



Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A mes parents ; pour leurs encouragements durant toutes
mes années d'études leurs aide et pour leurs précieux
conseils*

A ma sœur

Fadhila

A mes chers frères

Badreddine, M.yacine et Rabie

A mon beau frère

Fares

A mes amis :

*Lynda, Adel, Rahim, Ali, Abdelah, youcef,
choaib, soufiane, Amine et Walid*

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire N° 113 de l'absorption atomique, université de SAAD DAHLEB, département de chimie industriel, BLIDA, Algérie ; dirigé par Mme Z.CHEMAT-DJENNI.

Merci aux membres du jury qui se sont consacrés de lire le manuscrit, pour le juger.

Pour avoir pu finir mon stage j'ai bénéficié d'une aide psychologique et morale je tien donc a remercier sans ordre particulier Mme ZERMANE et Monsieur CHEKNANE.

Evidemment, il serait injuste de ne pas accorder un paragraphe à celui qui a cadré mon travail, et m'a permis de travailler sur un sujet aussi passionnant. Je tiens à remercier ma promotrice Mme Z.CHEMAT-DJENNI pour le temps qu'elle m'a consacré, pour sa patience, pour son soutien, pour tout ce qu'elle m'a appris et pour m'avoir fait confiance.

Merci pour votre compréhension, pour votre coopération, pour votre encouragement et pour votre patience.

الملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة تنقية استخراج الأرتيميسينين الذي هو العنصر النشط مع الجسر بيروكسيد لديه، هو أفضل شكل من أشكال علاج ضد الملاريا. خصوصيته تكمن في موقعه الطبيعي، لأنه يتم استخراجه من أوراق نبتة. *Artemisia annua L.* لهذه الغاية نتم استخراجها من النبتة وأيضاً إعداد المواد المكثفات مثل هيدروكسيد مزدوج الطبقات: $Mg-Al-HDL$, $Ni-Al-HDL$, $Cu-Al-HDL$.

إعداد المواد الحفازة بطريقة *co-précipitation* تتميز *DRX* من وجود خصائص القمم تؤكد الحصول على هيكل *hydrotalcite* تشكيل من أكاسيد معدنية. وبيّن التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للحصول على نطاقات مميزة شرائح تتضمن الغالب للانيونات الحمضية بالنسبة لإدخال *hydrotalcite* ومادة البيكربونات. نجد أن العائد الأقصى من مادة الأرتيميسينين التي يحتفظ بها مكثف *HDL* هو 15.65% ل من 0.1 غ.

Résumé :

L'objectif de ce travail est l'étude de la purification de l'extrait de l'Artémisinine qui est un principe actif grâce au pont peroxyde qu'il possède, constitue la meilleure formule de traitement contre la malaria. Sa spécificité se situe dans son origine naturelle, puisqu'il est extrait à partir des feuilles de l'Artémisia annua L. Dans ce but on a fait une extraction de l'extrait et aussi une préparation des adsorbants de type hydroxyde double lamellaire : Mg-Al-HDL, Ni-Al-HDL et Cu-Al-HDL.

Les catalyseurs préparés par la méthode de Co-précipitation sont caractérisés par la DRX qui, par la présence des pics caractéristiques, confirme l'obtention de la structure hydrotalcite et formation des oxydes métalliques. La spectroscopie infrarouge montre l'obtention des bandes caractéristiques de l'hydrotalcite contenant des anions carbonates intercalés.

Nous constatons que le maximum de rendement d'adsorption en Artémisinine retenu par l'adsorbant HDL est de 15,65% pour une masse de 0,1 g.

Mots clés : purification, Artémisinine, hydroxyde double lamellaire.

Abstract:

The objective of this work is the study of the purification extract Artemisinin which is an active ingredient with the peroxide bridge he has, is the best form of treatment against malaria. Its uniqueness lies in its natural, since it is extracted from the leaves of *Artemisia annua* L. To this end it has been extracted from the extract and also a preparation of adsorbents such layered double hydroxide: Mg -al HDL-Ni-Al-Cu-Al and HDL-cholesterol.

The catalysts prepared by the co-precipitation method are characterized by XRD which, by the presence of characteristic peaks, confirming the obtaining hydrotalcite structure and formation of metal oxides. Infrared spectroscopy shows the characteristic bands of obtaining hydrotalcite containing carbonate anions interspersed.

We notice that the maximum of efficiency in Artémisinin retained by adsorbing it HDL is 15,65 % for a mass of 0,1 g.

Keywords: purification, Artemisinin, layered double hydroxide.

Sommaire

INTRODUCTION	1
Chapitre I : Artémisia annua L	
I.1- GENERALITES SUR LA MALADIE “ MALARIA”	2
I.2- L'ARTEMISININE.....	4
I.2.1- La plante Artémisia annua L.....	4
I.2.1.1- Description	4
I.2.1.2- Culture.....	5
I.2.2- Structure chimique et synthèse	6
I.2.3- Artémisinine mode d'action et les dérivés d'Artémisinine.....	9
I.2.3.1- les dérivés d'Artémisinine.....	9
I.2.3.2- Mode d'action	10
Chapitre II : les hydroxydes doubles lamellaires	
II.1- INTRODUCTION.....	12
II.2- Présentation des hydroxydes doubles lamellaires HDL.....	13
II.2.1. Historiqu	13
II.2.2- Structure et applications des HDL.....	14
II.2.2.1- Description structurale.....	14
II.2.2.2- Le feuillet : nature de M^{II} et M^{III}	15
II.2.2.3- L'espace interfeuillet.....	16
II.3- SYNTHÈSE DES HDL.....	17
II.3.1- Coprécipitation directe.....	17
II.3.2- Echange anionique.....	18
II.3.3- Reconstruction.....	19
II.4- APPLICATIONS DES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES.....	19
Chapitre III : matériels et méthodes	
III.1- INTRODUCTION	22
III.2- PROCEDURE DE PREPARATION DE L'HYDROXYDE DOUBLE LAMELLAIRE	22
III.3- METHODES ET TECHNIQUES DE CARACTERISATION	24
III.3.1- Etude de Mg-Al-HDL par spectroscopie infrarouge à transformée de fourier.....	24
III.3.2- Diffraction des rayons X (DRX) des catalyseurs d'HDL	25
III.3.3- Propriétés acido-basiques de surface (pH_{pzc})	25
III.4. Purification de l'extrait	26

III.5- ANALYSE DE L'ARTEMISININE.....	27
III.6- PURIFICATION DE L'EXTRAIT BRUT PAR LES HDL.....	27
III.6.1- Purification par Mg-Al-HDL	27
III.6.2- Purification par Ni-Al-HDL, Cu-Al-HDL.....	28

Chapitre IV : matériels et méthodes

IV.1- CARACTERISATION DES HDL	29
IV.1.1- Point de charge nulle pH pzc	29
IV.1.2- Résultats de Diffraction des rayons X (DRX) des HDL	31
IV.1.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR)	33
IV.2- PURIFICATION DE L'ARTEMISININE	36
IV.2.1- Courbe d'étalonnage	36
IV.2.2- Résultats de purification de l'Artémisinine par les HDL.....	37
IV.2.2.1 - Purification de l'extrait brut par Mg-Al-HDL.....	37
CONCLUSION GENERALE.....	40
REFERENCES	

CONCLUSION

Dans ce travail de mémoire, nous avons procédé à la purification de l'extrait brut de l'*Artémisia annua L.*; une plante connue pour ses vertus thérapeutiques contre le paludisme; par adsorption sur les HDL. Nous avons préparé des supports adsorbants sous forme de poudre (Mg-Al-HDL, Ni-Al-HDL et Cu-Al-HDL) par la méthode co-précipitation.

Les supports adsorbants obtenus ont été caractérisés par la spectroscopie infra rouge à transformée de fourrier (FTIR), la diffraction des rayons X (DRX) et la détermination du PZC. Afin de montrer l'efficacité de ces adsorbants vis-à-vis de la purification de l'extrait d'*Artémisia annua L.*

- ✓ Les supports adsorbants (Mg-Al-HDL, Ni-Al-HDL, Cu-Al-HDL) sont caractérisés DRX montrent que le premier pic situé à $2\theta \approx 16^\circ$ et leur diamètre interlamellaire $d_{003} \approx 10,45 \text{ \AA}$ selon la loi de Bragg. Nous notons que le point de zéro charge pH_{PZC} par titrage acido-basique respectivement : 7,24, 7,04 et 6,96. La technique IFTR permet de détecter la présence d'anions carbonate, via la bande de vibration caractéristique $\nu_3(\text{CO}_3)$ aux alentours de 1360 cm^{-1} qui caractérise les hydrotalcites.
- ✓ L'Artémisinine est un principe actif naturel insoluble dans l'eau. De ce fait, le recours aux solvants organiques est inévitable pour son extraction à partir de la plante *Artémisia annua L.*. Dans notre étude, nous avons porté notre choix pour un mélange d'hexane: acétate d'éthyle (95:5, volume/volume).
- ✓ Le procédé de purification de l'extrait brut *Artémisia annua L.* par les hydroxydes doubles lamellaires a donné un maximum de rendement en Artémisinine retenu par l'adsorbant HDL est de 15,65% pour une masse de 0,1 g avec une quantité maximale adsorbée de 150,65 mg/g. Ceci est dû à la distance basale faible entre des feuillets des HDL qui est de l'ordre de 10,5 Å. Cette distance ne permet pas de retenir la molécule d'Artémisinine et plus du caractère peu polaire de la molécule d'Artémisinine.

Nous proposons l'insertion de tensioactifs entre les feuillets brucitiques de ces argiles anioniques lors de la synthèse des Hydroxydes doubles lamellaires modifiés.

vietnamienne à cause de la construction d'un réseau de tunnels souterrains pour la récupération de l'eau de pluie. En effet, les moustiques transporteurs du paludisme se reproduisaient dans l'eau stagnante.

Parmi les traitements du paludisme, il ya la quinine, la chloroquine et l'Artémisinine, l'isolement et la purification de la quinine ont été obtenus en 1820 par deux pharmaciens militaires français, Pelletier et Caventou. Sa synthèse artificielle a été mise au point en 2001, mais économiquement peu intéressante, la quinine est encore aujourd'hui extraite de l'espèce *Cinchona sp.* Cultivée. [6]

L'isolement d'un composé à grande efficacité antipaludique « Artémisinine », fût réussi en 1972 par un chercheur sous la direction du professeur Youyou Tu par l'extraction essayant cette substance et ses dérivés actifs. Il eut l'idée originale d'utiliser un solvant non aqueux (hexane ou un alcool). Il obtient (après plusieurs purifications répétées sur gel de silice) une substance huileuse jaunâtre qu'il put cristalliser en une poudre blanchâtre faiblement soluble dans l'eau mais bien soluble dans la plupart des solvants organiques (dichlorométhane, acétone). De plus, elle présentait une bonne stabilité thermique à température ambiante et, le plus important, capable de tuer *P.Falciparum in vitro*. Dans cette optique, ses actions antipaludiques ont été découvertes par le médecin naturaliste et pharmacologue chinois, Li Shiz Hen.

La structure de ce fameux principe actif a été confirmée en 1979 par des analyses cristallographiques par rayon X en utilisant un microscope électronique à balayage. C'est une lactone sesquiterpénique, avec sept centres d'asymétrie autorisant un grand nombre de stéréo- isomères. Le caractère totalement asymétrique de la molécule d'Artémisinine rend sa synthèse artificielle particulièrement délicate et coûteuse.

Au début des années 1990, les laboratoires pharmaceutiques ont commencé à s'y intéresser, et il a fallu attendre 2001 pour que l'Organisation Mondiale de Santé déclare l'Artémisinine comme étant le plus grand espoir mondial contre le paludisme. Toutefois, en 2006, elle recommande d'arrêter la monothérapie afin d'éviter les risques de résistance.

I.2- L'ARTEMISININE :**I.2.1- La plante Artémisia annua L :****I.2.1.1- Description :**

Cette espèce appartient à la famille des astéracées, représentée par environ 400 espèces principalement rencontrées dans l'hémisphère nord. Elle peut atteindre une hauteur de plus de 2,5 m en culture (en Europe). Il s'agit d'une plante à jour long, c'est à dire qu'elle arrive plus vite à maturité lorsque la durée du jour est longue. Sa répartition naturelle s'étend à l'ensemble des zones tempérées chaudes et également dans certains pays des zones intertropicales.



Figure I.5 : Feuilles d'Artémisia annua L. [7]

Notre espèce, *Artémisia Annua L.*, également appelée qinghao, est une plante d'origine asiatique que l'on trouve néanmoins dans le centre et le sud de l'Europe. Plante herbacée annuelle très odorante, elle est caractérisée par de grandes panicules, de petits capitules et par des feuilles palmatiséquées. Le principe actif extrait de l'*Artémisia Annua* est l'Artémisinine ou qinghaosu. Ses feuilles séchées peuvent en contenir plus de 1.3 %. Cette variété a fait l'objet d'une demande de protection auprès de l'Union internationale pour la Protection des Obtentions Végétales (UPOV), sous le nom de « Artemis ». L'*Artémisia Annua* est employée dans la médecine traditionnelle chinoise depuis plus de 1500 ans [8]. Du fait de ses propriétés thérapeutiques potentielles, la plante a été adoptée par plusieurs pays d'Europe et aux Etats-Unis [9]. Bien que plusieurs dérivés semi-

synthétiques liposolubles et hydrosolubles de l'Artémisinine aient été développés depuis sa découverte, leur utilisation dans de nombreux Pays en développement est drastiquement réduite à cause du coût. En effet, l'Artémisinine en thérapie de combinaison est largement plus chère que presque tous les médicaments utilisés en monothérapie.

I.2.1.2- Culture :

Spontanément, la plante affectionne les terrains bien exposés, plutôt légers, mais riches en substances nutritives. En culture, la plante s'adapte cependant à de nombreux types de sol, même relativement argileux. En ce qui concerne le climat, un climat subéquatorial s'est avéré propice à la culture. Le calendrier de culture optimal s'étend de novembre-décembre à juillet-août. La récolte se réalise environ 5 mois après la plantation, mais au plus tard lors de la formation des boutons, car en zone tropicale, la teneur en Artémisinine baisse fortement et très rapidement lors de la floraison.

La molécule recherchée étant présente exclusivement dans les feuilles, il convient donc de séparer ces dernières des tiges. Pour cela, on peut tamiser le matériel sec préalablement découpé en tronçons d'environ 10 cm, sur une grille ayant un maillage d'environ 0.5-1 cm, ou à l'aide d'une moissonneuse batteuse [10].



Figure I.6 : Culture de l'Artémisia annua L en chine.

I.2.2- Structure chimique et synthèse :

L'Artémisinine, est une lactone sesquiterpénique de la série des cardinanes, isolée de l'Artémisia annua L. par des chercheurs chinois en 1972, puis nommé Artémisinine en 1985[11-12]. De formule brute $C_{15}H_{22}O_5$, sa structure a été établie par analyses chimiques [13] et spectrales [14]. Sa configuration a été déterminée aux rayons X [15-16]. Son spectre infrarouge révèle un pic intense à 1745 cm^{-1} , qui correspond à la fonction lactone du composé, ainsi que 3pics, respectivement à 831, 881 et 1115 cm^{-1} , qui correspondent à une fonction peroxyde [16].

En effet, la molécule possède un pont peroxyde qui semble être la clé de son efficacité une structure très rarement rencontrée dans la nature [12], (figure I.2).

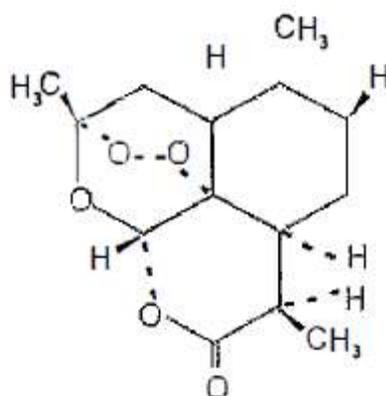


Figure I.2: Molécule d'Artémisinine

L'Artémisinine pure se présente sous la forme d'aiguilles cristallines, inodores, de couleur blanche, dont le point de fusion se situe à $156-157\text{ °C}$. Sa masse moléculaire est de $282,14\text{ (g/mol}^{-1}\text{)}$, la molécule est sensible aux milieux basiques et acides. Elle demeure stable dans les solvants neutres, même chauffée jusqu'à 150 °C . Elle conserve sa structure lorsqu'elle est chauffée durant 2,5 min à 200 °C mais elle se décompose après 10 min à 190 °C . Elle est également stable à la lumière [17] et elle n'absorbe pratiquement pas dans les UV. Cette observation concernant la stabilité de la molécule à la chaleur est importante à considérer pour la préparation et le conditionnement du médicament. Les propriétés physico-chimiques de l'Artémisinine sont résumées dans le tableau I.1.

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques de l'Artémisinine [18]

Paramètre	Valeur
Poids moléculaire (g·mol ⁻¹)	282,14
Point de fusion (°C)	156-157
Stabilité thermique dans les solvants non polaires (°C)	150

La solubilité de l'Artémisinine en fonction de la température dans les solvants organiques sont regroupées dans le tableau I.2.

L'Artémisinine est pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans du dichlorométhane, totalement soluble dans de l'acétone et de l'éthyle acétate; soluble dans de l'acide acétique glacial, du méthanol et de l'éthanol (~50g / l).

Tableau I.2 : Solubilité de l'Artémisinine en fonction de la température [19]

T (k)	10 ⁴ X _i ^{exptl}	T (k)	10 ⁴ X _i ^{exptl}
Méthanol		Ethylacétate	
283,15	5,5871	283,15	52,5294
288,15	7,7347	288,15	78,6100
293,15	11,0950	293,15	116,8526
298,15	14,5088	298,15	152,8011
303,15	19,4804	303,15	204,6851
308,15	26,6922	308,15	282,0574
313,15	37,5218	313,15	376,7422
318,15	47,7480	318,15	498,8313
323,15	62,2157	323,15	656,6532
Acétone		Acétonitrile	
283,15	38,8060	283,15	1,9782
288,15	50,9541	288,15	2,5700
293,15	67,2883	293,15	3,5637
298,15	86,3055	298,15	5,1757
303,15	114,0663	303,15	7,2319

308,15	145,2396	308,15	10,2887
313,15	180,6762	313,15	14,3215
318,15	223,4925	318,15	19,6368
323,15	278,2854	323,15	26,9605
Cyclohexane		Toluène	
283,15	4,4012	283,15	374,5060
288,15	5,8504	288,15	435,4345
293,15	7,4502	293,15	519,5632
298,15	10,5903	298,15	602,8861
303,15	13,6961	303,15	710,5086
308,15	17,0979	308,15	815,3558
313,15	20,9175	313,15	936,9766
318,15	26,4545	318,15	1069,5903
323,15	34,1159	323,15	1224,2806
Chloroforme			
283,15	486,8483	308,15	1569,6479
288,15	612,5478	313,15	1926,2803
293,15	794,6997	318,15	2359,3246
298,15	1013,1789	323,15	2865,2702
303,15	1286,8714		

En exploitant ce tableau I.2, nous avons choisi pour notre travail un ratio de solvant d'extraction : hexane/acétate d'éthyle (95:5) V/V).

I.2.3- Artémisinine mode d'action et les dérivés d'Artémisinine :

1.2.3.1- les dérivés d'Artémisinine

La première démonstration de l'activité antipaludique de l'Artémisinine a été réalisée en 1972, lors d'un test *in vivo* effectué sur des souris infectées avec le parasite *Plasmodium berghei*. L'administration d'Artémisinine a permis l'élimination du parasite du sang des cobayes [20]. Dans les années qui suivirent, les chercheurs chinois réalisèrent de nombreux essais *in vitro* et *in vivo*, y compris chez l'homme, qui confirmèrent l'efficacité de la molécule contre plusieurs souches de Plasmodium, notamment celles devenues résistantes à la chloroquine et à la méphloquine [21]. Son intérêt thérapeutique vient aussi des excellents résultats obtenus avec certains cas de malaria cérébrale avancée, une forme grave de la maladie, provoquée par le parasite Plasmodium falciparum lorsque plus de 5 % des érythrocytes sont infectés [21]. Depuis, de très nombreux essais *in vitro* et *in vivo* ont été réalisés, de même que de multiples tests cliniques, dont les résultats ont fait l'objet de revues détaillées [12, 17, 22,23].

Ces travaux ont largement confirmé l'action de cette molécule contre divers parasites responsables du paludisme, ainsi que l'efficacité, généralement supérieure, de dérivés tels que l'artésunate de sodium et l'Artéméther. En effet, dans le but d'augmenter la solubilité de l'Artémisinine, ainsi que pour améliorer son action, plusieurs dérivés ont été synthétisés (Figure I.3). Les plus prometteurs sont actuellement des dérivés de la dihydroartémisinine et peuvent être classés en trois catégories : les dérivés carbonatés, les dérivés ester (Artésunate de sodium), l'Artésunate, soluble dans l'eau et les dérivés éther (Artéméther et Artééther) solubles dans l'huile [24]. Tous ces composés induisent une disparition de la fièvre et des parasites du sang. Leur action est plus rapide que celle de la plupart des antimalariques classiques [23] et ils sont généralement bien tolérés [25].

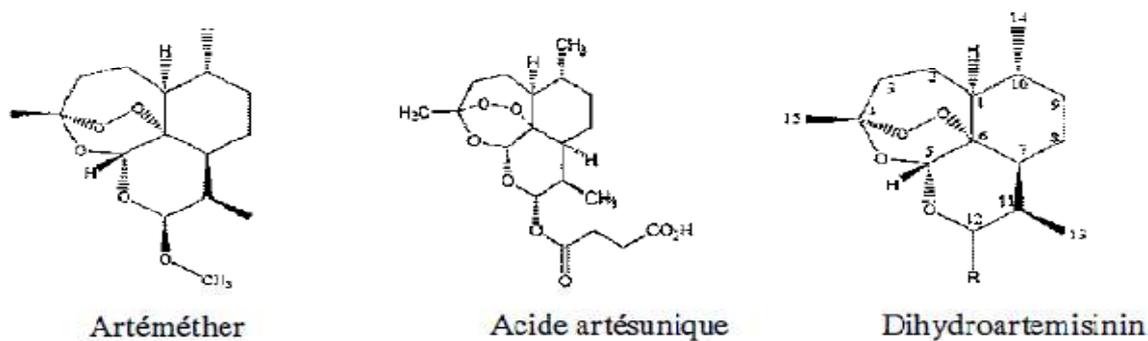


Figure I.3: L'Artémisinine et ses principaux dérivés utilisés pour le traitement de la malaria.

L'Artémisinine agit particulièrement contre le stade érythrocytaire des agents de la malaria. Cette molécule permet de tuer le parasite de la malaria à tous les stades. Plusieurs auteurs ont décrit son mode d'action d'un point vue biochimique : une première étape concerne l'activation de la molécule avec une scission du pont peroxydique de la molécule qui est catalysée par la présence d'ions Fer libres (Fe II), d'origine hémoglobinique (radical hémelibre). Cette rupture entraîne la seconde phase, nommée alkylation, où est généré un composé électrophile instable qui forme une liaison covalente avec des protéines synthétisées par le parasite et interfère ainsi avec son métabolisme. Les membranes du parasite sont alors endommagées et les vacuoles alimentaires libèrent dans le cytoplasme leurs enzymes hydrolytiques qui provoquent la mort du Plasmodium [26].

I.2.3.2- Mode d'action

Des travaux de recherche concernant le mécanisme d'action de l'Artémisinine sur le parasite ont été entrepris par plusieurs chercheurs. Le parasite malariae infecte les globules rouges du sang en consommant l'hémoglobine et en libérant un complexe fer-porphyrin (un complexe contenant du fer et constitué de pyrroles reliés par des groupe méthylène). Le fer dans ce complexe réduit la bande peroxyde de l'Artémisinine et génère ainsi des espèces oxydes-ferrique de haute valence enclenchant des cascades de réactions. Ces dernières produisent des radicaux d'oxygène réactif pouvant endommager le parasite qui finit par mourir [27].

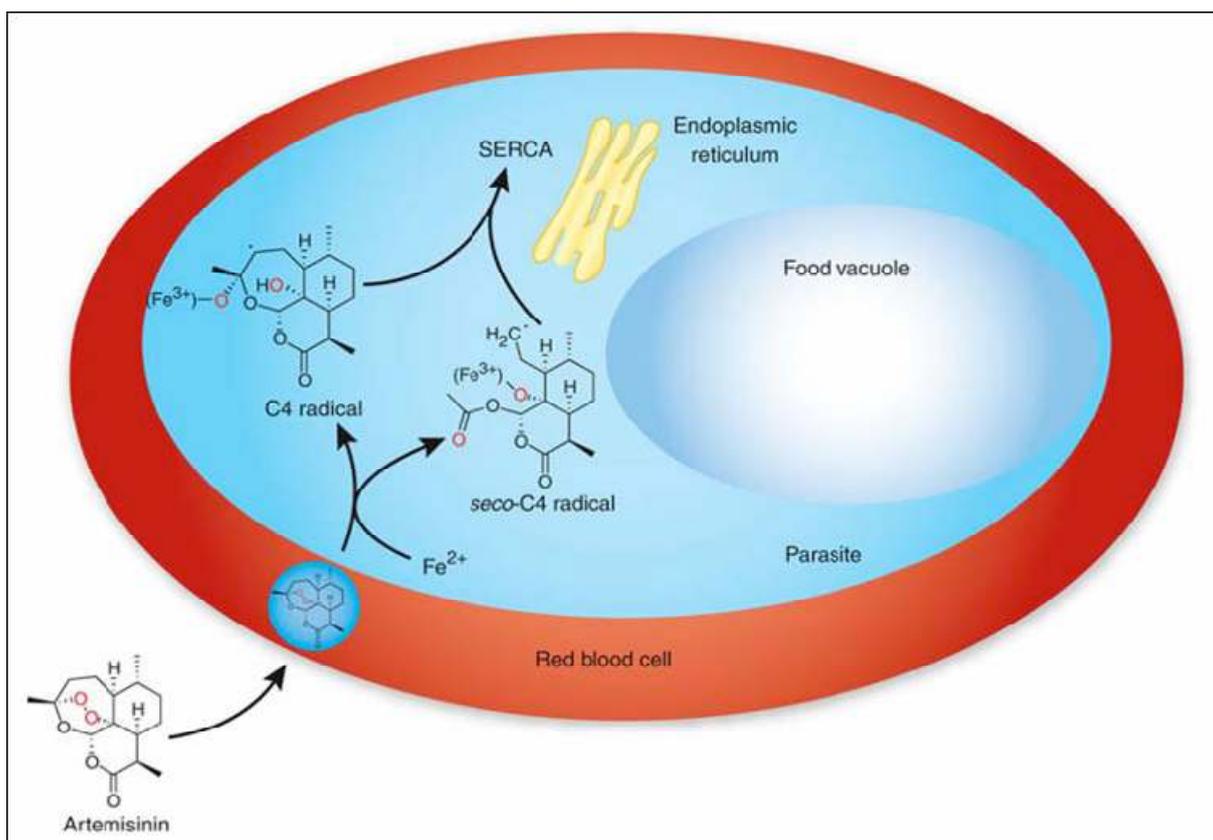


Figure I.4 : Mode d'action de l'Artémisinine contre le parasite de *Plasmodium falciparum*

Mais pour que l'action de principe actif de l'Artémisinine soit efficace, un processus de purification de ce dernier est nécessaire, et ce par l'utilisation d'adsorbants

Des travaux ultérieurs en 2010, utilisant le charbon actif comme adsorbant a permis de donner un pourcentage de purification de l'ordre de 32% [28]. En 2011, l'utilisation l'argile pontée à l'aluminium a permis une purification de 65% [29].

Notre travail consiste à évaluer l'efficacité d'un adsorbant anionique en l'occurrence les HDL (hydroxyde double lamellaire) pour la purification de l'extrait d'Artémisinine. Nous allons préparer trois variantes d'HDL (Mg-Al-HDL, Ni-Al-HDL et Cu-Al-HDL) afin de voir leurs efficacités vis-à-vis de la purification de cet extrait.

II.1- INTRODUCTION :

Les HDL sont une catégorie importante de composés lamellaires qui fait apparaître trois classes de composés en fonction de l'épaisseur des feuillets de constitution, Une des raisons pour expliquer le fait qu'il y ait eu si peu de localisation de ce minéral est sa grande ressemblance physique avec le talc, rendant son identification difficile sur le terrain.

En même temps que l'hydrotalcite, un autre hydroxycarbonate, à base de magnésium et de fer, fut découvert et nommé pyrolusite, de par sa ressemblance avec l'or suite à un traitement thermique. Ce minéral fut plus tard reconnu comme étant isostructural à l'hydrotalcite et à d'autres minéraux contenant différents éléments. L'ensemble de ces composés, possédant des caractéristiques similaires, constitue la famille des matériaux de type hydrotalcite, en tenant compte de la rigidité des feuillets, sur une famille entière de matériaux: [30]

Groupe I

Les composés de ce groupe ont la particularité d'avoir des feuillets d'une seule couche d'atomes, ce qui, leur confère une grande flexibilité quant aux distorsions. Ainsi, il sera relativement aisé de provoquer des perturbations intrafeuille. On peut citer les exemples du graphite et du nitrure de bore.

Groupe II

Les composés de ce groupe sont souvent constitués de feuillets avec 3 couches d'atomes. Cette structure sera plus résistante aux distorsions. On peut citer comme exemples les dichalcogénures MS_2 , l'oxy-chlorure de fer ($FeOCl$) et les argiles anioniques ou hydroxydes doubles lamellaires (HDL).

Groupe III

On peut compter dans ce groupe des composés avec une épaisseur de feuille allant jusqu'à 7 atomes, ce qui leur confère une grande rigidité. On peut citer en particulier l'exemple des argiles cationiques ou phyllosilicates, constituées de feuillets octaédriques condensés en sandwich entre deux feuillets tétraédriques.

En prenant en compte la rigidité des feuillets, et les particularités structurales ou chimiques nous allons présenter brièvement les argiles cationiques en les différenciant des hydroxydes doubles lamellaires également appelé argiles anioniques.

Les hydroxydes doubles lamellaires, aussi appelés argiles anioniques par antinomie, du point de vue de la charge portée par les feuillets, avec les argiles cationiques, n'existent

que très rarement sous forme naturelle. Le composé minéral constitué de Mg, Al et CO₃ existant sous forme d'agrégats lamellaires ou en plaquettes, est plus connu sous le nom d'hydrotalcite.

II.2- Présentation des hydroxydes doubles lamellaires HDL

II.2.1. Historique

Les hydroxydes doubles lamellaires, aussi appelés argiles anioniques par antinomie, du point de vue de la charge portée par les feuillets, avec les argiles cationiques, n'existent que très rarement sous forme naturelle. Le composé minéral constitué de Mg, Al et CO₃ existant sous forme d'agrégats lamellaires ou en plaquettes, est plus connu sous le nom d'hydrotalcite.

Une des raisons pour expliquer le fait qu'il y ait eu si peu de localisation de ce minéral est sa grande ressemblance physique avec le talc, rendant son identification difficile sur le terrain.

La première formule exacte de l'hydrotalcite, [Mg₆Al₂(OH)₁₆] CO₃.4H₂O, et d'autres composés isomorphiques, fut présenté par E. Manasse, professeur de minéralogie à l'Université de Florence (Italie). Il fut ainsi le premier à admettre que les ions carbonate étaient essentiels dans ce type de structure [31], alors que l'idée la plus courante à l'époque, et qui persista pendant plusieurs années, était que ces composés étaient simplement des hydroxydes mixtes. Par ailleurs, sur la base des analyses par diffraction de rayons X, Aminoff et Broome [32] démontrèrent l'existence de deux polytypes de l'hydrotalcite, le premier ayant une symétrie rhomboédrique (3R) et le second une symétrie hexagonale (2H), celui-ci fut alors nommé manasseite en l'honneur de son découvreur, E. Manasse.

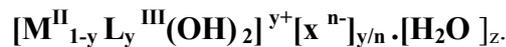
Il fallut attendre ensuite la parution de l'article de Frondel [34] avant que toute similitude entre les différents minéraux et leur composition réelle soit admise. La confusion et les incertitudes étaient dues à un manque de données cristallographiques adéquates, lié à la composition relativement complexe et inhabituelle de ces matériaux et au fait que les articles de Manasse et ceux d'Aminoff et Broomé, passèrent assez inaperçus.

Finalement, c'est à Feitknecht, dans les années 30-40, à qui l'on doit l'apparition des premières synthèses d'hydroxydes doubles lamellaires, par la précipitation contrôlée des solutions de sels métalliques en milieu basique. [35,36]

II.2.2- Structure et applications des HDL

II.2.2.1- Description structurale

Les HDL cristallisent selon un réseau cristallin hexagonal, la formule générale d'un HDL est :



- M^{II} et M^{III} représentent les cations du feuillet.
- X^{n-} représente l'anion interfoliaire de valence y
- n est le taux de métal trivalent.

La figure II.1 montre la substitution partielle des cation trivalent L aux cations divalents M génère un excès de charge positive sur les feuillets, la densité de charge étant proportionnelle au rapport $x = \frac{n(MIII)}{n(LIII + MII)}$, afin d'assurer la neutralité électrique globale des espèces anionique (X^{n-}) sont alors intercalées dans l'espace inter feuillet conjointement à des molécules d'eau, la cohésion de la structure résulte, d'une part les d'interactions électrostatique entre les feuillets métallique oxygénés et les anions, et d'autre part d'un réseau de liaison hydrogène s'établissant ente la molécule d'eau, les anions interlamellaire hydroxyde des feuillets.

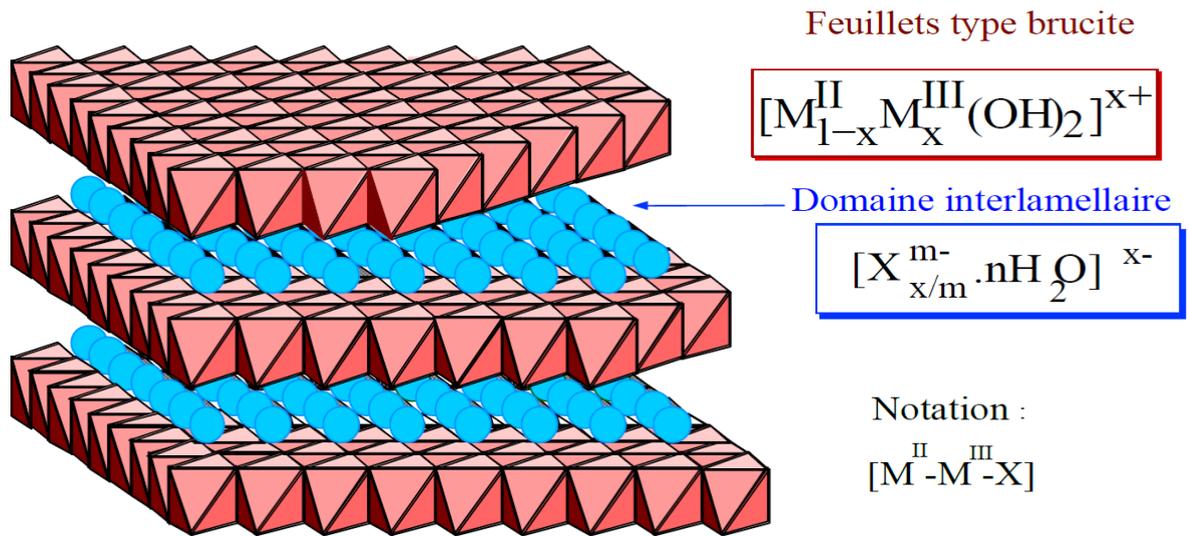


Figure II.1: Présentation générale des HDL

II.2.2.2- Le feuillet : nature de M^{II} et M^{III} :

De nombreux métaux divalents et trivalents peuvent être combinés pour former les feuillets des HDL.

Les feuillets les plus couramment synthétisés sont à base de magnésium et d'aluminium, comme dans l'hydrocalcite naturelle. Cependant, d'autres métaux peuvent être associés :

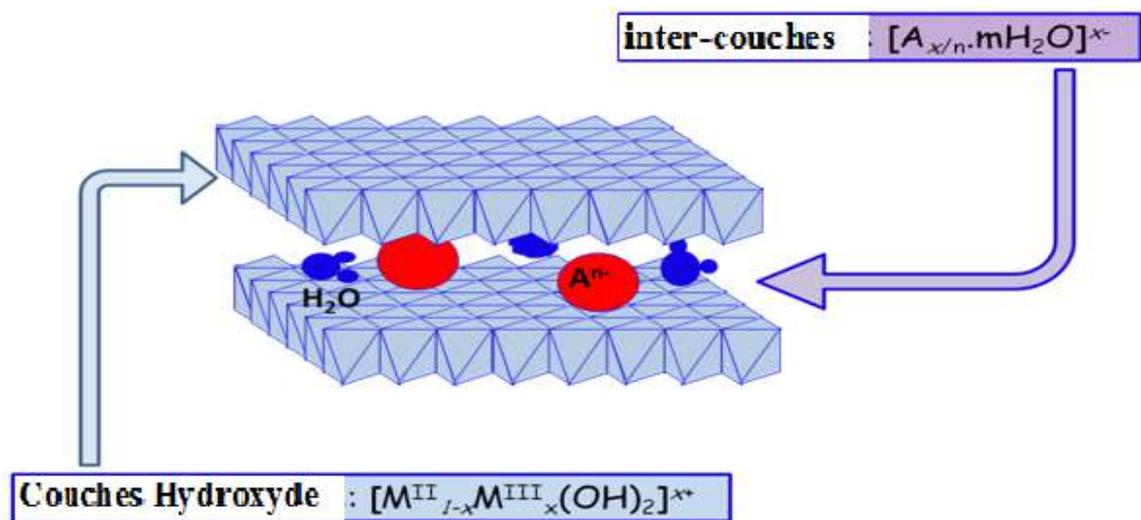


Figure II.2: Représentation schématique de la structure d'une phase HDL.

- métaux divalents : Zn^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} ...
- métaux trivalents : Cr^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Mn^{3+} , V^{3+} , Ga^{3+} ...

II.2.2.3- L'espace interfeuillelet :

Dans l'espace interfoliaire délimité par les empilements des feuillets hydroxylés, sont présents des molécules d'eau et des anions, et parfois même des cations alcalins. Les premières études structurales par diffraction des rayons X sur monocristal [36, 37] la diffraction sur poudre [38, 39], la RMN [40, 41] et l'Exafs [42], montrent que l'agencement des espèces occupant cet espace se réalise d'une manière plutôt désordonnée.

En ce qui concerne la nature de l'anion qui servira à compenser la charge positive des feuillets brucitique, il n'y a pratiquement aucune restriction, sous réserve de l'obtention de phases pures bien cristallisées. En effet, il est généralement constaté que l'état de cristallinité final d'un composé HDL est fortement dépendant du type d'anion se trouvant dans l'espace interlamellaire.

Les travaux de Ennadi et al [43] font état de résultats très intéressants obtenus sur des phases $[Zn-Cr-SO_4]$. Ces phases obtenues par coprécipitation directe montrent l'apparition de raies de structure due aux espèces interlamellaire. Il est notamment démontré qu'un lavage peu intensif favorise la présence de sodium dans le domaine interlamellaire. Ces ions se trouvent ensuite solvates par six molécules d'eau et occupent des sites cristallographiques préférentiels. La conséquence directe sur la structure est que ces espèces solvatées imposent alors une distribution ordonnée des autres espèces, d'où l'apparition des raies supplémentaires indiquant une sur-structure. De même, Depege et al.[44] constatent la présence de raies de sur-structure dans des phases $[Zn-Cr-SiO_4]$, l'anion $(SiO_4)^{4-}$ semble imposer lui aussi un ordre dans le domaine interfeuillelet.

Contrairement à ce que l'on peut constater dans les argiles cationiques, telles que la vermiculite et la montmorillonite, les hydroxydes doubles lamellaires ne présentent pas de propriétés de gonflement très importantes. Ceci est attribué à leur forte densité de charge bien supérieure à celles des argiles cationiques. Toutefois, Ross et Kodama [45] ont observé une variation de la distance interlamellaire de phases $[Mg-Al-CO_3]$ avec le taux d'hydratation.

Ces travaux leur permirent notamment de conclure qu'une distance de 7,9 Å représente la phase la plus saturée en eau de cristallisation alors qu'une distance de 6,6 Å est attribuée à un matériau complètement déshydraté. D'autres résultats intéressants, reportés par BISH, montrent que des HDL sulfatés et chlorés peuvent être solvatés par l'éthylène glycol, le glycérol, etc. Par exemple, la distance interlamellaire d'un composé [Ni-Al-Cl] passe de 7,8 Å dans l'eau à 12,9 Å dans l'éthylène glycol. Cela démontre, également, la dépendance du paramètre cristallin c lié à l'empilement vis à vis de la nature du solvant.

La variation de la distance interlamellaire des hydroxydes doubles lamellaires est donc tributaire de plusieurs facteurs, identiques à ceux impliqués dans le cas des argiles cationiques : la nature de l'anion échangeable présent entre les feuillets (charge, masse, structure), la nature du solvant (polarité, taille moléculaire) et de la densité de charge portée par le feuillet.

II.3- SYNTHÈSE DES HDL

Elles sont au nombre de trois, et sont résumées sur la Figure II. [46]. Les deux plus utilisées sont la coprécipitation directe et l'échange anionique. Celle dite de reconstruction est moins courante.

II.3.1. Coprécipitation directe

C'est la méthode la plus utilisée pour préparer un HDL. Elle consiste à provoquer la précipitation simultanée des cations métalliques divalents et trivalents par ajout d'une espèce basique à une solution de sels correspondants pris en proportions adéquates. Les meilleurs résultats sont généralement obtenus en ajoutant simultanément dans un réacteur contenant initialement de l'eau, la solution acide des sels métalliques et la solution basique de façon à maintenir le pH à une valeur constante ; une addition lente des réactifs est généralement favorable à une bonne organisation de la phase préparée [47].

La précipitation doit se faire sous atmosphère exempte de CO₂, afin d'éviter la formation préférentielle d'une phase contenant des ions carbonate intercalés. Cependant, certains HDL ne peuvent être obtenus par coprécipitation ; cela est dû notamment à la

complexation des anions par les métaux présents dans la solution [47]. La préparation se fait alors par d'autres voies, telles que celle de l'échange anionique.

II.3.2. Echange anionique

On utilise ici une des principales propriétés des HDL. La réaction d'échange est une réaction topotactique, c'est-à-dire que la structure iono-covalente des feuillets est conservée, alors que les liaisons plus faibles anions/feuillets sont cassées.

Pour réaliser l'échange, il faut mettre un LDH précurseur contenant généralement des ions carbonate, chlorure ou nitrate en suspension dans une solution contenant l'anion à intercaler, et amener ensuite la solution au pH souhaité, tout en maintenant une agitation. Il faut également opérer à l'abri du CO_2 de l'air, les anions carbonate s'intercalant préférentiellement [49].

Il est à noter que les échanges se font plus facilement à partir des phases contenant des anions nitrate intercalés qu'à partir des phases contenant des anions carbonate ou chlorure

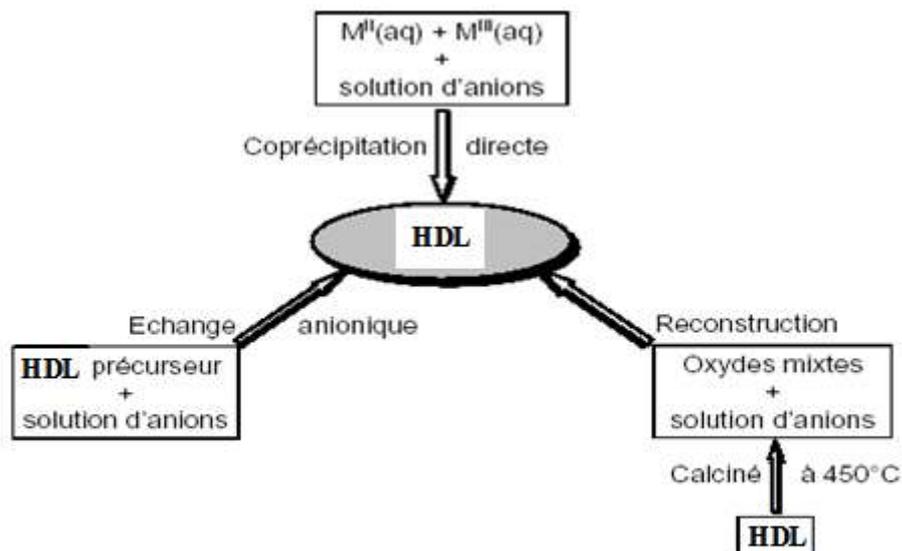


Figure II.3 : Méthodes usuelles de synthèse des HDL [50]

II.3.3. Reconstruction

Les HDL ont la propriété de pouvoir « se régénérer » après calcination et formation d'oxydes mixtes. Si l'anion est détruit dans le domaine de température de calcination, il peut être remplacé par un autre anion. On parle alors, de façon abusive, de "l'effet mémoire" des HDL. Les oxydes mixtes obtenus après calcination des HDL, remis dans une solution contenant l'anion à intercaler, sous atmosphère exempte de CO₂, se recombinent pour former une nouvelle phase HDL. Tout le problème consiste à trouver les bonnes conditions de calcination.

Pour la phase Mg-Al-CO₃, Carlino [48] préconise une calcination lente de 1°C/min jusqu'à 500°C afin d'éviter un départ trop rapide des molécules d'eau et des anions carbonate, qui conduirait après la reconstruction, à une phase faiblement cristallisée

II.4- APPLICATIONS DES HYDROXYDES DOUBLES LAMELLAIRES :

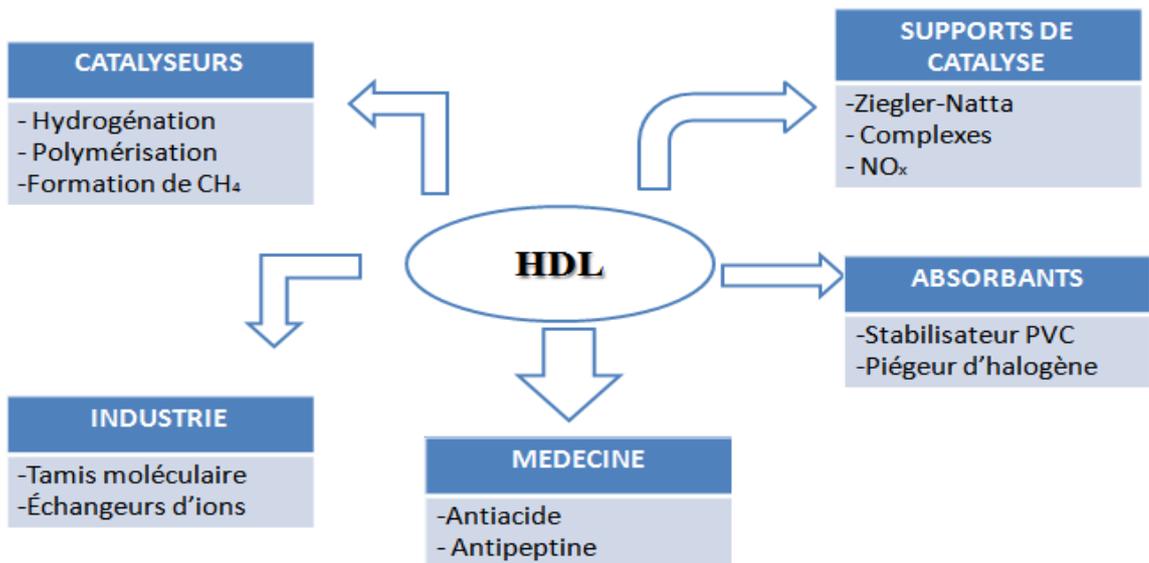


Figure II.4 : Domaines d'application des HDL

Les HDL, tels quels ou après décomposition thermique, trouvent place dans beaucoup d'applications industrielles, et probablement d'autres encore dans le futur, dans des domaines encore inexplorés [51, 52]

- Catalyse basique (anionique ou cationique) : elle intervient dans des réactions de polymérisation de l'oxyde de propylène ou de β -propiolactone. Elle est également utile pour la condensation d'aldols.
- Catalyse redox : elle intervient pour le reformage des hydrocarbures. Le recours aux HDL intervient aussi pour l'hydrogénation du nitrobenzène, les réactions de méthanation de CO (à partir de HDL à base de nickel), la synthèse du méthanol en basse et haute pression, ainsi que pour la réaction de FISCHER-TROPSCH et les réactions d'oxydation.
- Supports de catalyseurs : les HDL sont utilisés comme précurseurs pour la polymérisation des oléfines avec des catalyseurs de type ZIEGLER-NATTA.

Les composés utilisés en catalyse sont issus des HDL calcinés à plus ou moins haute température. Ils possèdent les propriétés suivantes [52] :

- basicité de la phase décomposée, cette propriété étant utilisée en catalyse.
- non stœchiométrie des phases spinelles obtenues après un traitement thermique de la phase HDL de départ, cette non stœchiométrie est due à un excès d'anions divalents par rapport à la valeur attendue dans la phase spinelle $M^{II}L^{III}2O_4$.
- formation d'oxydes de métaux mixtes homogènes (solution solide d'oxydes de métaux) avec une taille cristalline très petite, conférant une surface spécifique élevée. Ils sont également stables en traitement thermique.

Les HDLs en qualité d'adsorbants ont prouvé leurs efficacités dans des études ultérieures notamment dans les travaux de **A. BOUDA** [53] dans l'élimination des acides humiques l'étude a donné un pourcentage d'élimination de **54%** en utilisant comme adsorbant Mg-Al-HDL indépendamment du pH avec un temps de contact de 10 heures pour atteindre un pseudo équilibre adsorbant/adsorbat.

Dans les travaux de **A. MOKDAD** [54] et **F. NEDJARI** [55], ils ont étudié l'efficacité du Mg-Al-HDL sur deux systèmes adsorptions différents pour l'élimination du colorant industriel présent dans les effluents d'industrie du textile "Vert Malachite".

L'adsorption dynamique sur lit fixe a donné un rendement de **62%** et une adsorption sur batch son rendement est de **98%**.

Ces résultats prometteurs, nous ont incités à tester l'efficacité des HDL sur la purification de l'extrait de la plante *Artémisia annua* L. ; utilise comme remède pour le paludisme.

III.1- INTRODUCTION :

Dans ce chapitre nous présentons les techniques de préparation et caractérisation des HDL et leur application dans la purification de l'Artémisinine à partir de l'extrait d'*Artémisia annua* L.

Nous présentons en premier lieu le protocole de préparation de l'adsorbant et les techniques de caractérisation. En deuxième partie, nous décrirons le protocole expérimental utilisé pour l'essai de la purification de l'Artémisinine à partir de l'extrait de l'*Artémisia annua* L par les HDL.

III.2- PROCEDURE DE PREPARATION DE L'HYDROXYDE DOUBLE LAMELLAIRE :

La technique de préparation des hydroxydes doubles lamellaires la plus utilisée est la méthode de co-précipitation [47]. Cette méthode consiste à précipiter simultanément au moins deux éléments au sein d'une solution généralement aqueuse. Le premier élément doit être divalent M(II) et le second un élément trivalent M(III), il faut d'abord choisir le rapport molaire (X) entre les deux métaux qui coexisteront dans la structure du composé final.

Protocole expérimentale

Type : Mg-Al-HDL

Le solide Mg-Al-HDL a été préparé par la méthode de co-précipitation à pH constant (pH ≈ 10), qui consiste à mélanger deux solutions :

Préparation de la solution A :

✓ contient un mélange de sels de nitrates d'un métal bivalent $\text{Mg}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (M=Mg) et de sels de Chlorure d'un métal trivalent : $\text{Al}(\text{Cl}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (M= Al), définie par un rapport molaire égal à 2.

$$\begin{aligned} \longrightarrow & N_{\text{Mg}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} = 0,2 \text{ mol,} \quad \text{et} \quad N_{\text{Al}(\text{Cl}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}} = 0,1 \text{ mol} \\ & m_{\text{Mg}(\text{NO}_3)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} = 2,56 \text{ g,} \quad m_{\text{Al}(\text{Cl}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}} = 1,2 \text{ g,} \\ & V = 50 \text{ ml.} \end{aligned}$$

Préparation de la solution B:

- ✓ contenant de carbonates de sodium (Na_2CO_3) et d'hydroxydes de sodium (NaOH) avec :
- $m_{\text{Na}_2\text{CO}_3} = 5,8 \text{ g}$, $m_{\text{NaOH}} = 2,5 \text{ g}$, et $V = 50 \text{ ml}$

Le mélange des deux solutions est préparé, en titrant 50 mL d'une solution (A) par 50 ml d'une solution (B) à l'aide d'une burette à température ambiante sous une forte agitation. Lorsque la réaction de précipitation est achevée, le gel résultant est mis à reflux à 60°C pendant 15 heures afin de permettre la croissance des cristaux.

Une fois le traitement thermique terminé, le produit est filtré puis lavé plusieurs fois avec l'eau bidistillée jusqu'à l'élimination complète des ions excédentaires sur le solide (NO_3^- , Na^+ , etc..) puis sécher à l'étuve à (70°C) durant une nuit. Le produit obtenu est sous forme d'un solide fritté, est broyé à l'aide d'un mortier d'agate, ce qui donne une poudre très fine blanche. Par la suite, le solide est calciné dans un four à température ($T = 600^\circ\text{C}$) avec une entrée d'air, pendant quatre heures, et une montée en température de 5°C/min. [48]

- Le meme travail pour Cu-Al-HDL et Ni-Al-HDL pour les masse de :
 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} = 2,41 \text{ g}$, $n = 0,2 \text{ mol}$
 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} = 2,90 \text{ g}$, $n = 0,2 \text{ mol}$

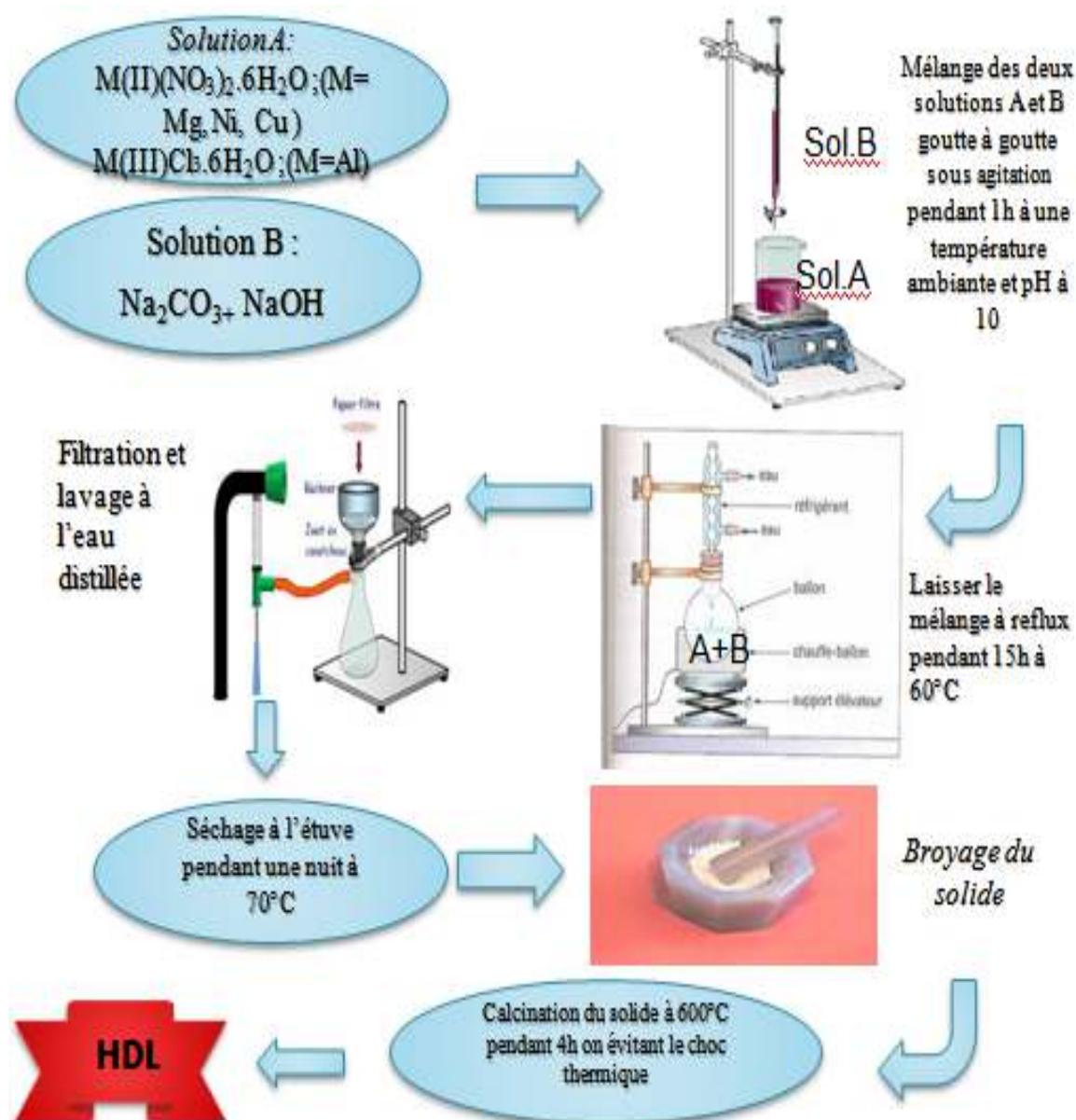


Figure III.1 : schéma représentatif pour la préparation des HDL

III.3- METHODES ET TECHNIQUES DE CARACTERISATION :

III.3.1- Etude de Mg-Al-HDL par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier :

L'analyse spectroscopique effectuée par IRTF a été réalisée à l'aide d'un spectromètre (SHIMADZU, série : FTIR-8900). sur une gamme de nombre d'onde allant de 400 à 4000 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} .

L'échantillon initialement séchés à 105 °C pendant 48 heures est finement broyé et conditionné sous forme de dispersion dans des pastille transparente de KBr ultra pure (rapport KBr/solide de 1-2 % en poids).

III.3.2- Diffraction des rayons X (DRX) des catalyseurs d'HDL :

La diffraction des rayons X permet d'identifier la nature des phases cristallines et les paramètres de la maille élémentaire d'un solide. Dans notre cas, cette technique permet d'avoir des renseignements sur le feuillet et sur l'espace interfeuillet.

III.3.3- Propriétés acido-basiques de surface (pH_{pzc}) :

Les propriétés acido-basiques de surface des différents solides ont été déterminées par titrage potentiométrique selon le protocole de Kummert et Stumm (1981). Le titrage est réalisé à l'aide HCl (0,01M) et l'hydroxyde de sodium NaOH (0,01M) dans une solution de (0,1g de l'adsorbant dans 100mL d'eau distillée).

La détermination de la charge de surface est réalisée en utilisant l'équation suivante :

$$Q = \frac{(C_b - C_a + [OH^-] - [H_3O^+])}{m} \quad (III.2)$$

D'ou :

Q : charge de surface en mol.g⁻¹.

Ca : quantité d'acide ajoutée en mol.L⁻¹.

Cb : quantité de base ajoutée en mol.L⁻¹.

m : masse d'adsorbant en g.

Les concentrations de [OH⁻] et [H₃O⁺] ont été déterminées comme suit:

$$\begin{aligned} pH = -\log [H_3O^+] &\longrightarrow [H_3O^+] = 10^{-pH} \\ [OH^-] * [H_3O^+] = 10^{-14} &\longrightarrow [OH^-] = \frac{10^{-14}}{[H_3O^+]} \end{aligned}$$

Le pH_{pzc} est le point où la courbe $Q = f(pH)$ intercepte l'axe de pH.

III.4. EXTRACTION DE L'EXTRAIT :

La plante *Artemisia annua* L, originaire de l'argentine, est séchée et broyée, est mise dans un ballon à fond plat. Le solvant d'extraction est ajouté à raison d'un ratio plante/solvant = 1/6 masse/volume (40 grammes de plante dans 240 mL de solvant : hexane/acétate d'éthyle (95:5) V/V). La durée de l'extraction est de 150 min (durée optimisée) [29]. L'agitation est assurée dans ce cas d'extraction par un agitateur magnétique selon la figure III.2.

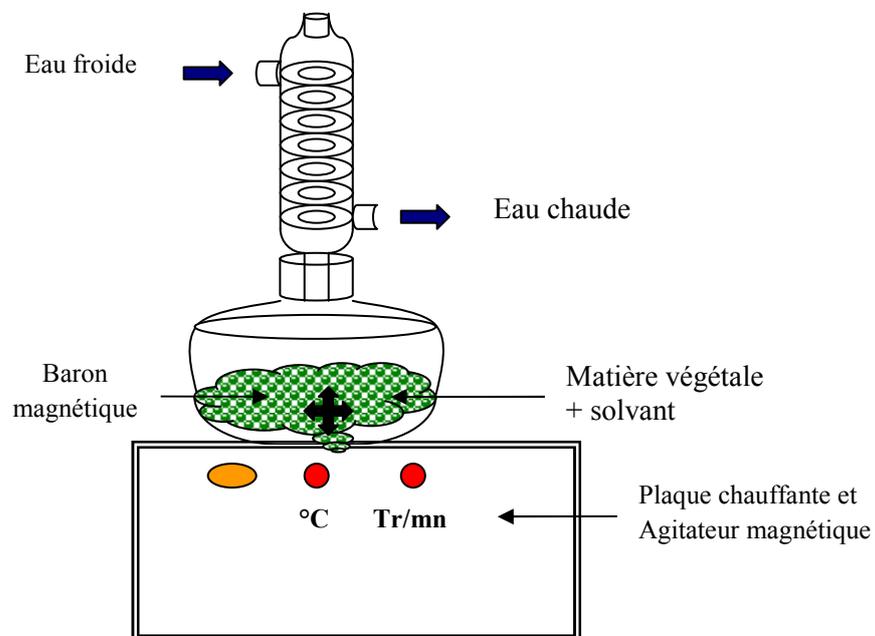


Figure III.2 : Dispositif d'extraction conventionnelle

L'extrait brut d'Artémisinine récupéré est de couleur verdâtre, ce qui révèle la possibilité de présence de chlorophylle. Il est nécessaire d'établir un procédé de purification pouvant éliminer la majorité des impuretés, étant donné que l'extrait brut contient plusieurs composés chimiques et composés indésirables, pour cela on fait une contribution à la purification de l'extrait de l'Artémisinine par les HDL.

III.5- ANALYSE DE L'ARTEMISININE :

L'Artémisinine, comme la plus part des principes actifs, est dosé et quantifié par les méthodes chromatographiques gaz ou liquide. Cependant, en chromatographie en phase gazeuse, l'Artémisinine se dégrade à températures élevées. Les meilleurs résultats sont obtenus par HPLC/ELSD et HPLC/UV [49]. La HPLC/UV est la méthode la plus utilisée dans l'analyse des médicaments grâce à sa performance, spécificité, et sa rapidité de détection. La chromatographie liquide est reconnue pour la séparation d'une grande partie des produits pharmaceutiques. Dans notre étude, on a pu confirmer la validité de l'analyse du principe actif de l'Artémisinine et son applicabilité pour le contrôle de qualité de cette plante médicinale.

Conditions HPLC/UV

- ✓ Appareillage utilisé : Agilent HP1100
- ✓ Détecteur : UV ; Longueur d'onde 220nm
- ✓ Température de la colonne : 40°C ;
- ✓ Phase mobile : en isocratique, Eau/Acétonitrile : 65/35
- ✓ Débit de phase mobile: 0,8mL/min ;
- ✓ **Colonne** C18 Hyper sil : 120°A ODS ; (250x5 ,4) mm (id : 4,6 µm)

III.6- PURIFICATION DE L'EXTRAIT BRUT PAR LES HDL :

III.6.1- Purification par Mg-Al-HDL :

On prend 5 échantillons de l'extrait brut V= 25 ml contiennent des différents masses de Mg-Al-HDL respectivement (0, 0,08, 0,1, 0,5, 0,8g), après 8h d'agitation on filtre chaque échantillon pour des analyses HPLC.

III.6.2- Purification par Ni-Al-HDL, Cu-Al-HDL :

On prend 4 échantillons de l'extrait brut de volume V= 25 ml après on ajoute 0.1g de Ni-Al-HDL ($pH_1 = 3,25$ et $pH_2 = 8,5$) et Cu-Al-HDL ($pH_1 = 3,25$ et $pH_2 = 8,5$) après 8h d'agitation on fait une filtration.

Après les analyses HPLC on calcule la quantité adsorbé et le rendement, avec :

$$Q = \frac{C_0 - C}{m/V}, \quad R = \frac{C_0 - C}{C_0} * 100$$

Q : la quantité adsorbée (mg/g).

R : le rendement.

C₀ : la concentration initiale.

C : la concentration final

m : la masse de l'adsorbant.

V : le volume de la solution.

IV.1- CARACTERISATION DES HDL :

IV.1.1- Point de charge nulle pH pzc:

Les figures IV.1, IV.2 et IV.3 montrent l'évolution de la charge de surface en fonction du pH de la suspension. Le principe de cette méthode consiste, à la fois, à tracer la courbe $Q=f(\text{pH})$ et à déterminer le point d'intersection entre la courbe et l'axe des abscisses où la quantité Q ($\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$) est nulle ($Q=0$).

L'examen de ces courbes permet de déterminer les valeurs du pH_{PZC} qui sont : 7,24, 7,04 et 6,96 respectivement pour Mg-Al-HDL, Ni-Al-HDL et Cu-Al-HDL.

Ces résultats montrent de façon claire que les valeurs de pH_{PZC} ou pH du point de charge nulle des différents HDL correspond à la valeur du pH, pour laquelle la charge de la surface des adsorbants est nulle.

Cette charge peut être positive, négative ou nulle selon les conditions du milieu. A pH inférieur au pH_{PZC} la charge de surface du matériau est positive et à pH supérieur au pH_{PZC} , elle est négative.

✓ Pour Mg-Al-HDL : $\text{pH}_{\text{PZC}} = 7,24$

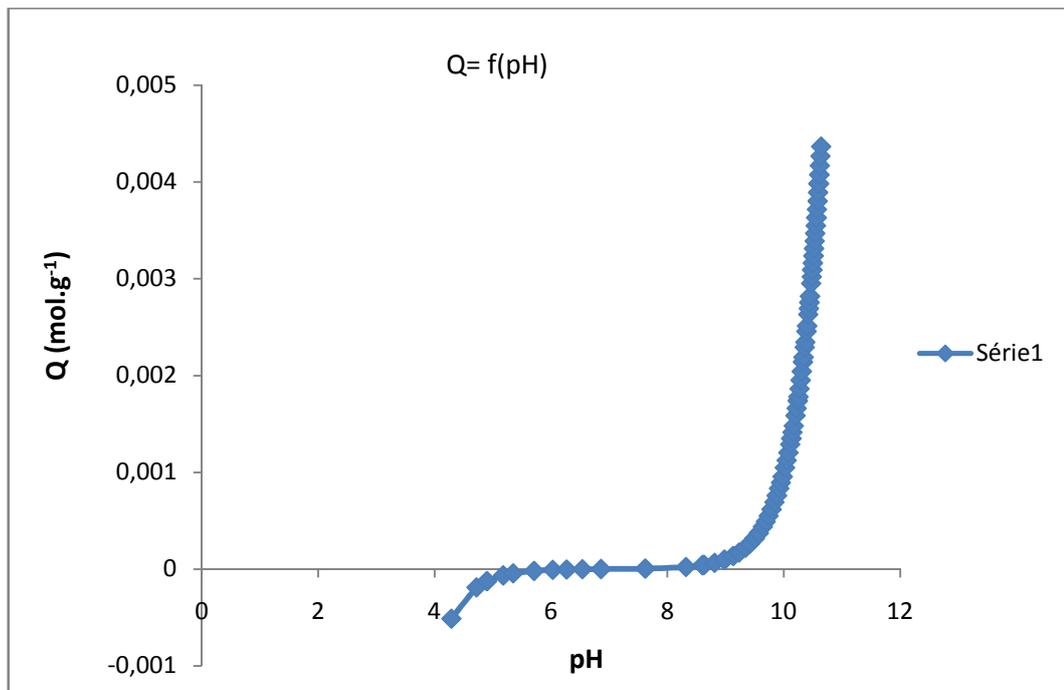


Figure IV.1 : Détermination du point de charges nulles du Mg-Al-HDL

✓ Pour Ni-Al-HDL : pHPZC= 7.04

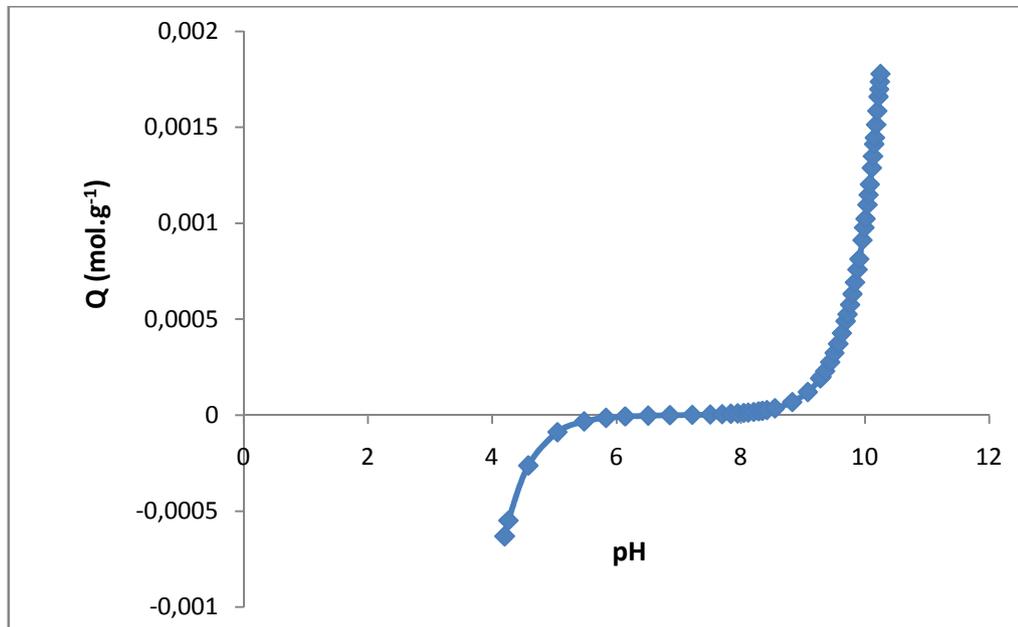


Figure IV.2 : Détermination du point de charges nulles du Ni-Al-HDL.

✓ Pour Cu-Al-HDL : pHPZC= 6.96

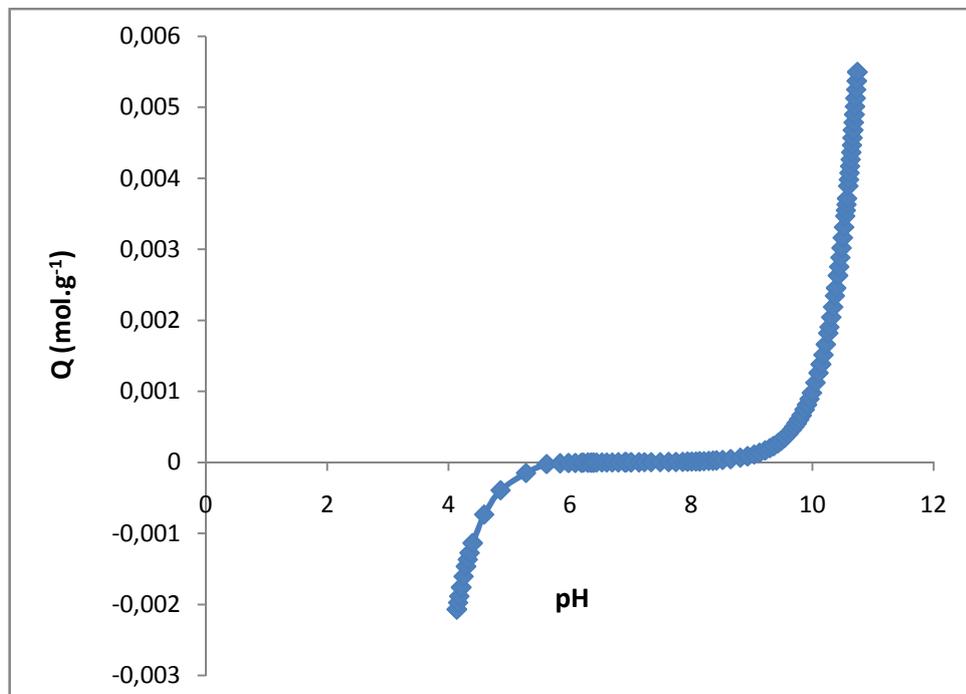


Figure IV.3 : Détermination du point de charges nulles du Cu-Al-HDL.

Selon les résultats des figures IV.1, IV.2 et IV.3, nous constatons que les pH_{pzc} de nos matrices ont un point isoélectrique de l'ordre de 7.

IV.1.2- Résultats de Diffraction des rayons X (DRX) des HDL :

La diffraction des rayons X permet d'identifier la nature des phases cristallines et les paramètres de la maille élémentaire d'un solide. Dans notre cas, cette technique permet d'avoir des renseignements sur le feuillet et sur l'espace interfeuillet.

Les diffractogrammes de DRX des différents HDLs représentés sur les figures IV.4, IV.5 et IV.6 montrent les spectres caractéristiques de l'hydroxalcite avec notamment les raies (003) et (110) rencontrées dans les composés à structure lamellaire selon De Roy et al [56].

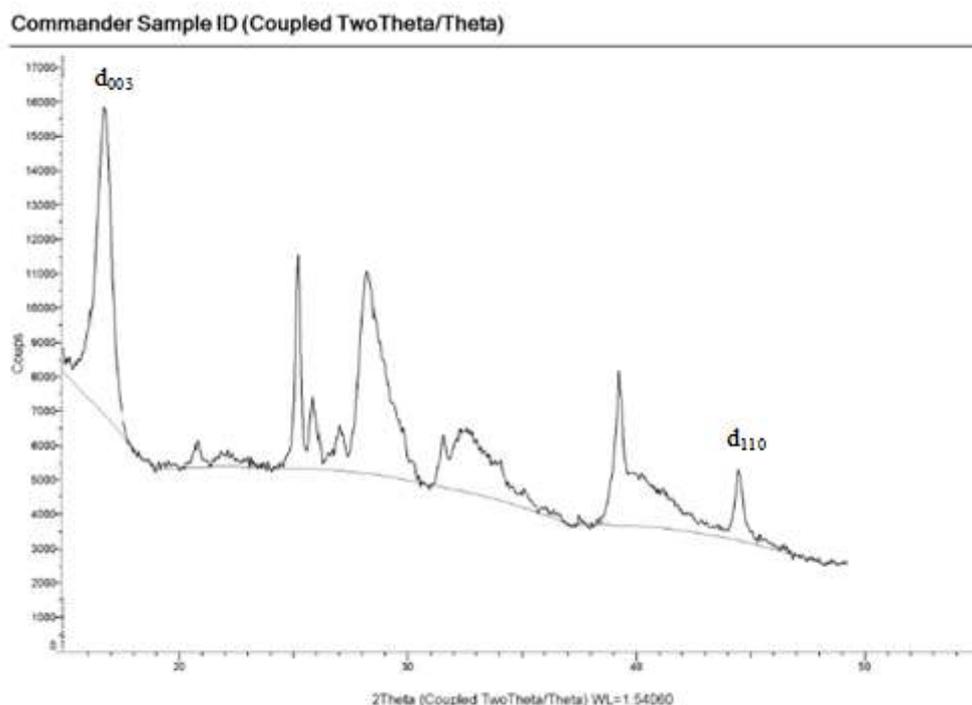


Figure IV.4 : Diffractogramme DRX du Mg-Al-HDL

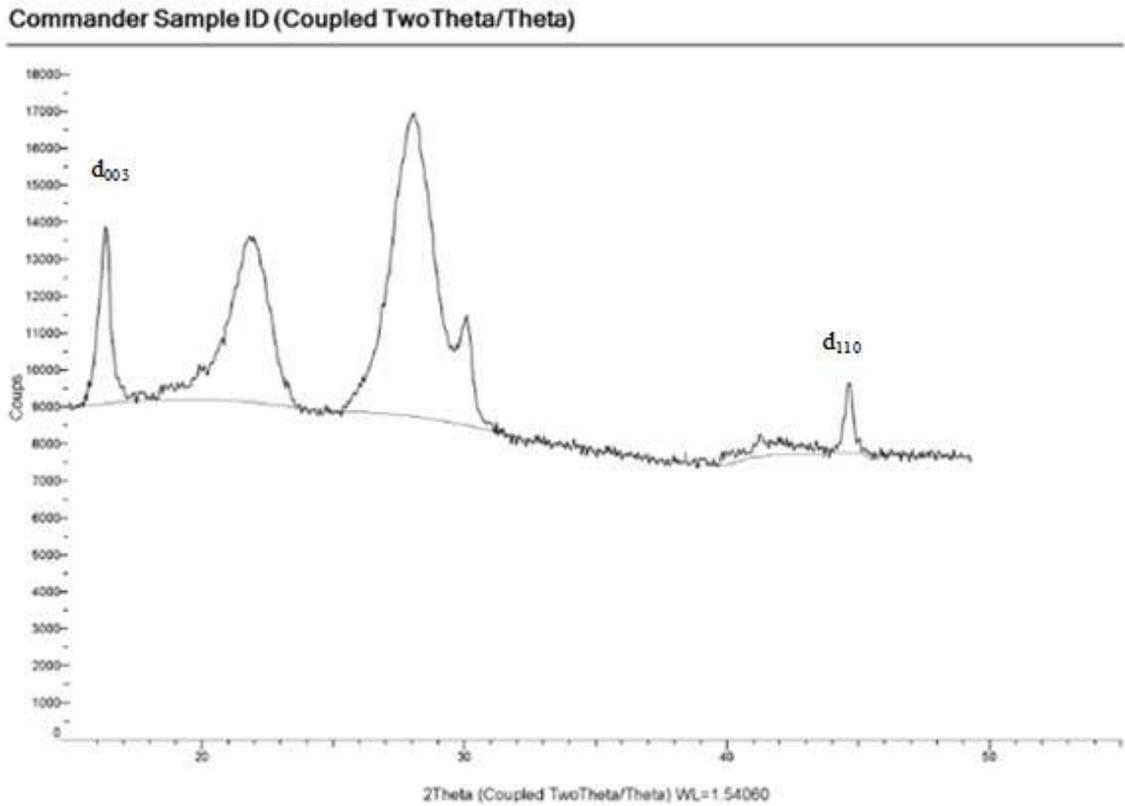


Figure IV.5 : Diffractogrammes DRX de solide Ni-Al-HDL.

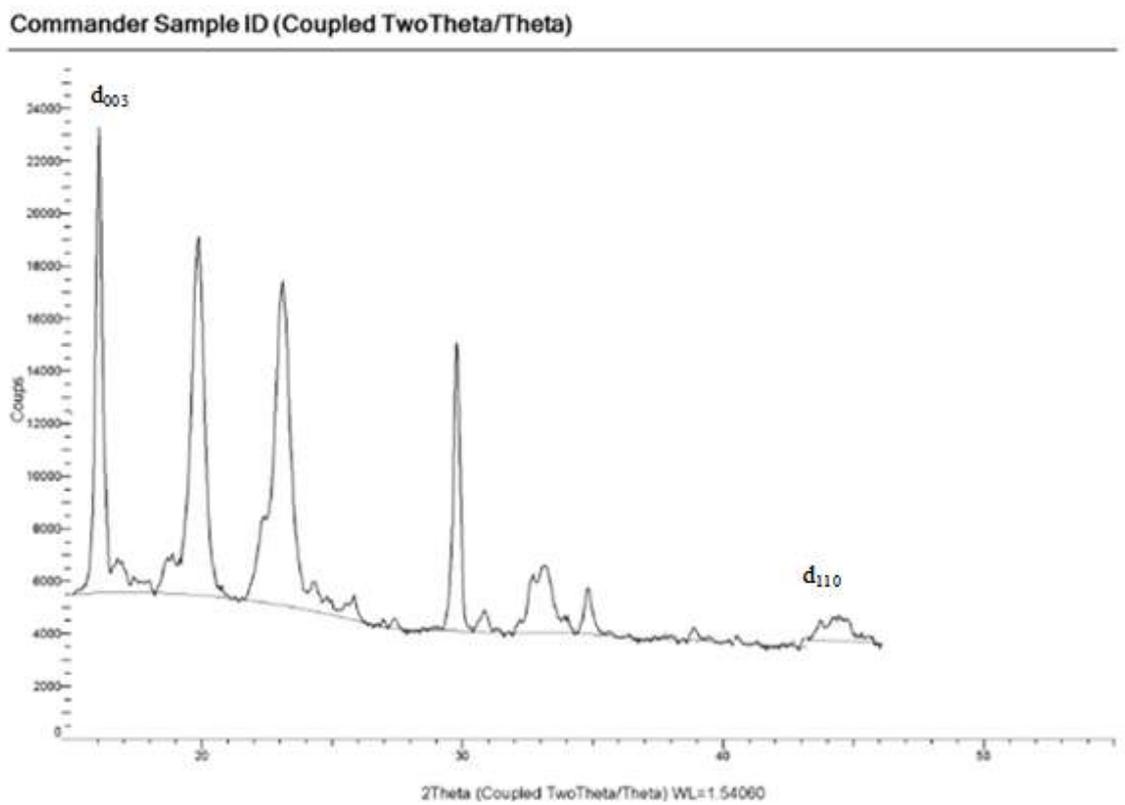


Figure IV.6 : Diffractogrammes DRX de solide Cu-Al-HDL.

Les distances inter réticulaires des raies (003) et (110) permettent de calculer les paramètres **a** et **c** correspondant respectivement aux distances entre les cations voisins au sein d'une couche de type brucite et **c** est le paramètre de la maille calculé [50, 51].

Ces paramètres sont tirés de la loi de Bragg ($n\lambda = 2d \cdot \sin\theta$) avec $a=2 \times d$ et $c = 3c$ (c correspondant à la somme de l'épaisseur d'une couche de brucite et du domaine interlamellaire).

L'allure générale des spectres est typique des composés de type hydrotalcite. En effet, cette caractéristique est représentée par l'existence des pics intenses et symétriques aux faibles valeurs de 2θ et des pics moins intenses et généralement asymétriques aux valeurs angulaires plus élevées.

Les diffractogrammes des différents échantillons de HDL montrent que le premier pic situé à $2\theta \approx 16^\circ$ a été indexé comme étant (003) et correspond à $d_{003} \approx 10,45 \text{ \AA}$ selon la loi de Bragg. Cette réflexion de base correspond à l'espace interfeuillelet, elle permet de calculer le paramètre **c** de la maille.

La réflexion intense aux environs de $2\theta \approx 45^\circ$ a été indexé comme étant (110) et correspond à $d_{110} \approx 1,90 \text{ \AA}$. Cette réflexion est indépendante du mode d'empilement des couches constituant l'hydroxyde lamellaire. En effet, la distance inter-réticulaire de la raie (110) représente la moitié de la distance métal-métal dans le feuillelet.

IV.1.3- Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IR) :

La spectroscopie infrarouge est une méthode spectrale couramment utilisée en catalyse, elle permet de caractériser ou d'identifier les fonctions d'un produit catalytique et de vérifier sa pureté par absence de bandes caractéristiques d'un composé étranger. Dans le cas des hydrotalcites, cette technique permet de détecter la présence d'anions carbonate indésirables, via la bande de vibration caractéristique $\nu_3(\text{CO}_3)$ aux alentours de 1360 cm^{-1} [57].

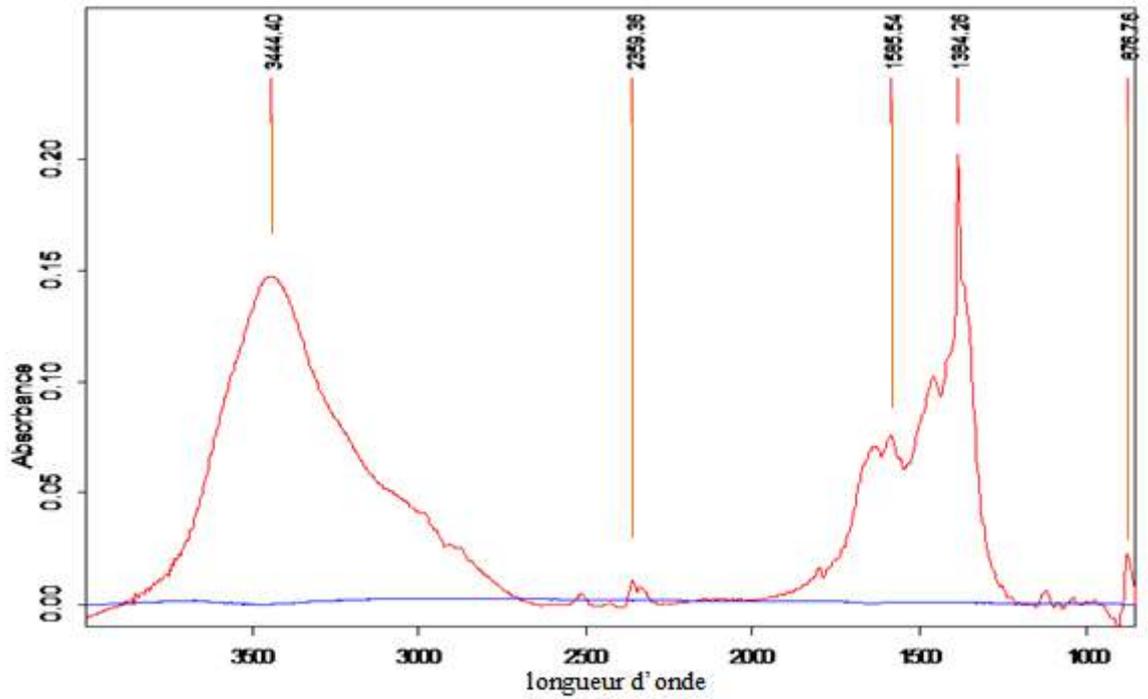


Figure IV.7 : Spectres IR d'échantillons Mg-Al-HDL

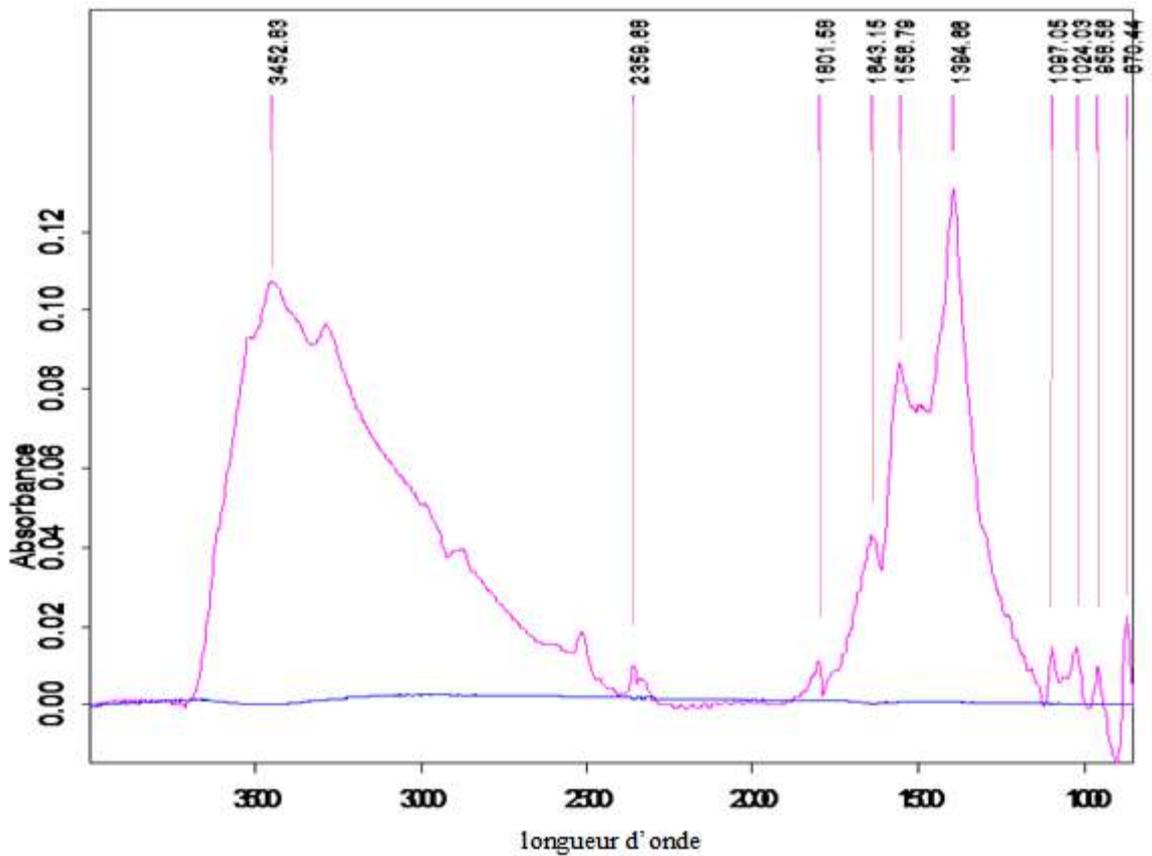


Figure IV.8 : Spectres IR d'échantillons Ni-Al-HDL

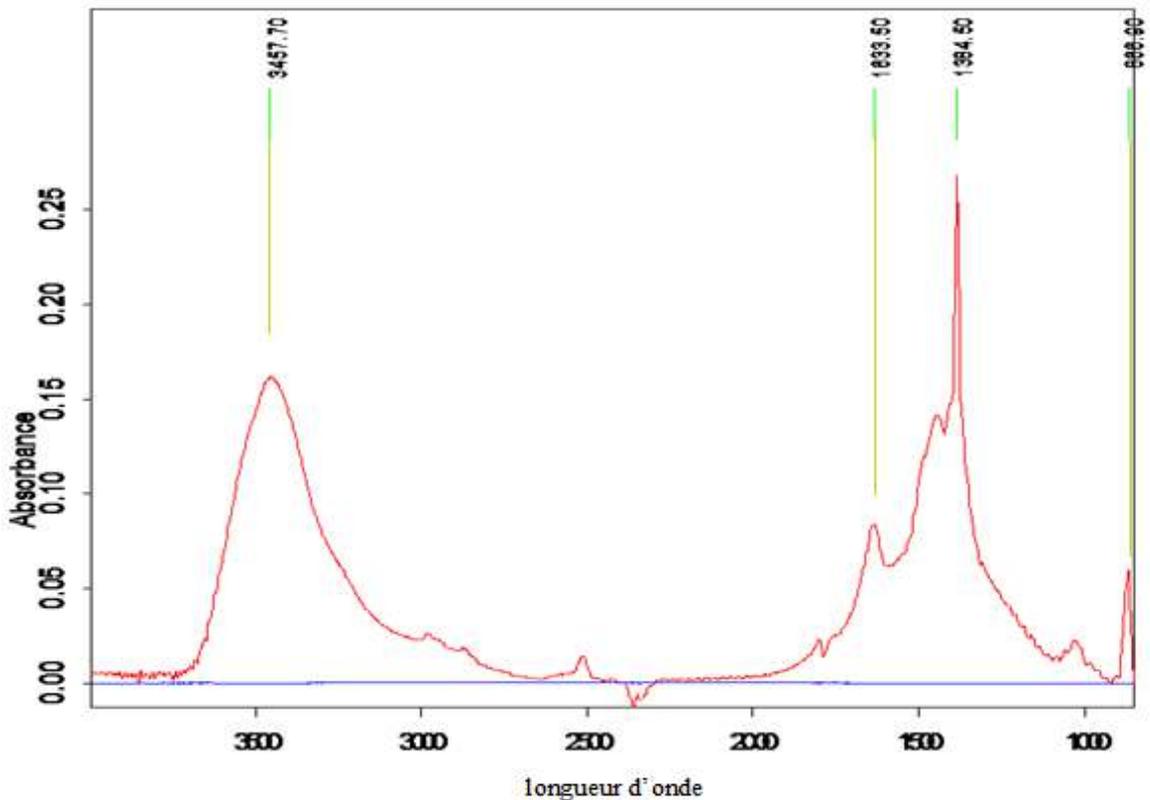


Figure IV.9 : Spectres IR d'échantillons Cu-Al-HDL

Les spectres infrarouges des échantillons HDL sont représentés sur les figures IV.7, IV.8 et IV.9. L'allure des spectres est similaire à celle des hydroxydes doubles lamellaires contenant des anions carbonates intercalés.

L'examen du spectre fait apparaître les bandes d'absorption suivantes :

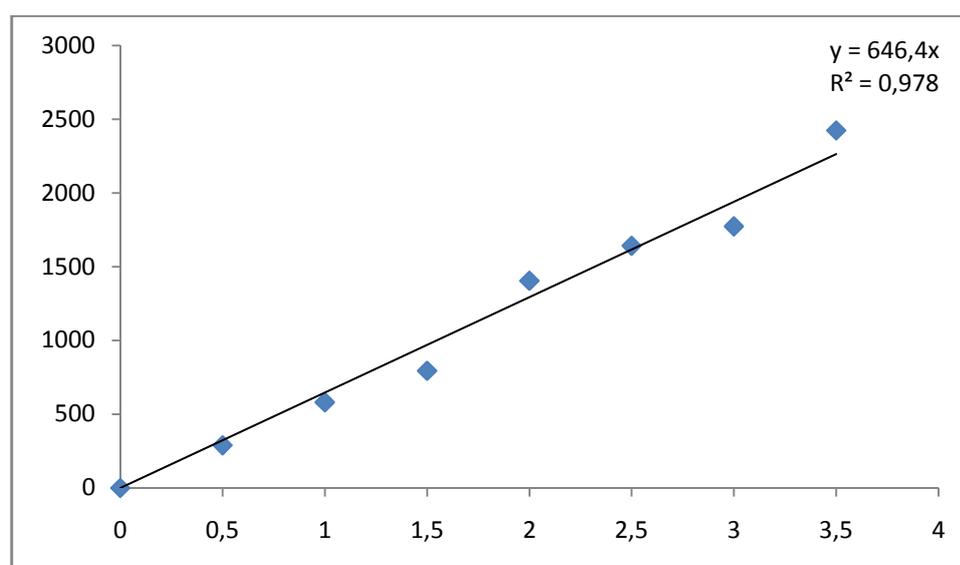
- Une large bande aux environs de 3400 cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation des groupements hydroxydes lamellaires liés aux différents métaux et ou d'une molécule d'eau adsorbée physiquement [57].
- Une petite bande de vibration observée au voisinage de 3000 cm^{-1} qui correspond à l'élongation des molécules d'eau liées aux anions carbonates [58, 59].
- Une bande de vibration observée au voisinage de 1630 cm^{-1} peut être attribuée à la déformation des molécules d'eau intercalées [58,59].
- Une bande de vibration observée au voisinage de 1380 cm^{-1} qui correspond à l'élongation antisymétrique des carbonates interlamellaires (CO_3^{2-}) [58,59].

IV.2- PURIFICATION DE L'EXTRAIT D'ARTEMISIA ANNUA L. :**IV.2.1- Courbe d'étalonnage :**

L'étalon d'Artémisinine utilisé est une poudre cristalline blanche pur à 99%. La solution étalon mère (C_0) a été préparée en pesant 100 mg d'Artémisinine, dissoute dans 10 ml d'acétonitrile pour donner lieu à une concentration de 10 mg/ml [29]. Les autres solutions de la gamme étalon portent les concentrations suivantes (0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5) mg/ml. Les résultats d'analyses par HPLC\UV sont représentés dans le tableau IV.1.

Tableau IV.1- Résultats de la concentration en fonction de la surface des pics

Concentration mg/ml	Surface des pics
0	0
0,5	289
1	580,6
1,5	793,8
2	1404,4
2,5	1641,5
3	1772,7
3,5	2422,8

**Figure IV.10 :** Courbe d'étalonnage de l'Artémisinine par HPLC/UV

Le tracé de la courbe de la concentration en fonction de la surface du pic d'Artémisinine (Figure IV.10) donne une droite linéaire avec un coefficient de corrélation de $R^2 = 0,978$.

IV.2.2- Résultats de purification de l'extrait d'*Artémisia annua* L. par les HDL :

Ces solutions étalons nous ont servi pour le calcul des concentrations en Artémisinine dans l'extrait brut et extrait purifié.

Nous avons pris comme adsorbants, des HDL: Mg-Al-HDL, Cu-Al-HDL et Ni-Al-HDL, nous avons travaillé à température ambiante.

IV.2.2.1 - Purification de l'extrait brut par Mg-Al-HDL :

Les résultats de purification de l'extrait brut par le Mg-Al-HDL représentés sur le tableau IV.2, montrent l'effet de la masse de l'adsorbant HDL sur la purification.

Tableau IV.2 : Résultats de purification de l'extrait brut en fonction de la masse de Mg-Al-HDL

m (g)	surface	C (mg/ml)	R %	Q (mg/g)
0	2490,48	3,85	0	0
0,08	2304,02	3,56	7,49	90,13
0,1	2100,8	3,25	15,65	150,69
0,5	2219,95	3,43	10,86	20,92
0,8	2415,05	3,73	3,03	3,64

La quantité maximale d'Artémisinine adsorbée par Mg-Al-HDL représentée sur la figure IV.2 est de 150 mg/g.

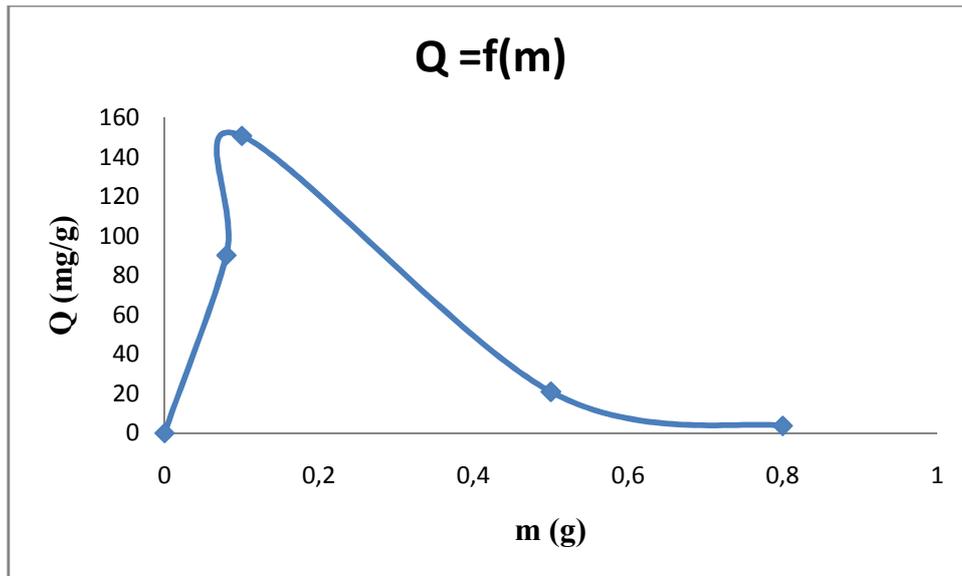


Figure IV.2 : Quantité adsorbée d'Artémisinine en fonction de la masse de Mg-Al-HDL

Le rendement maximal d'Artémisinine représenté sur la figure IV.3 est de 15,65%

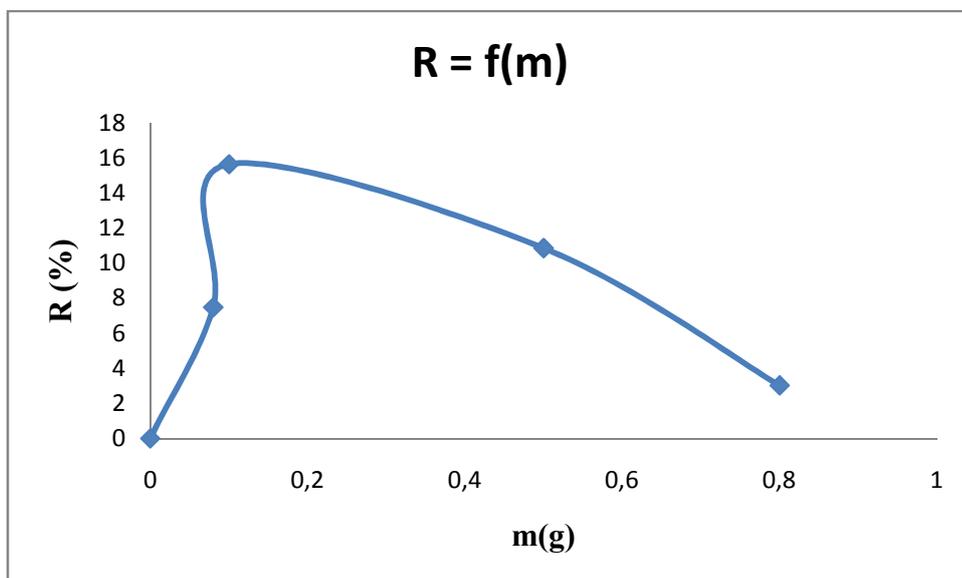


Figure IV.3 : Rendement maximal adsorbé d'Artémisinine en fonction de la masse de Mg-Al-HDL

Nous constatons que le maximum de rendement en Artémisinine retenu par l'adsorbant HDL est de 15,65% pour une masse de 0,1 g avec une quantité maximale adsorbée de 150,65 mg/g, comparé au rendement en Artémisinine retenu par l'argile pontée à l'aluminium qui est de 65% [29]. La récupération de l'Artémisinine pure est faite par un procédé de désorption par solvant. Cette faible quantité adsorbée est du probablement à la distance basale entre des feuillets des HDL qui est de l'ordre de 10,5 Å comparée à la distance basale des argiles pontées à l'aluminium qui est de l'ordre de 18 Å. Ainsi que la nature de deux matériaux; les HDL sont argiles anioniques et les argiles pontées sont des argiles cationiques. En plus du caractère peu polaire de la molécule Artémisinine.

Nous n'avons pas procédé à l'adsorption de l'extrait *Artémisia annua L.* par les autres adsorbants préparés "le Cu-Al-HDL et le Ni-Al-HDL" du faite qu'ils ont des résultats de caractérisations de DRX et IR similaires, donc nous auront des résultats de purification de *Artémisia annua L.* analogues.

INTRODUCTION

L'Artémisinine est une lactone sesquiterpénique qui peut être obtenue à partir d'une plante d'origine chinoise (*Artemisia annua L.*) que l'on trouve aussi dans le centre et le sud de l'Europe et en Afrique centrale. Cette plante est déjà connue pour ses vertus thérapeutiques en médecine traditionnelle en Asie. D'ailleurs, Elle est proposée comme traitement pour la maladie du paludisme pareillement à la quinine, chloroquine.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le paludisme provoque 1 à 3 millions de décès chaque année et un enfant en meurt toutes les 30 secondes. Cette pathologie menace 2 milliards d'individus et atteint plus de 500 millions de personnes par an dans près de 100 pays ou territoires [1]. Elle frappe les zones tropicales défavorisées d'Asie, d'Amérique Latine et, surtout, d'Afrique subsaharienne avec, au-delà des conséquences de santé, un impact économique et social important. Par ailleurs, les voyageurs en provenance de pays exempts de paludisme se rendant dans des régions infectées sont très vulnérables car peu ou pas immunisés [2].

Le procédé actuellement utilisé à l'échelle industrielle pour l'extraction de l'Artémisinine, basé sur l'utilisation massive de solvants organiques, a prouvé ses limites du fait du temps d'extraction extensif et du coût de revient nettement élevé ainsi que la présence d'impuretés dans les extraits.

Pour surmonter à cela, nous avons voulu procéder à la purification de l'extrait l'Artémisinine par un nouveau matériau qui est l'hydroxyde double lamellaire (argile anionique). Ce matériau a prouvé son efficacité vis-à-vis de l'élimination du colorant Vert Malachite présent dans les rejets de l'industrie du textile [3], ainsi que son pourcentage intéressant d'élimination des acides humiques des eaux résiduaires [4].

L'objectif de ce travail est double, d'un côté l'étude concerne l'élaboration de plusieurs matrices d'hydrotalcites et d'un autre côté nous procédons à la préparation l'extrait d'Artémisinine et ainsi que sa purification.

Le contenu de ce mémoire s'organise en deux parties :

La première partie est consacrée à la synthèse bibliographique de l'Artémisinine et du matériau hydroxydes doubles lamellaire.

INTRODUCTION

La deuxième partie expérimentale comporte deux volets :

Le premier volet concerne la préparation de l'extrait brut d'*Artémisia annua L.*

Le deuxième volet propose la fabrication du matériau hydroxyde double lamellaire ainsi que le procédé de purification de l'extrait.

Enfin, notre étude s'achèvera avec une conclusion générale mentionnant les différents résultats obtenus ainsi que des recommandations à prendre en compte pour améliorer le procédé de purification.

Abréviation

UV : Ultra-violet

HPLC : Haut performance liquide chromatographie

HDL : Hydroxyde double lamellaire

Mg : Magnésium

Al : Aluminium

Ni : Nickel

Cu : Cuivre

h : Heur

min : Minute

N : Normalité

C : Concentration

Å : Angström

m : Masse

T : Température

t : Temps

g : Gramme

ml : Millilitre

V : Volume

Liste des figures :

Figure I.4 : Mode d'action de l'Artémisinine contre le parasite de Plasmodium falciparum	2
Figure I.5 : Feuilles d'Artémisia annua L.	4
Figure I.6 : Culture de l'Artémisia annua L en chine.	5
Figure I.2: Molécule d'Artémisinine.	6
Figure I.3: L'Artémisinine et ses principaux dérivés utilisés pour le traitement de la malaria.	9
Figure I.1 : Carte géographique indiquant les pays exposés à la malaria.	11
Figure II.1: Présentation générale des HDL.	15
Figure II.2: Représentation schématique de la structure d'une phase HDL.	15
Figure II.3 : Méthodes usuelles de synthèse des HDL.	18
Figure II.4 : Domaines d'application des HDL.	19
Figure III.1 : schéma représentatif pour la préparation des HDL.	23
Figure III.2 : Dispositif d'extraction conventionnelle.	25
Figure IV.1 : Détermination du point de charges nulles du Mg-Al-HDL.	28
Figure IV.2 : Détermination du point de charges nulles du Ni-Al-HDL.	29
Figure IV.3 : Détermination du point de charges nulles du Cu-Al-HDL.	29
Figure IV.4 : Diffractogramme DRX du Mg-Al-HDL calciné.	30
Figure IV.5 : Diffractogrammes DRX de solide Ni-Al-HDL calcinés.	31
Figure IV.6 : Diffractogrammes DRX de solide Cu-Al-HDL calcinés.	31
Figure IV.7 : Spectres IR d'échantillons Mg-Al-HDL.	33
Figure IV.8 : Spectres IR d'échantillons Ni-Al-HDL.	33
Figure IV.9 : Spectres IR d'échantillons Cu-Al-HDL.	34
Figure IV.10 : Courbe d'étalonnage de l'Artémisinine par HPLC/UV.	35
Figure IV.2 : Quantité adsorbé d'Artémisinine en fonction de la masse de Mg-Al-HDL	37
Figure IV.3: Rendement maximal adsorbé d'Artémisinine en fonction la masse deMg-Al-HDL	37

Liste des tableaux

Tableau I.1 : Propriétés physico-chimiques de l'Artémisinine.	7
Tableau I.2 : Solubilité de l'Artémisinine en fonction de la température.	7
Tableau IV.1 : Résultats de la concentration en fonction de la surface des pics.	35
Tableau IV.2 : Résultats de purification de l'extrait brut en fonction de la masse de Mg-Al-HDL.	36

REFERENCES :

1. M. DANIS, M., et GENETILINI, M. “Le paludisme, ce fléau mondial”. Revue du Praticien. 48(1998),254-256.
2. OMS, “Liste des médicaments essentiels”. Who drug Information. 13(1999),249-262.
3. MOKDAD Abdennour “Etude de l'élimination du vert Malachite en système continu sur les hydroxydes double lamellaires (Mg-Al-HDL)”, UNIV BLIDA. (2013).
4. LARGAT MERIEM SALIMA “Synthèse et caractérisation des catalyseurs Cu-Fe-HDL et Cu-Cr-HDL appliquée dans une réaction d'oxydation catalytique du limonène”, UNIV.BLIDA(2012).
5. GENTILLINI M., MEDECINE TROPICALE 5ème édition : Médecine-Sciences Flammarion (1993)
6. Bustos, M. D. G., F. Gay, and B. Diquet.. *In vitro* tests on Philippine “isolates of *Plasmodium falciparum* against four standard antimalarials and four qinghaosu derivatives”. Bulletin WHO 72(1994,):729-735.
7. Andhra Pradesh Medicinal and Aromatic Plants Board (2002).
8. Trigg PI, Wernsdorfer WH.”Malaria control priorities and constraints”. Parassitologia. Sep;41(1999) (1-3):329-32.
9. Balint GA. “Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents”. Pharmacol Ther. 2001 May-Jun; 90(2-3):261-5.
10. *Artemisia annua*. Fiche technique de culture. Service Chrétien d'Animation Rurale-Suisse.
11. BASCO K. L., “Molecular epidemiology of malaria in Cameroon”. XIX. Quality of antimalarial drugs used for self-medication. Am J Trop Med Hyg, 70, (2004) 245-250.
12. BOURE P., Ng.Van, Ph.Taugoudeau et ANH, “LE PALUDISME” Ed. SmithKline Beecham SB 1993 p.2.
13. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, PALUDISME EN AFRIQUE (2003).
14. Trigg PI, Wernsdorfer WH.“Malaria control priorities and constraints”. Parassitologia. Sep; 41(1999) (1-3):329-32.
15. Balint GA. Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents. Pharmacol Ther. May-Jun; (2001) 90(2-3):261-5.
16. *Artemisia annua*. Fiche technique de culture. Service Chrétien d'Animation Rurale-Suisse.

17. CURTIS, SUTTER, WALKER et HOFFMAN, Editions De Boeck, 2001, PHARMACOLOGIE INTEGREE De Boeck.
18. Lapkin, Plucinski et Cutler (2006).
19. Marcel, et al. (1997).
20. Balint GA. "Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents". Pharmacol Ther. May-Jun; 90(2-3) (2001):261-5.
21. Artemisia annua. Fiche technique de culture. Service Chrétien d'Animation Rurale Suisse.
22. HIEN, T.T., WHITE, N.J., "Qinghaosu.Lancet". 341(1993) , 603-608.
23. TRIGG, P.I. "Qinghaosu (Artémisinine) as an antimalarial drug.Econ".Med Plant. Res. 3, (1990) 20-55.
24. NOSTEN, F."Artemisinin: large community studies". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88 , (1991).45-46.
25. Mc INTOSH, H.M., OLLIARO, P. b. "Artemisinin derivatives in the treatment of severe malaria. The Cochrane Library". London, BMJ Publishing,(1998).
26. BASCO, L.K., LE BRAS, I, "In vitro activity of artemisinin derivatives against Africa isolates and clones of Plasmodium falciparum. American" J Trop. Med. Hyg.49, (1993).301- 307.
27. MESHNICK, S.R. "The mode of action of antimalarial endoperoxydes". Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88, suppl. 1(1994), 31 -32.
28. Abdenour Boumechhour "Etablissement d'un procédé d'extraction sous ultrasons et de purification de l'artémisinine à partir de l'artémisia annua L".univ.babzeouar(2010)
29. SAKHRI . ABD ELKADER,"Purification de l'Artémisinine à partir l'huile essentielle de l'Artémisia annua L Par une argile pontée".univ blida(2011) .
30. SOLIN, S. A., J. Mol. Catal., 27(1-2), (1984)293–303.
31. MANASSE, E., Atti. Soc. Toscana Sc. Nat., Proc Verb, (1915),24, 92.
32. AMINOFF, G., BROOME, B., Kungl. Sven. Vetensk Handl. 9, (1930)3 (5),25.
33. FRONDEL, C., Am. Miner., (1941),26,295 .
34. FEITKNECHT, W., Z. Angew. Chem., (1936)49, 24 .
35. V. Rives and M. A. Ulibarri, *Coord. Chem. Rev.*, 181 (1999) 61.
36. ALLMANN, R., Acta Cryst., B24, 972 (1968).
37. ALLMANN, R., N. Jb. Miner. Mh., 552 (1969).
38. THEVENOT, F., Thèse d'Université Blaise Pascal, Clermont- Ferrand (1989).

39. DE ROY, A., Thèse d'Etat, Université Clermont-Ferrand II (1990).
40. VAN DER POL, A., MOJET, B.L., VAN DE VEN, E., DE BOER, E. J. Phys. Chem., 98, 4050 (1994).
41. DUPUIS, J., BATTUT, J.P., FAWAL, Z., HAJJIMOHAMAD, H., DE ROY, A., (1994) BESSE J.P. Solid State Ionics, 42, 255.
42. DE ROY, A., BESSE, J.P., BONDOT P., Mat. Res. Bull., (1985) 20, 1091.
43. ENNADI, A., KHALDI, M., DE ROY, A., BESSE, J.P., Mol. Cryst. Liq. Cryst., (1994)244, 373.
45. ROSS, G.J., KODAMA, H., Am. Miner., 1036 (1967).
46. A. Vaccari, *Catal. Today*, (1998) 41 53.
47. A. De Roy, Mol. Cryst Liq. Cryst., (1998)311,173.
48. V. Rives and M. A. Ulibarri, *Coord. Chem. Rev.*, (1999),181 - 61.
49. Congyue A. Peng , Jorge F.S. Ferreira ,, Andrew J. Wood, ‘‘Direct analysis of artemisininfrom *Artemisia annua* L. using high-performance liquid chromatography with evaporativelight scattering detector, and gas chromatography with flame ionization detector’’, *Journal of Chromatography A*, 1133 (2006) 254–258
50. M. Khaldi, M. Badreddine, A. Legrouri, M. Chaouch, A. Barroug, A. De Roy and J. P. Besse, *Mat. Res. Bull.*, (1998), 33 -1835.
51. C. S. Swamy, S. Kannan and S. Velu, in *Main Group Elements and Their Compounds*, Narosa Publishing House, (1996) , New Delhi .
52. C. S. Swamy, S. Kannan and S. Velu, in *Main Group Elements and Their Compounds*,
54. MOKDAD Abdennour, Etude de l'élimination du vert Malachite en système continu sur les hydroxydes double lamellaires (Mg-Al-HDL)univ.blida,(2013).
55. F. NEDJARI , ‘‘contribution à l'étude de l'élimination d'un colorant industriel sur les hydroxydes double lammelaire’’. Univ.Blida(2013).
56. De Roy A, Forano C, El Malki K, Besse J-P. Anionic clays: trends in pillaring chemistry, p.108–169. *Dans Occelli ML, Robson HE (éd.), Synthesis of microporous materials*. Van Nostrand Reinhold, New-York.(1998).
57. J. M. Fernandez, M.A. Ulibarri, F. M. Labajos, V. Rives, J. Mater. Chem, 8 (1998),2507.
58. F.Cavani, F.Trifiro and A.Vaccari, *Catal Today* 11 173. (1991).
59. X. Yu, J. Wang, M. Zhang, P. Yang, L. Yang, D. Cao, J. Li., *Solid State Sci.* 11(2009) 376–381.