UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

## ÉVALUATION DE LA PROTECTION DES GANTS PAR LA MESURE ANALYTIQUE DE LA MIGRATION DES ISOCYANATES ET DES AMINES DANS LES MATÉRIAUX

## MÉMOIRE PRÉSENTÉ COMME EXIGENCE PARTIELLE À LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR René Kabore

MAI 2021

### UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL Service des bibliothèques

#### Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.04-2020). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

#### REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont d'abord à mon directeur de recherche, le professeur associé Jacques Lesage, de l'Université du Québec à Montréal (UQAM) qui a su m'orienter et conseiller quand j'étais dans le besoin ainsi qu'à Livain Breau, Lekha Sleno et David Dewez tous professeurs à l'UQAM. Je voudrais également remercier Sébastien Gagné et Simon Aubain de l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST). Vos connaissances, conseils et encouragements tout au long du projet m'ont énormément aidé et permis de réaliser ma maîtrise.

Je voudrais aussi remercier les techniciennes du département de chimie de l'UQAM qui ont bien voulu m'aider. En particulier, je remercie Isabelle Rheault et Leanne Ohlund qui m'ont formé et permis de me familiariser avec les appareils.

Je remercie également l'International *Isocyanate Institute Inc (III)* pour le financement de mon projet. Ensuite, je remercie tous les membres collaborateurs de III.

Enfin, je remercie ma famille d'avoir toujours été à mes côtés dans les bons, difficiles et douloureux moments.

# DÉDICACE

Je dédie cet ouvrage à la mémoire de mon père disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance d'un fils qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse l'Éternel Dieu, le tout puissant, l'avoir dans sa sainte miséricorde.

# TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURESviii
LISTE DES TABLEAUXix
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMESxii
Liste des symboles et des unitésxiv
RÉSUMÉxv
Abstractxvi
INTRODUCTION générale1
CHAPITRE I cadre théorique
1.1 Applications des isocyanates
<ul> <li>1.1.1 Propriétés des isocyanates et des amines</li></ul>
1.2 Mise en contexte
1.2.1Les effets cutanés des isocyanates sur la santé71.2.2Complexité du développement d'une méthode analytique pour le dosage des isocyanates et des amines91.2.3Inventaire des méthodes analytiques pour mesurer les isocyanates sur de matériaux de gant111.2.4Objectifs des travaux : développement de méthodes analytiques pour le dosage des TDA sur des matériaux de gants12
CHAPITRE II développement d'UNE méthode analytique pour la quantification des isomères du toluène-diamine sur des matériaux de gant
2.1 Les méthodes de dosages des TDI et TDA sur des matériaux de gants selon la littérature
2.2 Les substances utilisées

<ul> <li>2.2.1 Les substances commercialement disponibles</li></ul>
2.3 conditions d'extraction des isomères du toluène diamine sur les matériaux de
2.4 une méthode analytique développée pour le dosage des TDA sur des matériaux de gant lors de ces travaux
2.4.1 Les conditions optimales pour le dosage des isomères du TDA par HPLC MS/MRM
CHAPITRE III résultats et interprétations
3.1. Dosages du IDA sur les materiaux de gant de protection
La durée totale de l'analyse a été de 3,5 mm. Le temps de l'éthton du 2,0- ét di         2,4-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène ont été respectivement de 3,1 min         et de 4,1 min. Une quantification par un HPLC-MS/MRM a aussi été développée         Elle permet de doser le TDA ainsi que les dérivés bis-N, N-acétylés du TDA32         3.1.1 Résultats des dosages du TDA sur des matériaux de gant avec la méthod         d'acétylation
CHAPITRE IV les perspectives
CONCLUSION Générale5
ANNEXE A SPECTRE INFRA ROUGE DU 2,4- <i>bis</i> -N, N PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE
ANNEXE B SPECTRE RMN <sup>1</sup> H DU 2,4-TOLUÈNE DIAMINE
ANNEXE C SPECTRE RMN <sup>1</sup> H DU 2,4- <i>BIS</i> -N, N PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE
ANNEXE D SPECTRE RMN <sup>13</sup> C DU 2,4- <i>BIS</i> -N, N PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE

# ANNEXE E SPECTRE <sup>1</sup>H DU 2.6- *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE SPECTRE RMN <sup>13</sup>C DU 2,6-*BIS*-N, ANNEXE F N-ANNEXE G SPECTRE <sup>1</sup>H DU 2,4-*BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE ANNEXE H SPECTRE <sup>13</sup>C DU 2,4-BIS-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE ANNEXE I CHROMATOGRAMME D'UNE SOLUTION STANDARD DU 2,4-BIS-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE À 100 NG/ML RÉALISÉ Schémas des ions pseudo-moléculaires fils DU 2,4- BIS-N, N-ANNEXE J ANNEXE K SCHÉMAS DES IONS PSEUDO-MOLÉCULAIRES FILS DU 2.4-BIS-N,N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE D<sub>3</sub>......67 ANNEXE L CHROMATOGRAMMES DE SOLUTIONS STANDARDS DU 2,4-BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE RÉALISÉS AVEC UN HPLC-MS/MRM....68 COURBES D'ÉTALONNAGE DU 2,4- BIS-N, N-ACÉTAMIDE ANNEXE m TOLUÈNE AVEC UN HPLC- MS/MRM ......69 ANNEXE N CHROMATOGRAMMES DE SOLUTIONS STANDARDS DU 2,6-BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE RÉALISÉS AVEC UN HPLC- MS/MRM ... 70

COURBES D'ÉTALONNAGE DU 2,6- BIS-N, N-ACÉTAMIDE ANNEXE O TOLUÈNE AVEC UN HPLC- MS/MRM ......71 ANNEXE P QUELQUES CHROMATOGRAMMES DE TDA ET DE BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV......72 ANNEXE O

COURBES D'ÉTALONNAGE DE TDA ET DE BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV......73

ANNEXE	R	QUELQUES	CHROMAT	OGRAMMES	DU	2,6- <i>BIS</i> -N,	N-
PENTAFL	UOROP	ROPANAMID	E TOLUÈNE	E AVEC UN UP	LC-UV	V	.74
ANNEXE	S	COURE	BES D'ÉT	ALONNAGE	DE	<i>BIS</i> -N,	N-
PENTAFL	UOROP	ROPANAMID	E TOLUÈNE	AVEC UN UP	LC-UV	V	.75

3LIOGRAPHIE
3LIOGRAPHIE

# LISTE DES FIGURES

Figu	re	Page
1.1	Les monomères de diisocyanates les plus courants au Québec	4
1.2	Quelques amines et diamines	5
2.1	Acétylation du 2,4-TDA	17
2.2	Spectre d'absorbance de 2,4-TDA, 2,4-bis-N, N-Ac-TDA, 2,6-TDA et	
	2,6-bis-N,N-Ac-TDA	19
2.3	Dérivation du 2,4-TDA avec le PFPA	21
2.4	Schéma du processus d'extraction du TDA sur des matériaux de gant	26
2.5	Chromatogramme du 2,4-bisacétamidotoluène deuteré d <sub>3</sub> par HPLC-MS/MRM.	28
2.6	Chromatogramme du 2,4-bisacétamidotoluène (207/165) et 2,4- bisacétamidotoluène deuteré d <sub>3</sub> (210/168) par HPLC-MS/MRM	29
2.7	Chromatogramme d'une solution mixte des isomères de TDA et de leur dérivé <i>bis</i> -N, N-acétanamide toluène à 200 ng/mL par la méthode UPLC.	30
2.8	Chromatogramme des dérivés <i>bis</i> -N, N-pentafluoropropanamide toluène à 100 ng/mL par la méthode UPLC	31

## LISTE DES TABLEAUX

Table	eau	Page
2.1	Évolution du gradient de B, utilisé en HPLC pour la quantification des TDA	27
2.2	Paramètres du MRM pour la quantification des TDA	28
3.1	Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 15 minutes à la température de la pièce	33
3.2	Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 2 heures à la température de la pièce	35
3.3	Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 2 heures dans un bain de glace.	36
3.4	Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,6- ou 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée 30 minutes dans un bain de glace	37
3.5	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA ou de solution 1 de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce	39

3.6.a	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile puis extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée 30 minutes à la température de la pièce	41
3.6.b	: Concentration et taux de recouvrement de 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de TDA ajoutée sur des matériaux du gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile puis extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.	42
3.7.a	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 2 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.	43
3.7.b	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 2 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.	44
3.8.a	Concentration et taux de recouvrement de 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température pièce.	46
3.8.b	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile et extrait par une centrifugation à 30 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.	47
3.8.c	Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nitrile et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce	48

Х

	3.8.d Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage
	de solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit
	d'un revêtement d'uréthane et extrait par une centrifugation à 20 °C. La
	durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température
49	pièce
	d'un revêtement d'uréthane et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température pièce.

•

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

- ACN Acétonitrile
- CAS Chemical Abstract Service
- CCM Chromatographie sur couche mince
- CLHP Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance
- CPG Chromatographie en Phase gazeuse
- ESI Interface d'Ionisation par Électronébulisation (de l'anglais *Electrospray Ionisaion*)
- HDI hexaméthylène diisocyanate
- HOAc acide acétique
- H<sub>2</sub>O eau
- III Institut International des Isocyanates
- IR infra rouge
- IRSST Institut de Recherche Robert Sauvé en Santé et Sécurité du travail
- ISO Organisation Internationale de Normanlisation (de l'anglais International Stantards organisation)
- LD limite de détection
- LQ limite de Quantification
- MDI diisocyanate de méthylène diphényle
- MeOH Méthanol
- MS spectrométrie de masse (de l'anglais *Mass Spectrometry*)

NIOSH National Institute for Occupation Safety and Health

OSHA Occupation Safety and Health Administration

PFPA Anhydride pentafluoropropanoïque

- PU polyuréthane
- RMN <sup>13</sup>C Résonance Magnétique du Carbone
- RMN <sup>1</sup>H Résonance Magnétique du proton
- TDA Toluène Diamine
- TDI Toluène Diisocyanate
- T<sub>fus</sub> Température de Fusion
- TP Température de la Pièce
- UPLC Chromatographie Liquide Ultra Performance (de l'anglais Ultra Performance Liquid Chromatography)
- VECD Valeur d'exposition de courte durée
- VEMP Valeur d'exposition moyenne pondérée

UQAM Université du Québec à Montréal

UV Ultra Violet

# LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

- °C Degré Celsius
- g gramme
- L litre
- MHz MégaHertz (10<sup>6</sup> Hz)
- $\mu g$  Microgramme (10<sup>-6</sup> g)
- $\mu$ L Microlitre (10<sup>-6</sup> L)
- min Minute
- mg Milligramme
- mL Millilitre
- ng Nanogramme
- nm Nanomètre  $(10^{-9} \text{ m})$
- ppb Partie Par Billion
- ppm Partie Par Million
- v/v volume/volume
- m<sup>-3</sup> par mètre cube

## RÉSUMÉ

Afin de pallier au manque de méthodes analytiques pour mesurer le TDA, une méthode analytique a été développée pour quantifier ces substances dans les milieux de travail. Cette méthode analytique évalue la contamination cutanée cause par la migration de ces substance à travers le matériel de protection. Dans la présente étude, il a été développé une méthode d'extraction et d'évaluation des TDI et TDA migrant à travers les gants de protection.

Une méthode de quantification des TDA adsorbés par les matériaux des gants a été développée. Elle comporte une méthode d'extraction et de quantification. Les paramètres chromatographiques que sont entre autres les phases mobiles, le débit et le gradient ont fait l'objet de plusieurs tests afin d'obtenir des meilleures conditions d'analyse. Le domaine de linéarité de la méthode est de 2,5 à 250 ng/mL pour un appareil UPLC. L'extraction du TDA sur des gants a été réalisée en phase liquide, calquée de la méthode de quantification des MDI et HDI développée par l'Institut International des Isocyanates (III). L'analyse du TDA par UPLC a donné des taux de recouvrement inférieurs à 20%. Les résultats ne satisfont pas les critères d'une méthode analytique qui recommande un taux d'au moins 80%. Une seconde méthode analytique développée et optimisée sur HPLC/MS-MRM a pour domaine de linéarité 5 à 150 ng/mL. Cette dernière méthode n'a pas eté utilisée par un manque de temps.

Mots clés : toluène diamines, gant, migration, taux de recouvrement, isocyanates, toluène diisocyanate, UPLC, HPLC/MS-MRM

#### ABSTRACT

In order to overcome the lack of analytical methods to measure TDA, an analytical method was developed to quantify these substances in the workplace. This method evaluates the skin contamination caused by the migration of TDA through the protective material. In the present study a method was development to extract and assess migrants with TDI and TDA through protective gloves.

A method for quantifying TDA adsorbed by glove as protective materials was developed. It includes an extraction and quantification steps. The chromatographic parameters such as the mobile phases, flow rate and gradient were established to obtain adequate conditions for analysis. The linearity range of the method is 2.5 to 250 ng/mL for UPLC device. The extraction of TDA on some gloves was made modeled on the MDI and HDI quantification method developed by the International Isocyanates Institute (III). UPLC analysis of TDA recovery rates below 20%. The results do not meet the criteria of an analytical method which recommends a rate of at least 80%. A second method developed and optimized on HPLC/MS-MRM has a linearity of 5 to 150 ng/mL. The last method was not used for lack of time.

Keywords: toluene diamines, glove, migration, recovery rate, isocyanates, toluene diisocyanate, UPLC, HPLC/MS-MRM.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les mousses de polyuréthanes sont largement utilisées de nos jours. Elles ont pour matière de base les isocyanates. Les isocyanates et les diamines ont des effets néfastes sur la santé humaine. La toxicité de ces substances n'épargne aucune partie de l'organisme. L'asthme professionnel, la mutagenèse et la formation d'adduits sont des conséquences de l'exposion à ces substances. L'asthme professionnel est la manifestation la plus fréquente parmi les effets néfastes du TDI chez les travailleurs de mousses flexibles. Ces mousses flexibles sont obtenues par des procédés tel que l'injection d'agent gonflant comme le dioxyde de carbone et le chlorure de méthylène. Il existe trois voies d'exposition mais les plus courantes sont respiratoire, orale et cutanée. L'exposition cutanée, qui pourrait être qualifiée de sournoise, se produit par la migration des TDI ou TDA à travers le matériel de protection. Cette voie a été longtemps ignorée. Les mains sont les plus exposées chez les démouleurs de mousses PU. Au cours de leur travail, il y a un transfert du toluène diamine (TDA) ou du toluène diisocyanate (TDI) de la mousse au gant puis une migration de ces substances à travers le gant pour entrer en contact avec la peau de la main. Il existe des méthodes analytiques pour doser le TDA dans l'air, dans le sang, dans l'urine et sur les matériaux de protection. Aucune méthode pour doser le TDA sur des matériaux de gants n'a été recensée dans la littérature. Afin de pallier à cette lacune, cette étude a pour objectif de développer une méthode d'extraction et de quantification des diamines TDA et des diisocyanates TDI sur des gants en coton enduits d'un revêtement d'uréthane, des gants en nylon enduits d'un revêtement de nitrile et des gants en nitrile utilisés comme moyen de protection par les travailleurs de mousses polyuréthanes flexibles. Idéalement, cette nouvelle méthode analytique devrait permettre de mesurer l'efficacité des gants utilisés

par des travailleurs dans le domaine des mousses flexibles. Les méthodes analytiques seront développées en utilisant la chromatographie liquide à ultra performance (UPLC) et une autre avec la chromatographie liquide à haute performance couplée avec une spectrométrie de masse en mode surveillance de réactions multiples (HPLC-MS/MRM). Les standards *bis*-N, N-acétylés et *bis*-N, N-pentafluoropropanamides seront synthétisés et caractérisés. Ensuite, les méthodes de quantification seront développées. Diverses conditions d'extraction du TDA sur des matériaux de gant seront expérimentées dans le cadre de l'optimisation de la méthode d'extraction. Le TDA-d<sub>3</sub> et son dérivé *bis*-acétylés seront les standards internes du HPLC-MS/MRM. Les pourcentages de recouvrement du TDA des tissus seront évalués pour servir de mesure d'efficacité pour la protection des mains des ouvriers dans le domaine des mousses PU.

#### CHAPITRE I

## CADRE THÉORIQUE

#### 1.1 Applications des isocyanates

#### 1.1.1 Propriétés des isocyanates et des amines

Les isocyanates sont des composés organiques renfermant au moins une fonction isocyanate -N=C=O. On les différencie principalement par le nombre de fonctions NCO présente dans la molécule. Selon ce critère, on distingue les monoisocyanates avec une seule fonction NCO, les diisocyanates eux possèdent deux fonctions NCO et les polyisocyanates contenant au moins trois fonctions isocyanates (Bello, Dhimiter et al., 2004). À cette classification des isocyanates, il faut tenir compte de la forme de la chaîne carbonée qui peut être soit aliphatique, soit alicyclique, soit aromatique (Bello, Dhimiter et al., 2007; Bello, Dhimiter et al., 2008). Les isocyanates aromatiques peuvent avoir plusieurs cycles aromatiques comme les amines aromatiques. Les plus utilisés dans la fabrication du PU sont le méthylène diphényl diisoyanate (MDI), le toluène diisocyanate (TDI), l'hexaméthylène diisocyanate (HDI), l'isophorone diisocyanate (IPDI) et leurs polymères (Bello, Dhimiter et al., 2007). On les appelle couramment des diisocyanates. La figure 1.2 montre les diisocyanates dont l'exposition est encadrée par le règlement sur la santé et sécurité du travail au Québec (RSST). Selon ce règlement, la valeur d'exposition moyenne pondérée (VEMP) pour des monomères des MDI, HDI et TDI en milieu de travail est fixée 5 ppb (v/v) (Gouvernement, 2014). La VEMP est la concentration pondérée pour une période de 8 heures par jour d'une substance chimique présente dans l'air au niveau de la zone

respiratoire d'un travailleur. La VEMP des fonctions isocyanates est 20 µg.m<sup>-3</sup> pour une durée de 8 heures en Grande Bretagne d'après le *Health and Safety Excutive* (HSE). Selon cette même source, la valeur d'exposition de courte durée pour les fonctions isocyanates (15 minutes) (VECD) est 70 µg.m<sup>-3</sup> (HSE *Helth and Safety Executive*, 1999). La VECD est la concentration pondérée sur 15 minutes pour une substance chimique présente dans l'air au niveau de la zone respiratoire d'un travailleur, qui ne doit pas être dépassée durant la journée de travail même si la VEMP est respectée. Le non-respect de la VECD a des effets néfastes sur la santé du travailleurs

La faible densité électronique ( $\delta^+$ ) du carbone de la fonction isocyanate NCO le rend très réactif. Plus précisement le groupement fonctionnel NCO est un très bon électrophile. Les isocyanates interagissent en présence de bons nucléophiles pour donner des polyisocyanates. Les 2,4-toluène diisocyanate (2,4-TDI) et 2,6-toluène diisocyanate (2,6-TDI) sont les isomères les plus utilisés du toluène diisocyanate (TDI).



Figure 1.1 : les monomères de diisocyanates les plus courants au Québec

Les amines sont des composés organiques azotés. On distingue les amines primaires, secondaires et tertiaires. Cette classification est basée sur le nombre d'atomes d'hydrogène liés à l'azote. Selon cette classification, l'atome d'azote d'une amine primaire porte deux atomes d'hydrogène, celui d'une amine secondaire en porte un et celui du tertiaire n'en porte pas. Il existe aussi des molécules azotées qui ont deux ou plusieurs atomes d'azote. Si le composé contient deux atomes d'azote, on parle de diamine et s'il en possède trois et plus on parle de polyamine. De façon générale, les amines ont une odeur caractéristique désagréable (moisissure, poisson avarié)et sont toxiques. Une amine peut être aliphatique ou aromatique. Il existe des amines ou des polyamines polycycliques. Les amines interviennent dans la formation des acides aminés. Les diamines sont utilisées en industrie comme précurseurs des isocyanates. Le doublet électronique libre de l'azote dans les amines joue un rôle nucléophile lors des synthèses en formant des liaison avec un électrophile ou contribue à la stabilité de la nouvelle molécule qui en résultera. La figure 1.2 montre quelques amines et diamines



Figure 1.2 : quelques amines et diamines

1.1.2 Quelques procédés de productions et utilités des isocyanates

Les isocyanates sont des produits synthétisés en industrie. Ils entrent dans la fabrication de nombreux matériaux.

En 1849 Wurtz a découvert la synthèse d'isocyanates en faisant réagir une amine avec le phosgène (COCl<sub>2</sub>) (équation1) (Bello, Dhimiter *et al.*, 2007; Knölker *et al.*, 1995). Dans la réaction de Wurtz, il y a des risques sanitaires à cause du phosgène utilisé, très toxique et du gaz de chlorure d'hydrogène produit.

$$R \longrightarrow NH_2 + COCl_2 \longrightarrow R \longrightarrow C \implies c \implies o + 2 HCl (1)$$

synthèse d'isocyanates selon la méthode de Wurtz

Otto Bayer et ses collaborateurs ont adapté la réaction de polyaddition des isocyanates en présence de polyols vers 1930. La production industrielle du TDI a explosé pendant la deuxième guerre mondiale. Sa production n'a cessé d'augmenter car ils interviennent dans plusieurs secteurs de la vie de nos jours. Knölker et ses collaborateurs ont pu fabriquer les isocyanates à partir d'amines avec du di-*tert*-butyl dicarbonate (DTBD). Dans certaines conditions, on additionne du 4-diméthylaminopyridine (DMAP). Ces réactions utilisent l'acétonitrile (ACN) comme solvant (Knölker *et al.*, 1995).



En 2000, la production mondiale en isocyanates était de 3 millions de tonnes (Boutin *et al.*, 2005). Selon Environnement et Changement climatique Canada, il a été importé plus 10 000 tonnes d'isomères de diisocyanates de toluène en 2006 au Canada (Canada, 2008 Juillet).

Plusieurs domaines d'activité utilisent les isocyanates. Les isocyanates réagissent avec des groupements hydroxyles libres (-OH) pour former des polyuréthanes (Bradai, 2019). Selon les conditions de la réaction, on peut avoir des polyuréthanes non durcis, comme c'est le cas des adhésifs et durcis, comme c'est le cas des mousses. On distingue les mousses flexibles et des mousses rigides (Lindberg *et al.*, 2011). Ces polyuréthanes sont exploités dans la construction des bâtiments comme isolants, comme rembourrage, confort et peinture pour automobiles. En médecine, les polyuréthanes participent à la confection des plâtres en orthopédie et de plusieurs équipements. Ils servent à la fabrication des gaines de protection pour les câbles et la tuyauterie. La synthèse de certains pesticides a recours à la contribution des isocyanates (Krone et Klingner, 2005; Lindberg *et al.*, 2011). En particulier, le TDI participe à la confection de mousses souples, de vêtements et de revêtement de protection de surface. Bien que très sollicités dans certains domaine d'activité, ces substances seraient des sources de problèmes sanitaires (Vanoirbeek *et al.*, 2004).

#### 1.2 Mise en contexte

Les expositions aux isocyanates peuvent être respiratoires (Pisati *et al.*, 1993) ou cutanées(Liu *et al.*, 2000) voire orales pour des souris de laboratoire(Oyoshi *et al.*, 2009). Des exploitation prolongées aux isocyanates peuvent engendrer des problèmes sanitaires pulmonaires et cutanés qui sont parfois graves ou irréversibles. Des techniques ont permis de trouver ces substances dans le corps humain. Dans ce paragraphe-ci-après, les conséquences sanitaires liés à ces expositions seront explorées. Ensuite les méthodes de quantification des TDA et TDI sur les travailleurs et les difficultés liées à l'élaboration de telles méthodes seront abordées. Enfin les objectifs de la présente étude seront détaillés.

#### 1.2.1 Les effets cutanés des isocyanates sur la santé

Les premiers rapports publiés sur la toxicité des isocyanates remontent de 1951 (Schnorr *et al.*, 1996). Des études ont révélé que les isocyanates pourraient être responsables de plusieurs maladies, entre autres l'asthme professionnel, ainsi que des

irritations cutanées et respiratoires (Bello, Dhimiter et al., 2007; Bello, Dhimiter et al., 2008). Les études ont estimé que les isocyanates causeraient des lésions pulmonaires, sont des mutagènes et dans certains cas ont de graves effets pouvant entrainer la mort (Andersen et al., 1980; Schnorr et al., 1996). Les isocyanates et leurs amines correspondantes forment des adduits que l'on peut retrouver dans l'urine et le sang. Il a été révélé que les isocyanates sont bioaccumulés (Cocker, 2007; Lépine et al., 2020). Plusieurs isocyanates utilisés dans l'industrie, TDI et HDI, sont volatils et par évaporation, ils peuvent donc se répandre dans l'atmosphère du milieu de travail. En contact avec les vapeurs d'eau, les isocyanates s'hydrolysent pour donner des amines. Ainsi, les amines sont alors détectées dans les industries travaillant avec les isocyanates. Les voies respiratoires sont les portes d'entrée majeures des isocyanates et des amines dans le corps humain. Les vapeurs des isocyanates et des amines sont respirées et pénètrent dans le système respiratoire. Des études révèlent que 17% des cas d'asthme diagnostiqués chez les adultes au Royaume-Uni entre 1989 et 1996 sont liés à leurs conditions de travail (Meredith et al., 2000). L'exposition aigûe aux isocyanates peut occasionner des larmoiements et des irritations de la gorge et du nez (Littorin et al., 2008). Même à faible concentration dans l'air, les vapeurs d'isocyanates et de diamines peuvent être dangereuses pour l'humain. La peau est également une voie de pénétration des isocyanates et de leurs amines. Suite à un contact de ces substances avec la peau, elles peuvent traverser la barrière de la peau et se retrouver à l'intérieur de l'organisme par une absorption. On observe parfois une modification de la barrière dermique pour des expositions prolongées (Redlich, 2010). Les expositions cutanées sont les éclaboussures dans le cas de substances liquides ou la diffusion à travers le matériel de protection, quelle que soit la nature physique de TDI et TDA.

Une surveillance accrue et régulière du cadre de travail est recommandée. Ces surveillances visent à veiller aux respects des normes d'exposition et de la réglementation en vigueur. De plus, des examens médicaux sont également faits de manière routinière pour un suivi médical (Meredith *et al.*, 2000). Ces mesures permettent de préserver la santé des travailleurs et de prendre des dispositions ou des décisions lorsque cela est nécessaire. La surveillance de la présence de vapeur des isocyanates dans l'air ou la surveillance biologique nécessite de développer des techniques de prélèvement efficaces et des méthodes analytiques fiables (Redlich, 2010; Schnorr *et al.*, 1996). Ces méthodes à mettre au point doivent déceler des traces de substances au regard des VEMP et VECD pour protéger la santé des travailleurs de ces substances (Gouvernement, 2014).

# 1.2.2 Complexité du développement d'une méthode analytique pour le dosage des isocyanates et des amines

Il existe de multiples méthodes pour la quantification des diisocyanates et diamines. Toute étude analytique des isocyanates et amines dans un milieu de travail est constituée de trois parties à savoir le choix de la substance d'intérêt et son domaine d'utilisation, la collecte ou l'échantillonnage et le développement de la méthode analytique. Chaque partie présente des défis à relever.

Les substances d'intérêt pour ces travaux sont les 2,4-TDI, 2,6-TDI et leurs amines correspondantes. Comme ces substances présentent des risques pour la santé, certaines entreprises pourraient refuser d'ouvrir leurs portes aux études ou exiger, par exemple d'instaurer des zones interdites lors de l'échantillonage. Les milieux de travail à contacter sont ceux exploitant le TDI ou le TDA dans cette étude. Suite à des communications avec les responsables des milieux ciblés, un choix doit être fait et une entente écrite doit être conclue pour la réalisation des échantillonnages.

L'échantillonnage est la seconde étape. Il dépend de la nature physique de la substance à l'étude. Pour les analytes liquides ou solides, les prélèvements sont des parties de l'équipement de protection, les fluides corporels, par exemple l'urine et la

sueur et le sang (Harari *et al.*, 2016; Lépine *et al.*, 2020). Pour la sueur, des lingettes ont déjà été utilisées pour servir à l'échantillonnage lors d'une exposition cutanée. Les gants ou les vêtements sont les potentiels échantillons représentatifs d'une exposition cutanée. Les isocyanates sont plus instables que les amines à cause de la faible densité électronique ( $\delta^+$ ) du carbone dans le NCO. Certaines études recommandent de stabiliser les isocyanates tels que le MDI et le TDI avec du 1-(9-anthracénylméthyl)pipérazine (MAP) ou du 1-(2-méthoxyphényl)pipérazine MOPIP (Bello, D *et al.*, 2002; Harari *et al.*, 2016). Le MAP stabilise plus que le MOPIP parce que le MAP possède un atome d'azote qui peut faire une conjugaison avec les cycles aromatiques présents dans le MOPIP. Les échantillons obtenus doivent être transférés dans des tubes ou des jarres, bien préservés et conservés dans des conditions adéquates, antérieurement déterminées. Ces conditions doivent éviter les réactions indésirables et d'éventuelles pertes. On doit veiller à ce que les échantillons à recueillir soient assez représentatifs du milieu en étude. Les échantillons recueillis sont alors analysés par des méthodes qui sont auparavant développées en laboratoire.

À la troisième étape du développement d'une méthode analytique, les paramètres tels que l'extraction, le temps d'élution, la durée de la séquence d'analyse, l'identification et la minimisation des interférences, la limite de détection (LD) et la limite de quantification minimale (LQM). La limite de détection désigne la plus faible concentration détectable pour l'analyte étudié qui a subi le processus d'extraction et de quatification dans une matrice. La limite de quantification minimale est la concentration minimale de l'analyte qui peut être quantifiée avec la méthode d'analyse. À cela s'ajoute l'optimisation du signal de détection et une bonne résolution du pic. Une fois toutes ces optimisations faites, on procède à la validation de la méthode d'analyse développée en vérifiant la performance, la répétabilité et la réplicabilité. Il faut noter que le coefficient de variation de la performance, de la réplicabilité et de la répétabilité. doivent être individuellement inférieur ou égal à 10% pour une méthode analytique de qualité. Le choix d'un appareil approprié pour l'analyse est important car il oriente la recherche et la procédure. Ce choix est fonction de la sensibilité du signal attendu, de la robustesse de l'appareil, de la technique de quantification et du laboratoire.

# 1.2.3 Inventaire des méthodes analytiques pour mesurer les isocyanates sur de matériaux de gant

Les travaux de recherche sur les isocyanates et les amines sont nombreux. Cependant, les méthodes analytiques pour doser le TDA et TDI sur les gants sont plus rares et moins détaillées. Les isocyanates et les amines sont analysés dans la plupart des laboratoires par la chromatographie liquide ou gazeuse. Ces chromatographies sont parfois couplées avec la spectrométrie de masse (MS) ou utilisant une source d'ionisation de type électronébulisation (*électrospray*-ESI). La voltampérométrie est aussi utilisée comme technique de détection pour l'évaluation dans certains cas.

En 2016, Bello et al. ont développé une méthode analytique pour quantifier les MDI et PMDI sur les gants en utilisant la chromatographie liquide ultra haute performance couplé avec un détecteur UV spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-UV-MS/MS). Dans cette méthode, le MAP fut utilisé comme un agent dérivant. Le MDI a été quantifié en dosant le complexe le MDI+MAP.

Liu et al ont utilisé la colorimétrie pour détecter la présence des isocyanates aliphatiques HDI sur des gants utilisés par des peintres en 2000. L'échantillonnage portait sur un groupe de gants portés par des peintres qui travaillaient avec une formulation d'isocyanate. Cette méthode fait usage d'un patch de Perma-tec. Ce patchtimbre de couleur initiale orangée vire au rouge en présence d'isocyanates. Le patch est frotté sur les vêtements ou sur les parties exposées du corps. Pour certains échantillons, il faut additionner 10 gouttes d'eau pour voir apparaître la couleur rouge (Liu *et al.*, 2000). En 2009, cette méthode a été modelisée par Liu et ses collborateurs (Liu *et al.*, 2009).

Karen et al, ont développé une méthode analytique pour évaluer l'exposition cutanée aux fluides de forage et au pétrole brut. Cette méthode a permis d'évaluer les isocyanates qui se trouvent sur les gants des ouvriers. Du dichlorométhane a été utilisé pour faire l'extraction. La solution a été filtrée est ensuite analysée par GS/MS.

# 1.2.4 Objectifs des travaux : développement de méthodes analytiques pour le dosage des TDA sur des matériaux de gants.

Les conséquences sanitaires des isocyanates comme le TDI et les amines sont multiples. Il est très important de mener des études dans le but de réduire ou d'éliminer les problèmes sanitaires liés à l'exploitation de ces substances. Dans cette optique, des surveillances environnementales de la qualité de l'air et la surveillance biologique sont entreprises. La surveillance environnementale de l'air permettra de déterminer la concentration totale de l'exposition, les concentrations minimales et maximales des isocyanates ou diamines d'un milieu produisant du PU. L'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST) basé à Montréal a développé une vaste expertise dans ce domaine. L'IRSST a conçu et implanté des méthodes analytiques efficaces pour évaluer les isocyanates. Quant à la surveillance biologique, elle évalue la quantité de métabolites des isocyanates dans les secrétions biologiques (Lépine et al., 2020). L'exposition cutanée est ainsi occultée dans cette surveillance, malgré son importance potentielle. L'exposition cutanée peut être définie comme le contact d'une substance avec la peau. À la suite de ce contact, la peau peut absorber ce composé. Cette absorption est observée pour les toluène-diisocyanates (TDI) et les toluènediamines (TDA). Carrie a rapporté que les isocyanates (TDI, MDI et HDI) pourraient induire une sensibilation systémique du Th2 chez les lapins ou les souris lors des expositions cutanées qui entrainerait une augmentation du système immunitaire. Cette sensibilisation est probablement le début d'une dermatite. Cette sensibilisation peut être observée même lors d'une seule exposition ou deux expositions avec 1% des isocyanates (Redlich, 2010). Des équipements et des gants ont été proposés pour réduire l'exposition cutanée des travailleurs. Malgré ces protections, on continue d'observer les effets néfastes du TDI et TDA chez certains ouvriers. Cette situation s'explique par la capacité migratoire de ces substances à traverser le matériel de protection (Bello, Dhimiter *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2000). Il y a lieu d'évaluer la quantité de diamine qui peut migrer à travers ces matériels de protection en particulier les gants de protection. Pour y arriver, il faudrait donc développer des méthodes analytiques capables de doser efficacement les isocyanates et amines sur ces matériels.

Les méthodes analytiques pour doser l'efficacité des équipements de protection des travailleurs dans le domaine utilisant des PU sont peu abondantes. La quantification des expositions cutanées se fait par des évaluations de la perméation des vêtements et des gants (Harari et al., 2016; Mellette et al., 2019). Les premiers auteurs ont évalué la quantité de MDI intercepté par des gants en coton et les seconds ont déterminé la présence et la quantité des HDI et MDI qui pourraient avoir passé à travers des gants de protection portés par les travailleurs produisant du PU. Des articles traitant des méthodes analytiques pour le dosages des TDI et TDA interceptés par les gants utilisés lors d'un quart de travail ont été introuvables dans la littérature. Youcheng et ses collaborateurs ont démontré qu'il y a une exposition cutanée avec des gants en latex utilisés comme matériel de protection. Leur travaux ont consisté à détecter la présence de HDI à l'intérieur des gants après usage et de calculer le pourcentage des gants remplissant ce critère. Ces taux ont été estimés à 23% et dans certains cas ils peuvent atteindre 80% (Liu et al., 2009). Il importe de pallier cette situation en développant une méthode analytique qui mesure l'efficacité des gants des travailleurs de PU de formulation des TDI et des diamines TDA. Cette méthode analytique dose le TDA sur des matériaux de gant et en détermine le taux de recouvrement. L'objectif de cette

recherche vise donc à développer une méthode analytique robuste et fidèle pour doser les TDI et TDA sur des matériaux de gant. Dans cette méthode, le TDA sera dérivé avant sa quantification. Ces dérivés ne sont pas commercialisés, et seront donc synthétisés. Les travaux seront effectués avec des gants en coton enduit d'un revêtement d'uréthane, des gants en nylon enduit d'un revêtement de nitrile et des gants en nitrile parce qu'ils sont couramment portés par les démouleurs de mousses PU. Le plan du travail est le suivant :

- Synthétiser des standards bis-N, N-acétylés et bis-N, Npentafluoropropanamides de toluène puis les caractériser.
- Développer une méthode d'extraction du TDA sur les matériels de gants.
- Déterminer des contions optimales pour le dosage du TDA en utilsant une chromatographie liquide haute performance / spectrométrie de masse.
- Optimiser les paramètres de la chromatographie liquide ultra performance pour le dosage des isomères du TDA.
- Évaluer la migration du TDI et TDA à travers des gants en coton enduits d'un revêtement d'uréthane, des gants en nylon enduits d'un revêtement de polyuréthane et les gants en nitrile par un dosage analytique et un calcul des taux du recouvrement du TDA sur ces matériaux.

### CHAPITRE II

## DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE ANALYTIQUE POUR LA QUANTIFICATION DES ISOMÈRES DU TOLUÈNE-DIAMINE SUR DES MATÉRIAUX DE GANT

#### Résumé

Les isomères *bis*-acétylés et *bis*-pentafluoropropionamides des TDA ont été synthétisés, puis des expériences de chromatographie gazeuse CG-MS, des spectres IR et spectres RMN ont été utilisés pour appuyer la structure des produits de synthèse. Les fonctions amide, aromatique, des liaisons fluorées ont été identifiés dans les composés synthétisés.

2.1 Les méthodes de dosages des TDI et TDA sur des matériaux de gants selon la littérature

La présence des TDI et TDA dans l'atmosphère et les effets d'une exposition à long terme de ces composés sur l'homme sont bien documentés. La littérature fait rarement mention de méthodes analytiques pour les TDI ou TDA sur les gants. Un seul article traitant d'une étude statistiques de TDI et TDA sur des gant a été répertorié comme précédemment cité (Liu *et al.*, 2000). Les gants présentant du TDI à leurs surfaces internes ont été dénombrés et leurs pourcentages par lot a été calculés. Ces études ont été focalisées sur la présence du TDI et le TDA dans l'air car ils sont les plus volatils des isocyanates et amines (Dharmarajan et Rando, 1980).

#### 2.2 Les substances utilisées

#### 2.2.1 Les substances commercialement disponibles

Le 2,4-TDA (n° CAS 95-80-7), 2,4-TDA-α,α,α-d<sub>3</sub> (n° CAS 356-42-), 2,6-TDA (n° CAS acétique (n° CAS 823-40-5). anhydride 108-24-7), anhydride pentafluoropropanoïque (n° CAS 356-42-3), eau de qualité HPLC (n° CAS 7732-18-5), méthanol de qualité HPLC (n° CAS 67-56-1), acétonitrile de qualité HPLC (n° CAS 71111-08-5), acide acétique (n° CAS 64-19-7), hydrogénophosphate de potassium (n° CAS 7758-11-4), dihydrogénophosphate de potassium (n° CAS 7778-77-0), toluène (n° CAS 108-88-3), (n° CAS 540-69-2), pyridine (n° CAS 64-19-7), triéthylamine (n° CAS 121-44-8), dichlorométhane (n° CAS 75-09-2), acétone (n° CAS 67-64-1), hexane (n° CAS 110-54-3), chlorure de méthane (n° CAS 75-09-2), éther diéthylique (n° CAS 60-29-7), carbonate de potassium (n° CAS 584-08-7), sulfate de sodium (n° CAS 7757-82-6) et sulfate de magnésium (n° CAS 7487-88-9) ont été achetés chez Sigma Aldrich.

#### 2.2.2 Les synthèses et caractérisations des standards utilisés

Les standards et standards internes utilisés dans cette étude ont été synthétisés dans un laboratoire de chimie de l'université du Québec à montréal (UQAM). Chaque TDA a fait l'objet d'une dérivation avec l'anhydride acétique ou l'anhydride pentafluoropropanoïque. Les composés dérivés obtenus ont été caractérisés par la résonance magnétique (RMN), le point de fusion ( $T_{fus}$ ) et par chromatographie gazeuse. Les procédures de synthèse sont décrites avec le 2,4-TDA. Pour le 2,6-TDA ou 2,4-TDA- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -d<sub>3</sub>, les modifications observées sont également signalées pour chacun. La réaction d'acétylation des diamines est une méthode proposée par NIOSH (NIOSH, 1994).

#### 2.2.2.1 Synthèse du 2,4-bis-N, N-acétamide toluène (2,4-bis-N, N-Ac-TDA)

Dans un bécher de 250 mL, il a été mis (500 mg; 4,1 mmol) de 2,4-TDA. Un volume de 100 mL d'eau distillée tiède à 50 °C fut ajouté pour dissoudre le TDA puis la solution a été refroidie dans un bain à glace. La solution a été agitée sur une plaque magnétique et (5 mL; 50 mmol) d'anhydride acétique fut ajouté lentement. L'agitation fut poursuivie pendant une heure puis la solution fut filtrée sous vide. Des cristaux blancs ainsi obtenus ont été recristallisés dans 200 mL d'eau distillée chaude et la solution fut placée dans un réfrigérateur. Finalement, la liqueur mère a été filtrée sous vide, puis les cristaux blancs ainsi obtenus ont été séchés dans un dessiccateur. Le composé 2,4-*bis*-N, N-acétamide toluène (2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA) fut obtenu et la masse obtenue a été 675 mg.



Figure 2.1: acétylation du 2,4-TDA

Par manque de temps, les spectres RMN du 2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA n'a pas été fait. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés dans le spectre RMN du 2,4-TDA sont :

RMN <sup>1</sup>H réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN  $\delta$  ppm: 6,51 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 5.91 (s, 1H), 5,78 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 3,96 (s, 2H, 2X-N<u>H</u>) et 2,66 ppm (s, 3H, C<u>H</u><sub>3</sub>) (Annexe B).

Le point de fusion du 2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA a été 218 - 221 °C. Des données de la littérature n'ont pas été trouvées.

2.2.2.2 Synthèse du 2,6-bis-N, N-acétamide toluène (2,6-bis-N, N-Ac-TDA)

Le même processus a été suivi avec le 2,6-TDA. Il a été utilisé (500 mg; 4,1 mmol) de 2,6-TDA. La recristallisation du 2,6-*bis*-N, N-Ac-TDA a nécessité 300 mL d'eau chaude. La masse de 2,6-*bis*-N, N-Ac-TDA obtenu a été 590 mg. Les cristaux obtenus sont bruns. Le point de fusion du 2,6-*bis*-N, N-Ac-TDA a été 307 - 312 °C. Les recherches n'ont pas permis de trouver de données de la littérarure sur ce composé.

2.2.2.3 Synthèse du 2,4-*bis*-N, N-acétamide toluène- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -deutéré (2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA d<sub>3</sub>)

Une quantité de (10 mg; 0,08 mmol) de 2,4-TDA-d<sub>3</sub> a été placé dans un bécher de 10 mL et 5 mL d'eau distillée tiède à 50 °C a été versé pour la dissolution. Le volume de l'anhydride acétique utilisé a été (0,1 mL; 1 mmol). La recristallisation a lieu avec 2 mL d'eau chaude. La solution obtenue a été refroidie dans un réfrigérateur jusqu'à apparition des cristaux blancs puis filtrée sous vide. La masse du produit de synthèse a été 12,72 mg.

2.2.2.4 FTIR des TDA et des bis-acétylés du TDA

Des solutions de standards TDA et standards *bis*-acétylés à 1,2 mg/mL ont été préparées dans un mélange méthanol/eau (50/50). Ces solutions ont été diluées d'un facteur 1000 dans le but de réaliser des spectres d'absorbance UV avec l'appareil UV WinLab. Les résultats sont présentés ci-dessous (figure 2.3). L'absorbance est maximale à 214 nm.



Figure 2.2: spectre d'absorbance de 2,4-TDA, 2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA, 2,6-TDA et 2,6*bis*-N, N-Ac-TDA

#### 2.2.2.5 Synthèse de 2,4-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène

Dans un ballon de 50 mL, il a été versé (500 mg; 4,1 mmol) de 2.4-TDA, puis 2 mL de dichlorométhane et placé sur une plaque magnétique jusqu'à la dissolution complète. Il a été ajouté (1 mL; 10 mmol) de pyridine. Un réfrigérant a été immédiatement monté le ballon. Une quantité de (2,1 mL; 10,25 mmol) d'anhydride sur pentafluoropropanoïque (PFPA) dissout dans 6 mL de dichlorométhane a été injectée doucement dans le ballon par le haut du réfrigérant. La couleur initiale de la solution du ballon a été jaune. Elle a viré au rouge brique à l'ajout de quelques gouttes de PFPA puis est devenue jaune pâle et n'a plus changé. Ces changements de couleurs ont été accompagnés d'un dégagement de vapeur blanche. Le mélange a été agité pendant 12 h puis concentrée avec un rotavap. Un solide jaune pateux a été obtenu puis dissout dans 5 mL de dichlorométhane et la solution a été transférée dans une ampoule à décanter. Puis dans cette ampoule, il a été ajouté 5 mL de saumure saturée. Par la suite, la phase organique a été recueillie dans un ballon et 2 g de sulfate de sodium a été ajouté. Une masse de 5 g de carbonate de potassium et 15 mL d'eau distillée ont été ajoutés à cette phase. L'addition de carbonate de potassium a provoqué une effervescence de la solution. La phase organique a été recueillie par décantation puis
concentrée avec un rotavap et un solide jaune pateux a été obtenu. Ce dernier a été dissout dans 5 mL de dichlorométhane additionné de 2 mL d'acétonitrile et 5 mL d'une solution de carbonate de potassium a été ajoutée. Un mélange composé de trois (3) phases a été obtenu. Dans ce mélange, la phase organique a été observé en bas, la phase aqueuse quant à elle en haut et une phase trouble à l'intermédiaire. La phase organique du mélange précédent a été recueillie par décantation avec une ampoule à décanter puis séchée avec 1,5 g de sulfate de magnésium. Cette phase organique a été concentrée au rotavap et des cristaux blancs ont été recueillis. Les deux autres phases du mélange ont été laissées à évaporation ensemble et des cristaux jaunes se sont formés. Ces cristaux jaunes ont été dissous dans 4 mL d'eau distillée. Une masse de 2 g de carbonate de potassium a été ajouté dans la solution obtenue puis 5 mL d'éther diéthylique et la phase organique a été recueillie par décantation avec une ampoule à décanter. Elle a été séparée avec une colonne chromatographique de gel de silice (1g) faite dans une pipette pasteur. La phase mobile utilisée pour l'élution a été une solution de 75% et 25% d'hexane. Le liquide élué a été concentrée avec un rotavap et des cristaux rouge-blanc ont été recueillis. Ces cristaux ont été soumis à un lavage par extraction liquide à quatre reprises, dans 5 mL d'acétonitrile et 0,5 mL d'eau. Au cours de ces solubilisations partielles, la liqueur mère a été laissée à évaporation lente. Cela a permis d'obtenir des cristaux blancs à la fin. L'évaporation lente de la phase aqueuse résiduelle a donné des cristaux blanchâtres. Un lavage par solubilisation partielle à trois reprises de ces cristaux blanchâtres a permis d'obtenir des christaux blancs. La masse totale du produit de synthèse a été 1,45g. Des chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites après la solubilisation de chaque solide obtenu pour vérifier la pureté du solide. L'éluant a été un mélange de dichlorométhane et d'éther diéthylique à 1% du volume. L'objectif de cette étude n'était pas l'optimisation de protocole de synthèse des dérivés bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène mais l'obtention de standards de haute pureté.



Figure 2.3: dérivation du 2,4-TDA avec le PFPA

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés dans le spectre RMN du 2,4-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> sont :

- RMN <sup>1</sup>H réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN δ ppm: 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,70 (s, 2x N<u>H</u>) et 2,16 (s, 3H, C<u>H</u><sub>3</sub>) (Annexe C).
- RMN <sup>13</sup>C réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN, δ ppm : 156,04 (2X O=<u>C</u>-NH) 134,00; 133,49; 131,76; 127,49; 119,06 (2C, <u>CF<sub>3</sub></u>); 114,88 et 16,92 (<u>CH<sub>3</sub></u>) (Annexe D).

Le point de fusion du produit de synthèse a été 168 - 171 °C. Il n'a pas été trouvé de données de la littérarure pour 2,4-*bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène.

Un spectre infra rouge (IR) a été enrégistré avec le 2,4-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> solide dans du bromure de potassium (KBr). Les nombre d'ondes ( $\sigma$ ) sont respectivement 3263 cm<sup>-1</sup> (N-H amide), 1699 cm<sup>-1</sup> (C=O amide), 1611 cm<sup>-1</sup> (C=C aromatique), 1222 cm<sup>-1</sup> (C=C aromatique) et 1154 cm<sup>-1</sup> (CF<sub>3</sub>) (Annexe A).

## 2.2.2.6 Synthèse de 2,6-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène

La pyridine a été remplacée par (1,25 mL, 10 mmol) de triéthylamine dans la procédure de synthèse du 2,6-*bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène. Des CCM ont été faites. L'éluant a été un mélange de dichlorométhane et d'éther diéthylique à 1%

du volume. Les autres paramètres de la mise en réaction n'ont été pas changés. À la fin de la réaction, la solution a été concentrée au rotavap durant une heure et il a été obtenu une huile jaune. Il a été ajouté 3 mL d'eau distillée et il a été obtenue une solution rouge. En rajoutant 2 mL d'eau distillée, une solution est redevenue jaune. Il a été versé dans le ballon avec 1,2 g de carbonate de potassium. Le composé synthétisé a été extrait avec 4,5 mL d'éther diéthylique et 5 mL de dichlorométhane y a été ajouté. Un volume de 5 mL d'eau a été additionnée au nouvel extrait d'éther diéthylique. Cette solution a été décantée et la phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium. La solution ainsi obtenue a été filtrée et évaporée sous la hotte. Après 4 étapes de solubilisation partielle, il a été obtenu des cristaux blanchâtres. Le masse du produit obtenu a été 1,18 mg.

Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés dans le spectre RMN du 2,6-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> sont :

- RMN <sup>1</sup>H réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN, δ ppm : 7,91 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,4 Hz) et 2,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) (Annexe E).
- RMN <sup>13</sup>C réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN, δ ppm : 157,69 (2X O=<u>C</u>-NH), 135,14; 132,60; 127,92; 120,70 (2C, <u>C</u>F<sub>3</sub>); 108,57; 108,06 et 13,11 (<u>C</u>H<sub>3</sub>) (Annexe F).

Le point de fusion du produit de synthèse a été 163 - 166 °C. Les données de la littérature n'ont pas été trouvées.

#### 2.2.2.7 Synthèse de 2,4-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -deuteré

Dans un flacon de 5 mL,(35 mg; 0,3 mmol) de 2,4-TDA-d<sub>3</sub> a été introduit et dissout avec (50  $\mu$ L; 0,7 mmol) de triéthylamine. Les étapes sont celles dernièrement décrites. Les évaporations ont été faites par jet d'air de faible intensité. La masse du 2,4-*bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène- $\alpha$ , $\alpha$ , $\alpha$ -deuteré est 0,34 mg. Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) observés dans le spectre RMN du 2,4-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, aaa-deuteré sont :

- RMN <sup>1</sup>H réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN, δ(H) : 7,69 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,27 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,71 (s, 2H, 2x NHCO) (Annexe G).
- RMN <sup>13</sup>C réalisé dans le solvant CD<sub>3</sub>CN, δ(C) : 135,00; 134,00; 132,1; 132,00; 120,2 (<u>C</u>F<sub>3</sub>) et 120,00 (<u>C</u>F<sub>3</sub>). (À 16,9 ppm, un signal du CD<sub>3</sub> devrait être normalement observé, mais cela n'a pas été le cas. Son absence serait probablement due à un bruit de fond élevé, découlant de la faible quantité de composé utilisé pour faire le spectre et au fait que le deutérium procure moins d'augmentation de signal au carbone que le proton le fait) (Annexe H).

Le point de fusion du produit de synthèse a été 142 - 146 °C. il n'a pas été possible trouvé de données de la littérature.

2.2.2.8 chromatographie gazeuse des bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène

Une analyse par chromatographie gazeuse a été faite pour vérifier la pureté des dérivés *bis*-N,N-pentafluoropropanamide. Les conditions optimales pour la GC ont été : la concentration du standard a été 1,05 mg/mL, le volume injecté a été 1  $\mu$ L, la température de l'injecteur a été 290 °C, l'hélium a été le gaz porteur, la température de la colonne a été variée de 110 à 310 °C, le *split ratio* a été 50 : 1, la pression de la colonne a été 9383 bars et la durée de l'analyse a été 8 min. Dans chacun des chromatogrammes du GC, un seul pic a été observé et le temps d'élution du 2,6-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> a été 5,16 s et celui du 2,4-TDA-(OCC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, 5,28 s.

# 2.3 conditions d'extraction des isomères du toluène diamine sur les matériaux de gant

L'étude porte sur trois modèles de gant à savoir : des gants en coton enduits d'un revêtement d'uréthane dans la paume fabriqués par Santé et sécurité SPI, des gants en nylon enduits d'un revêtement de nitrile fabriqués par AKKA Grainger et des gants en nitrile achetés chez Sigma Aldrich. Les conditions d'échantillonnage pratique et d'extraction sont décrites par Vangronsveld et al. pour l'évaluation de l'efficacité des gants à protéger contre le contact avec le MDA et le MDI (Vangronsveld E. et al., 2015). Selon ce document, l'hygiéniste retire délicatement la paire de gants après la dernière mousse manipulée. La paire est placée dans un bocal de 500 mL et il est y versé 200 mL d'eau contenant 1% d'acide acétique. L'échantillon est scellé puis homogénéisé. Dans ce travail, l'échantillonnage sur le terrain n'a pas eu lieu. Les conditions de contamination ont été simulées au laboratoire. Environ 10% de la masse d'un gant a été placé dans un bocal de 25 mL. Il a été répandu sur ce morceau de gant, 100  $\mu$ L d'une solution de 2,4-TDA ou de 2,6-TDA de concentration 50  $\mu$ g/mL, dissout dans un mélange eau/méthanol (50/50) contenant 1% d'acide acétique. Selon le protocole de Vangronsveld, une solution de eau/méthanol contenant 1% d'acide acétique a été utilisée pour les extractions. Dans certaines expériences du présent travail, des gants ont été exposés à des solutions 100% aqueuses de TDA. Le bocal a été ensuite fermé pour deux heures de mise en contamination. Après la simulation d'exposition au TDA, 10 mL d'une solution aqueuse à 1% d'acide acétique a été versé dans le bocal contenant l'échantillon de gant contaminé au TDA, puis le contenu du bocal a été homogénéisé par une agitation manuelle. L'échantillon était alors prêt pour l'extraction.

Le bocal contenant le gant contaminé au TDA et la solution aqueuse d'acide acétique à 1% a ensuite été placé dans un bain à ultrason et agité pendant 10 min à 25 °C. Tout le contenu de ce bocal a été transféré dans une seringue, puis pressuré à l'aide du piston de la séringue et une solution a été recueillie. Pour se faire, le morceau de gant a été tranféré à l'aide d'une pincé dans la seringue et la solution restante dans le bocal y a été ajoutée. Une portion de 1 mL de la solution recueillie a été versée dans un flacon en verre. Il a été ajouté ensuite 5 mL d'une solution de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de pH 7,5 et 2 mL de toluène. Les flacons ont été mis en agitation pendant 10 min sur un agitateur. Les mélanges ont été transférés dans des tubes à essai et centrifugés pendant 10 min à la vitesse 5000 rpm. Les portions organiques ont été transférées à l'aide de pipettes pasteur dans des flacons de 10 mL. Deux à trois gouttes d'anhydride acétique Ac<sub>2</sub>O ou d'anhydride pentafluoropropanoïque PFPA ont été ajoutées dans ces flacons conformément au protocole de Vangronsveld, puis ces flacons ont été agités pendant 30 minutes sur un agitateur. Le triéthylamine a été utilisé pour réaliser la déprotonation de la fonction ammonium du TDA suite à sa dérivation. Ensuite, 2 mL de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> de pH 7,5 a été additionné pour neutraliser l'excès de l'anhydride et les flacons ont été agités pendant 10 minutes sur un agitateur. Dans des vials de HPLC, 1 mL de surnageant a été transféré. Le solvant a été évaporé avec un courant d'azote. Le résidu solide du vial a été solubilisé avec 1 mL de eau/méthanol (95/5) pour les dérivés bis-N, N-acétamides et eau/acétonitrile (50/50) pour les dérivés bis-N, Npentafluoropropanamides. En suivant le protocole de Vangronsveld, une utilisation du triéthylamine n'a plus été nécessaire. Les échantillons ont été analysés par chromatographie liquide.



Figure 2.4: Schéma du processus d'extraction du TDA sur les matériaux de gant

2.4 une méthode analytique développée pour le dosage des TDA sur des matériaux de gant lors de ces travaux

Deux courbes d'étalonnage ont étés produites en vue de la quantification des diamines de TDA dans les gants. Une courbe a été développée avec un HPLC/MS et l'autre avec UPLC. Les paramètres de chaque technique ont été optimisés à savoir la séparation des pics, le temps de rétention et l'intensité du signal.

# 2.4.1 Les conditions optimales pour le dosage des isomères du TDA par HPLC-MS/MRM

Un HPLC-MS/MRM a été choisi pour la sélectivité, l'exactitude et pour une anticipation d'éventuelles inférences biologique (Pailleux et Beaudry, 2014). Pour le HPLC, la phase mobile A a été de l'eau contenant 1% d'acide acétique et celle B du méthanol contenant 1% d'acide acétique. La colonne utilisée a été une colonne *Waters Acquity* UPLC BEH C18 2,1 x 100 mm; 1,7µm et a été chauffée à 40 °C. L'élution a

été réalisée en mode gradient de concentration durant 7 min avec une évolution de la phase B de 3% à 90% (tableau 2.1). Le débit d'élution a été 0,3 mL/min.

Tableau 2.1 : évolution du gradient de B, utilisé en HPLC pour la quantification des TDA

temps	phase mobile
(min)	B (%)
0	3
1	3
4	40
6,5	90
7	90

Les conditions du détecteur du spectromètre de masse MS ont été fixées comme suit : le voltage du ESI à 5000V, l'ionisation en mode positif [M+H]<sup>+</sup> et la température de l'électronébulisateur à 450°C.

Des énergies de collision de 28 V, 30 V et 35 V ont été fournies à l'ion pseudomoléculaire [*bis*-N, N-Ac-TDA+H]<sup>+</sup> de m/z 207 piégé dans la trappe à ions. Ces énergies ont provoqué la fragmentation de cet ion pseudo-moléculaire, il a été respectivement obtenu des ions pseudo-moléculaires fils de m/z 165 (perte probable d'un groupement CH<sub>3</sub>CO) et 148 (perte probable d'un groupement CH<sub>3</sub>CONH), puis 123 (perte probable des deux groupements CH<sub>3</sub>CO) et 106 (perte probable de grouprments CH<sub>3</sub>CO et CH<sub>3</sub>CONH ) (Annexe J). Quant à l'ion pseudo-moléculaire [2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA-d<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup> de m/z 210, des énergies de collision de 22 V, 32 V et 38 V, ont été fournies pour la fragmentation, puis les ions pseudo-moléculaires fils formés ont été respectivement de m/z 168 (perte probable d'un groupement CH<sub>3</sub>CO), 126 (perte probable des deux groupements CH<sub>3</sub>CO) et 109 (perte probable de deux grouprments CH<sub>3</sub>CO, CH<sub>3</sub>CONH) (Annexe K). Le temps d'élution de ces ions pseudomoléculaires deutérés fils est 5,13 minutes (figure 2.5). Ces ions pseudo-moléculaires ont été observés grâce à la surveillance de réactions multiples du MRM (de l'anglais *Multiple Reaction Monitoring*). Le tableau (2.2) regroupe les paramètres de ce MRM.

		temps de				
		balayage	nom du			
Q1 m/z	Q3 m/z	(ms)	composé	DP (V)	EP(V)	CE(V)
			N,N-Ac-TDA			
207	165	150	207_165	80	10	28
			N,N-Ac-TDA			
207	123	150	207_123	80	10	30
			N,N-Ac-TDA			
207	106	150	207_106	80	10	35
			N,N-Ac-TDA			
207	148	150	207_148	80	10	28
123	106	200	TDA 123_106	80	10	20

Tableau 2.2: paramètres du MRM pour la quantification des TDA



Figure 2.5: Chromatogramme du 2,4-bisacétamidotoluène deuteré d<sub>3</sub> par HPLC-MS/MRM

La forme du chromatogramme de l'ion pseudo-moléculaire fils 168 a été une gaussienne plus symétrique que les deux autres chromatogrammes des ions pseudo-moléculaires fils du dérivé deutéré. L'énergie de collision 22 V a donné un signal plus intense. Elle a été considérée comme l'énergie optimale de collision. La figure (2.6) suivante est la supperposition de chromatogrammes des ions pseudo-moléculaires fils du 2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA (165) et du 2,4-*bis*-N, N-Ac-TDA-d<sub>3</sub> (168)



Figure 2.6: Chromatogramme du 2,4-bisacétamidotoluène (207/165) et 2,4bisacétamidotoluène deuteré d<sub>3</sub> (210/168) par la méthode HPLC-MS/MRM

Par la suite, des solutions stocks de standards TDA et TDA *bis*-acétylés à 1000 ng/mL ont été préparées. De ces solutions et par dilutions successives, il a été préparé des concentrations de 5; 10; 15; 25; 50; 75; 150 et 250 ng/mL pour établir la courbe d'étalonnage du HPLC-MS. Une bonne linéarité a été obserbée pour une étendue de 5 à 150 ng/mL (annexes L, M, N et O).

2.4.2 Les conditions optimales pour le dosage des TDA avec un UPLC-UV

Les analyses se subdivisent en deux sections : un développement avec les TDA et TDA *bis*-acétylés et un autre avec les TDA *bis*-propanamides pentafluorés. Toutes les analyses ont été réalisées avec une colonne *Waters Acquity* UPLC BEH, C18 2,1 x 100 mm; 1,7 µm stabilisée à 35 °C et les volumes d'injection ont été 2 µL. Les paramètres

optimisés pour l'élution des dérivés acétylés ont été : une phase mobile A, tampon d'acétate d'ammonium de concentration 10,4 mM à pH 6, une phase mobile B, méthanol, une élution en mode isocratique A/B dans les proportions de volume 95/5, le débit à 0,42 mL/min, la pression de la colonne à 640 bars et le détecteur d'absorbance UV à la longueur d'onde 216 nm pour la détection. Le domaine de linéarité a été établi sur l'étendue de 2,5 à 250 ng/mL (Annexes P et Q). Plusieurs phases mobiles ont été expérimentées. Ainsi, le tampon de phosphate à pH 7,5, puis l'eau et en dernier essai, le tampon de formate d'ammonium de concentration 10,24 mM à pH 3 ont été utilisés comme une phase mobile A et l'acétonitrile ou le méthanol pour la phase mobile B. Les chromatogrammes et les aires ont été presque les mêmes. Le chromatogramme (figure 2.7) suivant a été obtenu avec les phases mobiles A eau et B méthanol.



Figure 2.7: Chromatogramme d'une solution mixte des isomères de TDA et de leur dérivé *bis*-N, N-acétamide toluène à 200 ng/mL par la méthode UPLC.

Enfin, les paramètres optimisés pour le dosage des *bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène ont été : une phase mobile A, eau de qualité HPLC, une phase mobile B, acétonitrile de qualité HPLC, une élution en mode isocratique A/B dans les proportions de volume 50/50, un débit à 0,40 mL/min, la pression de la colonne à 650 bars et la longueur d'onde 230 nm pour la détection, la durée de l'analyse 5,5 min, le temps

d'élution du 2,6-bis-N, N-pentafluoropropanamide 3,1 min et 4,1min pour le 2,4-bis-N, N-propanamide. Le chromatogramme de l'élution des dérivés *bis*-N, Npentafluoropropanamides toluène est représenté à la figure 2.8. La courbe d'étalonnage fut liniéaire de 2,5 à 250 ng/mL (Annexes R et S).



Figure 2.8: Chromatogramme des dérivés *bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène à 100 ng/mL par la méthode UPLC.

## CHAPITRE III

# **RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS**

3.1.Dosages du TDA sur les matériaux de gant de protection

La durée totale de l'analyse a été de 5,5 min. Le temps de l'élution du 2,6- et du 2,4*bis*-N, N-pentafluoropropanamide toluène ont été respectivement de 3,1 min et de 4,1 min. Une quantification par un HPLC-MS/MRM a aussi été développée. Elle permet de doser le TDA ainsi que les dérivés *bis*-N, N-acétylés du TDA.

3.1.1 Résultats des dosages du TDA sur des matériaux de gant avec la méthode d'acétylation

Au début des expériences, un vortex a été utilisé pour réaliser les extractions du TDA. La durée du vortex a été de 10 minutes dans la majorité des extractions. La vitesse du vortex a été calibrée soit à 5 ou à 10 avec 10 étant la vitesse maximale du vortex. Pour une fin de simplification, la vitesse 1 du vortex désigne sa vitesse lorsque qu'il est calibré à 5 et 2 pour 10. La solution 1 de TDA a été préparée à partir d'un des isomères 2,6- ou 2,4-TDA dissout dans un mélange eau/méthanol dans des proportions de volumes 50/50 et acidifié à 1% d'acide acétique. La solution de désorption utilisée a été de l'eau contenant 1% d'acide acétique .

Dans le tableau 3.1, les résultats de la quantification des 2,6-TDA et 2,4-TDA ajoutés sur des gants de coton enduits d'un revêtement d'uréthane ont été présentés. Un dixième de la masse d'un gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane a été contaminé avec un volume de 100 µL d'une solution 1 de 2,6-TDA de concentration

50 µg/mL. La désorption a été faite avec 10 mL de la solution de désorption. Après la désorption, la concentration du 2,6-TDA par échantillon serait devenue 495,05 ng/mL. À une portion de 1 mL de chaque solution, il a été ajouté 2 mL de toluène afin de réaliser l'extraction du TDA, ce qui donnerait potentiellement une concentration de 247,5 ng/mL dans la phase organique. Le TDA a été extrait avec du toluène à la vitesse 1 puis acétylé pendant 15 min à la température de la pièce. Un lot de trois échantillons ont suivi le processus d'acétylation et un autre lot de trois n'a pas été acétylé. Cela a été repris avec de 2,4-TDA. Le taux de recouvrement (ou simplement le recouvrement) est défini par le rapport de la concentration de TDA mesurée sur la concentration de TDA dans la phase organique.

Tableau 3.1 : Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 15 minutes à la température de la pièce.

n = 3	2,6-TDA	2,6-TDA-Ac	2,4-TDA	2,4-TDA-Ac
échantillon1	-	-	5,18 ng/mL	10,31 ng/mL
échantillon2	-	-	0,9 ng/mL	30,04 ng/mL
échantillon3	-	-	-	8,97 ng/mL
recouvrement1	-	-	2,09 %	4,2 %
recouvrement2	-	-	0,36 %	12,14 %
recouvrement3				3,62 %
moyenne de				
recouvrement	-	-	1,23 %	6,65 %
écart-type	-	-	1,22	4,76
C.V.	-	-	99,86	71,55

Le 2,6-TDA n'a pas été détecté lors du dosage, pas plus que son dérivé *bis*- N, Nacétylé. D'autre part, le taux de recouvrement du 2,4-TDA a été très bas, sous les 10%. Cela pourrait être dû à la volatilité des TDA, aux pertes pendant l'extraction, lors d'acétylation, à la faible concentration de la solution et au cours de l'évaporation à sec avec un courant d'azote. L'extraction liquide-liquide repose sur la différence d'affinité du soluté entre deux liquides non miscibles. Dans cette étude, le toluène a été utilisé pour extraire le TDA dans l'eau. Il se pourrait que le coefficient de partage Kp ne soit pas assez élevé, conséquence, une extraction pas très efficiente. Le coefficient de partage Kp d'un soluté désigne un équilibre de partage d'un soluté entre deux liquides non miscibles. Plus, ce coefficient est grand, plus l'extraction est efficace. L'extraction liquide-liquide s'applique à des solutions diluées et non très diluées comme ce fut le dans cette étude. Un fort courant d'azote serait capable d'engendrer des pertes assez considérables, vue que les quantités d'analyte par échantillon ont été très petites. L'hypothèse que la durée ou la température de la réaction d'acétylation ait pu affecter les résultats, a été émise.

D'autres réactions d'acétylation des TDA ont été faites à la température pièce et une autre dans un bain de glace. Chaque réaction d'acétylation a duré 2 heures. L'évaporation a été effectuée avec un faible courant d'azote. La vitesse du vortex a été ajustée à 1, soit léger. Les résultats sont présentés dans les tableaux 3.2 et 3.3 suivants.

Tableau 3.2 : Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 2 heures à la température de la pièce.

n = 3	2,6-TDA	2,6-TDA-Ac	2,4-TDA	2,4-TDA-Ac
échantillon1	13,11 ng/mL	1,49 ng/mL	2,03 ng/mL	4,24 ng/mL
échantillon2	16 ng/mL	1,77 ng/mL	1,83 ng/mL	8,05 ng/mL
échantillon3	15,7 ng/mL	-	-	2,64 ng/mL
recouvrement1	5,3 %	0,6 %	1,18 %	1,71 %
recouvrement2	6,46 %	0,72 %	0,72 %	3,25 %
recouvrement3	6,32 %	-	-	1,05 %
moyenne de				
recouvrement	6,03 %	0,66 %	0,95 %	2,00 %
écart-type	0,63	0,08	0,33	1,13
C.V.	10,51	12,86	34,24	56,35

Tableau 3.3: Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,6- ou de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée à 2 heures dans un bain de glace.

n = 3	2,6-TDA	2,6-TDA-Ac	2,4-TDA	2,4-TDA-Ac
échantillon1	4,37 ng/mL	2,97 ng/mL	2,82 ng/mL	14,28 ng/mL
échantillon2	22,1 ng/mL	3,79 ng/mL	4,45 ng/mL	8,56 ng/mL
échantillon3	11,04 ng/mL	2,41 ng/mL	3,13 ng/mL	21,04 ng/mL
recouvrement1	1,76 %	1,2 %	1,1 %4	5,77 %
recouvrement2	8,93 %	1,53 %	1,8 %	3,46 %
recouvrement3	4,46 %	0,9 %8	1,26 %	8,5 %
moyenne de				
recouvrement	5,05 %	1,24 %	1,40 %	5,91 %
écart-type	3,62	0,28	0,35	2,52
C.V.	71,71	22,38	25,11	42,69

Les taux de recouvrement évalués ont tous été inférieurs à 6 %.

La précédente expérience a été reprise avec du TDA dissout dans l'eau. Une solution aqueuse de TDA de concentrion 50  $\mu$ g/mL a été préparée à cet effet. La durée d'acéylation, dans le bain de glace a été 30 minute. Le vortex a été utilisé à une vitesse légère. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4 : Concentration et taux de recouvrement des 2,6- et 2.4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,6- ou 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. La durée de l'acétylation a été fixée 30 minutes dans un bain de glace.

n = 3	2,6-TDA	2,6-TDA-Ac	2,4-TDA	2,4-TDA-Ac
echantillon1	2,86 ng/mL	2,82 ng/mL	4,54 ng/mL	10,12 ng/mL
echantillon2	13,46 ng/mL	1,92 ng/mL	6,13 ng/mL	5,3 ng/mL
echantillon3	3,92 ng/mL	2,01 ng/mL	4,92 ng/mL	15,92 ng/mL
recouvrement1	1,16 %	1,14 %	1,82 %	4,09 %
recouvrement2	5,44 %	0,52 %	2,48 %	2,1 %
recouvrement3	1,6 %	0,81 %	1,99 %	6,43 %
moyenne de				
recouvrement	2,73 %	0,82 %	2,10 %	4,21 %
écart-type	2,35	0,31	0,34	2,17
C.V.	86,13	37,68	16,34	51,52

Les changements de paramètres effectués n'ont pas contribué à augmenter les taux de recouvrement. Le rendement de l'acétylation du TDA fortement dilué dans le toluène pourrait être plus faible qu'anticipé. Au regard des faibles taux de recouvrement avec le gant de coton enduit d'un revêtement d'uréthane, une dérivation avec le PFPA a été explorée. Cette option avait pour objectif d'augmenter le rendement de la réaction de dérivation et d'éviter les pertes potentielles lors de l'évaporation du toluène. Une augmentation de la vitesse de la réaction par l'introduction d'un réactif plus aggressif serait une solution plus appropriée qu'un chauffage, parce que chauffer le solvant (toluène) aurait présenté des dangers. Le PFPA a été utilisé par Vangronsveld et ses collaborateurs pour la quantification de diamine MDA et de diisocyanate MDI par une chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse.

3.1.2 Résultats des dosages du TDA sur des matériaux de gant avec la méthode de dérivation au PFPA

Une fois, les conditions optimales d'élution des dérivés pentafluoropropanamides obtenues, une étude de l'impact du mélange eau/méthanol acidifié à 1% d'acide acétique a été effectuée, l'hypothèse étant une potentielle interférence due à la présence de méthanol lors de l'extraction. Pour cette étude du 2,4-TDA a été dissout uniquement dans l'eau. La concentration de cette solution 100% aqueuse a été 50  $\mu$ g/mL. Dans 10 mL de la solution de désorption, il a été ajouté des volumes de 20  $\mu$ L, 40  $\mu$ L et 100  $\mu$ L de la solution aqueuse ci-dessus ou de la solution 1. L'agent dérivant a été le PFPA. Les réactions de dérivation ont été faites à la température de la pièce et ont duré 30 minutes. Les concentrations du 2,4-TDA dans la couche organique de volume 2 mL ont été respectivement 49,9 ng/mL, 99,6 ng/mL et 247,5 ng/mL pour 20  $\mu$ L, 40  $\mu$ L et 100  $\mu$ L de solution 2,4-TDA utilisées. Le vortex a été utilisé à la vitesse 1. Les résultats sont présentés au tableau 3.5.

Tableau 3.5 : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA ou de solution 1 de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	Solution aqueuse de 2,4- TDA		Solution 1	de 2,4-TDA
conentration	concentration	taux de	concentration	taux de
initiale	obtenue	recouvrement	obtenue	recouvrement
(ng/mL)	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)
49,9	54,51	109,02	9,6	19,29
99,6	170,69	85,53	47,93	23,94
247,5	386,5	77,22	116,16	23,23
moyenne de				
recouvrement		90,59		22,15
écart-type		16,49		2,51
C.V.		18,21		11,31

Le taux de recouvrement a varié dans le cas de l'eau. Cependant, il a été stable avec la solution 1. De plus les taux de recouvrement ont augmenté avec le PFPA comparativement à ceux obtenus par acétylation. Cette amélioration est attribuable au remplacement du groupement acétate par le groupe  $F_3C-F_2C-CO$ . Dans le PFPA, le carbonyle est plus électrophile que dans l'anhydride acétique. Cette electrophilie dans le PFPA est due aux atomes de fluor électroattracteurs. Le carbonyle du groupe  $F_3C-F_2C-CO$ - aura une réactivité plus élevée que CH<sub>3</sub>CO-. L'augmentation du poids molaire a contribué à réduire la perte de masse lors de la concentration de l'échantillon. En comparant, les taux de recouvrement des deux solutions utilisées, il a été observé que la présence de méthanol a influencé négativement les résultats. Il est à noter que le méthanol est soluble dans l'eau et dans le toluène utilisé pour l'extraction. Bien que le méthanol soit en petite quantité, sa présence aurait suffit à diminuer le coefficient de partage. Il a été observé que le taux recouvrement avec une solution aqueuse de TDA a varié selon la concentration utilisée, et est pratiquement constant avec la solution 1 (tableau 3.5). La solution 1 a été retenue comme un solvant de dissolution du TDA pour la poursuite de la recherche.

Comme les résultats ont été améliorés avec le PFPA, des dosages du TDA ont été faits avec des gants en nylon enduits d'un revêtement de mitrile. Bien que, la solution 1 fut retenue comme solvant de dissolution du TDA, des expériences ont été conjointement ménées avec une solution aqueuse de TDA dans le but d'infirmer ce choix de solvant. Sur 10% de la masse de gants en nylon enduit d'un revêtement de nitrile, il a été ajouté 40 ou 100  $\mu$ L d'une solution 1 du 2,4-TDA de concentration 50  $\mu$ g/mL. Les concentrations attendues à la fin du processus sont approximativement de 99,6 ng/mL et 247,5 ng/mL. Dans les tableaux 3.6.a et 3.6.b suivants, il a été consigné le taux de recouvrement du 2,4-TDA ajouté sur des gants en nylon enduit d'un revêtement de nitrile. Le vortex a été utilisé à la vitesse 1.

Tableau 3.6.a : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile puis extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée 30 minutes à la température de la pièce.

	concentration attendue		concentration attendue	
	99,6 1	ng/mL	247,5	ng/mL
	concentration	taux de	concentration	taux de
n = 5	déterminée	recouvrement	déterminée	recouvrement
	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)
échantillon1	22,79	22,88	38,37	15,5
échantilon2	21,7	21,79	38,32	16,48
échantillon3	18,71	18,79	25,76	10,41
échantillon4	12,34	12,39	35,8	14,46
échantillon5	18,37	18,49	-	-
moyenne	18,78	18,87	34,56	14,21
écart-type	4,07	4,08	5,99	2,67
C.V	21,67	21,65	17,33	18,76
C.V.				
moyenne	20,20			

Tableau 3.6.b : Concentration et taux de recouvrement de 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de TDA ajoutée sur des matériaux du gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile puis extrait à la vitesse 1 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	concentration attendue 99,6 ng/mL		concentration attendue 247,5 ng/mL	
n = 4	concentration déterminée	taux de recouvrement	concentration déterminée	taux de recouvrement
	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)
échantillon1	14,05	16,11	10,54	4,26
échantillon2	19,59	19,67	14,67	5,93
échantillon3	15,51	15,57	12,48	5,04
échantillon4	-	-	13,77	5,56
moyenne	16,38	17,12	12,87	5,20
écart-type	2,87	2,23	1,79	0,72
C.V.	17,53	13,01	13,93	13,93
C.V. moyen		1	3,47	

Tous les taux de recouvrement obtenus avec les matériaux de gants en nylon enduit d'un revêtement de nitrile ont été nettement inférieurs à ceux observés dans le cas de l'eau (voir tableau 3.5). Ces résultats ont possiblement été dus à des pertes du TDA aux cours de l'extraction et du processus de quantification. Il n'a pas été possible de détecter le TDA dans un des échantillons. Cette absence du TDA pourrait être justifiée par une désorption inefficace ou bien à une réaction entre le TDA et le gant.

Un intérêt a été porté au rendement de la réaction chimique de dérivation. À cet effet, les expériences du tableau 3.5 ont été reprises avec des volumes de 40 et 100  $\mu$ L sur des lots de 9 échantillons, puis les extractions ont été réalisées à la vitesse 2 du vortex. Les concentrations du 2,4-TDA dans la couche organique de volume 2 mL ont été respectivement 99,6 ng/mL et 247,5 ng/mL pour 40  $\mu$ L et 100  $\mu$ L de solution de TDA. Les résultats sont consignés dans les tableaux 3.7a et 3.7.b.

Tableau 3.7.a: Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 100% aqueuse de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 2 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	concentration attendue		concentration attendue	
	99,6 ng	g/mL	247,5	ng/mL
	aanaantuatian	taux de	aanaantuatian	taux de
0		recouvrement		
n = 9	obtenue	(%)	obtenue	(%)
échantillon1	50,11	51,02	136,15	55,01
échantillon2	46,41	46,60	135,21	54,62
échantillon3	49,53	49,73	112,37	45,4
échantillon4	47,77	47,96	107,21	43,31
échantillon5	46,22	46,40	126,14	50,91
échantillon6	48,13	48,33	124,77	50,41
échantillon7	47,67	47,86	122,97	49,68
échantillon8	53,05	53,27	-	-
échantillon9	51,83	52,04	-	-
moyenne	48,97	49,25	123,55	49,91
écart-type	2,36	2,42	10,76	4,35
C.V.	4,81	4,92	8,71	8,71
C.V. moyen	6,81			

Les moyennes qui sont en fait des taux de réaction, des rendements chimiques ont été de 49 % pour les deux concentrations et la concentration individuelle avoisine cette moyenne. De plus, elles ont peu varié comparativement aux résultats du tableau 3.5. Il a été constaté que les taux de recouvrement du tableau 3.5 ont été supérieurs à ceux du

3.7.a et a été en particulier le double pour la solution aqueuse à 99,6 ng/mL. L'augmentation de la vitesse du vortex n'a pas permis de consolider les résultats du tableau 3.5. Il n'a pas été possible de détecter le dérivé bis-pentafluoropropanamide du 2,4-TDA dans 2 des échantillons. Soit que, ces échantillons ne contenaient pas du 2,4-TDA ou bien qu'il ait eu des pertes majeures du composé au cours du processus.

Tableau 3.7.b : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage de la solution 1 de 2,4-TDA et extrait à la vitesse 2 du vortex. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	Concentration attendue		Concentration attendue 247,5 ng/mL)	
		taux de		taux de
	concentration	recouvrement	Concentration	recouvrement
n = 9	mesurée	(%)	mesurée	(%)
échantillon1	36,27	36,42	80,69	32,6
échantillon2	43,84	44,02	73,47	29,68
échantillon3	43,08	43,25	58,99	23,83
échantillon4	25	25,1	57,46	23,21
échantillon5	40,03	40,29	61,51	24,85
échantillon6	39,6	39,76	62,26	25,15
échantillon7	37,03	37,15	49,78	20,11
échantillon8	42,93	43,1	60,35	24,38
échantillon9	37,88	38,03	_	-
moyenne	38,41	38,57	63,06	25,48
écart-type	5,73	5,75	9,66	3,91
C.V.	14,91	14,92	15,33	15,33
C.V. moyen	15,12			

La moyenne des deux recouvrements a été de 32 %. Le taux de recouvrement de la concentration de 99,6 ng/mL a été supérieur à ceux de l'eau (voir tableau 3.5). Une hypoyhèse plausible serait que l'augmentation de la vitesse de vortex a eu un effet positif sur l'extraction. Cependant un vortex utilisé à la vitesse 2 pendant 10 minutes présente un danger pour le manipulateur. Une centrifugeuse a donc été utilisée pour la suite des travaux tel que recommandé dans la littérature (Vangronsveld E. et al., 2015).

Sur 10% de la masse de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile, ou du gant en nitrile et du gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane, il a été répandu 40 ou 100  $\mu$ L de solution 1 de 2,4-TDA à 50  $\mu$ g/mL. Après la désorption, les mélanges de portions de 1 mL du filtrat, de toluène 2 mL et de 5 mL de la solution tampon de KHPO<sub>4</sub> ont été cette centrifugés. Les concentrations de TDA attendues sont 99,6 ng/mL et 247,5 ng/mL. Une des centrifugations a été réalisée à 5000 rpm à 20 °C et une autre à 30 °C avec des matériaux de gants en nylon enduit d'un revêtement de nitrile afin d'évaluer l'effet de la température. Les résultats de ces dosages sont respectivement dans les tableaux 3.8.a et 3.8.b..

Tableau 3.8.a : Concentration et taux de recouvrement de 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température pièce.

	concentration attendue		concentration attendue		
	99,6 ng/mL		247,5 ng/mL		
	concentration	taux de	concentration	taux de	
	évaluée	recouvrement	évaluée	recouvrement	
n = 10	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)	
échantillon1	24,57	24,67	43,43	17,56	
échantillon2	34,18	34,31	55,89	22,58	
échantillon3	23,04	24,03	54,64	22,08	
échantillon4	28,33	28,44	57,79	23,35	
échantillon5	18,51	18,58	42,6	17,21	
échantillon6	25,35	25,45	51,09	20,64	
échantillon7	25,7	25,8	52,32	21,17	
8chantillon8	24,33	24,43	50,34	20,34	
échantillon9	23,64	23,74	47,09	19,02	
échantillon10	23,62	23,61	47,95	19,37	
moyenne	25,13	25,31	50,31	20,33	
écart-type	4,03	4,01	5,09	2,06	
C.V.	16,04	15,84	10,12	10,12	
C.V moyen		12,98			

Tableau 3.8.b : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nylon enduit d'un revêtement de nitrile et extrait par une centrifugation à 30 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	concentration attendue		concentration attendue		
	99,6 ng/mL		247,5 ng/mL		
	concentration	taux de	concentration	taux de	
n = 6	évaluée	recouvrement	évaluée	recouvrement	
	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)	
échantillon1	27,87	27,98	22,01	8,89	
échantillon2	40,68	40,84	18,24	7,87	
échantillon3	27,45	27,56	18,39	7,43	
échantillon4	27,27	27,58	28,23	11,4	
échantillon5	13,42	13,47	42,58	17,2	
échantillon6	-	-	20,3	8,2	
moyenne	27,34	27,49	24,96	10,17	
écart-type	9,64	9,68	9,38	3,72	
C.V.	35,28	35,23	37,58	36,61	
C.V. moyen	35,92				

Les taux de recouvrement de 2,4-TDA consignés dans les tableaux 3.8.c et 3.8.d sont les résultats de dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nitrile et de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. Tableau 3.8.c : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage d'une solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en nitrile et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température de la pièce.

	concentration attendue		concentration attendue	
	99,6 ng/mL		247,5 ng/mL	
	concentration	taux de	concentration	taux de
	évaluée	recouvrement	évaluée	recouvrement
	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)
échantillon1	11,99	12,04	35,41	14,31
échantillon2	5,93	5,95	41,57	16,8
échantillon3	8,23	8,26	47,44	19,17
échantillon4	19,23	19,31	54,88	22,17
échantillon5	23,31	23,41	47,65	19,25
échantillon6	7,28	7,31	63,54	25,67
échantillon7	15,24	15,3	31,65	12,79
échantillon8	7,53	7,56	37,33	15,08
échantillon9	-	-	41	16,56
échantillon10	-	-	35,53	14,36
moyenne	12,34	12,39	43,60	17,62
écart-type	6,36	6,39	9,89	4,00
C.V.	51,52	51,54	22,69	22,68
C.V, moyen	37,11			

Tableau 3.8.d : Concentration et taux de recouvrement du 2,4-TDA à partir d'un dosage de solution 1 de 2,4-TDA ajoutée sur des matériaux de gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane et extrait par une centrifugation à 20 °C. La durée de la dérivation au PFPA a été fixée à 30 minutes à la température pièce.

	concentration attendue		concentration attendue		
	99,6 ng/mL		247,5 ng/mL		
	concentration	taux de	concentration	taux de	
	déterminée	recouvrement	déterminée	recouvrement	
n = 6	(ng/mL)	(%)	(ng/mL)	(%)	
échantillon1	9,51	9,55	21,81	8,82	
échantillon2	11,98	12,03	10,03	4,05	
échantillon3	7,64	7,69	21,31	8,61	
échantillon4	8,91	8,95	12,01	4,85	
échantillon5	-	-	16,89	6,83	
échantillon6	-	-	15,37	6,21	
moyenne	9,51	9,56	16,24	6,56	
écart-type	1,82	1,82	4,78	1,94	
C.V.	19,16	19,08	29,46	29,50	
C,V moy	24,29				

Dans les quatre derniers tableaux (3.8.a - 3.8.d) ont été regroupés les résultats de la quantification du TDA sur les trois types de matériaux différents qui sont le coton enduit d'un revêtement d'uréthane, le nylon enduit d'un revêtement de nitrile et le nitrile. La majorité des pourcentages des taux de recouvrement obtenus ont été faibles et inférieurs à 20 %. La dérivation avec le PFPA a contribué à améliorer les taux de recouvrement. Mais les résultats demeurent insatisfaisants. Un plus bas taux de recouvrement a été observé pour le gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. Dans les deux dérivations, le taux de recouvrement de TDA pour ce type de gant fut inférieur à 10 %. La cellulose, qui est la principale matière du gant en coton enduit d'un revêtement d'uréthane, a établi plus de liaisons pont hydrogène avec le TDA que les polymères utilisés dans la confection des autres gants (Meyer et Lotmar, 1936).

#### 3.1.3 Performance des méthodes de dosage des TDA sur des matériaux de gant

Les méthodes d'analyse et d'extraction développées n'ont pas satisfait les attentes de base d'une méthode d'extraction et de récupération du TDA sur les matériaux de gants. Les pertes se situent à plusieurs niveaux : la mise en simulation expérimentale, la désorption, l'extraction, la dérivation et l'évaporation. Il peut y avoir la formation de liaisons hydrogène avec les matières des gants. La technique de désorption s'est avérée inefficace et a donné des résultats en deçà des valeurs attendues (80 à 100 %).

3.1.4 Fidélité des méthodes de dosage du TDA sur des matériaux de gant : réplicabilité, répétabilité et reproductibilité

La réplicabilité d'une méthode est définie par un écart étroit des résultats entre des échantillons de différentes concentrations. Pour ce faire, les échantillons doivent être préparés par la même personne, le même jour et testés sur un même appareil. Un coefficient de variation (C.V.) inférieur ou égal à 10% peut permettre de valider la méthode. Le coefficient de variation est le rapport de l'écart-type à la moyenne.

Toutes les estimations des C.V. ont été supérieures à 10 %. De plus, le composé d'intérêt n'a pas été détecté dans certains échantillons en exemple les tableaux 3.1, 3.7.b et 3;8.c. La méthode n'a pas rempli les critères de réplicabilité. L'extraction doit être optimisée, tel que décrit dans la performance de la méthode.

La répétabilité se définit comme la réplicabilité. Cependant pour la répétabilité, il y a la variation d'une des variables suivantes : la personne, les jours, le laboratoire ou l'appareil. De même, le C.V. doit également être inférieur à 10%. La méthode n'étant pas réplicable, il est donc évident qu'elle n'est pas répétable. La reproductibilité est l'application de la méthode développée dans un autre laboratoire. La méthode ne fut pas reproductible parce qu'elle n'a pas été réplicable. La difficulté a résidé dans la méthode d'extraction.

#### 3.2. Conclusions

Des standards analytiques de 2,4- et 2,6-TDA *bis*-acétylés ainsi que les 2,4- et 2,6-TDA N, N-*bis*-pentafluoropropanoylés ont été préparés et adéquatement caractérisés. Les diamines 2,4-TDA et 2,6-TDA adsorbées par les matériaux de gants en coton enduits d'un revêtement d'uréthane, de gants en nitrile ou de gants en nylon enduits d'un revêtement de nitrile ont été extraites, dérivées à l'aide d'anhydride Ac<sub>2</sub>O ou de PFPA, puis analysées par une chromatographie liquide UPLC-UV. La quantification a été faite avec des échantillons dopés au laboratoire, en travaillant avec 1 mL du filtrat. Les pourcentages de recouvrement des dosages du TDA ont été inférieurs à 5% pour les gants en coton enduit d'un revêtement d'uréthane. Ces taux de recouvrement suite à une dérivation au PFPA ont été inférieurs à 20% pour tous les gants. Les C.V. des pourcentages de recouvrement sont supérieurs à 10%. Cela indique une faible répétabilité de la méthode telle qu'étudiée, empêchant ainsi une validation analytique de notre méthode. L'extraction et le dosage n'ont pas satisfait aux critères de performance et de fidélité.

## CHAPITRE IV

## LES PERSPECTIVES

Dans ces travaux, les pertes sont considérables et pour y remédier, l'introduction d'un extracteur soxhlet ou une extraction avec un liquide super critique ou encore la SPE améliorerait la performance du processus d'extraction.

Le protocole d'extraction par un soxhlet a été décrit dans la littérature (De Castro et Garcia-Ayuso, 1998; Gopalasatheeskumar, 2018). Un extracteur soxhlet est composé d'un ballon à fond rond, un tube en siphon, un chemin de distillation, un adaptateur d'expansion, un réfrigérant, une source de chaleur et un dé à coudre. Pour réaliser l'extraction du TDA sur les tissus de gant, on place dans la chambre de dé à coudre le tissu de gant mis en contact avec le TDA. Le dé de coudre contenant le tissus est placé dans l'adaptateur d'expansion au-dessus duquel est monté le réfrigérant. Le solvant d'extraction introduit dans un ballon à fond rond est chauffé par le coussin chauffant. La température du coussin chauffant est programmée selon le solvant utilisé pour l'extraction quittent le ballon, se condensent dans le réfrigérant et égoutte dans le dé à coudre contenant l'échantillon. Une fois que le niveau du liquide provenant des vapeurs condensées atteint le bras du siphon, ce liquide est vidé dans le ballon à fond rond et un nouveau processus reprend. On arrête l'extraction lorsque le liquide di siphon devient limpide. Le contenu du ballon à fond rond est ensuite concentré avec un rotavap.

Une autre technique qui pourrait être utiliser est une extraction avec un liqude supercritique. Un liquide est appelé supercritique lorsque l'état de la matière soumis à une pression supérieure à sa pression critique et à une température supérieure à sa température critique. Dans ces extractions, le gaz carbonique CO<sub>2</sub>(*l*) est couramment utilisé. La méthode 3560 intitulé "*supercritical fluid extraction of total recoverable petroleum hydrcarbons*" présente comment réaliser une extraction supercritique avec le CO<sub>2</sub> (Recoverable, 1996). Une masse (m) de l'échantillon est introduite dans le récipient d'extraction. Durant 30 minutes, le composé d'intérêt est extrait en mode dynamique en utilisant du dioxyde de carbone supercritique à 340 atm, 80°C, à un débit de 500 à 1000 mL/min. Le dioxyde de carbone transportant le composé d'intérêt est dépressurisé puis l'analyte est recueilli dans un petit de volume de solvant approprié ou sur un sorbant. Lorsque le composé d'intérêt est recueilli sur un sorbant après la dépressurisation de CO<sub>2</sub>, un rinçage du sorbant avec un solvant approprié selon la méthode d'analyse, permet de récolter l'analyte.

La SPE est l'acronyme de l'extraction sur phase solide. Les cartouches appelées Cartouches SPE CNWBOND IC-C18, 1g/6mL sont les plus utilisées. La phase stationnaire à polarité inversée de ce type de cartouches est une résine greffée avec une chaine alkylée de 18 atomes de carbone. La première étape consiste à faire passer du méthanol dans la cartouche C18 puis par un solvant dont les caractéristiques ioniques et de pH sont les plus proches possibles du solvant de l'échantillon. Dans le cadre de cette étude, il s'agira de l'eau à 1% d'acide acétique. Cette étape permet de conditionner la cartouche en activant les sites de rétention, sièges des interactions moléculaires. À la deuxième étape, l'échantillon est déposé dans la colonne. Dans la troisième étape, un solvant ayant une grande affinité pour les impuretés est utilisé pour les éluer. Un mélange eau/méthanol pourrait être utilisé pour éluer les impuretés dans le cas d'espèce. Les traces du solvant utilisé pour l'élution des impuretés, sont éliminée en faisant passer courant d'air dans la colonne pendant 2 à 5 minutes. L'analyte peut être maintenant élué. On procède en dernière étape à l'élution de l'analyte. Pour se faire, on utilisera un solvant capable de drainer la totalité de la molécule tout en évitant l'élution des interférences fortement retenues. De plus, le solvant doit s'évaporer facilement et être compatible avec la méthode analytique (Humbert, 2010).

# CONCLUSION GÉNÉRALE

Les isocyanates TDI et les diamines TDA interviennent dans plusieurs secteurs et en grande quantité dans l'industrie. Ces substances sont toxiques pour l'être humain. Les mains des démouleurs de mousses polyuréthanes flexibles sont exposées aux TDI libres des mousses. Le TDI et le TDA peuvent migrer à travers les gants de protection et atteindre ainsi la peau des mains. Le TDI libre se transforme facilement en TDA en présence de traces de vapeur d'eau. Développer une méthode d'extraction et de dosage du TDA sur des gants permettra d'évaluer la présence du précurseur TDI de façon indirecte. Une analyse qualitative des TDA et TDI est à développer, car la littérature ne comporte pas une telle méthode.

L'objectif principal de ces travaux était de développer une méthode d'extraction et de quantification de la 2,4-toluène diamine et de la 2,6-toluène diamine adsorbée par des gants via l'adaption de protocoles recommandés par Institut International des Isocyanates (III). L'objectif a été partiellement atteint. En effet, des standards analytiques de 2,4- et 2,6-TDA *bis*-acétylés ainsi que les 2,4- et 2,6-TDA *bis*-pentafluoropropanamides ont été préparés et adéquatement caractérisés. Puis des courbes linéaires d'étalonnage des ismères du TDA et de leurs dérivés ci-haut cités ont été obtenus à l'aide d'un UPLC-UV et d'un HPLC-MS/MRM. Elles permettent de doser le TDA à de très faibles concentrations comprises entre 5 et 150 ng/mL. Le TDA pourrait être dosé simplement ou après une dérivation avec de l'anhydride acétique ou pentafluoropropanoïque. Ces réactions de dérivation ont lieu dans le toluène.

La méthode d'extraction mise au point n'a pas permis d'avoir des résultats acceptables. L'application de cette méthode d'extraction et celle de la quantification des 2,6- et 2,4-
TDA ajoutés sur des gants en coton enduits d'un revêtement d'uréthane, des gants en nylon enduits d'un revêtement de nitrile et des gants en nitrile a donné des pourcentages moyens de recouvrement 7, 14 et 18,5% respectivement après une dérivation au PFPA.

Pour améliorer ces taux de recouvrement, il est nécessaire de développer une méthode d'extraction efficace puis établir une excellente condition d'évaporation à sec en tenant compte de la tension vapeur du toluène et de l'analyte à doser. C'est alors que cette méthode de quantification des 2,6- et 2,4-TDA pourrait être validée. Dues aux contraintes de temps, il n'a pas été possible d'effectuer ces travaux.

## ANNEXE A

# SPECTRE INFRA ROUGE DU 2,4-*bis*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE



#### ANNEXE B

## SPECTRE RMN <sup>1</sup>H DU 2,4-TOLUÈNE DIAMINE



#### ANNEXE C

## SPECTRE RMN <sup>1</sup>H DU 2,4- *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE



### ANNEXE D

## SPECTRE RMN <sup>13</sup>C DU 2,4- *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE



### ANNEXE E

## SPECTRE <sup>1</sup>H DU 2,6- *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE



### ANNEXE F

## SPECTRE RMN <sup>13</sup>C DU 2,6-*BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE



## ANNEXE G

## SPECTRE <sup>1</sup>H DU 2,4-*BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE D<sub>3</sub>



### ANNEXE H

## SPECTRE <sup>13</sup>C DU 2,4-*BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE D<sub>3</sub>



#### ANNEXE I

### CHROMATOGRAMME D'UNE SOLUTION STANDARD DU 2,4- *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE À 100 NG/ML RÉALISÉ AVEC UN UPLC



#### ANNEXE J

# SCHÉMAS DES IONS PSEUDO-MOLÉCULAIRES FILS DU 2,4- *BIS*-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE





Q3 m/z 207-165 2.4-bis-N, N-Ac-TDA



Q3 m/z 207-123 2.4-bis-N, N-Ac-TDA

Q3 m/z 207-148 2.4-bis-N, N-Ac-TDA



Q3 m/z 207-106 2.4-bis-N, N-Ac-TDA

#### ANNEXE K

## SCHÉMAS DES IONS PSEUDO-MOLÉCULAIRES FILS DU 2,4-BIS-N,N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE D3





Q3 m/z 210-168 2.4-bis-N, N-Ac-TDA-d3

Q3 m/z 210-126 2.4-bis-N, N-Ac-TDA-d3



Q3 m/z 210-109 2.4-bis-N, N-Ac-TDA-d3

#### ANNEXE L

# CHROMATOGRAMMES DE SOLUTIONS STANDARDS DU 2,4- *BIS*-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE RÉALISÉS AVEC UN HPLC- MS/MRM



#### ANNEXE M

## COURBES D'ÉTALONNAGE DU 2,4- BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN HPLC- MS/MRM



#### ANNEXE N

## CHROMATOGRAMMES DE SOLUTIONS STANDARDS DU 2,6- *BIS*-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE RÉALISÉS AVEC UN HPLC- MS/MRM



#### ANNEXE O

# COURBES D'ÉTALONNAGE DU 2,6- BIS-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN HPLC- MS/MRM



## courbe d'étalonage du 2,6-bis-N,N-Ac-TDA

#### ANNEXE P

## QUELQUES CHROMATOGRAMMES DE TDA ET DE *BIS*-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV



Chromatogramme de TDA et de bis-N, N-acétamide toluène à 100 ng/mL



Chromatogramme de TDA et de bis-N, N-acétamide toluène à 200 ng/mL

#### ANNEXE Q

## COURBES D'ÉTALONNAGE DE TDA ET DE *BIS*-N, N-ACÉTAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV



#### ANNEXE R

### QUELQUES CHROMATOGRAMMES DU 2,6-*BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV



Chromatogramme du 2,6-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène à 100 ng/mL



Chromatogramme du 2,6-bis-N, N-pentafluoropropanamide toluène à 200 ng/mL

#### ANNEXE S

#### COURBES D'ÉTALONNAGE DE *BIS*-N, N-PENTAFLUOROPROPANAMIDE TOLUÈNE AVEC UN UPLC-UV



#### BIBLIOGRAPHIE

- Andersen, M., Binderup, M.-L., Kiel, P., Larsen, H. et Maxild, J. (1980). Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 221-226.
- Bello, D., Herrick, C. A., Smith, T. J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Cullen, M. R., ... Redlich, C. A. (2007). Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. *Environmental health perspectives*, 115(3), 328-335.
- Bello, D., Redlich, C. A., Stowe, M. H., Sparer, J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., ... Liu, Y. (2008). Skin exposure to aliphatic polyisocyanates in the auto body repair and refinishing industry: II. A quantitative assessment. *Annals of* occupational hygiene, 52(2), 117-124.
- Bello, D., Streicher, R. et Woskie, S. (2002). Evaluation of the NIOSH draft method 5525 for determination of the total reactive isocyanate group (TRIG) for aliphatic isocyanates in autobody repair shops. *Journal of Environmental Monitoring*, 4(3), 351-360.
- Bello, D., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Liu, Y., Stowe, M. H., Eisen, E. A., . . . Cullen, M. R. (2004). Polyisocyanates in occupational environments: a critical review of exposure limits and metrics. *American journal of industrial medicine*, 46(5), 480-491.
- Boutin, M., Lesage, J., Ostiguy, C. et Michel Bertan, J. (2005). *Identification et quantification des isocyanates générés lors de la dégradation thermique d'une peinture automobile à base de polyuréthane* (R-419). [Rapport de Recherche].

Bradai, H. (2019). Valorisation des copeaux sous formes d'aiguilles dans la production de mousses polyuréthane et polyisocyanurate. Université du Québec en Abitibi-Témiscamingue.

Canada, E. e. C. c. (2008 Juillet). Rapport d'évaluation préalable pour le Défi

diisocyanate de toluène. Récupéré de www.canada.ca/fr/environnement-changement

Cocker, J. (2007). Biological monitoring for isocyanates : Oxford University Press.

- De Castro, M. L. et Garcia-Ayuso, L. (1998). Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Analytica chimica acta*, 369(1-2), 1-10.
- Dharmarajan, V. et Rando, R. J. (1980). Critical evaluation of continuous monitors for toluene diisocyanate. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 41(12), 869-878.
- Gopalasatheeskumar, K. (2018). Significant role of Soxhlet extraction process in phytochemical research. *MJPMS*, 7(1), 43-47.
- Gouvernement, d. Q. (2014). Règlement sur la santé et la sécurité du travail. S-2.1, r, 19.
- Harari, H., Bello, D., Woskie, S. et Redlich, C. (2016). Development of an interception glove sampler for skin exposures to aromatic isocyanates. *Annals of Occupational Hygiene*, 60(9), 1092-1103.
- Humbert, L. (2010). *Extraction en phase solide (SPE): théorie et applications, vol. 22.* EDP Sciences.

- Knölker, H. J., Braxmeier, T. et Schlechtingen, G. (1995). A novel method for the synthesis of isocyanates under mild conditions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34(22), 2497-2500.
- Krone, C. A. et Klingner, T. D. (2005). Isocyanates, polyurethane and childhood asthma. *Pediatric allergy and immunology*, *16*(5), 368-379.
- Lépine, M., Sleno, L., Lesage, J. et Gagné, S. (2020). A validated UPLC-MS/MS method for the determination of aliphatic and aromatic isocyanate exposure in human urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(3), 753-762.
- Lindberg, H. K., Korpi, A., Santonen, T., Säkkinen, K., Järvelä, M., Tornaeus, J., ... Rosenberg, C. (2011). Micronuclei, hemoglobin adducts and respiratory tract irritation in mice after inhalation of toluene diisocyanate (TDI) and 4, 4' methylenediphenyl diisocyanate (MDI). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 723(1), 1-10.
- Littorin, M., Hou, S., Broberg, K., Björk, J., Fält, S., Abdoulaye, G., ... Skerfving, S. (2008). Influence of polymorphic metabolic enzymes on biotransformation and effects of diphenylmethane diisocyanate. *International archives of* occupational and environmental health, 81(4), 429-441.
- Liu, Y., Sparer, J., Woskie, S. R., Cullen, M. R., Chung, J. S., Holm, C. T. et Redlich, C. A. (2000). Qualitative assessment of isocyanate skin exposure in auto body shops: a pilot study. *American journal of industrial medicine*, 37(3), 265-274.
- Liu, Y., Stowe, M. H., Bello, D., Sparer, J., Gore, R. J., Cullen, M. R., ... Woskie, S. R. (2009). Skin exposure to aliphatic polyisocyanates in the auto body repair and refinishing industry: III. A personal exposure algorithm. *Annals of occupational hygiene*, 53(1), 33-40.

- Mellette, M. P., Bello, D., Xue, Y., Yost, M., Bello, A. et Woskie, S. (2019). Evaluation of disposable protective garments against isocyanate permeation and penetration from polyurethane anticorrosion coatings. *Annals of work exposures and health*, 63(5), 592-603.
- Meredith, S., Bugler, J. et Clark, R. (2000). Isocyanate exposure and occupational asthma: a case-referent study. *Occupational and environmental medicine*, 57(12), 830-836.
- Meyer, K. H. et Lotmar, W. (1936). Sur l'élasticité de la cellulose.(Sur la constitution de la partie cristallisée de la cellulose IV). *Helvetica Chimica Acta*, 19(1), 68-86.
- Oyoshi, M. K., Murphy, G. F. et Geha, R. S. (2009). Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *124*(3), 485-493. e481.
- Pailleux, F. et Beaudry, F. (2014). Evaluation of multiple reaction monitoring cubed for the analysis of tachykinin related peptides in rat spinal cord using a hybrid triple quadrupole-linear ion trap mass spectrometer. *Journal of Chromatography B*, 947, 164-167.
- Pisati, G., Baruffini, A. et Zedda, S. (1993). Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 50(1), 60-64.

Recoverable, S. F. E. O. T. (1996). 1.0 SCOPE AND APPLICATION.

Redlich, C. A. (2010). Skin exposure and asthma: is there a connection? *Proceedings* of the American Thoracic Society, 7(2), 134-137.

- Schnorr, T. M., Steenland, K., Egeland, G. M., Boeniger, M. et Egilman, D. (1996). Mortality of workers exposed to toluene diisocyanate in the polyurethane foam industry. *Occupational and environmental medicine*, 53(10), 703-707.
- Vanoirbeek, J. A., Tarkowski, M., Ceuppens, J. L., Verbeken, E. K., Nemery, B. et Hoet, P. H. (2004). Respiratory response to toluene diisocyanate depends on prior frequency and concentration of dermal sensitization in mice. *Toxicological Sciences*, 80(2), 310-321.