chitosane a été réalisée sur 2 souches : une à gram positive, c'est *Bacillus Cereus* et l'autre à gram négative, il s'agit de *Pseudomonas Aeruginosa*. Le **tableau 15** résume les pourcentages d'inhibitions.

Tableau 15 : Pourcentage d'inhibition des produits d'ancrage sur le chitosane

	menthone-chitosane	camphre-chitosane	chlorure de menthyle-chitosane
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	54,5%	84%	64,9%
<i>Bacillus Cereus</i>	57,5%	80,1%	62,8%

On observe d'après la **figure 50** que la résistance des deux souches semble être plus ou moins la même. L'extrait par le chitosane N-alkylé par le camphre présente une activité inhibitrice remarquable contre ces bactéries, dont les pourcentages d'inhibition de croissance GIP sont de 80,06 % pour *Bacillus* et 83,98% pour *Pseudomonas*. Le plus faible inhibiteur dans cette concentration est l'extrait par le chitosane N-alkylé par le menthone mais on peut assister à un autre résultat si on change la concentration de l'inhibiteur.

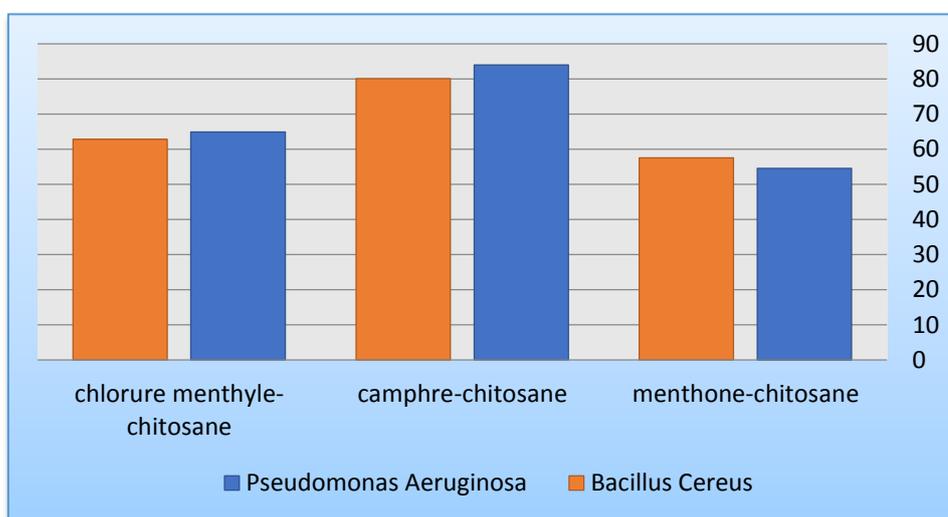


Figure 50 : Représentation graphique du pourcentage d'inhibition des produits d'ancrage sur le chitosane.

Conclusion

Trois composés N-alkylés de chitosane ont été synthétisés deux sont des bases de schiff, il s'agit de l'ancrage de camphre et de menthone sur le chitosane ainsi nous avons essayé de synthétiser une amine secondaire à partir de chitosane par le chlorure de menthyle.

Nous avons synthétisé deux alkylants qui sont le menthone à partir de l'oxydation de menthol par le bichromate de potassium et par l'hypochlorite de sodium, cette dernière elle a donné le plus grand rendement, l'autre est le chlorure de menthyle qu'on a le synthétisé par la chloration de menthol.

Ces produits d'ancrage sur le chitosane ont été caractérisés par la Spectroscopie Infrarouge (FTIR) .La solubilité de ces produits est très limitée ceci est lié au degré de desacétylation de chitosane.

D'autre part l'étude in silico nous a permis d'étudier de plus les alkylants et les produits N-alkylés de chitosane et d'expliquer les réactions de synthèse, aussi il permet d'étudier la stabilité de chaque molécules. L'étude in silico a confirmé que l'alkylant le plus stable est le chlorure de menthyle et le produit d'ancrage le plus stable c'est l'ancrage de chlorure de menthyle sur le chitosane. Nous avons prouvé par l'étude in silico que la N-alkylation de chitosane augmente sa stabilité moléculaire et améliore sa stabilité thermique.

Concernant l'activité antibactérienne des alkylants utilisés, nous avons constaté que le camphre a eu le plus grand pourcentage d'inhibition pour les bactéries étudiés en revanche le chlorure de menthyle avait le plus faible pourcentage d'inhibition. Pour les produits N-alkylé de chitosane, celui par le camphre présente une activité inhibitrice remarquable contre ces bactéries. Le plus faible inhibiteur a été le chitosane N-alkylé par le menthone.

La caractérisation des copolymères obtenus par modification chimique du chitosane reste incomplète, nous programmerons à continuer notre travail et estimer le taux de modification par UV- VISIBLE et Infrarouge.

Référence bibliographique

1. Dodane, Valérie, et Vinod D Vilivalam. « Pharmaceutical Applications of Chitosan » 1, no 6 (1998): 8.
2. Wang, Wenqian, Qiuyu Meng, Qi Li, Jinbao Liu, Mo Zhou, Zheng Jin, et Kai Zhao. « Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, no 2 (12 janvier 2020): 487.
3. Kas, H. Süheyla. « Chitosan: Properties, Preparations and Application to Microparticulate Systems ». *Journal of Microencapsulation* 14, no 6 (janvier 1997): 689–711.
4. Kou, Shijie (Gabriel), Linda M. Peters, et Michael R. Mucalo. « Chitosan: A Review of Sources and Preparation Methods ». *International Journal of Biological Macromolecules* 169 (février 2021): 85–94.
5. Muzzarelli, R. A. A., F. Tanfani, G. Scarpini and G. Laterza. 1980. *J.Biochem. Biophys. Methods*, 2:299-306.
6. Domszy, J. G. and G. A. F. Roberts. 1985. *Macromol. Chem.*, 186:1671-1677.
7. Gummow, B. D. and G. A. F. Roberts. 1985. *Macromol. Chem.*, 186:1239-1244.
8. Muzzarelli, R. A. A. 1984. In *New Development in Industrial Polysaccharides*, V. Crescenzi and I. C. M. Dea, eds., New York: Gordon and Breach, pp. 417-450.
9. Muzzarelli, R. A. A. 1985. In *The Polysaccharides*, G. O. Aspinnall, ed., London: Academic Press, Inc., 3:417-451.
10. Bough, W. A., W. L. Salter, A. C. M. Wu and B. E. Perkins. 1978. *Biotech Bioeng.*, 20:1931-1943.
11. Muzzarelli, R. A. A. 1977. *Chitin*. Toronto: Pergamon of Canada Ltd.
12. Maghami, G. G. and G. A. F. Roberts. 1988. *Makromol Chem.*, 189:195-200.
13. Li, Q., E.T. Dunn, E.W. Grandmaison, et M.F.A. Goosen. « Applications and Properties of Chitosan ». *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 7, no 4 (octobre 1992): 370–97.
14. Muzzarelli, R. A. A. 1973. *Natural Chelating Polymers*. Toronto: Pergamon of Canada Ltd., pp. 83-95.
15. Kurita, K., T. Sannan and Y. Iwakura. 1977. *Makromol. Chem.*, 178:3197-3202.
16. Kushino S. and H. Asano. 1988. "Water-Soluble Chitosan," *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 63,225,602 [88,225,602].
17. Muzzarelli, R. A. A. 1988. *Carbohydrate Polymers*, 8:1-21.
18. Tsezos, M. 1983. *Biotech. Bioeng.*, 25:2025-2040.
19. Ogawa, K., K. Oka, T. Miyanishi and S. Hirano. 1984. In *Chitin, Chitosan and Related Enzymes*, J. P. Zikakis, ed., Academic Press, Inc., pp. 327-346.
20. Maruca, R., B. J. Suder and J. P. Wightmen. 1982. *J. Appl. Polym. Sci.*, 27:4827-4837.
21. Razmi, F.A.; Ngadi, N.; Wong, S.; Inuwa, I.M.; Opotu, L.A. Kinetics, thermodynamics, isotherm and regeneration analysis of chitosan modified pandan adsorbent. *J. Clean. Prod.* 2019, 231, 98–109. [CrossRef]
22. Braz, E.M.A.; Silva, S.C.C.C.; Sousa Brito, C.A.R.; Brito, L.M.; Barreto, H.M.; Carvalho, F.A.A.; Santos, L.S.; Lobo, A.O.; Osajima, J.A.; Sousa, K.S.; et al. Spectroscopic, thermal

- characterizations and bacteria inhibition of chemically modified chitosan with phthalic anhydride. *Mater. Chem. Phys.* 2020, 240, 122053. [CrossRef]
23. Braz, E.M.A.; Silva, S.C.C.C.; Sousa Brito, C.A.R.; Brito, L.M.; Barreto, H.M.; Carvalho, F.A.A.; Santos, L.S.; Lobo, A.O.; Osajima, J.A.; Sousa, K.S.; et al. Spectroscopic, thermal characterizations and bacteria inhibition of chemically modified chitosan with phthalic anhydride. *Mater. Chem. Phys.* 2020, 240, 122053. [CrossRef]
 24. Bidgoli, H.; Khodadadi, A.A.; Mortazavi, Y. A hydrophobic/oleophilic chitosan-based sorbent: Toward an effective oil spill remediation technology. *J. Environ. Chem. Eng.* 2019, 7, 103340. [CrossRef]
 25. Al-Remawi, M. Application of N-hexoyl chitosan derivatives with high degree of substitution in the preparation of super-disintegrating pharmaceutical matrices. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2015, 29, 31–41.[CrossRef]
 26. Azmy, E.A.M.; Hashem, H.E.; Mohamed, E.A.; Negm, N.A. Synthesis, characterization, swelling and antimicrobial efficacies of chemically modified chitosan biopolymer. *J. Mol. Liq.* 2019, 284, 748–754. [CrossRef]
 27. Burr, S.J.; Williams, P.A.; Ratcliffe, I. Synthesis of cationic alkylated chitosans and an investigation of their rheological properties and interaction with anionic surfactant. *Carbohydr. Polym.* 2018, 201, 615–623.[CrossRef]
 28. Onésippe, C.; Lagerge, S. Studies of the association of chitosan and alkylated chitosan with oppositely charged sodium dodecyl sulfate. *Colloids Surf. A* 2008, 330, 201–206. [CrossRef]
 29. Mohammadi, E.; Daraei, H.; Ghanbari, R.; Dehestani Athar, S.; Zandsalimi, Y.; Ziaee, A.; Maleki, A.; Yetilmezsoy, K. Synthesis of carboxylated chitosan modified with ferromagnetic nanoparticles for adsorptive removal of fluoride, nitrate, and phosphate anions from aqueous solutions. *J. Mol. Liq.* 2019, 273, 116–124.[CrossRef]
 30. Bai, R.; Zhang, X.; Yong, H.; Wang, X.; Liu, Y.; Liu, J. Development and characterization of antioxidant active packaging and intelligent Al(3+)-sensing films based on carboxymethyl chitosan and quercetin. *Int. J. Biol. Macromol.* 2019, 126, 1074–1084. [CrossRef]
 31. Shariatinia, Z. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 120, 1406–1419. [CrossRef]
 32. Lu, H.T.; Lu, T.W.; Chen, C.H.; Lu, K.Y.; Mi, F.L. Development of nanocomposite scaffolds based on biomineralization of N,O-carboxymethyl chitosan/fucoidan conjugates for bone tissue engineering. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 120, 2335–2345. [CrossRef]
 33. Zhang, E.; Xing, R.; Liu, S.; Li, K.; Qin, Y.; Yu, H.; Li, P. Comparison in docetaxel-loaded nanoparticles base on three different carboxymethyl chitosans. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 101, 1012–1018. [CrossRef] [PubMed]
 34. Wu, A. C. M., W. A. Bough, M. R. Holmes and B. E. Perkins. 1978. *Biotech. Bioeng.*,20:1957-1968.
 35. Shinagawa, K., G. Takemura and A. Kobayashi. 1979. *Janap Kokai Tok-kyo Koho*, Pat. 79,152,685.
 36. No, H. K. and S. P. Meyers. 1989. *J. Food Sci.*, 54(1):60-62.
 37. Hirano, S., K. Tobetto, M. Hasegawa and N. Matsuda. 1980. *J. Biomedical Materials Research*, 14:477-486.
 38. Muzzarelli, R. A. A. 1983. *Carbohydrate Polymers*, 3:53-75.
 39. Aizawa, Y and T. Noda. 1988. "Antistatic Photographic Paper," *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 63,189,859 [88,189,859].
 40. Green, B. K. 1955. "Pressure-Sensitive Record Materials;" U.S. Patent No.2,712,507.

41. Tokura, S., M. Itoyama and S. Hiroshi. 1988. "Partially Sulfated Chitosan Oligomers Immobilized on Chitosan for Antithrombogenic Medical Goods;" Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,89,167 [88,89,167].
42. Muzzarelli, R. A. A. 1985. In *The Polysaccharides*, G. O. Aspinnall, ed., London: Academic Press, Inc., 3:417-451.
43. Sirca, A. E. and R. J. Woodman. 1971. *J. Nat. Cancer Inst.*, 47(2):377-388.
44. Allan, G. G., L. C. Altman, R. E. Bensinger, D. K. Ghosh, Y. Hirabayashi, A. N. Neogi and S. Neogi. 1984. In *Chitin, Chitosan and Related Enzymes*, J. P. Zikakis, ed., Academic Press, Inc., pp. 119-133.
45. Miyata, T., T. Yoneda and M. Izume. 1988. "Manufacture of Eye Humour Fluid Substitutes with N-carboxyacetylchitosan," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,220,865 [88,220,865].
46. Shiotani, T. and Y. Shiiki. 1986. "Preparation of Capsules Using Phosphates and Chitin Derivatives," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61,153,135 [86,153,135].
47. Namita, K., N. Miyajima, M. Higo and J. Nakayama. 1988. "Pharmaceuticals Containing Chitin, Chitosan, and Their Derivatives for Treatment of Bone Diseases," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,156,726 [88,156,726].
48. Yabe, H., Y. Kawamura and I. Kurahashi. 1988. "Coloured Cosmetic Bases Containing Fine Powders of Chitin and Chitosan," Jpn. Kokai Tok-kyo Koho JP 63,161,001 [88,161,001].
49. Lang, G., G. Maresch and H. R. Lenz. 1989. "Nail Polishes Containing O-Benzyl-N-Hydroxyalkylchitosan as Film-Forming Component," Ger. Offen. DE 3,723,811.
50. Matsumura, S., T. Karigome and K. Nomoto. 1989. "Manufacture of N-Carboxymethoxycarbonylchitosan Foemoisturizers," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,14,203 [89,14,203].
51. Lang, G. and H. Wendel. 1988. "Hair and Skin Fixative Based on Chitosan and on Ampholytic Copolymer," Ger. Offen. DE 3,644,097.
52. Poole, S. 1989. In *Chitin and Chitosan*, G. Skjak-Braek, T. Anthonsen and P Sandford, eds., New York: Elsevier Applied Science, pp. 523-531.
53. Kise, H., A. Hayakawa and H. Noritomi. 1987. *Biotech. Lett.*, 9(8):543-548.
54. Holme, K. R., L. D. Hall, C. R. Armstrong and S. G. Withers. 1988. *Carbo-hydrate Research*, 173:285-291.
55. Rha, C., D. Rodriguez-Sanchez and C. Kienzle-Sterzer. 1984. In *Biotechnology of Marine Polysaccharides*, R. R. Colwell, E. R. Pariser and A. J. Sinskey, eds., Washington: Hemisphere Publishing Corp., pp. 283-311.
56. Katayama, H. 1988. "Enzyme Membrane Electrodes Using Chitosan Membrane-Immobilized Enzymes," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,78,062[88,78,062].
57. Yano, S. and T. Tsugita. 1988. "Chitosan-Containing Seed Coatings for Yield Enhancement," Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,139,102 [88,139,102].
58. Pospieszny, H. and I. G. Atabekov. 1989. *Plant Sci.*, 62(1):29-31.
59. Hirano, S., H. Senda, Y. Yamamoto and A. Watanabe. 1984. In *Chitin, Chitosan, and Related Enzymes*, J. P. Zikakis, ed., Academic Press, Inc., pp. 77-95.

60. Teixeira, M., W. P. Paterson, E. J. Dunn, Q. Li, B. K. Hunter and M. F. A. Goosen. 1990. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 29:1205-1209.
61. Seo, T., T. Kanbara and T. Iijima. 1988. *J. Appl. Polym. Sci.*, 36(6):1443-1451.
62. Haga, M. and S. Enokida. 1988. "Chitosan-Containing Preservatives and Sterilants for Foods," *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,169,975* [88,169,975].
63. akayama, Y. and Y. Sekino. 1987. "Stabilization of Coloring Agents and Coloured Products with Chitosan," *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62,297,365* [87,297,365].
64. Hirano, S., H. Senda, Y. Yamamoto and A. Watanabe. 1984. In *Chitin, Chitosan, and Related Enzymes*, J. P. Zikakis, ed., Academic Press, Inc., pp. 77-95.
65. Muzzarelli, R. A. A. 1977. *Chitin*. Toronto: Pergamon of Canada Ltd.
66. Kandile, Nadia G., Howida T. Zaky, Mansoura I. Mohamed, Abir S. Nasr, et Yassmin G. Ali. « Extraction and Characterization of Chitosan from Shrimp Shells ». *Open Journal of Organic Polymer Materials* 08, no 03 (2018): 33-42.
67. Elisabeth ROUAULT, Frédérique GILLES, André GILLES. BULLEINDEL'UNIONDESPHYSICIENS.N°738.(1351)
68. Altmayer-Henzien.PC Brizeux. OXYDATION DU MENTHOL EN MENTHONE PAR L'EAU DE JAVEL2015-2016
69. Caro, C. A., G. Cabello, E. Landaeta, J. Pérez, J. H. Zagal, et L. Lillo. « Synthesis and Spectroscopic and Electrochemical Studies of Chitosan Schiff Base Derivatives ». *Russian Journal of Applied Chemistry* 86, no 11 (novembre 2013): 1791-97.
70. Hintermann, Lukas, et Kit Ming Wong. « Rearrangement in Stereoretentive Syntheses of Menthyl Chloride from Menthol: Insight into Competing Reaction Pathways through Component Quantification Analysis: Rearrangement in Stereoretentive Syntheses of Menthyl Chloride from Menthol: Insight into Competing Reaction Pathways through Component Quantification ». *European Journal of Organic Chemistry* 2017, no 37 (10 octobre 2017): 5527-36. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700677>.
71. Saxena A, Kumar A, Shahi VK (2006) Preparation and characterization of N-methylene phosphonic and quaternized chitosan composite membranes for electrolyte separations. *J Colloid Interface Sci* 303:484-49
72. Rana, Kazi M., Jannatul Maowa, Asraful Alam, Sujan Dey, Anowar Hosen, Imtiaj Hasan, Yuki Fujii, Yasuhiro Ozeki, et Sarkar M. A. Kawsar. « In Silico DFT Study, Molecular Docking, and ADMET Predictions of Cytidine Analogs with Antimicrobial and Anticancer Properties ». *In Silico Pharmacology* 9, n° 1 (décembre 2021): 42. <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00102-0>.
73. K. Muraleedharan C. H. Viswalekshmi. K. Sarada. Synthesis, characterization and thermal dehydration and degradation kinetics of chitosan Schiff base of o-, m- and p-nitrobenzaldehyde Department of Chemistry, University of Calicut, Malappuram 673635, Kerala, India. 2016



Abstract

The chemical modification of chitosan is a field in which a variety of syntheses have been proposed, in particular the alkylation of chitosan by aldehydes, ketones or by halogenated derivatives. This work describes the synthesis of N-alkylated compounds of chitosan from the main molecules of essential oils or from modified molecules of essential oils, namely camphor, menthone and menthyl chloride. These last two were synthesized respectively by the oxidation and chlorination of menthol. An in silico study was performed with Gaussian 09 molecular modeling and simulation software in order to understand the stability and to explain the synthesis reactions of each of the chitosan alkylants used and also of the N-alkylated products of chitosan whatever the N-alkylation by camphor, by menthone or by menthyl chloride. At the end of this work biological tests centered on the antibacterial activity were made whose engine is the prepared N-alkylated products of chitosan and the used alkylants.

Keyword : Chitosan, Polymer, Menthone, Menthyl chloride, Camphor, Anchoring, N-alkylation, Gaussian 09, Antibacterial activity.



Master ST CMBA

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

Nom et prénom : EL HAMMANI AYOUB

Année Universitaire : 2021/2022

Titre : N-alkylation de chitosane : Synthèse, Etude in Silico et activité biologique

Résumé

La modification chimique du chitosane est un domaine dans lequel une variété de synthèses a été proposée notamment l'alkylation de chitosane par des aldéhydes, des cétones ou bien par des dérivés halogénés. Ce travail décrit la synthèse des composés N-alkylés de chitosane à partir des molécules majoritaires des huiles essentiels ou bien des molécules modifiés des huiles essentielles à savoir le camphre , le menthone et le chlorure de menthyle. Ces deux dernières ont été synthétisés respectivement par l'oxydation et la chloration de menthol.

Une étude in silico a été réalisée grâce à logiciel de modélisation et de simulation moléculaire **Gaussian 09** afin de comprendre la stabilité et d'expliquer les réactions de synthèse de chacun des alkylants de chitosane utilisés et aussi des produits N-alkylés de chitosane quelque soit la N-alkylation par le camphre, par le menthone ou bien par le chlorure de menthyle.

À la fin de ce travail des tests biologiques centrés sur l'activité antibactérienne ont été faits dont le moteur est les produits N-alkylés préparés de chitosane et les alkylants utilisés.

Mot clé : Chitosane, Polymère, Menthone, Chlorure de menthyle, Camphre, Ancrage, N-alkylation, Gaussian 09, Activité antibactérienne.