

N° d'ordre :

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTÉ DES SCIENCES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIÈRE
FILIÈRE : CHIMIE
SPÉCIALITÉ : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

MEMOIRE DE MASTER ACADEMIQUE

THÈME

Une nouvelle série de polyoxometallates hybrides à base de fer et de vanadyle pour la production écologique de l'acide adipique à potentiel Pharmaceutique

Présenté par :

BEN BAYA NACIMA
ZOULIM KATIA

Mémoire soutenu publiquement, le 25/06/2025 devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>	<i>Affiliation</i>	<i>Qualité</i>
M ^{me} L. DERMECHE	<i>Professeur</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Président</i>
M ^{me} N.KHALDI	<i>MCB</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Examinatrice</i>
M ^{me} D.AMITOUCHE	<i>MCA</i>	<i>UMMTO</i>	<i>Encadrante</i>

Promotion : 2024-2025

Remerciements

Avant toute chose, nous exprimons notre infinie gratitude à Dieu Tout-Puissant, pour nous avoir donné la force, la patience et la persévérance nécessaires à l'accomplissement de ce travail.

Nous tenons à adresser nos plus sincères remerciements à **Madame AMITOUCHE Dahbia**, Maître de conférences B à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, pour sa disponibilité, son accompagnement attentif, et la qualité de son encadrement tout au long de ce travail. Ses conseils pertinents et son soutien constant ont été précieux à chaque étape de ce mémoire.

Nous tenons également à exprimer toute notre reconnaissance à **Madame DERMECHE Leila**, Professeure, présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'évaluer notre travail, ainsi qu'à **Madame KHALDI Nassima**, Maître de conférences B, examinatrice, pour sa bienveillance et l'intérêt porté à ce mémoire.

Nos remerciements s'adressent également à **Madame BENAZOUZ Kenza**, pour son aide précieuse lors de la réalisation de l'activité antimicrobienne au laboratoire de microbiologie de la faculté de biologie.

Nous remercions chaleureusement les ingénieurs du laboratoire de chimie physique, qui nous ont accueillies et accompagnées dans la réalisation de l'ensemble des manipulations expérimentales, avec patience et professionnalisme.

Nos remerciements vont également aux ingénieurs du laboratoire de chimie organique, pour leur aide dans les analyses spectroscopiques (UV, IR) ainsi que dans l'analyse thermique différentielle (ATD).

Nous exprimons notre gratitude aux ingénieurs du laboratoire de chimie pharmaceutique pour leur disponibilité et leur soutien durant les différentes étapes de notre travail.

Nous remercions également **Mr MSAID Said**, responsable contrôle qualité à l'unité de production des radiopharmaceutiques Octriopharme de l'hôpital Chahid Mahmoudi, pour sa collaboration dans la réalisation de l'analyse HPLC.

Enfin, nous adressons nos remerciements à toutes les personnes, de près ou de loin, qui ont contribué à la réussite de ce mémoire, que ce soit par leur aide technique, leurs conseils ou leur soutien moral.

Dédicace

Je dédie ce travail à mon bras droit, mon partenaire de vie, Nis, pour sa patience, ses conseils et sa présence indéfectible tout au long de mon parcours.

À mes très chers parents À mes frères et sœurs : Nacim, Meriem et Mely pour leur amour, leurs sacrifices et leur soutien inconditionnel.

À ma précieuse binôme Katia, avec qui j'ai partagé chaque étape de ce travail, les efforts, les doutes, mais aussi les réussites. Merci pour ta solidarité et ta persévérance.

Et à toutes les personnes qui me sont chères, de près ou de loin, et qui ont cru en moi.

Nacima.

Dédicace

À mes parents, source de mon équilibre et de ma force, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices silencieux et leur foi constante en moi. Rien n'aurait été possible sans vous.

À mes frères, Redha et Amir, pour leur présence rassurante, leur soutien discret et leurs encouragements sincères.

À ma famille, au sens large, à tous ceux que je considère comme mes proches, pour leur affection, leurs paroles réconfortantes et leur bienveillance.

À ma binôme Nacima, pour cette belle aventure partagée, ton sérieux, ta patience et ton soutien de chaque instant. Merci d'avoir été là, tout simplement.

Et à toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenue et encouragée tout au long de ce parcours.

Katia.

Avant-propos

Le présent mémoire a été réalisé dans le cadre de notre formation en Master 2 de Chimie Pharmaceutique à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, au sein de la Faculté des Sciences.

Les travaux expérimentaux ont été menés entre mars et mai 2025. La synthèse et la caractérisation (IR, ATG/ATD, DRX et Voltammétrie cyclique) des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1) ont été effectuées à l'Institut Lavoisier de Versailles (ILV) en France. La synthèse des composés $H_{3-2x}(VO)_xPMo_{12}O_{40}$ (avec $x= 0,5$ et 1) a été effectuée au laboratoire de chimie physique. Les analyses spectroscopiques (UV, IR) ainsi que l'analyse thermique différentielle (ATD) ont été réalisées au laboratoire de chimie organique. L'analyse HPLC a été réalisée à l'unité de production des radiopharmaceutiques Octriopharme de l'hôpital Chahid Mahmoudi de Tizi-Ouzou, tandis que l'évaluation de l'activité antimicrobienne a été menée au laboratoire de microbiologie du département de biologie.

Ce travail a porté sur la préparation et la caractérisation d'une nouvelle série de polyoxométallates à base de fer et de vanadyle, utilisés comme catalyseurs dans la synthèse de l'acide adipique. L'objectif était d'évaluer cet acide en vue d'une application à visée pharmaceutique, notamment en testant ses propriétés pharmacologiques.

Ce projet nous a permis de mobiliser plusieurs compétences, allant de la synthèse de complexes métalliques à l'évaluation physico-chimique et microbiologique. Il a représenté une expérience formatrice, enrichissante sur les plans scientifique et personnel, et a renforcé notre intérêt pour la recherche en chimie pharmaceutique.

Liste des abréviations

AA : Acide adipique

ABTS : 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

ATD : analyse thermiques différentielles

ATG : Analyse thermogravimétrique

BP : British Pharmacopoeia

CRS : Conforme à la substance de référence

CUPRAC : Cupric Reducing Antioxidant Capacity

DO : Densité optique

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

DRX : Diffraction des rayons X

EDQM : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare

FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power

FT-IR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

HNO₃ : acide nitrique

HPA : Hétéropolyacide

HPS : Hétéropolysel

HPLC : Chromatographie en phase liquide à haute performance

One : Cyclohexanone

-Ol : Cyclohexanol

PA : Principe actif

Ph. Eur : Pharmacopée Européenne

POMs : Polyoxométalates

RCT : Recristallisation

Tf : Température de fusion

TTF : Tétrathiafulvalènes

USP : Pharmacopée des États-Unis

UV-vis : Spectroscopie UV-visible

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Acide adipique

I. Structure et propriétés physico-chimiques	3
II. Source et production	3
II.1. Acide adipique dans la nature	4
II.2. Production industrielle d'acide adipique	4
II.3. Approches de synthèse plus écologiques	5
III. Acide adipique en industrie pharmaceutique	8
III.1. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques	8
III.1.1. Propriétés pharmacologiques	8
III.1.1.1. Activité anti-inflammatoire	8
III.1.1.2. Activité anti-oxydantes	8
III.1.1.3. Activité antimicrobienne	9
III.1.2. Propriétés toxicologiques	10
III.2. Applications en formulation pharmaceutique	11
III.3. Exemples de Formulations pharmaceutiques impliquant l'acide adipique	11

Chapitre II : Composés Polyoxometallates

I. Historique	14
II. Définition	14
III. Classification et structure des polyoxométallates (POMs)	14
III.1. Classification des polyoxométallates	14
III.2. Formation des polyoxométallates	15
III.3. Structures fondamentales des POMs	15
IV. Propriétés physico-chimiques des polyoxometallates de type Keggin	18
IV.1. Propriétés Acido-Basiques des Hétéropolyacides (HPAs)	18
IV.2. Propriétés oxydo-réductrices des POMs de type Keggin	19
IV.3. Propriétés photophysiques des POMs Keggin	19
V. Propriétés pharmacologiques des POMs Keggin	20
V.1. Propriétés Antitumorales	20
V.2. Propriétés Antivirales	20
V.3. Propriétés Antibactériennes	20

Chapitre III : Introduction aux excipients pharmaceutiques

I. Définition	21
II. Types d'excipients et leurs avantages	21
III. Propriétés Physico-chimiques	22
III.1. Solubilité et hygroscopicité	23
III.2. Granulométrie et densité	23
III.3. pH et stabilité chimique	23
III.4. Viscosité et propriétés rhéologiques.....	
III.5. Point de fusion.....	23
IV. Contrôles qualité des excipients selon les exigences des pharmacopées	23
IV.1. Contrôles d'identification	24
IV.2. Contrôles de pureté et d'impuretés	24
IV.3. Contrôles physico-chimiques.....	24
IV.4. Contrôles microbiologiques (Tests de contamination).....	24
IV.5. Études de stabilité	24
V. Acide adipique comme excipient selon les exigences des pharmacopées	25
V.1. Présentation et propriétés	25
V.2. Description	25
V.3. Identification	25
V.4. Essais de pureté	25
V.5. Substances apparentées (Impuretés)	26
V.6. Dosage	26
Références	

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre IV : Matériels et méthodes

I. Matériels et équipements	27
I.1. Analyse des spectres infrarouges (FTIR).....	27
I.2. Analyse UV-Visible.....	27
I.3. Analyse de la pureté par chromatographie HPLC.....	28
I.4. Analyse par diffraction des rayons X (DRX)	28
I.5. Analyse thermogravimétrique (ATG).....	28
I.6. Analyse thermique différentielle (ATD).....	29
I.7. Étude électrochimique par voltammétrie cyclique.....	29
I.8. Analyse de la pureté par chromatographie HPLC.....	29

II. Produits et réactifs.....	30
III. Procédures expérimentales.....	31
III.1. Synthèse et caractérisation des polyoxométallates.....	31
III.2. Synthèse de l'acide adipique par oxydation catalytique du cyclohexanone	32
III.2.1. Protocole expérimental.....	32
III.2.2. Dosage du peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂) par le permanganate de potassium (KMnO ₄)	33
III.2.3. Calcul du rendement en acide adipique	34
III.2.4. Recristallisation.....	34
III.3. Evaluation des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de l'acide adipique.....	34
III.3.1. Evaluation des propriétés physico-chimiques	34
III.3.1.1. Caractéristiques organoleptiques	35
III.3.1.2. Identification	35
III.3.1.3. Evaluation du pH en fonction de la concentration en acide adipique	35
III.3.1.4. Solubilité.....	35
III.3.1.5. Evaluation de la pureté et recherche d'impuretés.....	35
III.3.2. Evaluation des propriétés pharmacologiques	36
III.3.2.1. Activité antioxydante d'acide adipique (Test DPPH).....	36
III.3.2.1.1. Principe.....	36
III.3.2.1.2. Méthodologie	36
III.3.2.2. Activité antimicrobienne d'acide adipique	37
III.3.2.2.1. Repiquage et vérification de la pureté des souches bactériennes	37
III.3.2.2.1.1. Repiquage des souches bactériennes.....	37
III.3.2.2.1.2. Vérification de la pureté des souches bactériennes.....	37
III.3.2.2.2. Coloration de Gram	37
III.3.2.2.3. Préparation des disques.....	38
III.3.2.2.4. Préparation de l'inoculum (la suspension bactérienne)	38
III.3.2.2.5. Ensemencement	39
III.3.2.2.6. Préparation de la solution d'acide adipique	39
III.3.2.2.7. Application de la solution par la méthode des disques	39
Références	

Chapitre V : Résultats et discussions

I. Caractérisation des POMs.....	41
I.1. Résultats d'analyses spectroscopiques Infra-Rouge	41

I.2. Résultats des analyses spectroscopiques UV-Visible.....	43
I.3. Diffraction des rayons x (DRX)	45
I.4. Analyses thermogravimétrique (ATG) et thermique différentielle (ATD)	46
I.5. Voltamétrie cyclique.....	48
II. Réactivité des catalyseurs et rendement de synthèse.....	50
III. Evaluation des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de l'acide adipique synthétisé	51
III.1. Evaluation des propriétés physico-chimiques	51
III.1.1. Identification et étude des caractéristiques organoleptiques	51
III.1.2. Evaluation du pH d'acide adipique	53
III.1.3. Solubilité de l'acide adipique	54
III.1.4. Evaluation de la pureté et recherche d'impuretés.....	54
III.2. Evaluation des propriétés pharmacologiques	56
III.2.1. Activité Antioxydante d'acide adipique.....	56
III.2.2. Activité antibactérienne de l'acide adipique	58
Références	
Conclusion générale.....	60
Annexe I	
Annexe II	
Annexe III	
Résumé	

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Structure chimique de l'acide adipique.....	3
Figure I.2. Procédé industriel de synthèse de l'acide adipique.....	5
Figure II.1. Formation des POMs.....	15
Figure II.2. Structure de Lindqvist.....	16
Figure II.3. Structure de Dawson.....	16
Figure II.4. Structure d'Anderson.....	16
Figure II.5. Structure de Preyssler.....	17
Figure II.6. Structure de Waugh.....	17
Figure II.7. Structure de Keggin.....	17
Figure IV.1. Montage a reflux (synthèse de l'acide adipique).....	33
Figure IV.2. <i>Oxydation de la cyclohexanone en acide adipique</i>	33
Figure IV.3. Méthode de coloration de Gram.....	38
Figure IV.4. Disque en papier Wattman.....	38
Figure IV.5. Boîte de Pétriensemencée avec les disques imprégnés d'acide adipique.....	39
Figure V.1. Spectres FT-IR des solides $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_7PMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	41
Figure V.2. Spectres FT-IR des solides $H_{3-2x}(VO)_xPMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	43
Figure V.3. Spectres UV-Visible des solides $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_7PMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	44
Figure V.4. Spectres UV-Visible des solides $H_{3-2x}(VO)_xPMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	44
Figure V.5. Diffractogrammes DRX des catalyseurs $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_7PMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	46
Figure V.6. Courbes ATG des catalyseurs $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_7PMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	47
Figure V.7. Courbes ATD des solides $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)PMO_{12}O_{40}$	48
Figure V.8. Voltammogrammes cycliques des matériaux $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_7PMO_{12}O_{40}$ ($x=0, 0.5, 1$)	49
Figure V.9. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique commercial à 209 nm.....	55
Figure V.10. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique non recristallisé à 209 nm.....	55

Figure V.11. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique recristallisé à 209 nm.....	55
Figure V.12. Pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide adipique et ascorbique.....	57
Figure V.13. Effet antimicrobien de l'acide adipique sur <i>Bacillus subtilis</i> (a) et <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (b).....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1. <i>Propriétés physico-chimiques de l'AA</i>	3
Tableau I.2. <i>Travaux réalisés pour la production de l'AA à partir des POMs</i>	6
Tableau I.3. <i>Propriétés toxicologiques de l'AA</i>	11
Tableau I.4. <i>Formulations pharmaceutiques impliquant l'acide adipique</i>	12
Tableau III.1. <i>Types d'excipients et leurs avantages</i>	21
Tableau III.2. <i>Paramètres physico-chimiques et limites acceptables de pureté de l'acide adipique</i>	26
Tableau IV.1. <i>Matériels et équipements analytiques utilisés</i>	27
Tableau IV.2. <i>Paramètres chromatographiques utilisés pour l'analyse HPLC</i>	29
Tableau IV.3. <i>Produits chimiques utilisés selon les manipulations expérimentales</i>	30
Tableau IV.4. <i>Masses des réactifs utilisés en synthèse des catalyseurs</i>	32
Tableau V.1. <i>Fréquences des bandes de vibrations IR (cm^{-1}) des catalyseurs $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1)</i>	42
Tableau V.2. <i>Analyse des spectres UV-Visible des catalyseurs $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1)</i>	45
Tableau V.3. <i>Évaluation des caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques du produit de synthèse</i>	51
Tableau V.4. <i>Comparaison du pH des solutions d'acide adipique commercial et synthétique</i>	53
Tableau V.5. <i>Données chromatographiques des échantillons analysés</i>	56
Tableau V.6. <i>Pourcentage d'inhibition du radical DPPH par l'acide adipique et l'acide ascorbique</i>	57
Tableau V.7. <i>Diamètres des zones d'inhibition (en mm) observés lors des tests d'activité antibactérienne de l'acide adipique (10 mg/ml)</i>	59

INTRODUCTION

Introduction

L'acide adipique ($C_6H_{10}O_4$) est un acide dicarboxylique linéaire de la famille des acides aliphatiques saturés, principalement connu pour son rôle dans la production de polymères, notamment le nylon 6,6 [1]. Cependant, ces dernières années, un regain d'intérêt s'est manifesté autour de ses applications en sciences pharmaceutiques, non seulement comme excipient, mais aussi pour ses propriétés biologiques potentielles, encore peu étudiées.

En formulation, l'acide adipique est utilisé pour ajuster le pH, améliorer la stabilité chimique des principes actifs et participer à des systèmes de libération modifiée [2]. Au-delà de cette fonction technologique, des études récentes suggèrent qu'il pourrait posséder des activités pharmacologiques [3]. Ces observations ouvrent des perspectives intéressantes pour sa valorisation comme molécule bioactive, notamment dans la conception de nouveaux traitements ou comme co-adjuvant dans certaines formulations.

Dans cette optique, cette étude a pour ambition d'étudier et d'évaluer l'acide adipique, obtenu par oxydation catalytique de la cyclohexanone à l'aide de polyoxométallates (POMs), dans des conditions de travail douces. Cette synthèse se veut plus respectueuse de l'environnement comparé à la méthode industrielle conventionnelle, qui repose sur l'oxydation de l'huile KA (un mélange de cyclohexanol et de cyclohexanone) par l'acide nitrique, générant des émissions importantes de protoxyde d'azote (N_2O), un gaz à effet de serre puissant [4]. Ces catalyseurs POMs, dont les propriétés redox et structurales ont été explorées dans des travaux antérieurs, sont connus pour leur efficacité dans les réactions d'oxydation douce, en particulier en présence de peroxyde d'hydrogène [5, 6]. La méthode de synthèse utilisée repose sur des catalyseurs de type $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$, préparés par échange cationique à partir du $H_3PMo_{12}O_{40}$. L'acide adipique ainsi produit a été isolé, caractérisé, puis évalué pour ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques, notamment par des essais d'activité antioxydante et antimicrobienne.

Par le biais de cette recherche, ce travail vise à atteindre les objectifs suivants :

- Mettre en lumière le rôle et le potentiel de l'acide adipique dans le domaine pharmaceutique,
- Expérimenter une nouvelle combinaison de contre-ions sur l'activité catalytique des POMs Keggin dans un processus de production propre d'AA,
- Ensuite, élargir le champ d'étude au-delà de la synthèse pour se concentrer sur l'examen de ses propriétés physico-chimiques,
- Suivi par une investigation des fonctions pharmacologiques potentielles encore peu documentées dans la littérature.

Le présent mémoire s'articule autour de cinq chapitres, précédés d'une introduction générale et suivis d'une conclusion générale. Les trois premiers chapitres constituent une synthèse bibliographique. Le premier chapitre est consacré à l'acide adipique : ses propriétés physico-chimiques, ses différentes voies de production ainsi que ses applications industrielles et pharmaceutiques y sont abordées. Le deuxième chapitre traite des polyoxométallates, en mettant en évidence leur structure, leurs propriétés catalytiques et leur intérêt dans les réactions d'oxydation. Le troisième chapitre revient sur les excipients pharmaceutiques, leurs rôles, leurs critères de sélection et les potentialités de l'acide adipique dans ce domaine. La seconde partie du mémoire est dédiée à l'étude expérimentale. Le quatrième chapitre décrit la

Introduction

synthèse des catalyseurs, les techniques de caractérisation utilisées (spectroscopies IR et UV-Visible, diffraction des rayons X, analyses thermiques, voltamétrie cyclique), ainsi que la procédure de synthèse de l'acide adipique, suivie des méthodes d'évaluation de ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques. Le cinquième chapitre est consacré à la présentation et à l'analyse des résultats expérimentaux, incluant les performances catalytiques des polyoxométallates, la caractérisation du produit formé, et l'étude de son activité antioxydante et antimicrobienne.

Références

- [1] Kapteijn, F., Rodriguez-Mirasol, J., & Moulijn, J. A. (1996). *Gasification of carbonaceous materials with O₂/steam mixtures: Catalytic effects of alkali and alkaline earth metals*. *Applied Catalysis B: Environmental*, 9(1–4), 25–64. [https://doi.org/10.1016/0926-3373\(96\)00021-4](https://doi.org/10.1016/0926-3373(96)00021-4)
- [2] Liao, Z., Yeoh, Y.-K., Parumasivam, T., Koh, W. Y., Alrosan, M., Alu'datt, M. H., & Tan, T.-C. (2024). *Medium-chain dicarboxylic acids: Chemistry, pharmacological properties, and applications in modern pharmaceutical and cosmetics industries*. *RSC Advances*, 14(24), 17008–17021. <https://doi.org/10.1039/D4RA02598A>
- [3] Hirpara, Y. S., & Gogate, P. R. (2025). *Application d'un nouveau réacteur hexagonal à ultrasons pour la cristallisation intensifiée de l'acide adipique*. *Chemical Engineering and Processing – Process Intensification*, 208, 110123. <https://doi.org/10.1016/j.cep.2024.110123>
- [4] Mazari, T., Amitouche, D., Mouanni, S., Dermeche, L., Roch-Marchal, C., & Rabia, C. (2022). H₃PMo₁₂O₄₀@MOF comme nouveau système catalytique pour la cyclohexanone Oxydation en acide adipique. *In Actes de la conférence Eurasie sur la science, la technologie, l'ingénierie et les mathématiques (EPSTEM)* (Vol. 20, pp. 112-119). ISRES Publishing. www.isres.org
- [5] Mouanni, S., Amitouche, D., Mazari, T., Boumechhour, A., & Rabia, C. (2021). Des polyoxométallates mixtes cobalt-vanadyle comme nouveaux catalyseurs pour la production d'acide adipique vert. *Materials Today: Proceedings*, 49, 2616–2622. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.09.031>
- [6] Ngo Biboum Bimbong, R. (2011). *Polyoxométallates et chimie verte : Molécules et matériaux nanostructurés pour la conversion de l'énergie et l'environnement* (Thèse de doctorat, Université Paris-Sud 11). Université Paris-Sud 11, U.F.R. Scientifique d'Orsay.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I
Acide adipique

Chapitre I : Acide adipique

I. Structure et propriétés physico-chimiques

L'acide adipique (AA) est un composé organique appartenant à la famille des acides dicarboxyliques, dont la formule moléculaire est $C_6H_{10}O_4$ [1]. Sa structure se caractérise par la présence de deux groupes carboxyles (-COOH) fixés à une chaîne linéaire de six atomes de carbone. L'acide adipique se présente sous forme de cristaux blancs ou de poudre et cristallise dans un système monoclinique [2], avec des paramètres de réseau précis : $a = 7,3672 \text{ \AA}$, $b = 5,1492 \text{ \AA}$, $c = 10,0090 \text{ \AA}$ et un angle β de $110,569^\circ$ [3].



Figure I.1. Structure chimique de l'acide adipique [4].

Concernant les propriétés physico-chimiques de l'acide adipique, le Tableau I.1 en présente les principales valeurs.

Tableau I.1. Propriétés physico-chimiques de l'AA [5].

Propriétés chimiques		Propriétés physiques	
Formule brute	$C_6H_{10}O_4$	Masse molaire	146,14 g/mol
Ph	2,7 (solution à 23 g/l dans l'eau à 25 °C)	Masse volumique	$1,36 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$
Acidité	$pK_{a1} = 4,41$ et $pK_{a2} = 5,41$	Densité	$1,360 \text{ g/cm}^3$ (25 °C)
Solubilité	Soluble dans l'alcool et l'acétone Modérément soluble dans l'eau : 14 g/l à 15 °C	T° fusion	152 °C
		T° ébullition	338

II. Source et production

L'acide adipique est un produit chimique largement utilisé dans l'industrie des polymères synthétiques notamment pour la fabrication de nylon 6,6 [1], on le trouve également dans l'industrie alimentaire, où il agit comme agent tampon ou acidifiant, ainsi que dans le secteur pharmaceutique, où il intervient dans diverses formulations. La source principale de l'acide adipique est synthétique d'origine pétrochimique. Aujourd'hui, l'industrie cherche à verdir la production de l'acide adipique pour répondre aux contraintes

Chapitre I : Acide adipique

environnementales et à la demande en chimie durable. En effet, les recherches actuelles s'orientent vers des procédés biosourcés et catalytiques plus respectueux de l'environnement.

II.1. L'acide adipique dans la nature

Bien que l'acide adipique soit absent à l'état naturel en quantités significatives dans les organismes vivants ou les plantes, il peut être produit à faible concentration. L'acide adipique peut être produit à partir de ressources renouvelables telles que la lignine [6], les résidus de betterave à sucre [7], la bagasse de canne à sucre [8], le maïs et les huiles végétales, en utilisant des procédés biotechnologiques et chimiques innovants [9].

II.2. Production industrielle d'acide adipique

La production industrielle classique de l'AA repose sur l'oxydation d'un mélange de cyclohexanone et de cyclohexanol (connu sous le nom d'huile KA) par l'acide nitrique (40-60 %) à l'aide d'un catalyseur Cu/V. Avec une production annuelle mondiale d'environ 3,5 millions de tonnes, ce procédé industriel classique présente plusieurs inconvénients environnementaux. L'oxydation par l'acide nitrique concentré, entraîne la production importante de gaz polluants, notamment des oxydes d'azote (NO , NO_2 , N_2O , N_2O_2 , N_2O_5). En particulier, le protoxyde d'azote (N_2O) est généré en quantités équivalentes à la production d'AA (1 mole de N_2O par mole d'AA). Tandis que certains oxydes (HNO_2 , NO_2 et NO) peuvent être recyclés en acide nitrique, le N_2O est rejeté dans l'atmosphère avec une concentration pouvant atteindre 30 à 40 % en volume. Ce gaz a un pouvoir de réchauffement global 310 fois supérieur à celui du CO_2 et contribue significativement à la destruction de la couche d'ozone. Par ailleurs, la décomposition exothermique du N_2O peut entraîner une hausse de température adiabatique allant jusqu'à 700 °C [10, 11]. Dans l'ensemble, ce procédé représente environ 5–10 % de la pollution atmosphérique mondiale, avec un rejet annuel de gaz estimé à 700 000 tonnes, alors même que la demande en AA continue d'augmenter [12].

Chapitre I : Acide adipique

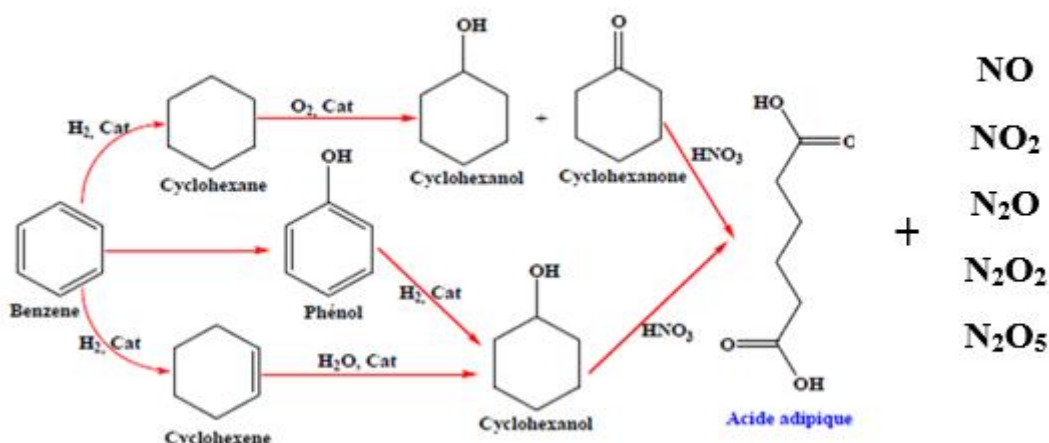


Figure II.2. Procédé industriel de synthèse de l'acide adipique

II.3. Approches de synthèse plus écologiques

De nombreuses recherches se concentrent sur le développement de méthodes de synthèse d'AA plus respectueuses de l'environnement, visant à substituer l'acide nitrique par des oxydants plus verts tels que l'air, l'oxygène ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui n'engendrent pas de produits polluants. Parmi les procédés prometteurs, on peut citer :

- **Oxydation du cyclohexène** : En l'absence de solvant organique, l'utilisation de $[CH_3(n-C_8H_{17})_3N]HSO_4$ comme agent de transfert de phase, de H_2O_2 (à 30 %) comme oxydant et de $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$ comme catalyseur, permet d'atteindre des rendements en AA de l'ordre de 93 % [13].
- **Conversion du caprolactam (CL) avec H_2O_2 (30 %)** qui donne des rendements proches de 96 %, bien que ce procédé nécessite l'ajout d'acide sulfurique en fin de réaction suivi d'une hydrolyse afin d'isoler les cristaux d'AA [14].
- **Utilisation des polyoxométallates comme catalyseurs** : Parmi les approches prometteuses, l'utilisation de polyoxométallates (POMs) comme catalyseurs attire une attention croissante. Les études publiées montrent que les polyoxométallates, qui sont des solides non corrosifs, non toxiques et respectueux de l'environnement, pourraient remplacer le système $HNO_3 - Cu/V$ lorsqu'ils sont utilisés avec du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ce dernier est un réactif particulièrement intéressant, non seulement pour sa forte teneur en oxygène actif, mais aussi parce que sa décomposition ne produit que de l'eau et de l'oxygène. Le tableau ci-dessous (Tableau I.2) résume plusieurs études menées sur le sujet.

Chapitre I : Acide adipique

Tableau I.2. Travaux réalisés pour la production de l'AA à partir des POMs.

Auteurs	Catalyseurs	Méthodes	Rendements en acide adipique
Nomiya et al	<p>POM type Keggin :</p> <p>Sel de TBA, des HPA, $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H_3PWO_{12}O_{40}$</p>	<p>Le cyclohexanol et la cyclohexanone ont été oxydés par le peroxyde d'hydrogène. Ils ont constaté qu'en absence de H_2O_2 le catalyseur réagit de façon stœchiométrique et en sa présence d'une façon catalytique. De plus le H_2O_2 intervient uniquement pour oxyder la phase réduite de l'heteropolyanion [15].</p>	38-95%
L. Meng et al	<p>$H_3PW_4O_{24}$ de type Anderson</p>	<p>L'oxydation du cyclohexène a été réalisée en une seule étape en utilisant le catalyseur $H_3PW_4O_{24}$ de type Anderson. Cette réaction a donné de bons résultats pour la production d'acide adipique. Une performance catalytique excellente a été observée au cours de cinq cycles de réaction [16].</p>	90,9%
Yang et al	<p>$H_3PW_6Mo_6O_{40}$ immobilisé sur du SiO_2</p>	<p>Oxydation du cyclohexanone avec du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence de bisulfate de sodium ($NaHSO_4$), réalisée pendant 6 heures à une température de $90^\circ C$ [17].</p>	90,2 %
Boudjema et al	<p>PVMo/bentonite</p>	<p>L'oxydation du cyclohexène en acide adipique en présence d'acétonitrile et de H_2O_2 [18].</p>	89%

Chapitre I : Acide adipique

C.Rabia et al	<p>POM type Keggin : $\text{Co}_x\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ $(\text{NH}_4)_{0,5}\text{Ni}_{1,25}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$</p>	<p>L'oxydation du cyclohexanone en AA par H_2O_2 [19,20].</p>	<p>Avec le POM $\text{Co}_x\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ le rendement varie entre 32 et 75%.</p> <p>Et avec le POM $(\text{NH}_4)_{0,5}\text{Ni}_{1,25}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ le rendement est de 45%</p>
M.Moudjahed et al	<p>POM type Dawson $\text{K}_6\text{P}_2\text{MoWO}_{62}$</p>	<p>L'oxydation de 50% de cyclohexanol et 50% de cyclohexanone en présence de H_2O_2 à 30% [21].</p>	69%
L.Mouheb et al	<p>POM type Keggin : $(\text{NH}_4)_{0,5}\text{Sn}_{1,25}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$</p>	<p>L'oxydation du (-ol) favorise la formation des produits non identifiés, contrairement à l'oxydation de la (-one) qui favorise celle de l'acide adipique. D'autres catalyseurs peuvent être utilisés au moins 3 fois avec des temps de réaction de 20 h, sans régénération, avec les espèces actives qui pourraient être des peroxopolyoxométalates [22].</p>	56%
F.Cavani et al	<p>POM type Keggin $\text{H}_{3+x}\text{PMo}_{12-x}\text{V}_x\text{O}_{40}$ $x = 1 \text{ et } 2$</p>	<p>L'oxydation du cyclohexanone par l'oxygène moléculaire dans un milieu aqueux en ajoutant de l'acide acétique a conduit à une forte augmentation de sa conversion en acide adipique [23].</p>	—

Chapitre I : Acide adipique

III. L'acide adipique en industrie pharmaceutique

L'acide adipique principalement connu dans la fabrication de polymères, notamment le nylon, trouve aussi son application en l'industrie pharmaceutique. Il sert principalement d'excipient, améliorant la solubilité et la biodisponibilité des médicaments, tout en jouant un rôle dans la formulation de certains biomatériaux (par exemple, pour ajuster le pH ou améliorer la stabilité des médicaments). Toutefois, des études récentes suggèrent qu'il pourrait également présenter un potentiel thérapeutique prometteur en raison de ses propriétés pharmacologiques, bien que la documentation à ce sujet reste encore limitée. Parmi les maladies concernées, on peut citer :

- **Maladies métaboliques** : Possibilité de prise en charge du diabète, de l'obésité et de la dyslipidémie [24].
- **Affections cardiovasculaires** : Étudié pour son impact sur la prévention des maladies cardiovasculaires [24].
- **Troubles hépatiques** : Intérêt pour le traitement de la stéatose hépatique [24].
- **Maladies neurologiques** : Recherche en cours sur son potentiel dans les pathologies neurodégénératives [24].

III.1. Propriétés pharmacologiques et toxicologiques

III.1.1. Propriétés pharmacologiques

III.1.1.1. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un mécanisme de défense de l'organisme, déclenchant parfois des pathologies auxquelles on oppose des médicaments anti-inflammatoires [25,26], dotés d'une activité capable de réduire ou moduler l'inflammation.

A l'heure actuelle, l'activité anti-inflammatoire de l'AA n'est pas bien documentée dans la littérature scientifique. Cependant, des recherches ont montré que l'acide adipique possède des propriétés anti-inflammatoires, ce qui en fait une option viable pour la création de nouveaux médicaments destinés à traiter des affections telles que l'arthrite [24].

III.1.1.2. Activité anti-oxydantes

Le stress oxydant est la principale cause initiale de plusieurs maladies. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses anti-oxydantes et augmente la multiplication mitochondriale de radicaux. C'est le

Chapitre I : Acide adipique

facteur potentialisant l'apparition des maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires [27].

Vu la diversité et la gravité des maladies qu'induit le stress oxydant, plusieurs équipes de chercheurs s'investis, sans cesse, dans la recherche de nouveaux antioxydants en vue de lutter contre le stress oxydant et ses pathologies associées.

L'évaluation de l'activité anti-oxydante repose sur différentes méthodes permettant de mesurer la capacité d'un composé à neutraliser les radicaux libres ou à réduire des espèces oxydées. Parmi les tests les plus couramment utilisés :

- ✓ **Méthode DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle)** : évalue l'activité antioxydante d'une substance en mesurant sa capacité à réduire le radical DPPH, ce qui se traduit par une diminution de l'absorbance à 517 nm et une perte de la couleur violette [28].
- ✓ **Méthode ABTS (2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique))** : repose sur la décoloration du cation radicalaire ABTS^{•+}, utilisé comme indicateur de l'efficacité d'un composé à neutraliser les radicaux libres [29].
- ✓ **Test CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity)** : permet d'évaluer le pouvoir antioxydant en mesurant la capacité des composés à réduire les ions cuivre (II) en cuivre(I) via un transfert d'électrons [30]. Le réactif utilisé est le chélate Cu (II)-bis (néocuproïne), efficace à pH 7. La formation du complexe Cu(I) produit unecoloration dont l'intensité, mesurée à 450 nm, est proportionnelle à la concentration d'antioxydants [31].
- ✓ **Test FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power)** : est basé sur la réduction des ions Fe³⁺ en Fe²⁺ sous l'action d'un antioxydant, entraînant la formation d'un complexe coloré analysé spectrophotométriquement [32].

III.1.1.3. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne désigne la capacité d'un agent à inhiber ou à détruire les micro-organismes pathogènes, tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites.

L'activité antimicrobienne peut être évaluée in vitro à l'aide de méthodes de diffusion sur disque ou de dilution en milieu gélosé ou en bouillon. Ces méthodes permettent de déterminer la capacité d'un agent antimicrobien à inhiber la croissance des micro-organismes [33,34].

- **Méthode de diffusion en disque** : fait référence à la diffusion d'un agent antimicrobien à partir d'un disque ou d'un comprimé contenant une concentration donnée de

Chapitre I : Acide adipique

l'agent dans un milieu de culture solide (généralement une gélose de Müller- Hinton), inoculé avec une culture pure. Le résultat de la diffusion en disque est obtenu par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition autour du disque, ce diamètre étant proportionnel à la sensibilité de la bactérie à l'agent antimicrobien présent dans le disque.

• **Dilution en bouillon** : est une technique dans laquelle une suspension de bactéries d'une concentration optimale préalablement définie est testée par rapport à des concentrations variables d'un agent antimicrobien (en général, dilutions sérielles au demi) dans un milieu liquide à la formulation prédéfinie et documentée. La méthode de dilution en bouillon peut être réalisée soit dans des tubes contenant un volume minimal de 2 ml (macrodilution) ou en plus petits volumes au moyen de plaques microtitres (microdilution).

• **Dilution en gélose** : La dilution en gélose consiste à incorporer des concentrations variables d'agent antimicrobien dans un milieu gélosé, traditionnellement en procédant à des dilutions sérielles au demi, suivies de l'insémination d'un inoculum bactérien défini à la surface de la gélose.

III.1.2. Propriétés toxicologiques

Les principales données toxicologiques disponibles de l'acide adipique sont récapitulées dans le tableau ci-dessous :

Tableau I.3. Propriétés toxicologiques de l'AA [1].

Effet toxicologique	Description
Absorption	Absorbé par les voies respiratoires et digestives.
Irritation et corrosion	Irritant pour les yeux et les voies respiratoire, non irritant pour la peau, mais peut causer dessèchement et fissuration après exposition prolongée.
Effet aigus	Aucun effet nocif signalé à des doses alimentaires usuelles. A fortes doses chez l'animal : inactivité, enflure, saignement intestinaux, diarrhée, lésions hépatiques et rénales.
Effet chroniques	Aucune toxicité rapportée chez les travailleurs sur le long terme. Etudes

Chapitre I : Acide adipique

	animales : inflammation intestinale et changements cellulaires au foie et aux reins.
DL50 (dose létale 50, orale)	Rat : 3,6 – 5,6 g/kg Souris : 1,9 g/kg Lapin : > 7,9 g/kg
CL50 (concentration létale 50, létale 50, inhalation)	Rat : >7,7 mg/L pour 4h

III.2. Applications en formulation pharmaceutique

L'acide adipique suscite un intérêt croissant dans le domaine pharmaceutique. Il est notamment utilisé :

- **Comme agent de modulation du pH** : L'acide adipique est inclus dans le revêtement polymère des systèmes monolithiques hydrophiles pour moduler le pH intragel, influençant ainsi la libération d'un médicament hydrophile [35].
- **Comme agent de libération contrôlée** : Il est utilisé dans des comprimés matriciels à libération contrôlée pour assurer une libération indépendante du pH des médicaments faiblement basiques et faiblement acides [35].
- **Dans la formulation d'antibiotiques** : Employé dans la fabrication de la spiramycine injectable (*Rovamycine*) [36].
- **Dans les formulations à libération en rafale tardive** : Il est incorporé dans certaines formulations pour obtenir un profil de libération en rafale différée [35].
- **Pour la production d'antiparasitaires** : Sert à fabriquer des sels de pipérazine (*Entacyl*), utilisés contre certaines parasitoses [36].
- **Comme bactériostatique/antibactérien** : L'AA inhibe la croissance bactérienne, comme démontré sur des souches telles qu'*Escherichia coli*, et peut servir de base dans le développement de produits chimiques antibactériens [36].
- **Comme formateur de pores** : Il améliore la désintégration de la gomme laque polymère entérique au pH intestinal sans affecter la libération dans les milieux acides [35].

III.3. Exemples de formulations pharmaceutiques impliquant l'acide adipique

L'acide adipique, grâce à ses propriétés physico-chimiques telles que sa faible solubilité dans l'eau et son caractère légèrement acide, est utilisé dans plusieurs types de formulations

Chapitre I : Acide adipique

pharmaceutiques. Le tableau I.4 présente plusieurs exemples de médicaments dans lesquels l'AA est impliqué.

Tableau I.4. *Formulations pharmaceutiques impliquant l'acide adipique.*

Nom du médicament	Famille pharmaceutique	Forme pharmaceutique	Rôle de l'acide adipique
Rovamycine® Rovamycine nourrissons (375 000 u.i./5 ml)	Antibiotique (spiramycine)	Sirop	Régulateurs de pH et correcteur de goût dans la formulation du sirop [37].
Hyrimoz®	Médicament biologique (anticorps monoclonal contre l'il-6)	Seringue ou Stylo pré-rempli	Stabiliser la solution injectable et ajuster le pH [38].
Pneumobiotique®	Médicament vétérinaire utilisé pour les infections pulmonaires chez les animaux	Poudre pour solution buvable	Ajuster le pH ou agir comme stabilisant [39].
Fludosol®	Médicament (pour porcins et poulets) pour l'hydratation intraveineuse (solution saline)	Suspension pour administration orale	Ajuster l'acidité [40].
Endometrin®	Progestérone naturelle micronisée	Comprimés vaginaux effervescents	Il a un double rôle fonctionnel : il participe à la technologie effervescente et aide à réguler le pH pour améliorer la tolérance et

Chapitre I : Acide adipique

			l'efficacité du traitement [41].
Mucostop 600 mg n-acetylcystein	Mucolytique (fluidifiant bronchique)	Comprimé effervescent	Il est utilisé comme régulateur d'acidité dans les formulations effervescentes, contribuant à la stabilité et à l'efficacité du comprimé [42].

Chapitre II
COMPOSES
POLYOXOMETALLATES

Chapitre II : Composés polyoxométallates

I. Historique

L'étude des polyoxométallates remonte au 18^e siècle, avec la découverte des hétéropolyanions par Berzelius en 1826. Les premiers travaux structuraux ont été approfondis au 20^e siècle par Pope et Müller (1991), qui ont établi la chimie de coordination des POMs. Grâce aux avancées en cristallographie et en spectroscopie, leur complexité structurale et leurs propriétés électroniques ont été mieux comprises, ouvrant ainsi la voie à leurs applications en catalyse, chimie médicinale et nanomatériaux [43]. Aujourd'hui, un grand nombre de nouveaux polyoxonions avec des formes, des tailles et des propriétés sont encore en cours de découverte. Comme presque n'importe quel élément peut être incorporé, les polyoxométallates sont déjà l'une des plus polyvalentes familles de composés disponibles.

II. Définition

Les polyoxométallates sont des clusters anioniques polymétalliques composés de métaux de transition précoces à leur plus haut état d'oxydation (comme le molybdène Mo⁶⁺, le tungstène W⁶⁺ ou le vanadium V⁵⁺), liés par des ligands oxo (O²⁻) pour former des structures tridimensionnelles hautement modulables. Ils sont généralement représentés sous la formule [M_mO_y]ⁿ⁻, où M désigne le métal central et O l'oxygène. Ces structures peuvent être modifiées chimiquement et sont particulièrement utilisées en catalyse, chimie médicinale et science des matériaux en raison de leurs propriétés redox, acides et photo-actives [44,45].

III. Classification et structure des polyoxométallates

III.1. Classification des polyoxométallates

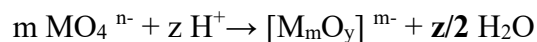
Les polyoxométallates sont des anions polynucléaires contenant des métaux de transition dans des états d'oxydation élevés. Ils se classent en deux grandes familles :

- **Isopolianions** : constitués d'un seul type d'élément métallique, leur formule générale est [M_nO_x]ⁿ⁻ [46].
- **Hétéropolyanions** : contiennent un ou plusieurs hétéroatomes (X) en plus du métal principal (M). Leur formule générale est [X_xM_mO_y]^{q-}, avec M est un métal de transition de degré d'oxydation (d⁰) où M : Mo (VI), W (III), V (V)... Et un hétéroatome X : (Si(IV), Ge(IV), P(V)... [46].

Chapitre II : Composés polyoxométallates

III.2. Formation des polyoxométallates

Les POMs se forment par un processus de polycondensation acide des précurseurs tétraoxométallates basiques $[\text{MO}_4]^{n-}$, selon la réaction suivante :



Lorsqu'un hétéroatome (X) est présent dans la structure, la condensation conduit à la formation d'un hétéropolyanion $[\text{X}_x\text{M}_m\text{O}_y]^{n-}$. Ce dernier peut exister sous deux formes :

- **Hétéropolyacide (HPA)** : lorsque le contre-ion est un proton (H^+),
- **Hétéropolysel** : lorsque le contre-ion est un cation métallique ou organique [47].

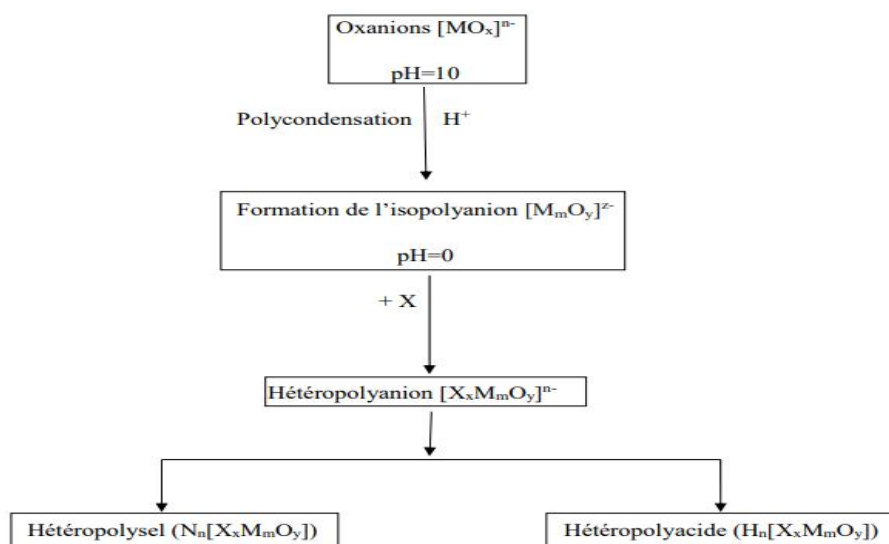


Figure II.1. Formation des POMs [47].

III.3. Structures fondamentales des POMs

Les POMs sont des complexes tridimensionnels formés d'éléments métalliques liés par des ponts oxo. Ces structures sont généralement décrites comme des assemblages compacts d'octaédres MO_6 partageant des sommets, arêtes, ou plus rarement faces. Parmi les structures les plus courantes, on trouve :

- **Structure de Lindqvist** : formée de six octaédres métalliques arrangés dans une structure compacte $[\text{XM}_6\text{O}_{19}]^{n-}$, isolée en 1952 par I. Lindqvist [48].

Chapitre II : Composés polyoxométallates

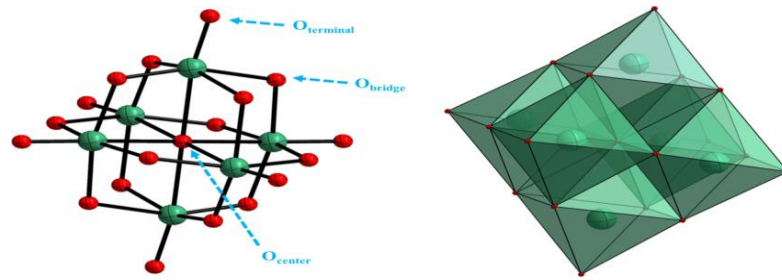


Figure II.2. Structure de Lindqvist [49].

- **Structure de Dawson** : contient 18 octaèdres métalliques répartis en deux sous-unités reliées par des ponts oxo $[X_2M_{18}O_{62}]^{n-}$, découverte en 1954 par B. Dawson [50].

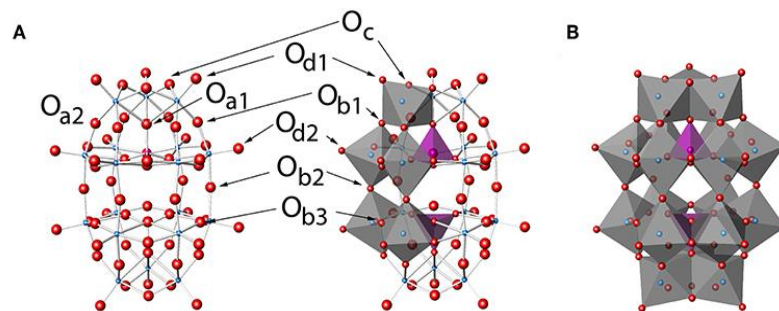


Figure II.3. Structure de Dawson [51].

- **Structure d'Anderson** : est plus plane, elle présente un métal central entouré par six octaèdres métalliques $[XM_6O_{24}]^{n-}$, identifiée en 1937 par J. Anderson [52].

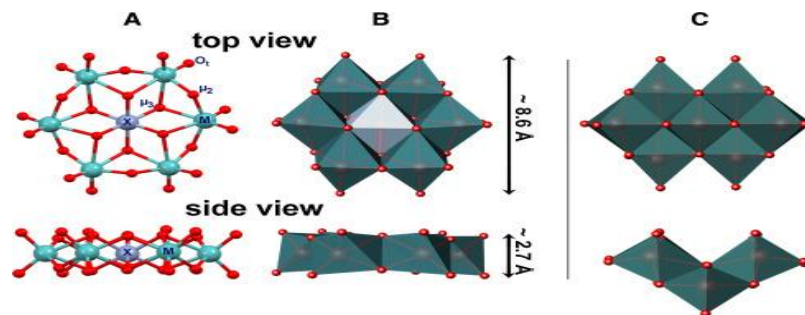


Figure II.4. Structure d'Anderson [53].

- **Structure de Preyssler** : c'est un hétéropolyacide de la famille des phosphotungstates de formule chimique $[NaP_5W_{30}O_{110}]^{14-}$ découvert en 1970 par Georges Preyssler et ses collaborateurs [54].

Chapitre II : Composés polyoxométallates

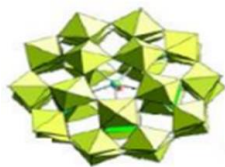


Figure II.5. Structure de preyssler [3].

- **Structure de Waugh** : est un type des POMs appartenant à la famille des décatungstates, cluster contenant 10 atomes de tungstènes avec la formule $[M_xW_{10}O_{36}]^{n-}$ décrite pour la 1^{ère} fois par Waugh et ses collaborateurs en 1972 [50].

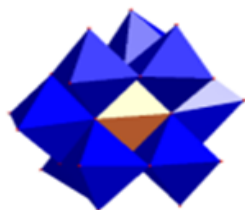


Figure II.6. Structure de Waugh [50].

- **Structure de Keggin** : composée de 12 octaèdres métalliques organisés autour d'un hétéroatome central, $[XM_{12}O_{40}]^{n-}$, découverte en 1934 par J. F. Keggin [55].

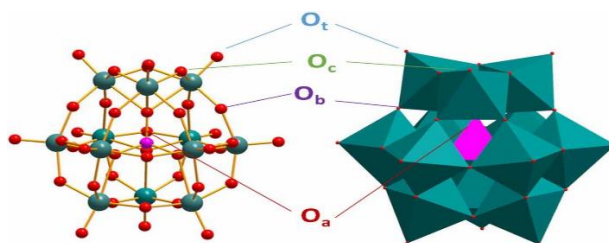


Figure II.7. Structure Keggin [56].

Ces structures influencent directement les propriétés chimiques et physiques des POMs, notamment leur réactivité et leurs applications potentielles.

Les polyoxométallates suscitent un intérêt croissant, car de nouvelles structures et formes intéressantes sont découvertes chaque jour.

De nouveaux polyoxométallates hybrides récemment développés offrent une grande variété de propriétés fonctionnelles grâce à la combinaison d'unités inorganiques et organiques. L'une des avancées majeures réside dans la synthèse de POMs hybrides avec des bisphosphonates. Ces complexes ont montré des propriétés anticancéreuses remarquables, aussi bien in vitro que, pour certains, in vivo. Parallèlement, des POMs ont été modifiés en

Chapitre II : Composés polyoxométallates

greffant des photochromes, tels que les dérivés de spiropyrane et spironaphtoxazine, qui permettent de moduler les propriétés optiques des matériaux en fonction des conditions extérieures [43]. Une innovation notable est l'introduction du photochrome inverse DASA (Donor-Acceptor Stenhouse Adduct), greffé pour la première fois sur un POM, offrant ainsi de nouvelles possibilités de contrôle optique. D'autres travaux ont permis de concevoir des assemblages ioniques entre des POMs et des complexes d'iridium, qui ont montré des propriétés luminescentes et vapoluminescentes, ouvrant la voie à des applications dans la détection de composés organiques volatils. Enfin, des POMs hybrides combinant des tétrathiafulvalènes (TTF) ont été réalisés, présentant des caractéristiques intéressantes en termes d'électrochimie et d'optique non linéaire [57].

IV. Propriétés physico-chimiques des polyoxometallates de type Keggin

IV.1. Propriétés Acido-Basiques des Hétéropolyacides (HPAs)

Les hétéropolyacides (HPAs) sont des acides de Brønsted très puissants, plus acides que les acides minéraux classiques (HCl , H_2SO_4 , HNO_3). Leur forte acidité est due à la dispersion des charges négatives sur les atomes d'oxygène du polyanion, rendant leurs protons très mobiles [50]. L'acidité des POMs varie selon leur structure et leur composition :

- Les POMs de type Keggin sont plus acides que ceux de type Dawson [58].
- Les tungstates (W) sont plus acides que les molybdates (Mo) [59].
- Les phosphates (PW_{12}) sont plus acides que les silicates (SiW_{12}) [59].

L'acidité suit généralement l'ordre : $\text{PW}_{12} > \text{PMo}_{12} > \text{SiW}_{12} > \text{GeW}_{12}$ [11].

- L'introduction de vanadium réduit la force acide, car elle augmente la charge négative du polyanion [46].
- **Contre-ions et acidité des Keggin** : les polyoxométallates de type Keggin présentent une forte acidité, notamment sous forme d'hétéropolyacides. Cette acidité peut être modulée par la nature des contre-ions associés à la structure. En effet, la substitution partielle ou totale des protons par des cations modifie la densité électronique du polyanion, influençant ainsi la force acide globale du composé [47]. La présence de contre-ions affecte la mobilité et la disponibilité des protons, ce qui peut réduire la force acide perçue. La taille, la polarisabilité et la capacité de coordination de ces cations jouent un rôle déterminant dans cette modulation. Plus le cation stabilise la structure anionique, moins les protons sont accessibles, ce qui se traduit par une diminution de l'acidité [60]. Ainsi,

Chapitre II : Composés polyoxométallates

les contre-ions ne sont pas de simples espèces équilibrantes de charge ; ils participent activement à la définition des propriétés acido-basiques des systèmes de type Keggin [61].

IV.2. Propriétés oxydo-réductrices des POMs de type Keggin

Les polyoxométallates possèdent une activité redox élevée, ce qui les rend intéressants pour de nombreuses applications. Les POMs peuvent subir des réductions et oxydations successives sans se dégrader, grâce à la délocalisation des électrons sur le réseau métallique. Ils présentent plusieurs états d'oxydation accessibles, en particulier les POMs contenant du molybdène (Mo), du tungstène (W) ou du vanadium (V). Leur potentiel redox dépend de leur structure et de la nature des atomes métalliques [58]. Grâce à la présence de métaux de transition (tungstène, molybdène, vanadium...), les POMs agissent comme accepteurs ou donneurs d'électrons. Ils peuvent subir des réductions successives sans altérer leur structure et transférer des électrons ou de l'oxygène à d'autres réactifs. Le choix de l'hétéroatome et des contre-cations influence leurs propriétés redox et leurs performances catalytiques [3].

Les contre ions jouent un rôle déterminant dans les propriétés oxydoréductrices des polyoxométallates de type Keggin. Ils influencent directement les potentiels redox des POMs en modifiant l'environnement électrochimique autour de ces structures. Cette modification peut décaler les potentiels de réduction et d'oxydation, affectant ainsi leur réactivité. De plus, les contre ions stabilisent les états intermédiaires, tels que les espèces lacunaires générées lors des processus redox, en empêchant leur décomposition et en favorisant la stabilité de la structure. Cette stabilisation est essentielle dans des applications telles que la catalyse et le stockage d'énergie, où la réactivité et la stabilité des POMs sont cruciales. Les contre ions influencent également les cinétiques de transfert d'électrons, modulant la vitesse des réactions redox et optimisant ainsi l'efficacité des systèmes. Par conséquent, la sélection des contre ions devient un facteur clé pour améliorer les performances des polyoxométallates dans diverses technologies avancées [62].

IV.3. Propriétés photophysiques des POMs type-Keggin

Les propriétés photophysiques des POMs sont fortement influencées par leur état d'oxydation, leur structure électronique et leurs interactions avec des molécules organiques, ce qui leur confère des applications variées en chimie analytique, optoélectronique et électrochimie. Les POMs oxydés (d^0) sont incolores ou jaunes, tandis que les POMs réduits (d^1 ou d^2) présentent une forte coloration bleue, due à la délocalisation des électrons [63]. Ce

Chapitre II : Composés polyoxométallates

changement de couleur est exploité dans divers domaines (la chimie analytique, la catalyse, le domaine pharmaceutique...).

V. Propriétés pharmacologiques des POMs type-Keggin

V.1. Propriétés Antitumorales :

- ***Inhibition de la croissance tumorale*** : Ils inhibent la prolifération des cellules tumorales et induisent la mort cellulaire dans des modèles de tumeurs solides [64].
- ***Cytotoxique*** : Les POMs type-Keggin ont montré une activité cytotoxique contre des lignées cellulaires cancéreuses, notamment celles liées au cancer gastrique et pancréatique [64].

V.2. Propriétés Antivirales :

- ***Inhibition de la réplication virale*** : Ils interfèrent avec les mécanismes viraux en empêchant la réplication et l'entrée des virus dans les cellules hôtes [64].
- ***Activité contre des virus à ADN et ARN*** : Ils ont montré une efficacité contre des virus comme le HSV, le VIH, l'influenza, et le SARS [61].

V.3. Propriétés Antibactériennes :

- ***Efficacité contre les bactéries résistantes*** : Ils sont actifs contre des souches résistantes aux antibiotiques, telles que le MRSA et le VRSA [64].
- ***Synergie avec les antibiotiques*** : Certains POMs augmentent l'efficacité des antibiotiques contre les bactéries résistantes [64].

Chapitre III
INTRODUCTION AUX
EXCIPIENTS
PHARMACEUTIQUES

Chapitre III : Introduction aux excipients pharmaceutiques

I. Définition

Les excipients nommés également "véhicules" ou "adjuvants" sont des substances ajoutées aux médicaments pour améliorer leur production, acceptabilité, stabilité, et contrôle de libération, bien qu'ils soient souvent considérés comme "inactifs" [65]. Ils jouent un rôle crucial dans la formulation des médicaments, en particulier pour les enfants, où leur sécurité est primordiale [66].

II. Types d'excipients et leurs avantages

Les excipients peuvent inclure une large gamme de composés tels que des diluants, des liants, des désintégrants, des lubrifiants, des colorants, des édulcorants et des conservateurs [67]. Les principaux types d'excipients et leurs avantages sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III.1. Types d'excipients et leurs avantages [68, 69].

Type d'excipients	Exemple d'excipients	Leurs avantages
Diluants	Le lactose monohydraté	Les diluants sont utilisés pour augmenter le volume d'une formulation lorsque le principe actif est présent en faibles quantités. Ils permettent d'obtenir une taille de dose adaptée à la manipulation et à l'administration.
Agglutinants	La cellulose microcristalline	Les agglutinants assurent la cohésion des ingrédients d'une formulation, garantissant l'intégrité physique du comprimé ou de la capsule. Ces excipients sont essentiels à la formation de comprimés solides.
Désintégrants	L'amidon et la croscarmellose sodique.	Les désintégrants facilitent la fragmentation du comprimé une fois ingéré, permettant ainsi la libération du principe actif et son absorption par l'organisme.
Agents Mouillants / Surfactants	Polysorbate 20 et polysorbate 80.	Les agents mouillants abaissent la tension interfaciale pour faciliter la dissolution des composants hydrophobes et améliorer la dispersion de l'API.

Chapitre III : Introduction aux excipients pharmaceutiques

Produits minéraux	Silice, talc, kaolin et oxyde de titane.	Utilisés comme agents anti agglomérant, lubrifiants ou colorants.
Cires	Cire blanche, cire de carnauba et lanoléine.	Utilisées pour ajuster la consistance des pommades et enrobages de comprimés.
Conservateurs	Le benzoate de sodium et l'acide sorbique.	Les conservateurs empêchent la prolifération microbienne et prolongent la durée de conservation du médicament. Ils sont importants dans les formulations liquides et semi-solides. Ce sont soit antibactériens ou antifongiques, soit des anti- oxydants, soit encore des agents chélateurs.
Colorants	/	Les colorants sont utilisés pour améliorer l'apparence des médicaments, facilitant ainsi leur identification et augmentant l'acceptabilité du produit par le patient.
Édulcorants	Le sorbitol et l'aspartame.	Les édulcorants améliorent le goût des médicaments, les rendant ainsi plus agréables pour les patients. On utilise des édulcorants naturels (comme le sorbitol) et artificiels (comme l'aspartame). Ils sont essentiels dans les formules liquides et les comprimés à croquer, en particulier pour les enfants.

III. Propriétés Physico-chimiques

Les propriétés physico-chimiques influencent la fabrication, la stabilité, la libération du PA, et parfois même l'efficacité du médicament. Pour être adaptés à la formulation, les excipients doivent présenter des caractéristiques bien définies.

III.1. Solubilité et hygroscopicité

La solubilité, dans l'eau ou d'autres solvants, influence la biodisponibilité et elle est cruciale pour préparer des solutions ou des dispersions. L'hygroscopicité, quant à elle, peut affecter la stabilité (par exemple absorption d'humidité pouvant entraîner une dégradation ou modification du poids) [70].

III.2. Granulométrie et densité

Ces paramètres influencent l'écoulement des poudres et la compressibilité, essentiels pour la fabrication de comprimés. La granulométrie est souvent mesurée par diffraction laser [71].

III.3. pH et stabilité chimique

Les excipients destinés à des formulations aqueuses doivent contribuer au maintien d'un pH optimal, compatible avec la stabilité du principe actif. Les systèmes tampon sont souvent utilisés pour stabiliser ce paramètre [72].

III.4. Viscosité et propriétés rhéologiques

Pour les formulations liquides ou semi-solides, la viscosité détermine la facilité d'administration et la manipulation. Des instruments comme le viscosimètre de Brookfield sont utilisés pour ces mesures [73]. Les propriétés rhéologiques des excipients influencent leur capacité à agir comme matrices de libération contrôlée. Par exemple, les copolymères greffés d'acrylique sur l'amidon et la cellulose présentent des modules de stockage supérieurs aux modules de perte, indiquant un comportement de gel favorable à la libération contrôlée [74].

III.5. Point de fusion

Le point de fusion ou de décomposition est déterminant pour la stabilité thermique lors des procédés de fabrication (compression, lyophilisation) [75].

IV. Contrôles qualité des excipients selon les exigences des pharmacopées

Les pharmacopées, telles que la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur), la Pharmacopée des États-Unis (USP) et la British Pharmacopoeia (BP), imposent des contrôles rigoureux afin de garantir la qualité des excipients. Ces exigences sont clairement définies dans leurs monographies respectives, publiées notamment par l'EDQM (European Directorate for the

Quality of Medicines & HealthCare) pour la Ph. Eur. Le respect de ces normes est essentiel pour assurer la sécurité, la stabilité et l'efficacité des formulations pharmaceutiques [76].

IV.1. Contrôles d'identification

L'utilisation de méthodes spectroscopiques (IR, UV) et chromatographiques (HPLC, GC) permet de confirmer l'identité et la structure chimique de l'excipient, conformément aux monographies [77].

IV.2. Contrôles de pureté et d'impuretés

- **Dosage quantitatif :**

Des méthodes analytiques précises (HPLC, titrimétrie) permettent de mesurer la teneur en excipient [77].

- **Recherche d'impuretés :**

La quantification des résidus de solvants, des produits de dégradation et d'autres contaminants est réalisée selon les seuils fixés par la monographie et selon l'USP 233 et ICH Q3D [77].

IV.3. Contrôles physico-chimiques

Le pH, la densité, le point de fusion, la viscosité et la granulométrie sont mesurés par des méthodes normalisées afin d'assurer la cohérence et la qualité de l'excipient [78]. Comme le précise le guide ICH Q8(R2), Pharmaceutical Development « les excipients doivent être évalués en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques pouvant influencer la stabilité, la biodisponibilité ou la fabricabilité du médicament » (ICH Q8(R2), section 2.1.2) [79].

IV.4. Contrôles microbiologiques (Tests de contamination)

Pour les excipients destinés aux formulations injectables ou orales, des tests microbiologiques (bactéries, levures, moisissures) et des tests d'endotoxines (ex. test LAL) sont obligatoires [79].

IV.5. Études de stabilité

Dans le but de vérifier que le produit conserve son identité, sa pureté, ainsi que ses propriétés physico-chimiques tout au long de sa durée de vie, des études de stabilité à long terme ainsi que des études accélérées doivent être réalisées. Ces études permettent également de justifier la durée de conservation (shelf-life) et les conditions optimales de stockage [80].

Chapitre III : Introduction aux excipients pharmaceutiques

Par ailleurs, des études de compatibilité sont nécessaires entre le principe actif (PA) et les excipients afin d'évaluer l'absence d'interaction susceptible d'altérer la stabilité ou l'efficacité du produit fini [80].

V. L'Acide adipique comme excipient selon les exigences des pharmacopées

L'acide adipique est utilisé dans l'industrie pharmaceutique, principalement, comme acidifiant, régulateur de pH ou dans certaines formulations à libération modifiée. Il est reconnu comme excipient par les pharmacopées USP (United States Pharmacopeia) et NF (National Formulary). En effet, l'AA est classé comme modificateur de pH (agent acidifiant/agent alcalinisant/agent tampon) dans la liste des excipients USP et NF (Annexe I) [81]. Selon les exigences des Pharmacopées Européennes (Ph.Eur.) [82] et Américaine (USP) [83], disponibles en Annexe I, l'AA doit présenter une pureté élevée (99,0 % à 101,0 %) et répondre à des critères stricts de qualité afin d'assurer la sécurité, la reproductibilité et la compatibilité avec les formulations pharmaceutiques.

V.1. Présentation et propriétés :

- *Nom* : Acide adipique
- *Dénomination commune internationale (DCI)* : Hexanedioic acid
- *Formule brute* : $C_6H_{10}O_4$
- *Masse molaire* : 146,1 g/mol
- *N° CAS* : 124-04-9

V.2. Description :

- *Aspect* : poudre cristalline blanche ou presque blanche
- *Solubilité* :
 - Peu soluble dans l'eau
 - Soluble dans l'eau bouillante
 - Très soluble dans l'éthanol (96 %), méthanol, acétone

V.3. Identification :

- *Point de fusion* : entre 151 °C et 154 °C
- *Spectre IR* : conforme à la substance de référence (CRS)

V.4. Essais de pureté :

Le tableau ci-dessous résume les principaux paramètres et leurs limites dans le cadre des essais de pureté.

Chapitre III : Introduction aux excipients pharmaceutiques

Tableau III.2. Paramètres physico-chimiques et limites acceptables de pureté de l'acide adipique.

Paramètres	Limites
Aspect de la solution	Claire et incolore
Chlorures	≤ 200 ppm
Nitrates	≤ 30 ppm
Sulfates	≤ 500 ppm
Fer	≤ 10 ppm
Perte à la dessiccation	$\leq 0,2$ % à 105 °C
Cendres sulfatées	$\leq 0,1$ %

V.5. Substances apparentées (Impuretés) :

• **Méthode** : Chromatographie liquide (HPLC)

• **Impuretés spécifiques** :

- A : acide glutarique
- B : acide succinique
- C : acide pimélique

• **Limites** :

- Toute impureté : $\leq 0,1$ %
- Total des impuretés : $\leq 0,5$ %
- Limite de non prise en compte : $\leq 0,05$ %

• **Teneur** : 99,0 % à 101,0 % (substance séchée)

V.6. Dosage :

• **Méthode** : Titrage avec NaOH 0,1 M en présence de phénolphaléine.

• **Spécification** : 1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M équivaut à 7,31 mg de C₆H₁₀O₄.

Références

- [1] Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité du travail (CNESST). (n.d.). Acide adipique, numero CAS : 124-04-9; Répertoire toxicologique. Retrieved February 11, 2025, from https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/Fiche-Complete.aspx?No_Produit=86090
- [2] Ramsis, H., Monmouton, P., Delarbre, J. L., & Mauryt, L. (1995). *Analyse vibrationnelle et structurale en série aliphatique saturée : X-Spectres de vibration de l'acide adipique et de ses sels alcalins de potassium en solution aqueuse*. *Journal of Raman Spectroscopy*, 26, 265–272. [10.1002/jrs.1250260403](https://doi.org/10.1002/jrs.1250260403)
- [3] Amitouche, D. (2019). *Étude des propriétés catalytiques des phosphomolybdates substitués de structure Keggin en réaction d'oxydation en phase homogène : Application en synthèse de l'acide adipique* (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou).
- [4] Mohamed, L. (2018). *Préparation, caractérisation et propriétés catalytiques des polyoxométallates de type Keggin à base de molybdène dans la réaction d'oxydation de la cyclohexanone* (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri).
- [5] Chemcess. (n.d.). *Production et utilisations d'acide adipique*. Retrieved February 8, 2025, from <https://chemcess.com/fr/production-et-utilisations-dacide-adipique>
- [6] Niu, W., Willett, H., Mueller, J., He, X., Kramer, L., & Guo, J. (2020). Biosynthèse directe d'acide adipique à partir d'aromatiques dérivés de la lignine en utilisant *Pseudomonas putida* KT2440 modifié. *Metabolic Engineering*. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2020.02.00>
- [7] Zhang, H., Li, X., Su, X., Ang, E., Zhang, Y., & Zhao, H. (2015). Production d'acide adipique à partir de résidus de betterave sucrière par catalyse biologique et chimique combinée. *ChemCatChem*, 8. <https://doi.org/10.1002/cctc.201600069>
- [8] Wu, M., Di, J., Gong, L., He, Y., & Deng, Y. (2022). Production améliorée d'acide adipique à partir de bagasse de canne à sucre par un prétraitement rapide à température ambiante. *Chemical Engineering Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139320>
- [9] Xu, D., Wu, M., Deng, Y., & He, Y. (2023). Amélioration de la production d'acide adipique à partir d'une charge élevée de cannes de maïs grâce à un prétraitement combiné efficace et doux. *Bioresource Technology*, 129196. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2023.129196>
- [10] Mazari, T., Amitouche, D., Mouanni, S., Dermeche, L., Roch-Marchal, C., & Rabia, C. (2022). $H_3PMO_{12}O_{40}@MOF$ comme nouveau système catalytique pour la

Références

- cyclohexanone : oxydation en acide adipique. *Actes de la Conférence Eurasie sur la Science, la Technologie, l'Ingénierie et les Mathématiques (EPSTEM)*, 20, 112–119.
- [11] Mouheb, L. (2018). *Préparation, caractérisation et propriétés catalytiques des polyoxométallates de type Keggin à base de molybdène dans la réaction d'oxydation de la cyclohexanone* (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Faculté des Sciences, Département de Chimie).
- [12] Kapteijn, F., Rodriguez-Mirasol, J., & Moulijn, J. A. (1996). *Applied Catalysis B: Environmental*, 9, 25. [https://doi.org/10.1016/0926-3373\(96\)90072-7](https://doi.org/10.1016/0926-3373(96)90072-7)
- [13] Lesage, G., Quesada-Peñate, I., Franceschi-Messant, S., Perez, E., Garrigues, J.-C., Poux, M., & Cagnet, P. (2020). Procédé durable de production d'acide adipique à partir de cyclohexène en microémulsion. *Catalysis Today*, 346, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.02.065>
- [14] Druzhinina, Y. A., Glazko, I. L., & Levanova, S. V. (2009). *Neftekhimiya*, 49(5), 436–440. <https://doi.org/10.1134/S0965544109050156>
- [15] Nomiya, K., Miwa, M., & Sugaya, Y. (1984). *Polyhedron*, 3(5), 607.
- [16] Meng, L., Zhai, S., Sun, Z., Zhang, F., Xiav, Z., & Am, Q. (2015). *Microporous and Mesoporous Materials*, 204, 123–130.
- [17] Yang, S. J., Yu, S. J., & Deng, L. (2013). *Applied Mechanics and Materials*, 320, 621. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMM.320.621>
- [18] Boudjema, S., Rabah, H., & Choukchou-Braham, A. (2017). *Acta Physica Polonica A*, 132(3).
- [19] Mazari, T., Benadji, S., Tahar, A., Dermeche, L., & Rabia, C. (2013). *Journal of Materials Science and Engineering B*, 3(3), 146–152.
- [20] Benadji, S., Mazari, T., Dermeche, L., Salhi, N., Cadot, E., & Rabia, C. (2013). *Catalysis Letters*. <https://doi.org/10.1007/s10562-013-1025-3>
- [21] Mojahed, M., Dermeche, L., Benadj, L., Mazari, T., & Rabia, C. (2016). Selective oxidation of alcohols with polyoxometalates. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 414, 72–77.
- [22] Mouheb, L., Dermeche, L., Mazari, T., Benadji, S., Essayem, N., & Rabia, C. (2018). *Catalysis Letters*, 148, 612.
- [23] Cavani, F., Ferroni, L., Frattini, A., Lucarelli, C., Mazzini, A., Raabova, K., Alini, S., Accorimiti, P., & Babini, P. (2011). *Applied Catalysis A: General*, 391, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2010.04.032>

Références

- [24] Hirpara, Y. S., & Gogate, P. R. (2025). Application d'un nouveau réacteur hexagonal à ultrasons pour la cristallisation intensifiée de l'acide adipique. *Chemical Engineering and Processing – Process Intensification*, 208, 110123. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0255270124004616>
- [25] Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- [26] Ricciotti, E., & FitzGerald, G. A. (2011). *Prostaglandins and inflammation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 986–1000. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>
- [27] Bidie, A. P., N'Guessan, B. B., Yapo, A. F., N'Guessan, J. D., & Djaman, A. J. (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences & Nature*, 8(1), 1–11
- [28] Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarinn J. Sci. Technol.*, 26(2), 211–219.
- [29] Walker, R. B., & Everette, J. D. (2009). Comparative reaction rates of various antioxidants with ABTS radical cation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 1156–1161. <https://doi.org/10.1021/jf8026765>
- [30] Ozyurek, M., Guçlu, K., Tutem, E., Baskan, K. S., Erçag, E., Celik, S. E., ... & Apak, R. (2011). A comprehensive review of CUPRAC methodology. *Critical Reviews in Analytical Methods*, 3, 2439–2453. <https://doi.org/10.1039/C1AY05320E>
- [31] Ozyurek, M., Guçlu, K., & Apak, R. (2011). The main and modified CUPRAC methods of antioxidant measurement. *Trends in Analytical Chemistry*, 30(4), 652–664. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.11.016>
- [32] Contreras-Calderón, J., Calderón-Jaimes, L., Guerra-Hernández, E., & García-Villanova, B. (2011). Antioxidant capacity, phenolic content, and vitamin C in pulp, peel, and seed from 24 exotic fruits from Colombia. *Food Research International*, 44(7), 2047–2053. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.11.003>
- [33] Ben Abdallah, R., Frikha, D., Maalej, S., & Sassi, S. (2019). Évaluation in vitro de l'activité antibactérienne et antifongique de quatre espèces algales marines. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, (31), 38–44. <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/article06-31.pdf>
- [34] Organisation mondiale de la santé animale (OMSA). (2019). Méthodes de laboratoire utilisées pour les tests de sensibilité des bactéries aux antimicrobiens

Références

- (Chap. 2.1.1). Dans Manuel terrestre 2019 – Diagnostic de laboratoire (Section 2.1). Paris : OMSA. https://www.woah.org/fileadmin/home/eng/health_standards/tahm/2.01.01_antimicrobial_suscept_test.pdf
- [35] Laboratorium Discounter. (n.d.). *Acide adipique*. Retrieved March 24, 2025, from <https://www.laboratoriumdiscounter.nl>
- [36] Liao, Z., Yeoh, Y.-K., Parumasivam, T., Koh, W. Y., Alrosan, M., Alu'datt, M. H., & Tan, T.-C. (2024). Medium-chain dicarboxylic acids: Chemistry, pharmacological properties, and applications in modern pharmaceutical and cosmetics industries. *RSC Advances*, 14(24), 17008–17021. <https://doi.org/10.1016/j.ccp.2024.110123>
- [37] VIDAL. (2025, March 27). *Gamme de médicaments ROVAMYCINE*. Retrieved May 3, 2025, from <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/rovamycine-8946.html>
- [38] VIDAL. (2025, March 18). HYRIMOZ 40 mg/0,4 ml, solution injectable en seringue préremplie – Fiche médicament. Retrieved May 3, 2025, from <https://www.vidal.fr/medicaments/hyrimoz-40-mg-0-4-ml-sol-inj-en-seringue-preremplie-245553.html>
- [39] ANSES-ANMV. (2015, April 2). *Résumé des caractéristiques du produit – PNEUMOBIOTIQUE*. Retrieved May 3, 2025, from <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?nommedicament=Pneumobiotique>
- [40] ANSES-ANMV. (2024, March 20). *Résumé des caractéristiques du produit – FLUDOSOL 200 mg/mL, suspension pour administration dans l'eau de boisson pour porcins et poulets*. Retrieved May 3, 2025, from <https://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=FLUDOSOL+200+MG+%2FML+SUSPENSION+POUR+ADMINISTRATION+DANS+L%27EAU+DE+BOISSON+POUR+PORCINS+ET+POULETS>
- [41] Ferring Pharmaceuticals Inc. (2015). *Product monograph – ENDOMETRIN® (progesterone vaginal insert 100 mg)* [PDF]. Health Canada. Retrieved May 4, 2025, from https://www.ferring.ca/media/1015/endometrin-pm-control-no-181690-fr_6may2015.pdf
- [42] Mepha Pharma AG. (n.d.). *MUCOSTOP cpr eff 600 mg* [Notice de médicament]. Compendium.ch. Retrieved May 4, 2025, from <https://compendium.ch/fr/product/70530-mucostop-cpr-eff-600-mg>

Références

- [43] Verissimo, M. I. S., Evtuguin, D. V., & Gomes, M. T. S. R. (2022). Polyoxometalate functionalized sensors: A review. *Frontiers in Chemistry*, 10, 840657. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.840657>
- [44] Zhao, M., Chen, X., Chi, G., Shuai, D., Wang, L., Chen, B., & Li, J. (2020). Research progress on the inhibition of enzymes by polyoxometalates. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 7, 4320–4320. <https://doi.org/10.1039/D0QI01015G>
- [45] Cherevan, A. S., Nandan, S. P., Roger, I., Liu, R., Streb, C., & Eder, D. (2020). Polyoxometalates on functional substrates: Concepts, synergies, and future perspectives. *Advanced Science*, 7(11), 1903511. <https://doi.org/10.1002/advs.201903511>
- [46] Zammel, D., Nagazia, I., & Haddad, A. (2021). État de l'art sur les polyoxométallates : Structures type Waugh et de type octamolybdate. *Rhazes: Green and Applied Chemistry*, 11(3), 203–216.
- [47] Pope, M. T., & Müller, A. (1991). Polyoxometalate chemistry: An old field with new dimensions in several disciplines. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 30(1), 34–48. <https://doi.org/10.1002/anie.199100341>
- [48] Coronado, E., & Gomez-Garcia, C. J. (1998). Polyoxometalate-based molecular materials. *Chemical Reviews*, 98(1), 273–296. <https://doi.org/10.1021/cr970017w>
- [49] Huang, B., Ke, D., Xiong, Z., & Wang, Y. (2020). Matériaux hybrides covalents entre polyoxométallates et molécules organiques pour des propriétés électrochimiques améliorées. *Journal des Sciences des Matériaux*, 55(13), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-04404-0>
- [50] Frontiers in Chemistry. (2019). Exploration des clusters Wells-Dawson associés à la petite sous-unité ribosomique. *Frontiers in Chemistry*, 7, Article 462. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00462>
- [51] Grabsi, M. (2020). *Synthèse et caractérisation de polyoxométallates à structure de Dawson : application à la pollution des eaux* (Thèse de doctorat, Génie des procédés chimiques et biotechnologiques).
- [52] Wei, Z., Wang, J., Yu, H., Han, S., & Wei, Y. (2022). Recent advances of Anderson-type polyoxometalates as catalysts largely for oxidative transformations of organic molecules. *Molecules*, 27(16), 5212. <https://doi.org/10.3390/molecules27165212>

Références

- [53] Blazevic, A., & Rompel, A. (2016). Le polyoxométalate d'Anderson-Evans : des blocs de construction inorganiques aux structures hybrides organiques-inorganiques du « bio-POM » de demain. *Coordination Chemistry Reviews*, 307(1), 42–64. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.07.001>
- [54] Neogi, O. (2023). Preyssler polyoxometalate: An overview. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 8(2), 142. [ISSN: 2456-2165.](https://doi.org/10.24562/2456-2165.20230201)
- [55] Boudjema, S. (2015). *Synthèse de polyoxométalates à base de vanadium et/ou de ruthénium. Application à l'époxydation du cyclohexène* (Thèse de doctorat, Chimie, option : Catalyse et Chimie Verte).
- [56] Kahloul, M., Mahfoudhi, S., & Ounifi, I. (2022). Complexation verte pour l'élimination des métaux lourds des eaux usées par ultrafiltration améliorée par polyoxométalates de Keggin. *Sciences et Technologies de l'eau*, 86(1–3). <https://doi.org/10.2166/wst.2022.272>
- [57] Boulmier, A. (2018). *Synthèse de polyoxométallates hybrides et étude de leurs propriétés en biologie et en optique* (Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay). <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01955669>
- [58] Adlane, M. T. (2019). *Activité catalytique des phosphomolibdates substitués de type Keggin dans la synthèse de l'acide adipique* (Thèse de doctorat, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB)).
- [59] Okuhara, T., Mizuno, N., & Misono, M. (1996). Chimie catalytique des composés hétéropolymères. *Advances in Catalysis*, 41, 113–252. [https://doi.org/10.1016/S0360-0564\(08\)60041-3](https://doi.org/10.1016/S0360-0564(08)60041-3)
- [60] Maestre, D., Poblet, J. M., & Bo, C. (2022). Counterion effect on α -Keggin polyoxometalates in water. *Journal of Molecular Liquids*, 362, 119760.
- [61] Miras, H. N., & Cronin, L. (2020). Beyond charge balance: Counter-cations in polyoxometalate chemistry. *Chemical Society Reviews*, 49, 1934–1953
- [62] Duan, X., Sun, L., & Zhang, J. (2017). Effect of counterions on the redox behavior of Keggin-type polyoxometalates. *Chemistry – A European Journal*, 23(28), 6909–6915. <https://doi.org/10.1002/chem.201701451>
- [63] Ngo Biboum Bimbong, R. (2011). *Polyoxométallates et chimie verte : molécules et matériaux nanostructurés pour la conversion de l'énergie et l'environnement* (Thèse de doctorat, Université Paris-Sud – Paris XI, France). <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00612028>

Références

- [64] Yamase, T. (2013). Polyoxometalates active against tumors, viruses, and bacteria. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, 54, 1–15. https://doi.org/10.1007/978-3-642-34559-2_1
- [65] Elder, D., Kuentz, M., & Holm, R. (2016). Pharmaceutical excipients - Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 88-99. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.018>
- [66] Rouaz, K., Chiclana-Rodríguez, B., Nardi-Ricart, A., Suñé-Pou, M., Mercadé-Frutós, D., Suñé-Negre, J., Pérez-Lozano, P., & García-Montoya, E. (2021). Excipients in the Paediatric population: A Review. *Pharmaceutics*, 13. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>.
- [67] Bhat, P. (2023, October 5). Why are excipients important in pharmaceutical manufacturing? Pharmaoffer. Retrieved April 8, 2025, from <https://pharmaoffer.com/fr/blog/why-are-excipients-important-in-pharmaceutical-manufacturing/>
- [68] DC Fine Chemicals. (n.d.). *Excipients : Leur importance dans l'industrie pharmaceutique*. Retrieved March 25, 2025, from <https://www.dcfinechemicals.com/fr/>
- [69] DALLY, I. Matières premières et formulation des produits de santé. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Département de Pharmacie Galénique, Législation et Cosmétologie. Pages 88, 104, 111, 112.
- [70] Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Quinn, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients; *Pharmaceutical Press: London*, 2009.
- [71] Cabisco, R.; van den Boogaert, I.; Huyghe, J. M.; et al. Effect of Particle Size on Powder Compaction and Tablet Strength: A Study on Limestone Powders. *Powder Technology*, 2020, 360, 589–598. <https://ris.utwente.nl/ws/files/232510350/Cabisco12020effect.pdf>.
- [72] Kaur N, Suryanarayanan R. 2021. Investigating the influence of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate. *Molecular Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00217>
- [73] United States Pharmacopeial Convention. (2023). *USP–NF Excipients: Functional Category Listing*. <https://online.uspnf.com>
- [74] Castellano I, Goñi I, Ferrero M, Muñoz A, Jiménez-Castellanos R, Gurruchaga M. 1999. Polysaccharides synthétiques greffés de PMMA comme matrice hydrophile

Références

- pour les formes à libération contrôlée. *Développement de Médicaments et Pharmacie Industrielle*. 25(12). <https://doi.org/10.1081/DDC-100102295>
- [75] Bjelošević M, Pobirk Ž, Planinšek O, Grabnar A. 2020. Excipients in freeze-dried biopharmaceuticals: contributions toward formulation stability and lyophilisation cycle optimisation. *International Journal of Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119029>
- [76] United States Pharmacopeia. 2022. NF Monographs, Adipic Acid. *USP-NF*. Rockville (MD): United States Pharmacopeia. from: https://doi.org/10.31003/USPNF_M724_04_0.
- [77] Filab. (2025). *Laboratoire d'analyse des excipients pour l'industrie pharmaceutique*. Retrieved April 9, 2025, from <https://filab.fr/secteur-activite/analyse-industrie-pharmaceutique/laboratoire-analyse-excipient/>
- [78] Daniel, S. (2023). *Les excipients au sein du développement pharmaceutique* (Thèse de doctorat en pharmacie, Université d'Angers). Faculté de Santé, Université d'Angers.
- [79] ICH. (2009). ICH harmonised tripartite guideline - Pharmaceutical development Q8(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
- [80] ICH. (2002). *The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q(R1)* (Version Step 4). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
- [81] Van Vu, D. (2023). USP and NF excipients, listed by functional category. In *National Formulary*. U.S. Pharmacopeial Convention. https://doi.org/10.31003/USPNF_M99994_11_01
- [82] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2023). Adipic acid (monograph 01/2017:1586). In *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Council of Europe.
- [83] Van Vu, D. (2023). *Adipic acid monograph*. U.S. Pharmacopeial Convention. https://doi.org/10.31003/USPNF_M724_06_01

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre IV
MATÉRIELS ET MÉTHODES

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Dans le cadre de ce travail, nous avons proposés une série de polyoxométallates du type Keggin à base du fer et du vanadyle, à visée catalytique, pour une production propre d'acide adipique à partir de la cyclohexanone. Le composé obtenu a été ensuite purifié, caractérisé physico-chimiquement, et soumis à une évaluation pharmacologique préliminaire. Ce chapitre présente de manière détaillée les matériaux utilisés, les équipements employés, ainsi que les protocoles expérimentaux suivis tout au long de l'étude.

I. Matériels et équipements

Afin de mener à bien les différentes étapes expérimentales de ce travail, un ensemble de matériel de laboratoire classique ainsi que des équipements analytiques spécifiques ont été utilisés. Le tableau IV.1 ci-dessous présente les principaux dispositifs employés.

Tableau IV.1. *Matériels et équipements analytiques utilisés.*

Catégorie	Éléments
Matériels de base	Montage à reflux, béchers, burette, fioles, erlenmeyers, entonnoir, papier filtre, verres de montre, spatule, tubes à essai, boîtes de Pétri
Instruments de mesure	Balance analytique, thermomètre, pH-mètre, micropipette, plaque chauffante, étuve, réfrigérateur, appareil Stuart SMP30
Équipements analytiques	FTIR, UV-Visible, DRX, ATD, ATG, HPLC, voltammétrie cyclique

I.1. Analyse des spectres infrarouges (FTIR)

Les spectres IR des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ ($x=0, 0,5, 1$) ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre FTIR Alpha II de Bruker, utilisant la technique d'ATR (Attenuated Total Reflectance). Cette technique permet une analyse directe des échantillons solides sans préparation particulière. Les spectres ont été acquis dans la gamme de 4000 à 400 cm^{-1} , avec une résolution de 4 cm^{-1} et 32 scans par échantillon. Quant à l'enregistrement des spectres IR des sels acides $H_{3-2x}(VO)_xPMo_{12}O_{40}$ ($x=0, 0,5, 1$) et des produits de synthèse a été effectué avec un spectromètre Shimadzu IR Affinity-1S (figure 1/Annexe II) dans la gamme de 4000 à 400 cm^{-1} .

I.2. Analyse UV-Visible

La spectroscopie UV-Visible est une technique d'analyse basée sur l'absorption de la lumière dans les domaines de l'ultraviolet (200–400 nm) et du visible (400–800 nm). Elle repose sur le principe selon lequel certaines longueurs d'onde du rayonnement électromagnétique sont absorbées par les électrons de valence des molécules, provoquant ainsi des transitions électroniques vers des niveaux d'énergie plus élevés. Dans le cadre de ce travail, tous les spectres UV-Visible ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Shimadzu UV-1900i (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japon) (figure 2/Annexe II), en mode contrôle PC. Cet appareil à double faisceau offre une grande précision et une rapidité d'analyse grâce à sa large gamme spectrale et à ses performances optimisées.

I.3. Analyse de la pureté par chromatographie HPLC

L'évaluation de l'activité antioxydante a été réalisée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible UVmini-1240 de la marque Shimadzu, utilisé pour mesurer l'absorbance des échantillons à une longueur d'onde de 517 nm. Cet appareil permet de détecter les variations d'absorbance liées à la présence de composés capables d'interagir avec le radical DPPH[•]. Les mesures ont été effectuées dans des cuves en quartz, après étalonnage de l'appareil à l'aide d'un blanc. Chaque lecture a été réalisée à température ambiante, en respectant des conditions constantes afin d'assurer la fiabilité et la reproductibilité des données spectrales obtenues.

I.4. Analyse par diffraction des rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X des catalyseurs $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ($x=0, 0,5, 1$) a été effectuée à l'aide d'un diffractomètre Siemens D5000, utilisant un rayonnement $\text{Cu-K}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). L'analyse des diffractogrammes a été réalisée à l'aide du logiciel Highscore Plus, permettant l'indexation des raies et l'identification des phases cristallines du polyoxométallate synthétisé.

I.5. Analyse thermogravimétrique (ATG)

L'analyse thermogravimétrique (ATG) permet de suivre la perte de masse d'un échantillon en fonction de la température, jusqu'à stabilisation. Dans notre étude, elle a été réalisée sur les catalyseurs $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ ($x=0, 0,5, 1$) à l'aide d'un appareil TGA/DSC1 (Star System, Mettler Toledo) avec une vitesse de chauffage de $5 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à $600 \text{ }^\circ\text{C}$, sous flux d'oxygène. Les différentes pertes de masse observées correspondent successivement à l'élimination de l'eau d'hydratation, de l'eau de coordination liée au métal

de transition, puis de l'eau de constitution. La formation d'un palier traduit l'obtention d'oxydes issus de la décomposition du solide.

I.6. Analyse thermique différentielle (ATD)

Quant à l'analyse ATD, elle a été effectuée sur les solides $H_{3-2x}(VO)_xPMo_{12}O_{40}$ ($x=0, 0,5, 1$) à l'aide d'un analyseur thermique de marque LINSEIS, couplé à une alimentation thyristor L70/2171. L'expérimentation a été conduite avec une rampe de chauffage de 5 °C par minute jusqu'à une température finale de 600 °C, permettant d'observer les événements thermiques caractéristiques des composés étudiés. L'ATD détecte des phénomènes tels que les transformations de phase (les différentes pertes d'eau des POMs), les décompositions thermiques ou encore les réactions chimiques endo- ou exothermiques.

I.7. Étude électrochimique par voltammétrie cyclique

La réponse électrochimique des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ ($x=0, 0,5$ et 1) ($10^{-4}M$) a été étudiée par voltammétrie cyclique sur un Potentiostat Autolab avec une vitesse de 100 mvs⁻¹. Les mesures ont été effectuées à l'aide d'une électrode tournante à disque, dans un milieu tampon (HClO₄/Dioxane) à pH=1 saturé en argon, afin d'éliminer l'oxygène dissous. Cette technique permet d'évaluer les propriétés redox du composé étudié.

I.8. Analyse de la pureté par chromatographie HPLC

La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) est une méthode analytique puissante pour l'analyse qualitative et quantitative de composés organique. L'évaluation de la pureté d'acide adipique synthétique ainsi que la recherche des impuretés ont été effectuées par HPLC à l'aide d'un système de la marque Agilent. Les principaux paramètres opératoires de l'HPLC sont récapitulés dans le tableau IV.2 ci-dessous.

Tableau IV.2. Paramètres chromatographiques utilisés pour l'analyse HPLC.

Paramètre	Valeur / Détail
Phase mobile	Mélanger 3 volumes d'Acétonitrile R et 97 volumes d'une solution à 24,5 g/L d'acide phosphorique dilué R.
Débit (flow rate)	0.5 ml/min
Colonne utilisée	CROWNPAK CR(+) : 4.0mm x 150 mm, 5 µm)
Température de la colonne	25°C

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Longueur d'onde (λ) de détection	UV 209 nm
Volume d'injection	20 μ l
Temps d'analyse total	10min
Phase stationnaire	Gel de silice
Type de détecteur	UV-Vis MWD (Multi-Wavelength Detector)
Conditionnement avant injection	Stabilisation 20min

II. Produits et réactifs

Le tableau IV.3 suivant récapitule les principaux produits utilisés au cours des différentes étapes de ce travail.

Tableau IV. 3. *Produits chimiques utilisés selon les manipulations expérimentales.*

L'étape expérimentale	Nom et formule chimique des produits utilisés
Synthèse des POMs	<ul style="list-style-type: none"> - Acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$)$_{13}H_2O$ - Hydroxyde de baryum $Ba(OH_2)_8H_2O$ - Sulfate de vanadyle ($VOSO_4$)$_5H_2O$ - Sulfate de fer ($FeSO_4$)H_2O - Eau distillée
Caractérisation des POMs	<ul style="list-style-type: none"> - Eau distillée (H_2O) - Acide perchlorique ($HClO_4$) - Dioxane ($C_4H_8O_2$) - Argon
Synthèse d'AA	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclohexanone ($C_6H_{10}O$) - Catalyseurs (POMs) : $H_3PMo_{12}O_{40}$, $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ ($x=0, 0,5$ et 1) et $H_{2,5}(VO)_{0,5}PMo_{12}O_{40}$ - Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) - Huile de paraffine
Dosage H_2O_2	<ul style="list-style-type: none"> - Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) - Solution de permanganate de potassium ($KMnO_4$) - Acide sulfurique (H_2SO_4) dilué - Eau distillée (H_2O)
Evaluation physico-chimique d'AA	<ul style="list-style-type: none"> - Acide adipique ($C_6H_{10}O_4$) commercial - Acide succinique - Acide adipique synthétique ($C_6H_{10}O_4$) - Méthanol (CH_3OH) - Ethanol (C_2H_6O) - Diméthylsulfoxyde « DMSO » (C_2H_6OS) - Acetonitrile

Chapitre IV : Matériels et méthodes

	- Acide phosphorique
Evaluation pharmacologique d'AA	<ul style="list-style-type: none"> - Acide adipique (C₆H₁₀O₄) synthétique - Méthanol (CH₃OH) - Acide ascorbique (C₆H₈O₆) - 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle « DPPH » (C₁₈H₁₂N₅O₆) - Diméthylsulfoxyde « DMSO » (C₂H₆OS) - Les souches <i>pseudomonas aeruginosa</i> et <i>bacillus subtilis</i> - La gélose nutritive (GN) - Solution d'eau physiologique

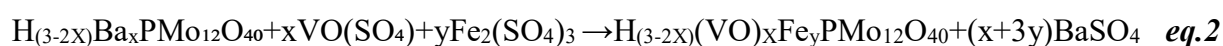
III. Procédures expérimentales

III.1. Synthèse et caractérisation des polyoxométallates

La stratégie de synthèse choisie dans cette étude est l'échange cationique entre les protons de l'hétéropolyacide (H₃PMo₁₂O₄₀) et des cations Vanadyle et /ou Fer (VO²⁺ et /ou Fe³⁺). Cette substitution permet de modifier les propriétés du POM sans altérer sa structure anionique. En remplaçant les protons acides par des cations, on peut ajuster la solubilité, la stabilité thermique, les propriétés redox ou encore l'activité catalytique du matériau. Ce procédé est couramment utilisé pour concevoir de nouveaux POMs à propriétés améliorées pour des applications variées.

L'hétéropolyacide de base (non substitué), H₃PMo₁₂O₄₀ a été préparé selon la méthode classique dite éthérate [1].

Les hétéropolysels de composition H(VO)_xFe_yPMo₁₂O₄₀ (avec x=0, 0,5, 1) et H₂(VO)_{0,5}PMo₁₂O₄₀ ont été synthétisés par un procédé d'échange cationique en deux étapes [2,3]. En premier lieu, les sels H_{3-2x}Ba_xPMo₁₂O₄₀ ont été synthétisés par addition de Ba(OH)₂ à une solution aqueuse de H₃PMo₁₂O₄₀ dans des rapports stœchiométriques (eq.1, échange de protons par Ba²⁺), suivi de l'addition stœchiométrique de sulfate de vanadyle VOSO₄, ou de sulfate de fer Fe₂(SO₄)₃ ou les deux simultanément. L'addition des sulfates entraîne la précipitation de BaSO₄ qui est éliminé par filtration dans la seconde étape (eq.2, échange de Ba²⁺ par VO²⁺, ou par Fe³⁺ ou par les deux). Le filtrat a été séché, broyé et conservé sous forme de poudre verte homogène dans des flacons en verre propres et secs.



Chapitre IV : Matériels et méthodes

Dans le tableau IV.3 sont reportées les différentes proportions des réactifs utilisés en fonction du degré de substitution des cations, calculés sur la base de 2 grammes d'acide $H_3PMo_{12}O_{40}$ (quantité introduite au départ), en fixant la stœchiométrie des protons à 1 pour la série $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

Tableau IV.4. *Masses des réactifs utilisés en synthèse des catalyseurs*

<i>Les catalyseurs</i>	<i>Ba(OH)₂ (g)</i>	<i>VO(SO₄) (g)</i>	<i>Fe₂(SO₄)₃</i>
<i>x=0 et y=0,66 / H(VO)_{0,00}Fe_{0,66}</i>	0.31	0.00	0,128
<i>x=0,50 et y=0,33 / H(VO)_{0,50}Fe_{0,33}</i>	0.31	0,122	0,064
<i>x=1,00 et y=0,00 / H(VO)_{1,00}Fe_{0,00}</i>	0,29	0,244	0,00
<i>H₂(VO)_{0,5}PMo₁₂O₄₀</i>	0,15	0,122	/

Après synthèse, l'ensemble des matériaux préparés ont été caractérisés par diverses techniques d'analyse physico-chimiques (FT-IR, UV-vis, DRX, ATG, ATD et la voltammétrie cyclique) dans le but de vérifier leur pureté et de confirmer ainsi la fiabilité des méthodes de synthèses utilisées

III.2. Synthèse de l'acide adipique par oxydation catalytique du cyclohexanone

La synthèse de l'acide adipique (AA) dans le cadre de ce travail repose sur l'oxydation du cyclohexanone en présence de catalyseurs de type polyoxométallates (POMs), sans recours à un solvant. Le principe de la réaction s'appuie sur l'oxydation du substrat (cyclohexanone) par le POM oxydé, suivi d'une régénération du catalyseur par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 30 %). Ce dernier, en tant qu'oxydant, permet de réoxyder le POM réduit. La transition de couleur du catalyseur, passant du jaune (Mo(VI)) au bleu (Mo(V)) puis de nouveau au jaune après ajout d' H_2O_2 , permet de suivre visuellement l'évolution de la réaction.

III.2.1. Protocole expérimental

Dans un ballon tricolores de 250 mL équipé d'un réfrigérant à reflux et plongé dans un bain d'huile thermostatique (huile de paraffine) à 90 °C, on introduit un mélange de cyclohexanone (30mmol) et une masse de 0,03 g de catalyseur POM. Le tout est agité vigoureusement à (1000 tr/min) jusqu'à réduction complète du catalyseur (couleur bleue). On procède alors à des ajouts fractionnés de 0,5 mL de H_2O_2 à 30 %, répétés à chaque virage de couleur, pendant environ 20 heures. La réaction est considérée comme terminée lorsque le catalyseur ne subit plus de réduction. L'AA formé est ensuite isolé par cristallisation à froid (4 °C) pendant 3 à 4 jours. Les cristaux blancs obtenus sont filtrés.

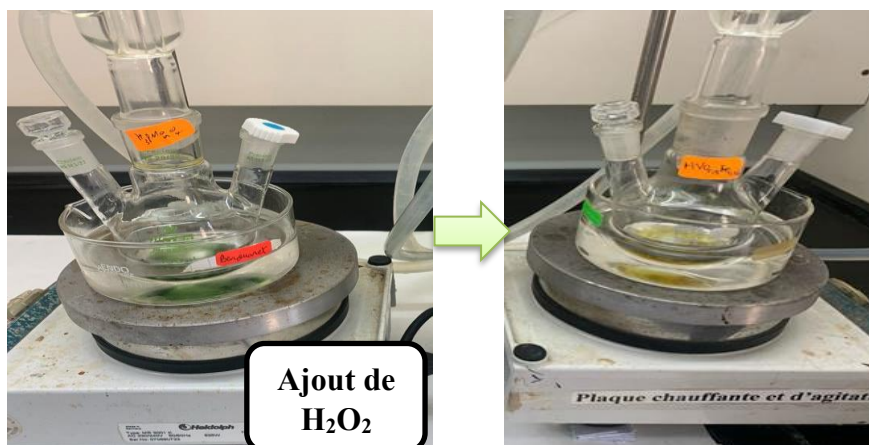


Figure IV.1. Montage à reflux (synthèse de l'acide adipique)

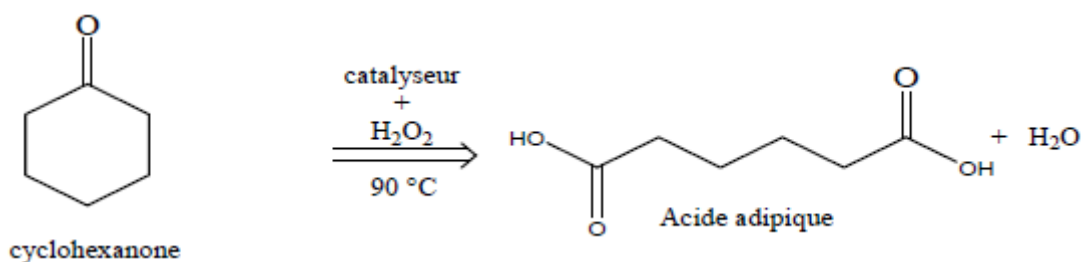
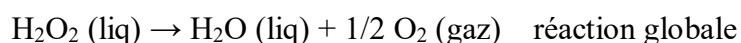
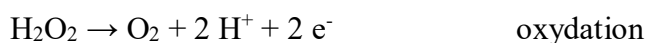
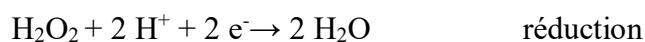


Figure IV.2. Oxydation de la cyclohexanone en acide adipique.

Cette synthèse a été effectuée selon la procédure catalytique décrite dans la littérature [4] et les conditions opératoires optimales ont été fixées par les membres de l'équipe de Mme Rabia, du laboratoire de gaz naturel à Bab Ezzouar, Alger [5, 6].

III.2.2. Dosage du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par le permanganate de potassium ($KMnO_4$)

Le dosage du peroxyde d'hydrogène est essentiel pour vérifier son pourcentage volumique, il est très sensible à la lumière et à la température, ce qui fait son instabilité et sa décomposition en eau et en oxygène selon la réaction suivante :



Pour réaliser le dosage [7], une solution de permanganate de potassium ($KMnO_4$) à 0,02M est d'abord préparée par dilution de 1,58g de $KMnO_4$ dans 500ml d'eau distillée. Une dilution de 1mL de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) est ensuite effectuée dans 100 mL d'eau distillée. Le dosage est réalisé sur un mélange incolore constitué de 20 mL d'eau distillée, 10

mL d'acide sulfurique dilué et 10 ml de la solution diluée de H₂O₂, par titrage avec la solution de KMnO₄ (0,02M).

III.2.3. Calcul du rendement en acide adipique

Le rendement de la réaction a été déterminé à partir de la masse d'acide adipique brut isolé, séché à température ambiante, et comparé à la masse théorique attendue, calculée sur la base du réactif limitant. La formule utilisée pour ce calcul est la suivante:

$$\text{Rendement (\%)} = \left(\frac{\text{masse d'AA obtenue}}{\text{masse théorique d'AA}} \right) \times 100$$

La masse théorique a été calculée à partir de la quantité molaire de cyclohexanone (30mmol) utilisée lors de la synthèse. Le produit a été filtré, lavé à l'eau distillée, puis séché à température ambiante avant d'être pesé. Cette masse a ensuite été utilisée pour le calcul du rendement.

III.2.4. Recristallisation

Pour la recristallisation de l'acide adipique, trois mélanges ont été testés, chacun contenant 0,5 g d'acide adipique dissous dans différentes proportions d'éthanol et d'eau : (1) 1 mL d'éthanol + 1 mL d'eau, (2) 1,5 mL d'éthanol + 0,5 mL d'eau, et (3) 2 mL d'eau. Après chauffage à 95 °C pour dissoudre l'acide adipique, les solutions ont été refroidies dans un bain de glace afin de favoriser la cristallisation, puis les cristaux ont été récupérés par filtration sous vide avec un lavage à l'eau glacée. Les résultats ont montré que l'eau seule permettait une meilleure recristallisation, bien que des pertes de matière aient été observées dans tous les cas.

III.3. Evaluation des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de l'acide adipique

Etant donné l'intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique pour l'acide adipique, il est primordial d'étudier ses propriétés physico-chimiques et pharmacologiques afin d'évaluer son potentiel pour des applications biomédicales.

III.3.1. Evaluation des propriétés physico-chimiques

L'évaluation des propriétés physico-chimiques permet de caractériser l'acide adipique et de confirmer sa pureté.

III.3.1.1. Caractéristiques organoleptiques

L'étude des caractéristiques organoleptiques constitue une première étape simple, rapide et informative dans la caractérisation d'un produit de synthèse. Les caractéristiques organoleptiques ont été étudiées pour l'ensemble des produits de synthèse, en fonction des catalyseurs utilisés.

III.3.1.2. Identification

L'identité et la structure chimique de l'AA ont été confirmées par la mesure du point de fusion, et si nécessaire par spectroscopie infrarouge.

III.3.1.3. Evaluation du pH en fonction de la concentration en acide adipique

Afin d'évaluer le comportement acide de l'acide adipique synthétisé, des solutions méthanoliques ont été préparées à partir de deux échantillons : l'un synthétisé au laboratoire, l'autre provenant d'un produit commercial utilisé comme référence. Cinq concentrations décroissantes ont été préparées pour chaque échantillon : 1 mg/mL, 0,8 mg/mL, 0,6 mg/mL, 0,4 mg/mL et 0,2 mg/mL. Le pH de chaque solution a été mesuré à température ambiante à l'aide d'un pH-mètre calibré à l'aide de solutions tampons standards. Les mesures ont permis de suivre l'évolution du pH en fonction de la concentration, et de comparer les deux échantillons afin de vérifier la reproductibilité de la synthèse ainsi que la conservation des propriétés acides du composé.

III.3.1.4. Solubilité

La solubilité de l'acide adipique synthétisé a été évaluée qualitativement dans différents solvants polaires : l'eau, le méthanol, l'éthanol et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Pour chaque solvant, une petite quantité d'acide adipique a été ajoutée, puis la solution a été agitée à température ambiante. La solubilité a été déterminée par observation visuelle de la dissolution ou de la présence de résidus solides. Cette évaluation a permis de vérifier la capacité de l'acide adipique à se dissoudre dans des milieux polaires et de comparer qualitativement le comportement de l'échantillon synthétisé à celui de l'acide adipique commercial utilisé comme référence.

III.3.1.5. Evaluation de la pureté et recherche d'impuretés

L'évaluation de la pureté de l'acide adipique ainsi que la détection d'éventuelles impuretés (substances apparentées) a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). La méthode utilisée consiste à comparer le profil chromatographique de l'échantillon à ceux d'étalons d'acide adipique et d'acide succinique, ce dernier étant une

impureté issue de la synthèse. La séparation a été effectuée sur une colonne CROWNPAK CR(+), et la détection s'est faite par spectrophotométrie UV à 209 nm. Les différents paramètres chromatographiques sont présentés dans le tableau IV.2. La pureté relative a été déterminée par intégration des aires sous les pics chromatographiques. La pureté de l'acide adipique est jugée satisfaisante lorsque le pic correspondant à l'acide adipique est majoritaire (supérieure à 99 %) et que les pics d'impuretés, dont celui de l'acide succinique, restent en dessous des seuils réglementaires (substances apparentées en chapitre 3 p.26).

III.3.2. Evaluation des propriétés pharmacologiques

L'analyse pharmacologique vise à explorer l'activité biologique potentielle, la toxicité, ainsi que l'interaction d'une substance avec des systèmes biologiques. Cette approche est très intéressante pour envisager une utilisation sûre et efficace de l'acide adipique dans des contextes thérapeutiques.

III.3.2.1. Activité antioxydante d'acide adipique (Test DPPH) •

III.3.2.1.1. Principe

Le test au DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) repose sur la capacité d'un antioxydant à donner un électron ou un atome d'hydrogène pour neutraliser un radical libre. Le DPPH• est un radical stable qui présente une coloration violette intense en solution méthanolique, avec une absorption maximale à 517 nm. En présence d'un antioxydant, la réduction du DPPH• entraîne une décoloration progressive de la solution, traduite par une diminution de l'absorbance. Cette variation est proportionnelle au pouvoir antioxydant de l'échantillon testé.

III.3.2.1.2. Méthodologie

L'évaluation de l'activité antioxydante de l'acide adipique a été réalisée selon la méthode décrite par Brand-Williams et al. (1995) [8], avec quelques modifications. Une solution mère a été préparée en dissolvant 50 mg d'acide adipique dans 50 ml de méthanol, soit une concentration de 1 mg/ml. À partir de cette solution, cinq dilutions ont été réalisées aux concentrations suivantes : 1,0 ; 0,8 ; 0,6 ; 0,4 et 0,2 mg/ml. Dans un tube à essai, 1 ml de chaque dilution a été ajouté à 1 ml de solution de DPPH (0,2 mM préparée dans le méthanol). L'ensemble a été incubé à l'obscurité, à température ambiante, pendant 30 minutes. L'absorbance a ensuite été mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible, en utilisant une solution de DPPH pure comme témoin. L'activité antioxydante a été exprimée en pourcentage d'inhibition selon la formule suivante :

$$\text{Inhibition (\%)} = \left(\frac{A \text{ témoin} - A \text{ échantillon}}{A \text{ témoin}} \right) \times 100$$

Une procédure identique a été réalisée en parallèle avec l'acide ascorbique utilisé comme référence antioxydante.

III.3.2.2. Activité antimicrobienne d'acide adipique

Le test de l'activité antimicrobienne de l'acide adipique a été réalisé sur deux souches bactériennes provenant du laboratoire pédagogique de microbiologie : une souche à Gram positif (*Bacillus subtilis*) aérobie ou anaérobie facultatif, appartenant à la famille des *Bacillaceae* et une autre à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*) strictement aérobie, appartenant à la famille des *Pseudomonadaceae*.

III.3.2.2.1. Repiquage et vérification de la pureté des souches bactériennes

III.3.2.2.1.1. Repiquage des souches bactériennes

Dans des boîtes de Pétri contenant de la gélose nutritive (GN), un repiquage a été effectué pour les souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis*, en utilisant la méthode des stries serrées. Les boîtes ont ensuite été incubées à 37 °C pendant 24 heures.

III.3.2.2.1.2. Vérification de la pureté des souches bactériennes

La pureté des souches *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis* a été vérifiée par la coloration de Gram.

III.3.2.2.2. Coloration de Gram

La coloration de Gram, mise au point par Hans Christian Gram en 1884, est une technique différentielle permettant de classer les bactéries selon la structure de leur paroi cellulaire.

La coloration de Gram repose sur la capacité des bactéries à retenir ou non un colorant violet cristal en fonction de la structure de leur paroi :

Les bactéries à Gram positif possèdent une paroi épaisse, riche en peptidoglycanes, qui retient le colorant violet même après le traitement à l'alcool. Elles apparaissent donc violettes au microscope.

Les bactéries à Gram négatif, quant à elles, présentent une paroi plus fine et riche en lipides. Sous l'effet de l'alcool, cette paroi devient perméable, ce qui entraîne l'élimination du colorant. Ces bactéries prennent alors la couleur du contre-colorant (souvent la safranine ou la fuchsine), apparaissant ainsi roses ou rouges.

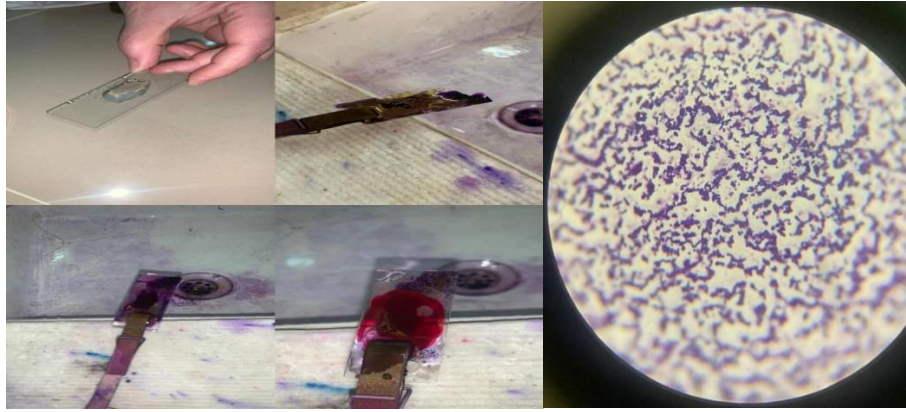


Figure IV.3. Méthode de coloration de Gram.

III.3.2.2.3. Préparation des disques

Le papier Wattman a été découpé en disques de 6 mm de diamètre, puis stérilisé. Les disques ont ensuite été conservés dans des conditions aseptiques jusqu'à leur utilisation.



Figure IV.4. Disque en papier Wattman

III.3.2.2.4. Préparation de l'inoculum (la suspension bactérienne)

Comme décrit précédemment, les cultures jeunes ont été obtenues après incubation des souches sur gélose nutritive. À partir d'une culture de 18 heures, quelques colonies identiques et bien isolées ont été prélevées, puis émulsionnées dans une solution d'eau physiologique stérile à 0,9 %. La suspension bactérienne a été soigneusement homogénéisée.

Pour la standardisation, la densité optique (DO) a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre réglé à une longueur d'onde de 620 nm. Seules les suspensions présentant une absorbance comprise entre 0,08 et 0,1 sont acceptées, cette plage correspondant à une concentration bactérienne estimée entre 10^7 et 10^8 UFC/mL.

Dans ce cadre, la suspension de *Pseudomonas aeruginosa* présentait une absorbance de 0,125 avec un blanc à 0,025, soit une valeur corrigée de 0,100, située à la limite supérieure de l'intervalle admis. Celle de *Bacillus subtilis* affichait une DO de 0,103, légèrement supérieure à la limite, mais jugée acceptable pour le test.

III.3.2.2.5. Ensemencement :

À partir des suspensions bactériennes standardisées, les boîtes de Pétri contenant du milieu Mueller-Hinton (MH) ont été ensemencées par écouvillonnage. Pour garantir une répartition homogène de l'inoculum, chaque boîte a été tournée trois fois d'environ 60°, selon la méthode des stries serrées. Deux boîtes ont été préparées pour chaque souche testée : l'une destinée à l'application de l'acide adipique, l'autre utilisée comme témoin.

III.3.2.2.6. Préparation de la solution d'acide adipique

Une quantité de 50 mg d'acide adipique a été pesée avec précision, puis dissoute dans 5 mL de DMSO à 1 %. La solution a été homogénéisée soigneusement afin d'assurer une dissolution complète. Un filtrage à l'aide d'un filtre stérile de 0,22 µm a été effectué si nécessaire pour éliminer toute particule résiduelle. La solution finale obtenue présente une concentration de 10 mg/mL, prête à être utilisée pour les tests d'activité antimicrobienne.

III.3.2.2.7. Application de la solution par la méthode des disques

La solution d'acide adipique (10 mg/mL) a été appliquée sur des disques en papier Whatman, 6 mm de diamètre. Quatre disques ont été imprégnés avec 10 µL de cette solution, puis disposés uniformément sur la surface du milieu Mueller-Hinton dans la boîte de Pétri ensemencée. Un cinquième disque, également en papier Whatman, a été imbibé uniquement de DMSO à 1 % et placé au centre de la boîte ; il servait de témoin négatif afin de vérifier l'absence d'effet antimicrobien du solvant. Après l'application, les boîtes ont été laissées à température ambiante pendant 15 à 20 minutes pour permettre la pré-diffusion, puis incubées à 37 °C pendant 24 heures. L'évaluation de l'activité antimicrobienne s'est faite par la mesure des diamètres des zones d'inhibition formées autour des disques.

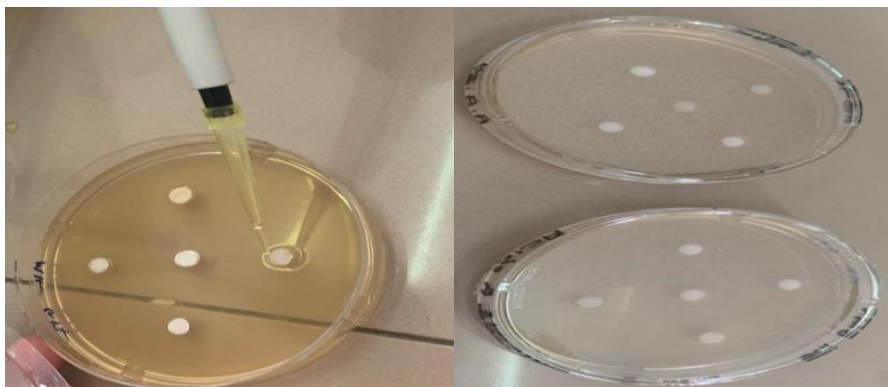


Figure IV.5. Boîte de pétri ensemencée avec les disques de papiers imprégnés de l'acide adipique.

Chapitre IV : Matériels et méthodes

La lecture des résultats a été effectuée en mesurant le diamètre de la zone d'inhibition autour de chaque disque à l'aide d'une règle. Les résultats ont été interprétés selon les critères suivants, afin de déterminer la sensibilité des souches vis-à-vis de l'acide adipique testé :

- Souche résistante ou non sensible (-) : diamètre < 8 mm
- Souche sensible (+) : diamètre entre 9 et 14 mm
- Souche très sensible (++) : diamètre entre 15 et 19 mm
- Souche extrêmement sensible (+++) : diamètre > 20 mm

Ainsi, les diamètres des zones d'inhibition ont permis de classer l'efficacité de l'acide adipique sur les souches bactériennes, et ont donné une indication de l'activité antimicrobienne de l'extrait testé.

Références

- [1] Tsigdinos, G. A. (1974). *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 13(4), 267–271.
<https://doi.org/10.1021/i360051a018>
- [2] Benadji, S., Mazari, T., Dermeche, L., Salhi, N., & Cadot, E. (2013). *Catalytic properties of polyoxometalates: Oxidation of benzyl alcohol. Catalysis Letters*, 143(8), 749–755. <https://doi.org/10.1007/s10562-013-1034-4>
- [3] Marchal-Roch, C., Julien, C., Moisan, J.-F., Leclerc-Laronze, N., Liu, F.-X., & Hervé, G. (2004). *Oxidation of alcohols and alkenes with H₂O₂ catalyzed by iron(III)-substituted heteropolyanions. Applied Catalysis A: General*, 278(1), 123–129.
<https://doi.org/10.1016/j.apcata.2004.10.003>
- [4] Nomiya, K., Miwa, M., & Sugaya, Y. (1984). *Chemistry of polyoxomolybdates containing transition metals. Polyhedron*, 3(6), 607–613.
[https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)81055-9](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)81055-9)
- [5] Amitouche, D. (2019). *Étude des propriétés catalytiques des phosphomolybdates substitués de structure Keggin en réaction d'oxydation en phase homogène : Application en synthèse de l'acide adipique* (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou).
- [6] Mouanni, S., Amitouche, D., Mazari, T., & Rabia, C. (2019). *Polyoxométalates de type Keggin substitués par des métaux de transition comme catalyseurs pour la production d'acide adipique. Recherche pétrochimique appliquée*, 9, 67–75.
<https://doi.org/10.1007/s13203-019-0226-0>
- [7] Amenouche, D., & Belkhamza, D. (2019). Une alternative pour substituer la synthèse industrielle de l'acide adipique via le système POM-H₂O₂ : Un système vert pour une chimie verte (Mémoire de master, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou). DSpace UMMTO. <https://dspace.ummo.dz/server/api/core/bitstreams/4d0743a5-452c-4c86-861e-0997e5ebc28f/content>
- [8] Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., & Berset, C. (1995). *Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. LWT - Food Science and Technology*, 28(1), 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0023-6438\(95\)80008-5](https://doi.org/10.1016/S0023-6438(95)80008-5)

Chapitre V
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Chapitre V : Résultats et discussions

Ce chapitre présente et analyse les résultats obtenus au cours de ce travail, dont l'objectif principal était d'utiliser un procédé plus écologique pour la production d'AA, puis d'évaluer des propriétés pharmacologiques et physico-chimiques de ce dernier dans une optique d'application pharmaceutique.

Dans un premier temps, les résultats relatifs à la caractérisation structurale des POMs sont exposés. Cette section est suivie des données de rendement réactionnel, permettant d'évaluer l'efficacité catalytique des POMs type-Keggin à base du Vanadyle et du fer dans la production d'AA. Ensuite, les propriétés physico-chimiques de l'AA synthétisé sont étudiées, avant d'aborder l'évaluation pharmacologique.

I. Caractérisation des POMs

I.1. Résultats d'analyses spectroscopiques Infra-Rouge

Comme attendu, les résultats des analyses FT-IR des POMs de type-Keggin synthétisés révèlent plusieurs bandes de vibration caractéristiques des liaisons métal-oxygène au sein de l'anion. On distingue en particulier les vibrations asymétriques : $\nu(\text{P}-\text{O}_a)$ du groupe phosphate PO_4 vers $1053-1060 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{Mo}=\text{O}_t)$ des liaisons terminales autour de $949-956 \text{ cm}^{-1}$, ainsi que $\nu(\text{Mo}-\text{O}_b-\text{Mo})$ vers $871-880 \text{ cm}^{-1}$ (O_b : oxygène ponté de deux triades différentes) et $\nu(\text{Mo}-\text{O}_c-\text{Mo})$ vers $760-771 \text{ cm}^{-1}$ (O_c : oxygène ponté d'une même triade) [1]. La bande autour de 1600 cm^{-1} , qui apparaît sur la plupart des spectres mais avec des intensités différentes, correspond généralement à la déformation angulaire de la molécule d'eau. Cette bande est typiquement observée dans les composés hydratés ou contenant de l'eau de cristallisation.

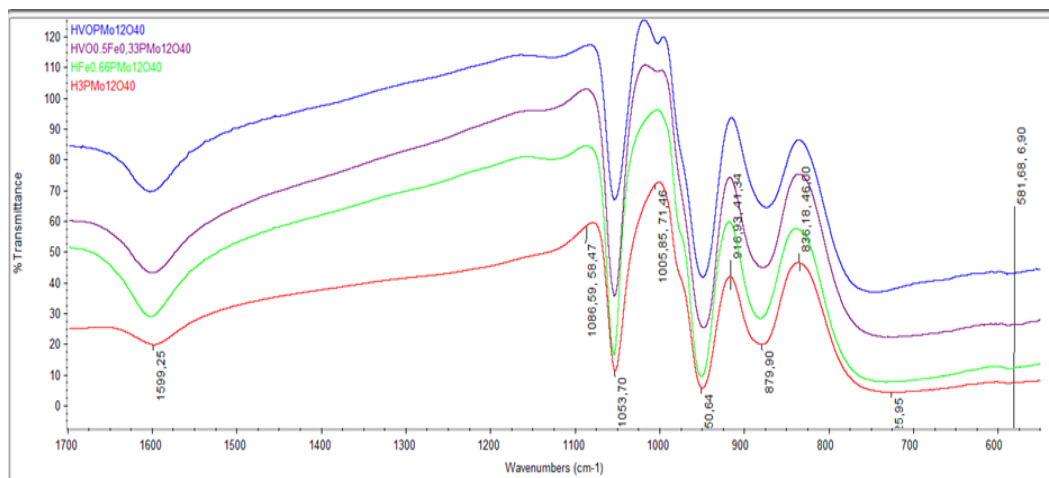


Figure V.1. Spectres FT-IR des solides : $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5, 1$).

Chapitre V : Résultats et discussions

Afin de comparer précisément les déplacements de fréquence dus aux substitutions partielles par le vanadium et le fer, le tableau suivant regroupe les principales vibrations observées pour chaque catalyseur.

Tableau V.1. Fréquences des bandes de vibrations IR des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

Catalyseur	$\nu(P-O_a)$ (cm^{-1})	$\nu(Mo=O_t)$ (cm^{-1})	$\nu(Mo-O_b-Mo)$ (cm^{-1})	$\nu(Mo-O_c-Mo)$ (cm^{-1})
$H_3PMo_{12}O_{40}$	1056	956	875	760
$HFe_{0.66}PMo_{12}O_{40}$	1054	951	880	767
$HFe_{0.33}(VO)_{0.5}PMo_{12}O_{40}$	1053 *1005	949	878	769
$H(VO)PMo_{12}O_{40}$	1060 *1003	949	871	771

* : Epaulement

L'analyse comparative des spectres infrarouges (figure V.1) révèle plusieurs tendances significatives. La bande $\nu(P-O_a)$ caractéristique du groupement phosphore-oxygène, reste intense et bien définie dans tous les spectres, indiquant que le squelette principal du polyoxométallate demeure globalement inchangé malgré les substitutions des protons par Fe^{3+} et/ou VO^{2+} . La bande $\nu(Mo=O_t)$, observée entre 949 et 956 cm^{-1} , se déplace vers les faibles nombres d'onde dans les composés contenant du vanadyle ($H(VO)_{0,5}Fe_{0,33}PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)PMo_{12}O_{40}$), ce qui suggère une modification de l'environnement électronique autour de l'oxygène terminal du molybdène. La vibration $\nu(Mo-O_b-Mo)$, reste présente mais voit son intensité varier en fonction de la nature des métaux introduits ; elle devient plus diffuse dans les composés $HFe_{0.66}PMo_{12}O_{40}$ et $HFe_{0.33}(VO)_{0.5}PMo_{12}O_{40}$ et moins diffuse dans le composé $H(VO)PMo_{12}O_{40}$, indiquant une perturbation des ponts oxo entre les octaèdres de Mo. Et en comparant aux spectres de vanadyle (figure V.2), le fer influence l'intensité de cette vibration. Quant à la bande $\nu(Mo-O_c-Mo)$, elle apparaît bien plus nette dans les solides dopés uniquement en vanadyle (figure V.2) que dans ceux co-substitués (figure V.1) qui tend à s'élargir ($HFe_{0.66}PMo_{12}O_{40}$ et $HFe_{0.33}(VO)_{0.5}PMo_{12}O_{40}$), traduisant une possible altération de la

symétrie locale liée à la substitution partielle du proton (sel mixte). Enfin, Le petit épaulement observé vers 1000 cm^{-1} , présent sur les spectres $\text{HFe}_{0.33}(\text{VO})_{0.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (figure V.1) et $\text{H}_2(\text{VO})_{0.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (figure V.2) et absent sur le spectre $\text{HFe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, suggère une contribution spécifique du vanadyle qui pourrait être responsable d'une substitution du métal 1 du Mo.

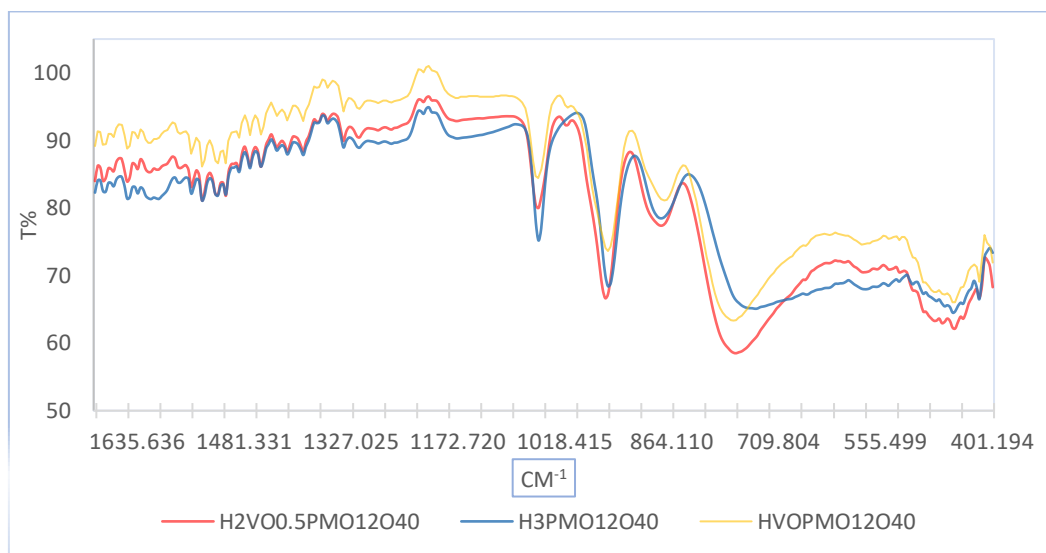


Figure V.2. Spectres FT-IR des solides $\text{H}_{3-2x}(\text{VO})_x\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

En conclusion, les spectres IR confirment la préservation de la structure de base des polyoxométallates malgré les substitutions. Cependant, les différences observées, notamment sur les bandes terminales et pontantes, montrent que les métaux introduits influencent la distribution électronique et la symétrie locale. Ces modifications peuvent jouer un rôle important dans les propriétés catalytiques ou redox des composés.

I.2. Résultats des analyses spectroscopiques UV-Visible

La figure V.3 présente les spectres UV-Visible enregistrés en solution ($9,71 \cdot 10^{-6}\text{ M}$) pour les catalyseurs $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}(\text{VO})_x\text{Fe}_y\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1), dans la gamme de 200 à 700 nm .

Afin d'étudier l'impact de la co-substitution cationique (vanadyle/fer) sur la structure électronique de l'anion de Keggin, les spectres UV-Visible des catalyseurs $\text{H}_{3-2x}(\text{VO})_x\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1) sont tracés sur la figure V.4. Le spectre du solide $\text{H}_2(\text{VO})_{0.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ a également été enregistré en solution ($9,71 \cdot 10^{-6}\text{ M}$) dans la même gamme spectrale (200 à 700 nm), à titre de comparaison.

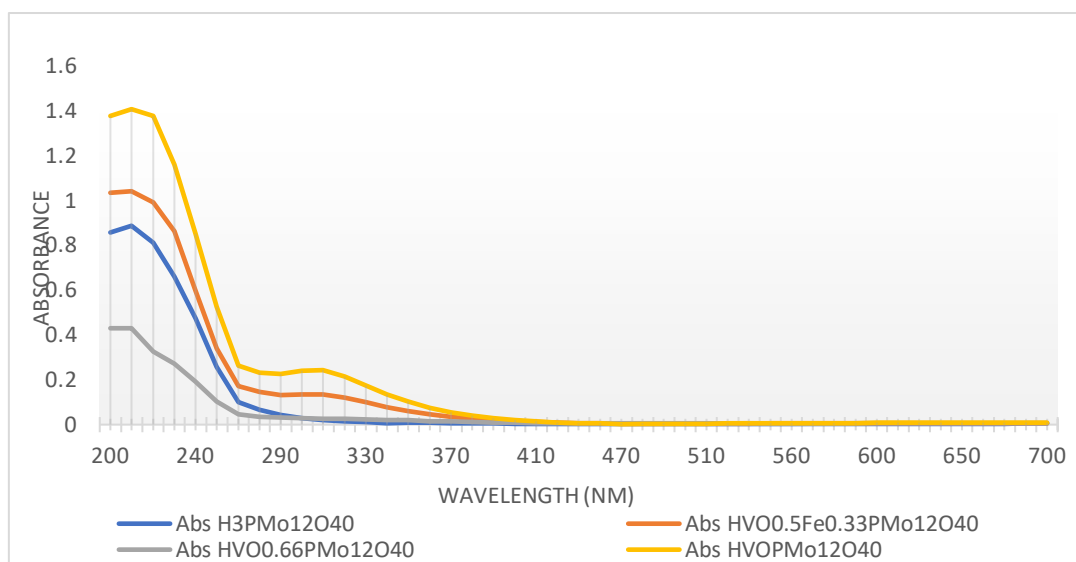


Figure V.3. Spectres UV-Visible : $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_{0.33}PMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

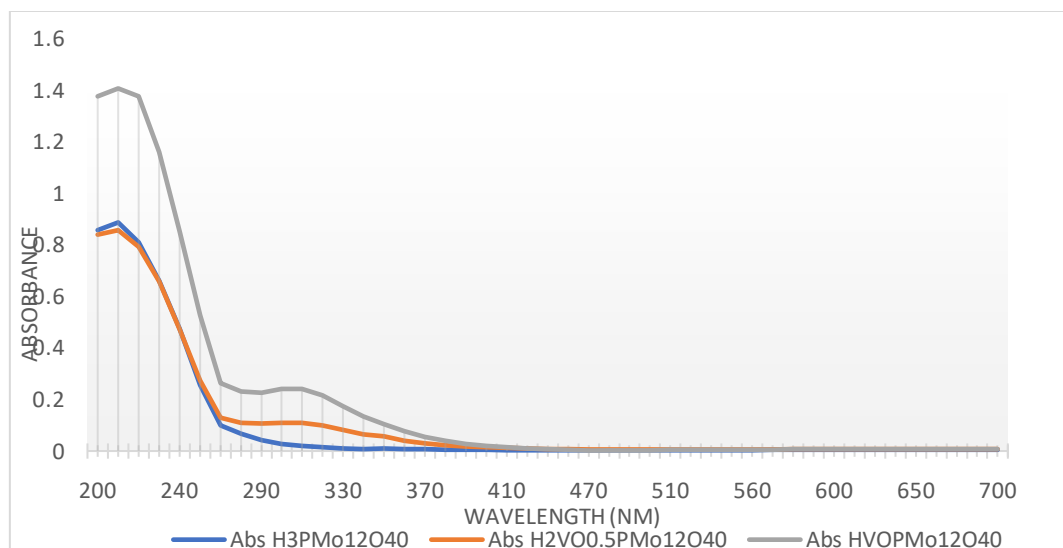


Figure V.4. Spectres UV-Visible des solides $H_{3-2x}(VO)_xPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

Tous les catalyseurs présentent, comme attendu, une large bande d'absorption dans la région UV comprise entre 200 et 270 nm, caractéristique des transferts de charges oxygène–molybdène (VI), typiques des POMs de type-Keggin [2]. Une seconde bande plus large et de moindre intensité, est observée entre 300 et 350 nm dans les spectres des solides substitués en vanadyle. L'intensité de cette bande augmente avec le taux de substitution en VO^{2+} , suggérant qu'elle résulte de la transition typique LMCT entre les atomes d'oxygène et les centre V^{5+} ($O \rightarrow V^{5+}$) [3]. L'ensemble des observations spectrales est synthétisé dans le tableau V.2 ci-dessous.

Tableau V.2. Analyse des spectres UV-Visible des catalyseurs $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$
(avec $x=0, 0,5$ et 1).

Paramètre analysé	Observations / Interprétations
Plage principale d'absorption	200 – 260 nm Transfert de charge $O \rightarrow Mo$
Bande secondaire	300 – 330 nm (faible à modérée intensité). Transfert de charge $O \rightarrow V^{5+}$, atténuée par la présence de Fe^{3+} .
Effet du dopage	Augmentation globale de l'absorbance avec l'enrichissement en VO^{2+} .
Effet bathochrome (déplacement λ max)	Léger déplacement vers le rouge avec le double dopage (VO^{2+} / Fe^{3+}).
Composé à absorption maximale	$H(VO)PMo_{12}O_{40}$ ($x = 1$)

Les bandes caractéristiques restent globalement situées dans le même domaine spectral (200–270 nm), bien que des variations d'intensité soient observées selon la nature et la proportion des hétéroatomes incorporés. On constate que les composés dopés en vanadyle présentent une absorption plus intense que le POM de base $H_3PMo_{12}O_{40}$ contrairement à celui dopé uniquement par le fer, confirmant ainsi l'impact de la substitution en vanadyle sur les propriétés optiques. L'effet combiné du fer et du vanadyle induit une intensification plus marquée de l'absorbance comparativement au dopage au fer seul. Cette augmentation d'intensité peut être reliée aux modifications électroniques induites par l'introduction de V^{5+} . Elle reflète également une amélioration des propriétés catalytiques redox de POM Keggin.

I.3. La diffraction des rayons x (DRX)

Les résultats de l'analyse structurale des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1), par diffraction des rayons X, sont regroupés sur la figure V.5.

Le diffractogramme RX de l'acide phosphomolybdique ($H_3PMo_{12}O_{40}$) révèle une structure cristalline bien organisée, caractéristique de la structure Keggin triclinique. Les raies

les plus importantes sont localisées aux valeurs de 2θ suivantes : 7,27; 8,00; 9,30; 20,24, 26,20; 27,73 et 29,18°, [2].

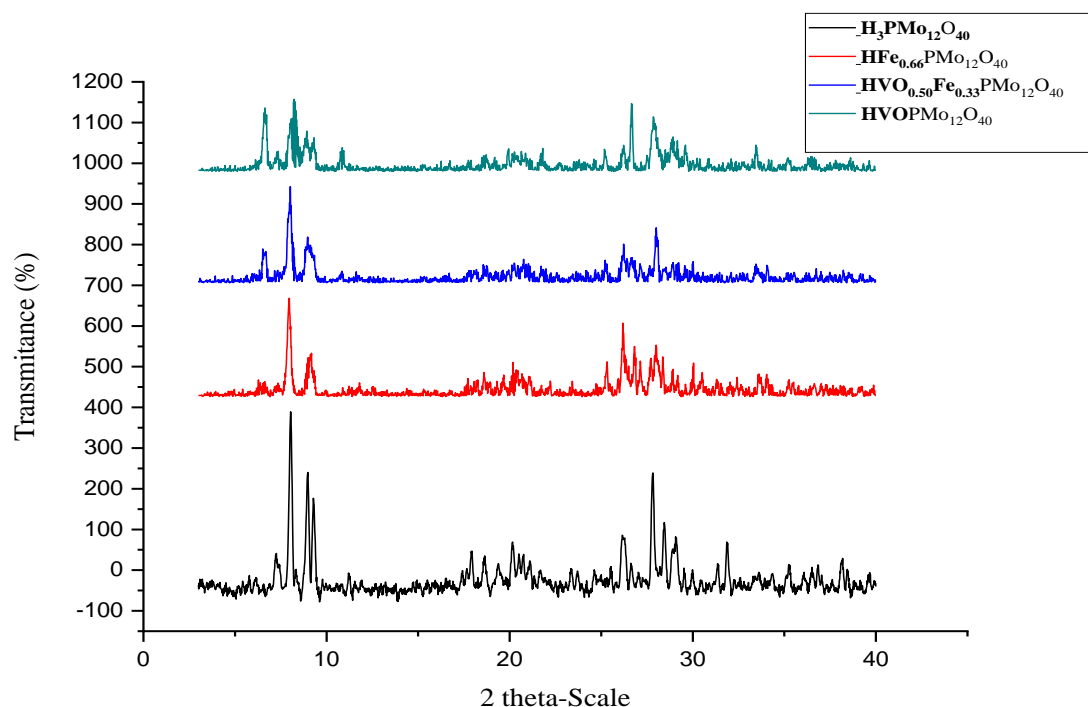


Figure V.5. Diffractogrammes DRX des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

Les résultats de diffraction des rayons X montrent que l'échantillon $H_3PMo_{12}O_{40}$ présente des pics nets, intenses et fins, ce qui traduit une forte cristallinité et une structure bien conservée. En revanche, les catalyseurs $HFe_{0.66}PMo_{12}O_{40}$, $H(VO)_{0.5}Fe_{0.33}PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)PMo_{12}O_{40}$ montrent un élargissement des pics qui pourrait être signe d'une baisse de la cristallinité attribuable à l'introduction du fer/vanadyle à la place du proton.

Ces résultats montrent que l'insertion contrôlée de vanadyle ou de fer permet de conserver la structure triclinique de Keggin tout en induisant des modifications subtiles de la cristallinité.

I.4. Analyses thermogravimétrique (ATG) et thermique différentielle (ATD)

Le comportement thermique et la stabilité des solides ont été déterminés par analyse thermogravimétrique. Les courbes TG des solides présentent plusieurs pertes de masse distinctes (figure V.6). La première perte attribuée à la désorption des molécules d'eau

Chapitre V : Résultats et discussions

d'hydratation est observée entre 61 et 110°C. Elle est suivie juste après par le départ des molécules d'eau de coordination ou d'hydratation du cation métallique s'il y'a lieu, avant 240°C (ces deux premiers paliers sont souvent fusionnés). La troisième perte correspondant au départ des molécules d'eau de constitution, résultant de la combinaison des protons avec des atomes d'oxygène du l'unité de Keggin. Le dernier palier vers 365-480°C, correspond aux oxydes issus de la décomposition des sels.

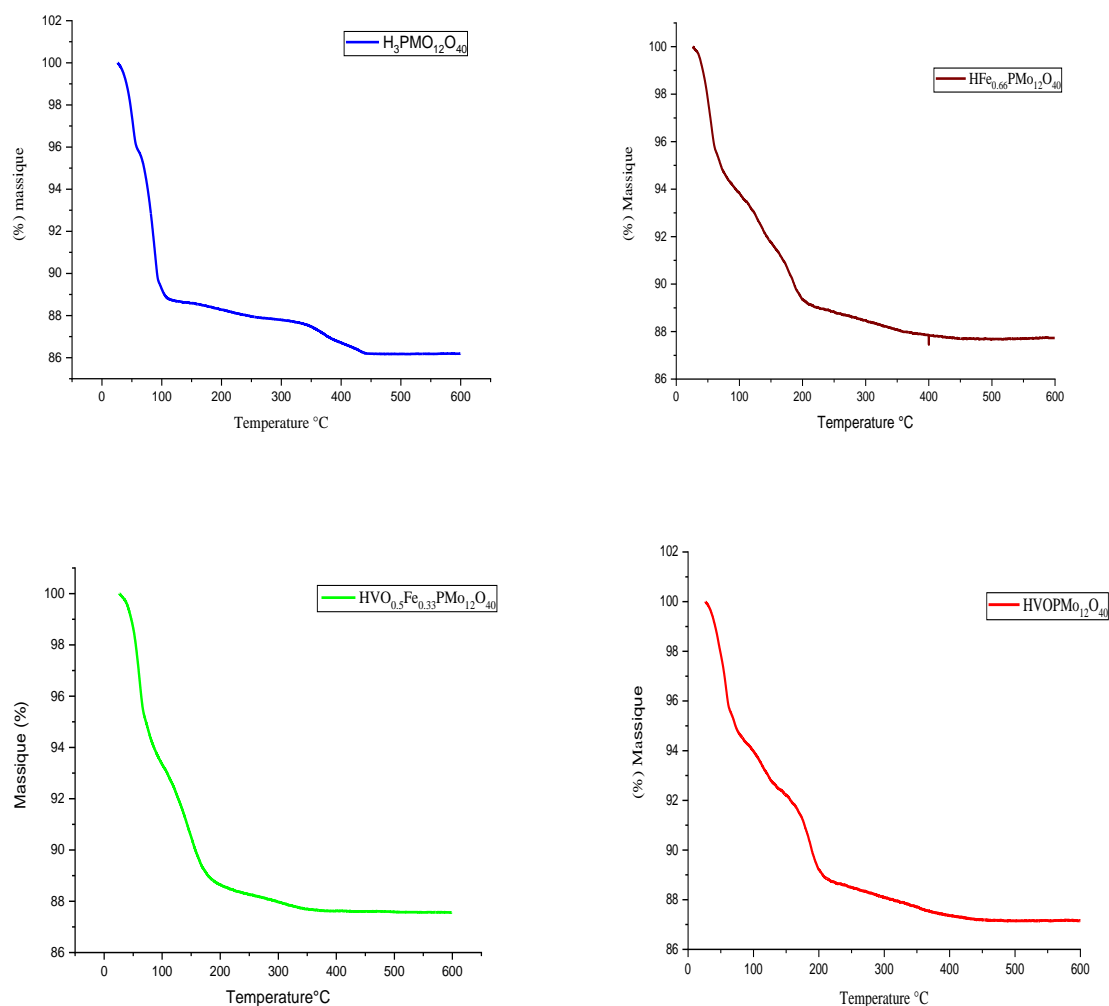


Figure V.6. Courbes ATG des catalyseurs $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

L'analyse thermique différentielle (ATD) permet d'évaluer l'influence de la substitution métallique sur la stabilité thermique des phosphomolybdates de type Keggin afin de mettre en évidence les réactions thermiques associées aux modifications structurales induites par ATG. Les courbes obtenues sont présentées dans la figure V.7.

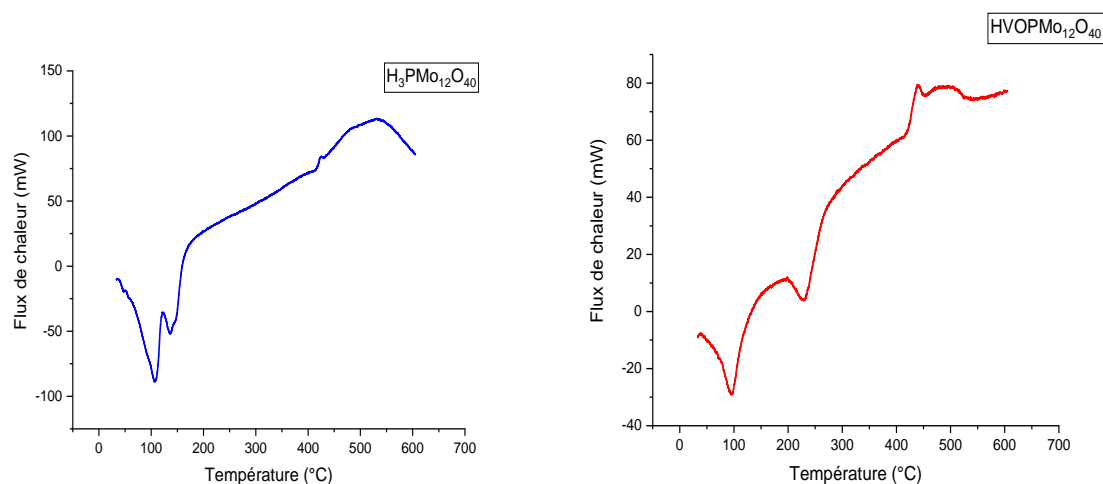


Figure V.7. Courbes ATD des solides $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)PMo_{12}O_{40}$.

L'analyse ATD confirme que $H_3PMo_{12}O_{40}$ présente une bonne stabilité thermique jusqu'à environ 400 °C, avec une structure Keggin stable jusqu'à la perte de l'eau de constitution. La présence d'un pic endothermique autour de 100-150 °C témoigne un phénomène réversible de déshydratation (évaporation de l'eau = phénomène endothermique), tandis que le pic exothermique au-delà de 420 °C révèlent la décomposition structurale complète du composé.

Pour le composé $H(VO)PMo_{12}O_{40}$, la courbe ATD montre un pic endothermique net vers 100 °C, associé à l'évaporation de l'eau, et un autre pic vers 240°C indiquant le départ des molécules d'eau de coordination du cation métallique (VO^{2+}). Enfin, un pic exothermique marqué vers 440 °C, suggère la décomposition du POM. Ces résultats sont en accord avec la courbe ATG de ce composé.

I.5. La voltamétrie cyclique

L'étude électrochimique des matériaux $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1) a été menée par voltamétrie cyclique sur une plage de potentiel allant de -0,2 V à +1,0 V, à une vitesse de balayage de 100 mVs^{-1} , avec un total de 4 cycles. Un voltammogramme de blanc a été également enregistré dans les mêmes conditions expérimentales pour chaque composé, avec 10 cycles, et est présenté en annexe III (figure.1).

Chapitre V : Résultats et discussions

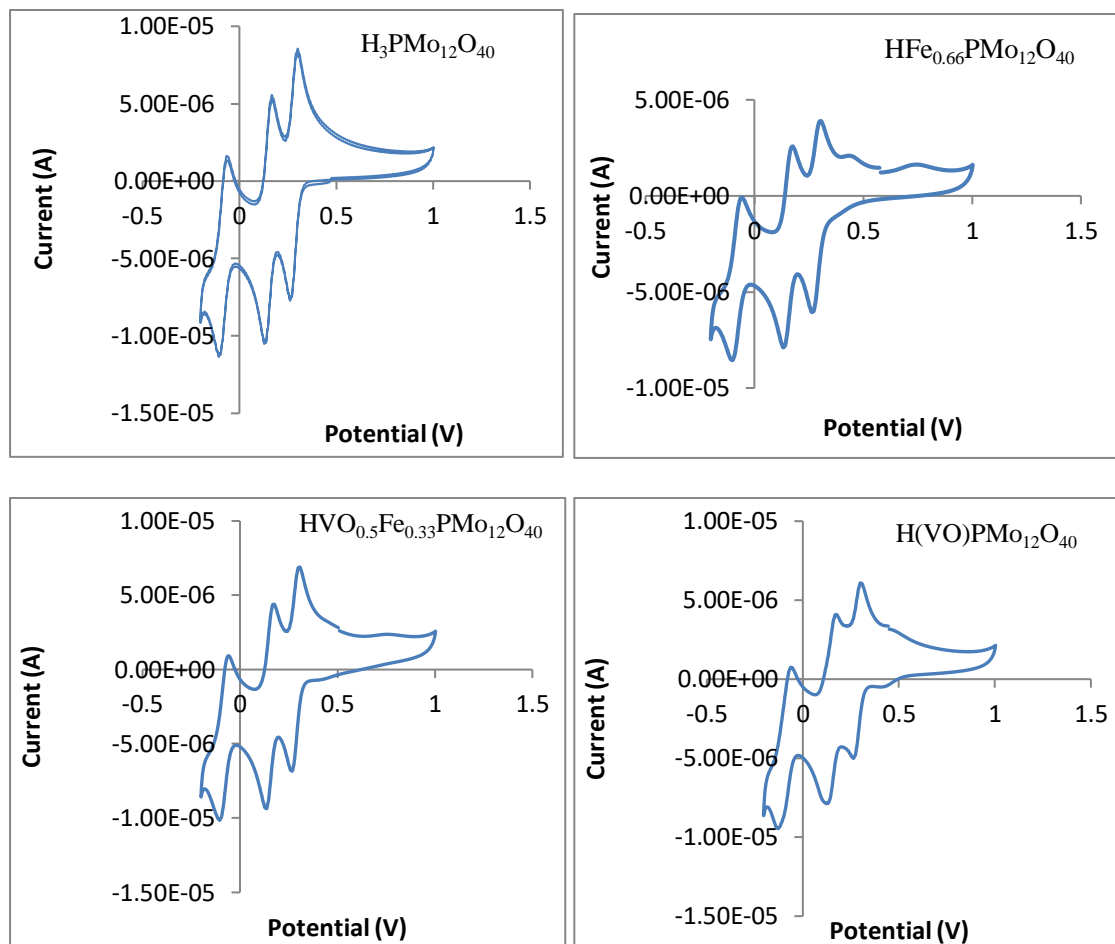


Figure V.8. Voltammogrammes cycliques des matériaux $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

Ces analyses permettent d'observer les comportements électrochimiques, notamment la présence de pics d'oxydation/réduction, ainsi que les intensités de courant correspondantes. Les voltammogrammes (figure V.8) ont été obtenus sur électrode tournante de carbone vitreux, en solutions tampon $HClO_4$ /Dioxane ($pH=1$) dégazées par barbotage à l'Argon, avec comme électrode de référence ECS (l'électrode au calomel saturé). Le principe de la voltamétrie cyclique est rappelé en annexe III.

Les Voltammogrammes blancs présentent un comportement capacitif typique, avec une courbe lisse et une faible densité de courant, traduisant l'absence d'activité rédox significative. En revanche, les matériaux $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1) révèlent plusieurs pics d'oxydation et de réduction bien définis, témoignant d'une activité électrochimique accrue. Ces observations sont cohérentes avec la littérature, qui rapporte que $H_3PMo_{12}O_{40}$ présente plusieurs vagues de réduction successives et réversibles, liées aux transitions électroniques $Mo^{6+}/Mo^{5+}/Mo^{4+}$ [4]. Les Voltammogrammes des composés $H(VO)_xFe_yPMo_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1) présentent 3 vagues de pic réversibles, comme

l'acide de départ, dont la position est repérée par les potentiels des pics anodiques et cathodiques.

Pour $\text{HFe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, l'introduction du fer engendre une nette diminution de la densité de courant (diminution de l'intensité des pics anodiques et cathodiques), confirmant encore une fois son instabilité oxydo-réductrice et son faible potentiel rédox par rapport à l'acide de départ. Les deux pics anodiques non réversibles ($E_a = + 0,4 \text{ V} / I_a = + 1,94 \cdot 10^{-6} \text{ A}$, $E_a = + 0,7 \text{ V} / I_a = + 1,6 \cdot 10^{-6} \text{ A}$), indique encore l'instabilité électrochimique.

Le catalyseur $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, présente un pic réversible entre 0,2 et 0,5 V, attribués à des transitions $\text{V}^{4+}/\text{V}^{5+}$ du vanadyle (VO^{2+}), indiquant une meilleure stabilité électrochimique que le matériau précédent.

Enfin, $\text{H}(\text{VO})_{0.5}\text{Fe}_{0.33}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ suit la même tendance, combinant les effets du vanadium et du fer : le blanc reste capacitif, tandis que l'échantillon dopé affiche une réponse rédox marquée et une densité de courant plus élevée.

Dans l'ensemble, l'ajout de vanadyle améliore significativement l'activité électrochimique des POMs, en renforçant la conductivité et en introduisant des centres rédox actifs.

II. Réactivité des catalyseurs et rendement de synthèse

Les rendements de synthèse de l'acide adipique varient notablement en fonction du composé utilisé, traduisant l'efficacité différente de chaque système catalytique. Le composé $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ se distingue par le rendement le plus élevé, qui atteint 48,0 %, ce qui en fait le candidat le plus efficace. Il est suivi de composé mixte $\text{H}(\text{VO})_{0.5}\text{Fe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ qui affiche un rendement moyen de 37,2 %, ce qui suggère une synergie partielle entre les éléments fer et vanadium, malgré une stabilité thermique relativement faible, déjà observée par ATG. À l'inverse, les composés $\text{H}_2(\text{VO})_{0.5}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ et $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ présentent des rendements plus modestes, respectivement de 24,8 % et 16,5 %. Enfin, le rendement le plus bas est obtenu avec $\text{HFe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$, qui ne dépasse pas 7,3 %, probablement en raison de ses faibles propriétés optiques (observées en UV) et de sa faible activité redox et stabilité électrochimique, déjà mises en évidence par voltamétrie cyclique.

Ces résultats sont attendus et confirmés par l'analyse UV, qui a mis en évidence des propriétés optiques intéressantes pour $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ par rapport aux autres matériaux, ainsi qu'une meilleure stabilité thermique (confirmée par ATG/ATD). Enfin, l'analyse électrochimique confirme le potentiel redox favorable de ce composé, en lien avec la présence de centres redox actifs.




III. Evaluation des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de l'acide adipique synthétisé

III.1. Evaluation des propriétés physico-chimiques


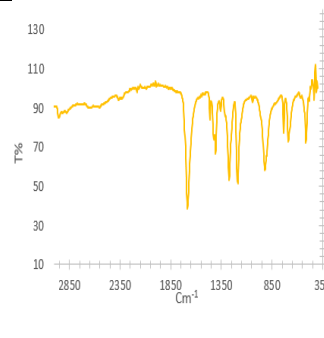
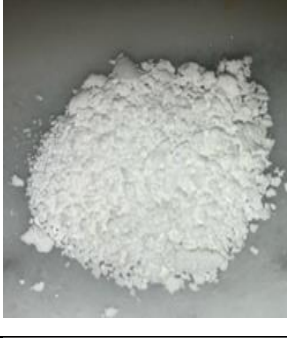
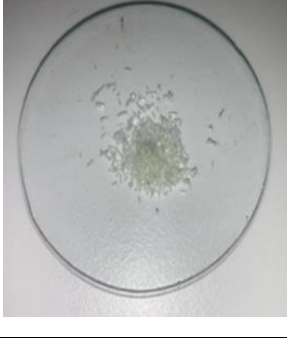
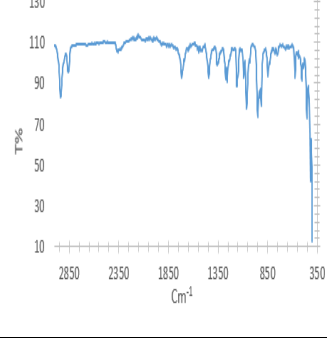
III.1.1. Identification du produit de synthèse : caractéristiques organoleptiques, thermiques et spectrales

L'identification du produit de synthèse constitue une étape essentielle afin de confirmer sa nature chimique. Le point de fusion, l'analyse par TF-IR et les principales caractéristiques organoleptiques des produits des synthèses ont ainsi été évaluées et sont récapitulées dans le tableau ci-dessous.

Tableau V.3. *Évaluation des caractéristiques physico-chimiques et spectroscopiques du produit de synthèse.*

Catalyseur	Image du produit avant RCT	Caractéristiques organoleptiques avant RCT	Température de fusion après RCT	IR du produit après RCT
$H_3PMo_{12}O_{40}$		<p>Couleur : jaune à brunâtre</p> <p>Aspect : solide granuleux, texture grossière</p> <p>Odeur : aucune odeur</p>	123°C	
$H_2(VO)_{0.5}PMo_{12}O_{40}$		<p>Couleur : jaunâtre / brunâtre</p> <p>Aspect : poudre assez grossière.</p> <p>Odeur : aucune odeur apparente</p>	150.5°C	—

Chapitre V : Résultats et discussions

H(VO)PMo₁₂O₄₀		Couleur : blanche Aspect : poudre fine et granuleuse	154°C	
HVO_{0.5}Fe_{0.33}PMo₁₂O₄₀		Couleur : blanche Aspect : poudre fine	152°C	—
HFe_{0.66}PMo₁₂O₄₀		Couleur : incolore à blanc Aspect : cristaux fins en aiguilles transparents, vitreux.	143°C	

RCT : recristallisation

Les produits obtenus par oxydation catalytique à l'aide de H(VO)PMo₁₂O₄₀ et H(VO)_{0.5}Fe_{0.33}PMo₁₂O₄₀ se présentent sous forme d'une poudre blanche typique de l'acide adipique. Par contre, pour H₃PMo₁₂O₄₀ et H₂(VO)_{0.5}PMo₁₂O₄₀, leur produit de synthèse est de couleur jaune à bronze, probablement dû à la présence de résidus de catalyseur adsorbés sur le produit. Avec le catalyseur HFe_{0.66}PMo₁₂O₄₀, il y a eu formation d'un produit qui a un aspect et une couleur différents ; il est sous forme de cristaux fins en aiguilles transparents.

Le point de fusion des produits synthétisés par les différents catalyseurs indique que le produit identifié est l'acide adipique (le Tf de l'acide adipique selon la pharmacopée est entre 151 et 154 °C), sauf pour le produit issu des deux catalyseurs HFe_{0.66}PMo₁₂O₄₀ et H₃PMo₁₂O₄₀, dont les Tf sont respectivement 123 °C et 143 °C. Afin d'identifier ces deux produits, qui ont un point de fusion et un aspect différent, nous avons réalisé une IR.

Chapitre V : Résultats et discussions

Les spectres infrarouges des trois produits synthétisés avec les catalyseurs $H_3PMO_{12}O_{40}$, $HFe_{0,66}PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)PMO_{12}O_{40}$ ont été comparés au spectre de référence de l'acide adipique pur tel que rapporté dans la littérature (figure 2, Annexe III) [5]. Tous les produits présentent une bande C=O marquée autour de 1700 cm^{-1} , la large bande O-H attendue entre 2500 et 3300 cm^{-1} , ainsi que plusieurs bandes situées entre 1300 et 900 cm^{-1} , en accord avec les données spectrales de l'acide adipique pur. Ces similitudes confirment que les composés obtenus à partir de ces trois catalyseurs sont bien des acides adipiques, même s'il y avait des différences en température de fusion et en aspect. Ce qui concerne l'acide adipique issu de $HFe_{0,66}PMO_{12}O_{40}$, présente la forme cristalline, l'hydratation semble avoir modifié ses propriétés thermiques, en abaissant son point de fusion à environ 143°C , contre $151\text{-}154^\circ\text{C}$ pour l'acide adipique anhydre pur.

À l'issue de cette étape de caractérisation, le produit synthétisé par le composé $H(VO)PMO_{12}O_{40}$ a été sélectionné comme produit représentatif pour les analyses suivantes. Ce choix repose sur sa pureté (T° fusion = 154°C), sa couleur blanche, son spectre IR bien défini, et sa texture homogène.

III.1.2. Evaluation du pH d'acide adipique

Dans le but de comparer l'acidité de deux échantillons d'acide adipique, l'un commercial et l'autre synthétique, le pH des solutions méthanoliques de différentes concentrations a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre préalablement étalonné. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau V.5 ci-dessous.

Tableau V.4. Comparaison du pH des solutions d'acide adipique commercial et synthétique $H(VO)PMO_{12}O_{40}$.

Concentrations des solutions (mg /ml)	Acide adipique commercial	Acide adipique synthétisé
1	3,59	3,70
0,8	3,86	3,90
0,6	4,20	3,97
0,4	4,22	3,99
0,2	4,25	4,19

Ces résultats montrent que le pH des deux échantillons augmente avec la dilution. Les deux échantillons présentent un comportement acide similaire, avec quelques écarts notables à concentration intermédiaire (notamment à $0,6\text{ mg/ml}$). Le léger décalage du pH peut refléter des différences de pureté, de structure cristalline ou d'état d'hydratation. Des analyses

complémentaires telles que l'HPLC sont nécessaires pour déterminer la pureté et la teneur de notre produit synthétisé.

III.1.3. Solubilité de l'acide adipique

La solubilité de l'acide adipique a été examinée qualitativement dans plusieurs solvants couramment utilisés en laboratoire. Il a été observé que ce composé est faiblement soluble dans l'eau, tandis qu'il présente une bonne solubilité dans divers solvants organiques tels que le méthanol, l'éthanol et le diméthylsulfoxyde (DMSO). Cette propriété physico-chimique facilite sa mise en solution pour différentes applications expérimentales, notamment dans les analyses spectroscopiques, les tests biologiques ou pharmacologiques. La solubilité dans ces solvants permet également d'obtenir des solutions homogènes, favorables pour certaines formulations. Par ailleurs, la faible solubilité de l'AA dans l'eau facilite sa purification et limite son hydrolyse, ce qui lui confère une bonne stabilité chimique à l'état solide ainsi qu'en formulation.

III.1.4. Evaluation de la pureté et recherche d'impuretés

Nous avons mis en œuvre une méthode HPLC isocratique, avec une phase mobile à 0,5 mL/min et une détection à 209 nm, afin de caractériser l'acide adipique synthétisé en laboratoire. Quatre types d'échantillons contenant l'AA ont été analysés : la phase mobile pure, l'échantillon non recristallisé (lavé avec l'eau distillée), l'échantillon recristallisé, et un produit de référence commercial. Un échantillon d'acide succinique a également été analysé pour servir de référence.

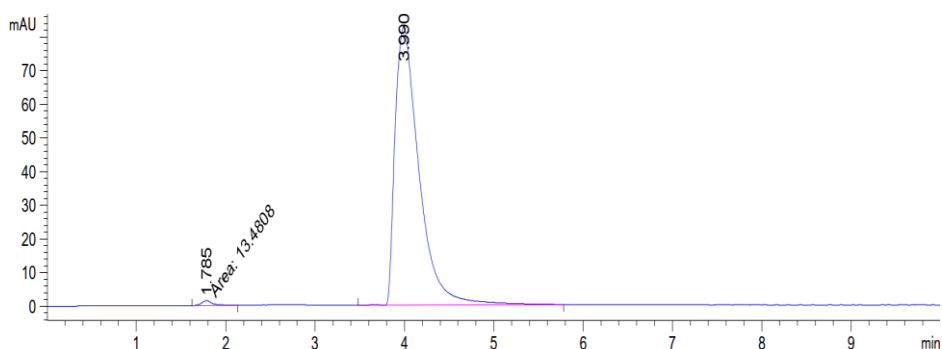


Figure V.9. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique commercial à 209 nm. Phase mobile : 3v d'acétonitrile + 97v d'acide phosphorique, débit= 0,5ml/min.

Chapitre V : Résultats et discussions

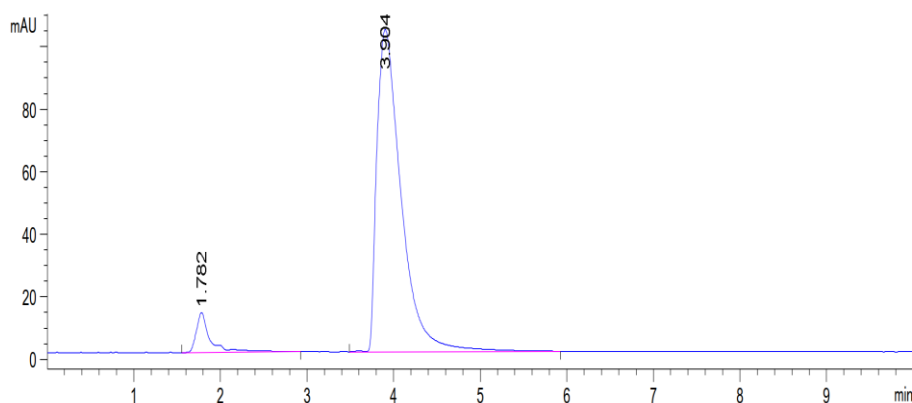


Figure V.10. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique non recristallisé à 209 nm.
Phase mobile : 3v d'acétonitrile + 97v d'acide phosphorique, débit= 0,5ml/min.

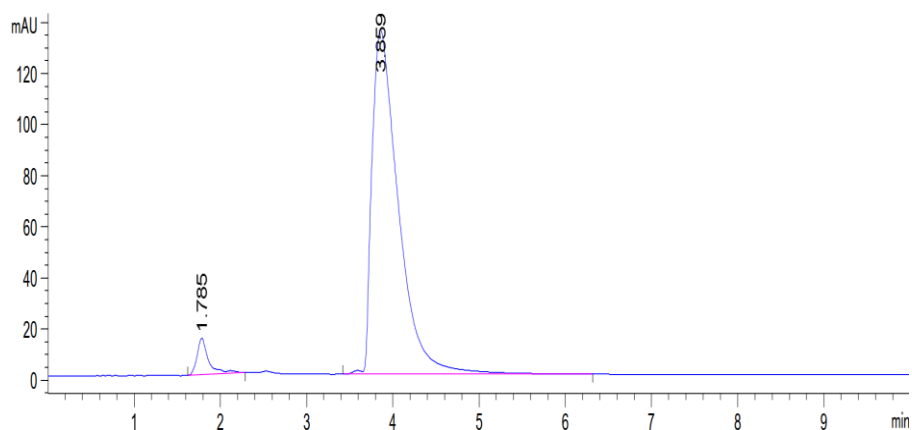


Figure V.11. Chromatogramme HPLC de l'acide adipique recristallisé à 209 nm.
Phase mobile : 3v d'acétonitrile + 97v d'acide phosphorique, débit= 0,5ml/min.

Les chromatogrammes HPLC obtenus de l'AA commercial, AA synthétisé non recristallisé, AA synthétisé recristallisé, de l'acide succinique et de la phase mobile sont représentés sur les figures V.9, V.10, V.11, 3 (Annexe III) et 4 (Annexe III) respectivement.

Le tableau tableau.V.6 présente les temps de rétention ainsi que la répartition des pics principaux obtenus par chromatographie liquide haute performance pour l'acide adipique à différents stades : non recristallisé, recristallisé et commercial. Ces données permettent d'évaluer la pureté relative de l'échantillon synthétisé par rapport au standard commercial.

Un pic principal reproductible entre 3,86 et 3,99 minutes a été observé dans les trois échantillons contenant l'acide adipique, attestant de l'identité du composé. La pureté calculée à partir de l'intégration des aires sous les pics montre une nette amélioration suite à la recristallisation : elle passe de 93,35 % (brut) à 95,52 % (recristallisé). Le produit commercial atteint 99,13 %, confirmant sa qualité élevée. Le pic détecté sur tous les chromatogrammes

Chapitre V : Résultats et discussions

vers 1,78 min est un pic système, présent dès le début, et provient de notre phase mobile. L'acide succinique présente un pic unique à 2,11 min, parfaitement séparé de celui de l'adipique, démontrant la spécificité analytique de la méthode. Aucun signe significatif d'acide succinique ou autre substance n'apparaît dans les échantillons de l'adipique, écartant la présence d'un tel sous-produit ou d'une autre substance apparentée.

Tableau V.5. *Données chromatographiques des échantillons analysés.*

Échantillon	Temps de rétention (min)	Pureté relative (%)
Acide adipique synthétisé non recristallisé	3,904	93,35
Acide adipique synthétisé recristallisé	3,859	95,52
Acide adipique commercial	3,990	99,13
Acide succinique	2,108	95,40

L'acide adipique obtenu présente une pureté relative de 95,52%, sans substances étrangères apparentes sur le chromatogramme HPLC. Toutefois, cette pureté reste inférieure à celle exigée pour un usage pharmaceutique (99%). Des étapes supplémentaires de purification seraient nécessaires pour atteindre le seuil de pureté pharmaceutique.

III.2. Evaluation des propriétés pharmacologiques

III.2.1. L'Activité Antioxydante d'acide adipique

Dans cette étude, l'activité antioxydante de deux molécules, l'acide ascorbique AAc, utilisé comme référence et l'acide adipique AA, a été évaluée par le test du DPPH. Ce test repose sur la réduction du radical libre stable DPPH •, violet en solution, qui devient incolore après réaction avec un antioxydant. La diminution de l'absorbance à 517 nm est proportionnelle à l'activité antioxydante de l'échantillon testé. Les valeurs d'absorbance mesurées ont permis de calculer le pourcentage d'inhibition, indicateur quantitatif de l'efficacité antioxydante. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau V.7.

Chapitre V : Résultats et discussions

Tableau V.6. Pourcentage d'inhibition du radical DPPH • par l'acide adipique et l'acide ascorbique.

Concentration (mg/ml)	% d'inhibition – Acide adipique	% d'inhibition – Acide ascorbique
1	11,43	61,09
0,8	9,79	60,75
0,6	6,62	60,41
0,4	5,47	59,56
0,2	4,69	55,21

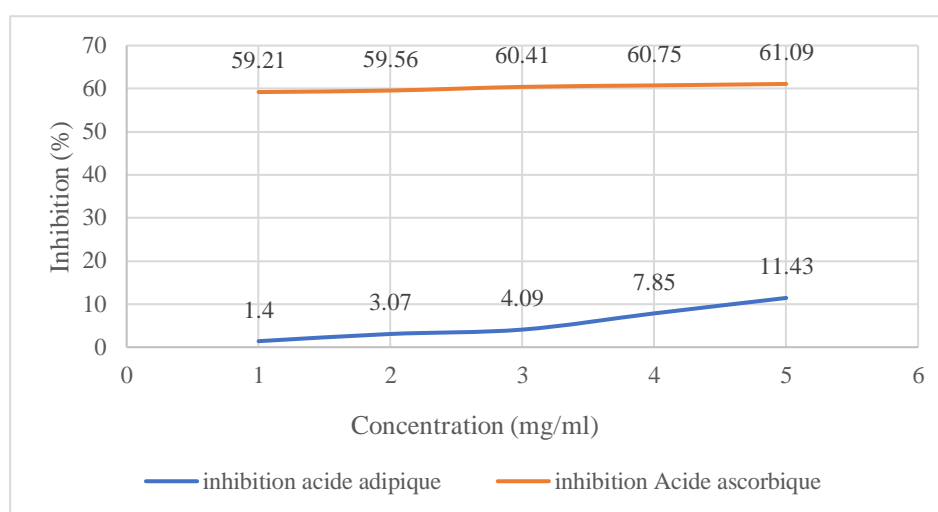


Figure V.12. Pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide adipique et acide ascorbique.

Les courbes d'inhibition en fonction de la concentration (figure V.12) révèlent une diminution progressive de l'activité antioxydante avec la baisse des concentrations testées, aussi bien pour l'acide adipique que pour l'acide ascorbique. Toutefois, on remarque que l'acide ascorbique conserve une activité élevée même à faible concentration, contrairement à l'acide adipique.

L'acide adipique présente une faible activité antioxydante, avec un pourcentage d'inhibition ne dépassant pas 11,43 % à 1 mg/ml. À l'inverse, l'acide ascorbique montre une forte activité radicalaire, avec plus de 60 % d'inhibition dès 1 mg/ml. Ces résultats indiquent que l'acide adipique possède une capacité réductrice, mais limitée, vis-à-vis du radical DPPH•.

Chapitre V : Résultats et discussions

L'IC₅₀ (concentration nécessaire pour inhiber 50 % du radical libre) n'a pas pu être déterminée pour l'acide adipique dans la plage de concentrations testées, car aucune valeur ne dépasse les 50 % d'inhibition. Cela confirme la faible activité anti-oxydante de cette molécule. En revanche, l'acide ascorbique montre une IC₅₀ inférieure à 1 mg/mL, ce qui en fait un antioxydant de référence très efficace.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la structure chimique des deux composés (HOOC–(CH₂)₄–COOH pour l'acide adipique et C₆H₈O₆ pour l'acide ascorbique). L'acide adipique, une molécule aliphatique linéaire, ne possède ni noyau aromatique ni groupement hydroxyle capable de stabiliser les radicaux libres par mésomérie. En revanche, l'acide ascorbique contient un système conjugué capable de délocaliser les électrons, ce qui favorise la neutralisation des radicaux libres

III.2.2. L'activité antibactérienne de l'acide adipique

L'activité antibactérienne de l'acide adipique a été évaluée in vitro vis-à-vis de deux bactéries, *Bacillus subtilis* et de *Pseudomonas aeruginosa*, en utilisant la méthode des disques. La concentration de la solution d'acide adipique testée était de 10 mg/mL. Les résultats de l'activité antimicrobienne sont illustrés dans la figure ci-dessous (figure V.13).

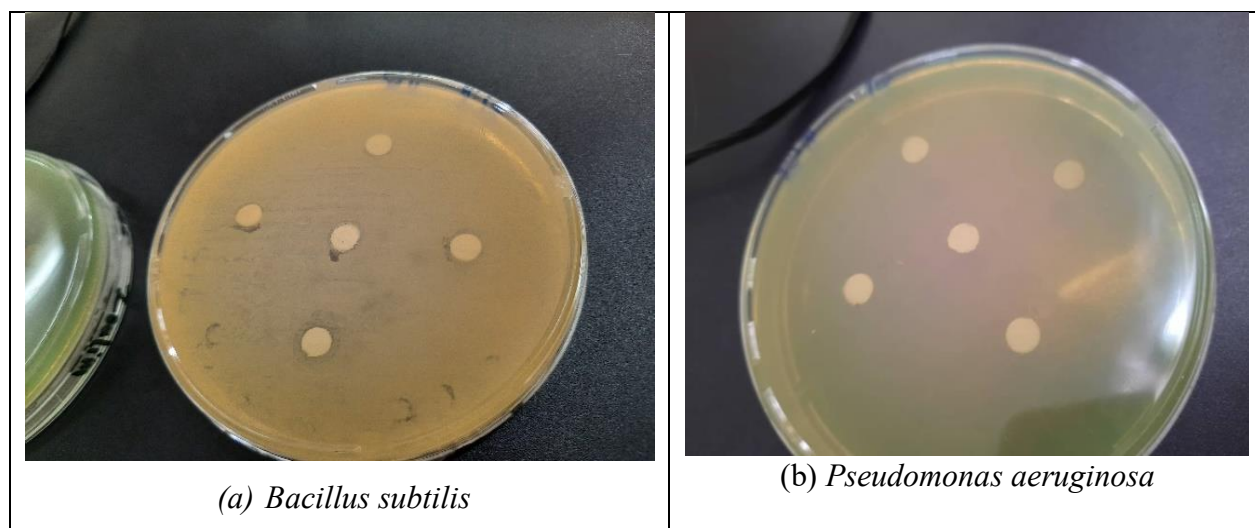


Figure V.13. Effet antimicrobien de l'acide adipique observé vis-à-vis de *Bacillus subtilis* (a) et *Pseudomonas aeruginosa* (b) à 10mg/ml de concentration.

Afin de visualiser de manière synthétique les résultats des tests d'activité antibactérienne de l'acide adipique, les diamètres des zones d'inhibition mesurés sur les deux souches bactériennes testées sont regroupés dans le tableau V.8. ci-dessous.

Chapitre V : Résultats et discussions

Tableau V.7. Diamètres des zones d'inhibition (en mm) observés lors des tests d'activité antibactérienne de l'acide adipique (10 mg/ml)

Bactérie testée	Disque 1 (mm)	Disque 2 (mm)	Disque 3 (mm)	Disque 4 (mm)	Moyenne (mm)	Interprétation
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	Aucune activité observée (résistante)
<i>Bacillus subtilis</i>	8	8	8	7	7,75	Très faible activité antibactérienne [6]

L'acide adipique, testé à 10 mg/ml, n'a pas montré d'activité antimicrobienne satisfaisante. Toutefois, cette concentration peut être considérée comme faible. En effet, l'effet inhibiteur d'un composé est souvent dose-dépendant. Par conséquent, il serait pertinent d'étendre les essais à des concentrations supérieures (par exemple 25 mg/ml, 50 mg/ml voire 100 mg/ml) afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Ce qui permettrait d'évaluer le potentiel réel d'AA en tant qu'agent antimicrobien.

Références

- [1] Mouanni, S., Amitouche, D., Mazari, T., & Rabia, C. (2019). Transition metal-substituted Keggin-type polyoxometalates as catalysts for adipic acid production. *Applied Petrochemical Research*, 9(1), 67–75. <https://doi.org/10.1007/s13203-019-0225-1>
- [2] Amitouche, D. (2019). *Étude des propriétés catalytiques des phosphomolybdates substitués de structure Keggin en réaction d'oxydation en phase homogène : Application en synthèse de l'acide adipique* (Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou).
- [3] Abdelali, A. (2011, juin 29). *Préparation et caractérisation du vanadium supporté sur la bentonite activée par acide : Application à l'oxydation du cyclohexane et à l'époxydation de cyclohexène* (Mémoire de master, Université de Tlemcen). DSpace. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/479>
- [4] Gréber, M. (2013). *Synthèse de précurseurs hétéropolyanioniques réduits pour la catalyse* (Thèse de doctorat, Université Lille 1). DUMAS. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00944717>
- [5] National Institute of Standards and Technology (NIST). (n.d.). Adipic acid infrared spectrum (CAS No. 124-04-9). NIST Chemistry WebBook. Retrieved June 13, 2025, from <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C124049&Type=IR-SPEC>
- [6] Boutabia, L., Telailia, S., Bouguetof, I., Guenadil, F., & Chefrour, A. (2016). Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles de *Rosmarinus officinalis* L. de la région de Hammamet (Tébessa-Algérie). *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 85, 174–189.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était, d'une part, la synthèse et la caractérisation de nouvelles structures polyoxométallates de type-Keggin dopées au vanadyle (VO^{2+}) et au fer (Fe^{3+}) afin d'examiner leur potentiel catalytique dans une production écologique d'acide adipique (AA), et, de l'autre part, l'évaluation physico-chimique et pharmacologique de ce dernier en vue de sa valorisation pour des applications pharmaceutiques.

Les résultats de la caractérisation des catalyseurs par FT-IR ont confirmé la conservation du squelette Keggin malgré les substitutions, avec des modifications notables des bandes $\nu(\text{Mo}=\text{O}_t)$, $\nu(\text{Mo}-\text{O}_b-\text{Mo})$ et $\nu(\text{Mo}-\text{O}_c-\text{Mo})$, indiquant un effet du dopage sur l'environnement électronique local. Les analyses UV-Visible ont révélé une intensification des bandes LMCT $\text{O} \rightarrow \text{V}^{5+}$ proportionnelle au taux de VO^{2+} , suggérant un rôle favorable du vanadyle sur l'activité optique. La diffraction RX a montré une conservation globale de la structure cristalline triclinique, bien que la co-substitution tend à réduire la cristallinité. Les analyses thermiques (ATG/ATD) ont révélé que $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ est le composé le plus stable thermiquement ($T_d = 480 \text{ }^\circ\text{C}$), contrairement à $\text{H}(\text{VO})_{0.5}\text{Fe}_{0.33}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$. Enfin, les études électrochimiques ont mis en évidence une amélioration des propriétés rédox avec le dopage au vanadyle, traduite par des pics réversibles bien définis.

La réactivité catalytique a été évaluée à travers les rendements de production d'acide adipique. Le meilleur rendement a été obtenu avec $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (48 %), suivi de $\text{H}(\text{VO})_{0.5}\text{Fe}_{0.33}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ (37,2 %). À l'inverse, $\text{HFe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ a donné un rendement très faible (7,3 %), en cohérence avec ses faibles propriétés catalytiques et thermiques.

L'évaluation physico-chimique de l'acide adipique synthétisé a porté sur plusieurs paramètres. Le produit obtenu à partir de $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ s'est révélé conforme aux critères analytiques de l'acide adipique pur : couleur blanche, point de fusion de $154 \text{ }^\circ\text{C}$, spectre IR compatible, et solubilité favorable dans les solvants organiques. Le pH des solutions est resté stable et comparable à celui du produit commercial. L'analyse HPLC a montré une pureté de 95,52 % après recristallisation, ce qui témoigne d'une qualité satisfaisante mais encore insuffisante pour un usage pharmaceutique (norme $\geq 99 \%$).

Du point de vue pharmacologique, l'acide adipique présente une activité antioxydante très faible, avec un pourcentage d'inhibition du DPPH ne dépassant pas 11,43 % à 1 mg/mL , loin derrière l'acide ascorbique ($> 60 \%$). L'évaluation antimicrobienne a montré une activité modeste vis-à-vis de *Bacillus subtilis* (zone d'inhibition moyenne de 7,75 mm) et aucune efficacité contre *Pseudomonas aeruginosa*, ce qui reflète une faible capacité biologique à la

Conclusion générale

dose testée. Des concentrations plus élevées ou des modifications chimiques seraient nécessaires pour améliorer ces propriétés.

En résumé, cette étude a permis de synthétiser de nouveaux catalyseurs performants à base de VO^{2+} pour la production d'un acide adipique de qualité satisfaisante, et d'en explorer le potentiel pharmaceutique. Si ses propriétés physico-chimiques sont prometteuses, des optimisations sont encore nécessaires pour atteindre les critères d'excipients de qualité pharmaceutique, notamment en termes de pureté et de sécurité. Ces résultats constituent une base solide pour des travaux futurs orientés vers la formulation galénique et l'amélioration des performances biochimiques de l'acide adipique.

ANNEXE

Sorbitan Monooleate	Boric Acid
Sorbitan Monopalmitate	Calcium Carbonate
Sorbitan Monostearate	Calcium Hydroxide
Sorbitan Sesquioleate	Calcium Lactate
Sorbitan Trioleate	Calcium Phosphate, Tribasic
Stearic Acid	Citric Acid Monohydrate
Stearic Acid, Purified	Citric Acid, Anhydrous
Sucrose Stearate	Diethanolamine
Talc	Fumaric Acid
Vegetable Oil, Hydrogenated, Type I	Glycine
Zinc Stearate	Hydrochloric Acid
Ointment Base	Hydrochloric Acid, Diluted
<i>Dosage Form: Semisolids, Topicals, and Suppositories</i>	Alpha-Lactalbumin
Caprylocaproyl Polyoxyglycerides	Lactic Acid
Coconut Oil	Lysine Hydrochloride
Diethylene Glycol Monoethyl Ether	Malic Acid
Lanolin	Malic Acid
Hydrogenated Lanolin	Methionine
Lanolin Alcohols	Monoethanolamine
Lauroyl Polyoxyglycerides	Monosodium Glutamate
Linoleoyl Polyoxyglycerides	Nitric Acid
Ointment, Hydrophilic	Phosphoric Acid
Ointment, White	Phosphoric Acid, Diluted
Ointment, Yellow	Potassium Bicarbonate
Oleoyl Polyoxyglycerides	Potassium Citrate
Paraffin	Potassium Hydroxide
Petrolatum	Potassium Metaphosphate
Petrolatum, Hydrophilic	Potassium Phosphate, Dibasic
Petrolatum, White	Potassium Phosphate, Monobasic
Polydocane, Hydrogenated	Propionic Acid
Polyethylene Glycol	Racemethionine
Polyethylene Glycol 3350	Sodium Acetate
Polyethylene Glycol Monomethyl Ether	Sodium Bicarbonate
Polyglyceryl 3 Distearate	Sodium Borate
Rose Water Ointment	Sodium Carbonate
Squalane	Sodium Citrate
Stearoyl Polyoxyglycerides	Sodium Hydroxide
Sucrose Diacetate Hexakisobutyrate	Sodium Lactate Solution
Vegetable Oil, Hydrogenated, Type II	Sodium Phosphate, Dibasic
Vitamin E Polyethylene Glycol Succinate	Sodium Phosphate, Monobasic
Pharmaceutical Water	Succinic Acid
<i>Dosage Form: Parenterals</i>	Sulfuric Acid
Water for Injection	Tartaric Acid
Water for Injection, Bacteriostatic	Trolamine
Water for Injection, Sterile	Plasticizer
Water for Irrigation, Sterile	<i>Dosage Form: Tablets and Capsules</i>
Water Purified	Acetyltributyl Citrate
Water Purified, Sterile	Acetyltriethyl Citrate
pH Modifier (Acidifying Agent/Alkalinizing Agent/Buffering Agent)	Benzyl Benzoate
Sodium Succinate	Castor Oil
<i>Dosage Form: Oral Liquids</i>	Chlorobutanol
Acetic Acid	Diacetylated Monoglycerides
Acetic Acid, Glacial	Dibutyl Sebacate
Adipic Acid	Diethyl Phthalate
Ammonia Solution, Strong	Glycerin
Ammonium Carbonate	Mannitol
Ammonium Chloride	Polyethylene Glycol
Ammonium Phosphate	Polyethylene Glycol 3350
	Polyethylene Glycol Monomethyl Ether
	Propylene Glycol

Figure 1. AA comme modificateur de pH (agent acidifiant/agent alcalinisant/agent tampon) dans la liste des excipients USP et NF.

Annexe II

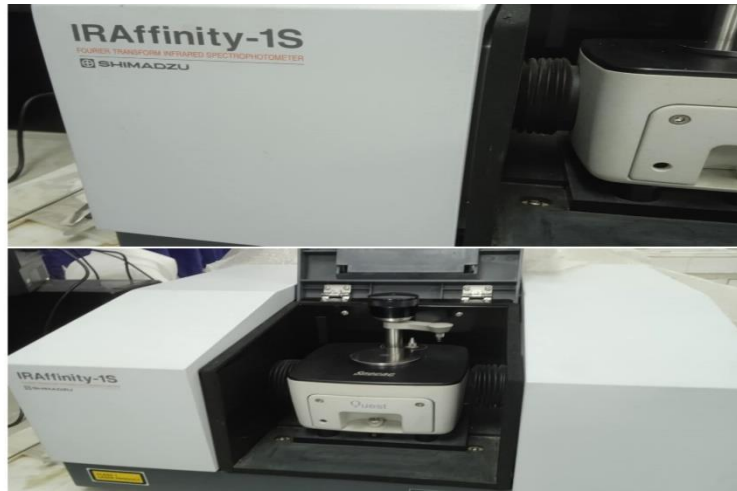


Figure 1. *Spectromètre Shimadzu IRAffinity-1S.*



Figure 2. *Spectrophotomètre Shimadzu UV-1900i.*



Figure 3. *Analyseur thermique de l'ATD.*

Annexe II

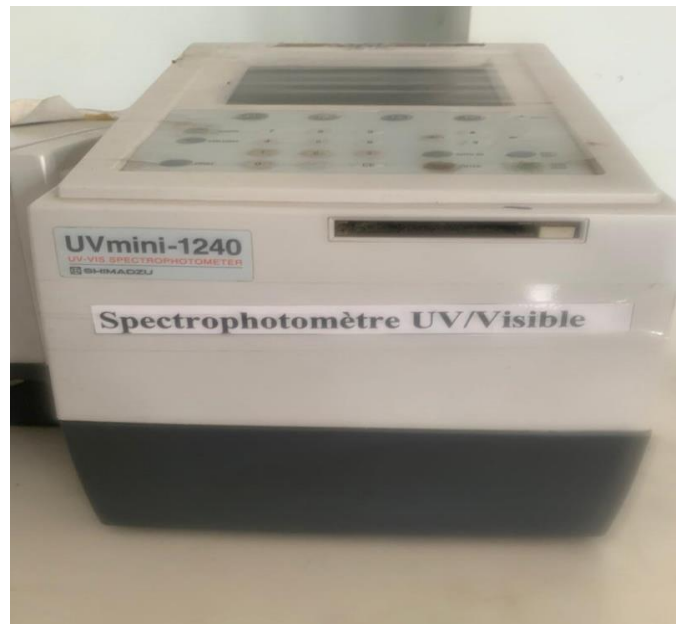


Figure 4. *Spectrophotomètre UV-Visible utilisé.*

Définition et principe de la voltampérométrie cyclique

La voltampérométrie cyclique (VAC) est une technique électrochimique dynamique utilisée pour étudier les mécanismes réactionnels via la mesure du courant échangé à une électrode de travail soumise à un potentiel variant cycliquement. Son principe repose sur une configuration expérimentale incluant une électrode de travail (dans cette étude, une électrode tournante en carbone vitreux) connectée à un potentiostat. Ce dernier applique une séquence de balayage linéaire débutant par un potentiel initial faible (E_i), suivi d'une phase ascendante vers un potentiel seuil supérieur (E_λ), puis d'une phase descendante de retour à E_i . Cette séquence forme un cycle complet (balayage avant et arrière), renouvelé à vitesse constante (en mV/s) pour générer un voltammogramme (courbe courant-potentiel).

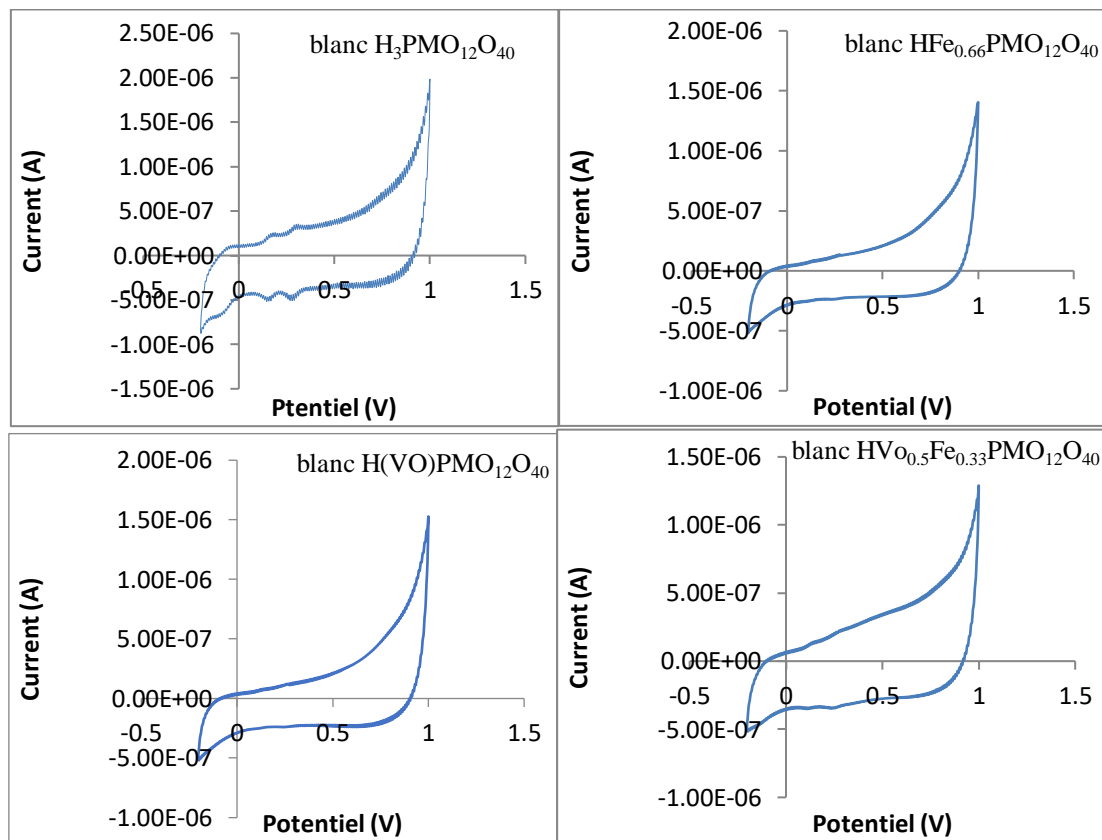
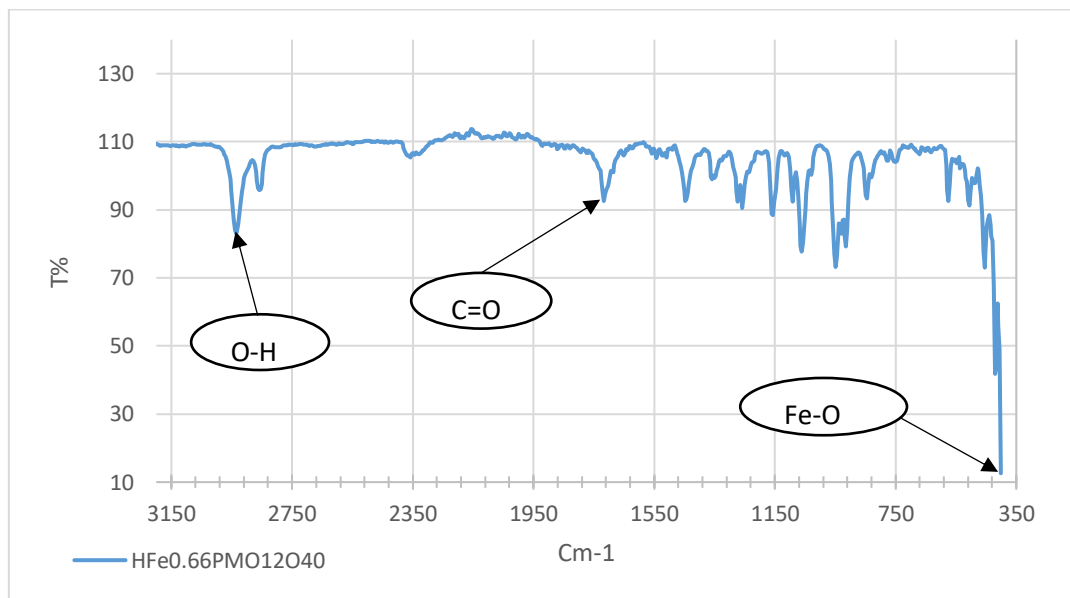
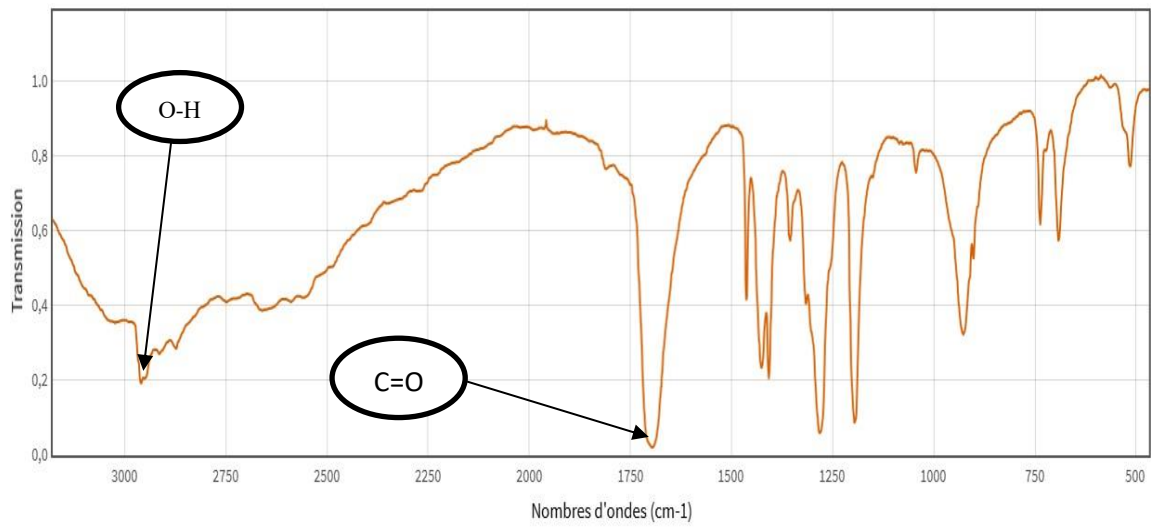


Figure 1. Voltammogrammes cycliques des blancs $H_3PMO_{12}O_{40}$ et $H(VO)_xFe_yPMO_{12}O_{40}$ (avec $x=0, 0,5$ et 1).

ANNEXE III



ANNEXE III

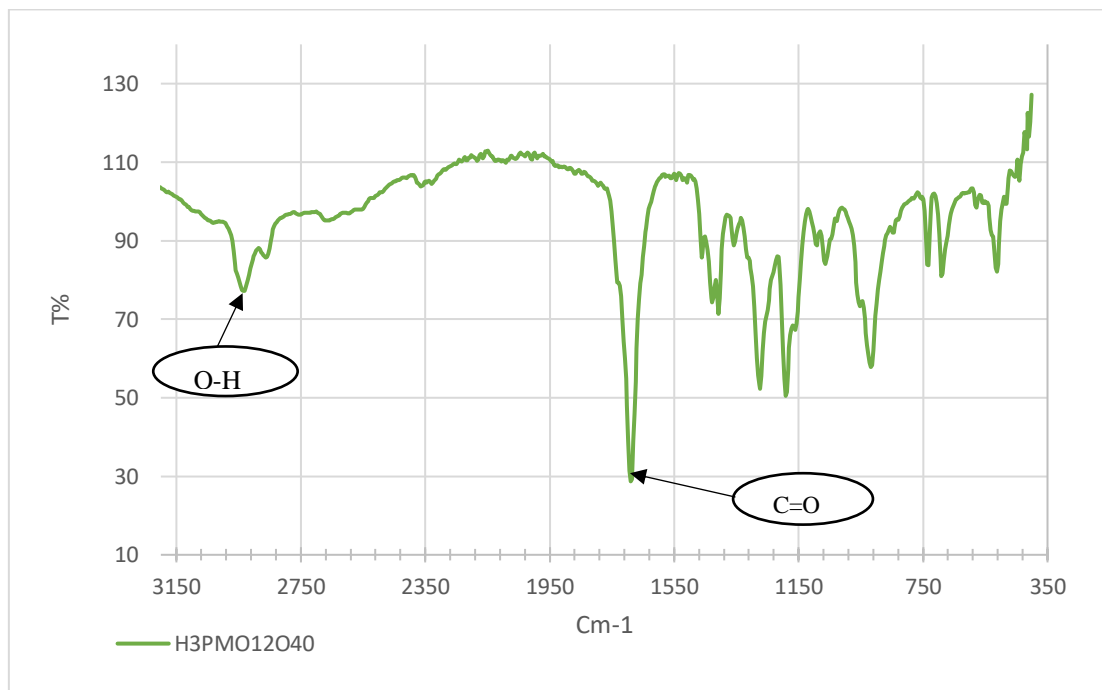
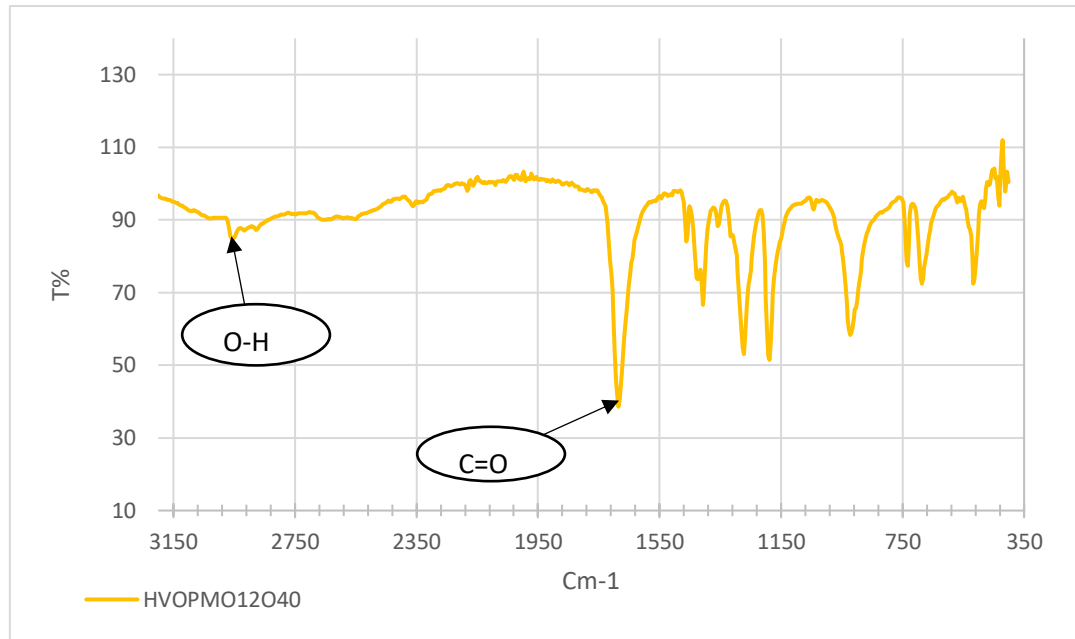


Figure 2. SPECTRE IR d'AA de la littérature / $\text{HFe}_{0.66}\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ / $\text{H}(\text{VO})\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ / $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$.

ANNEXE III

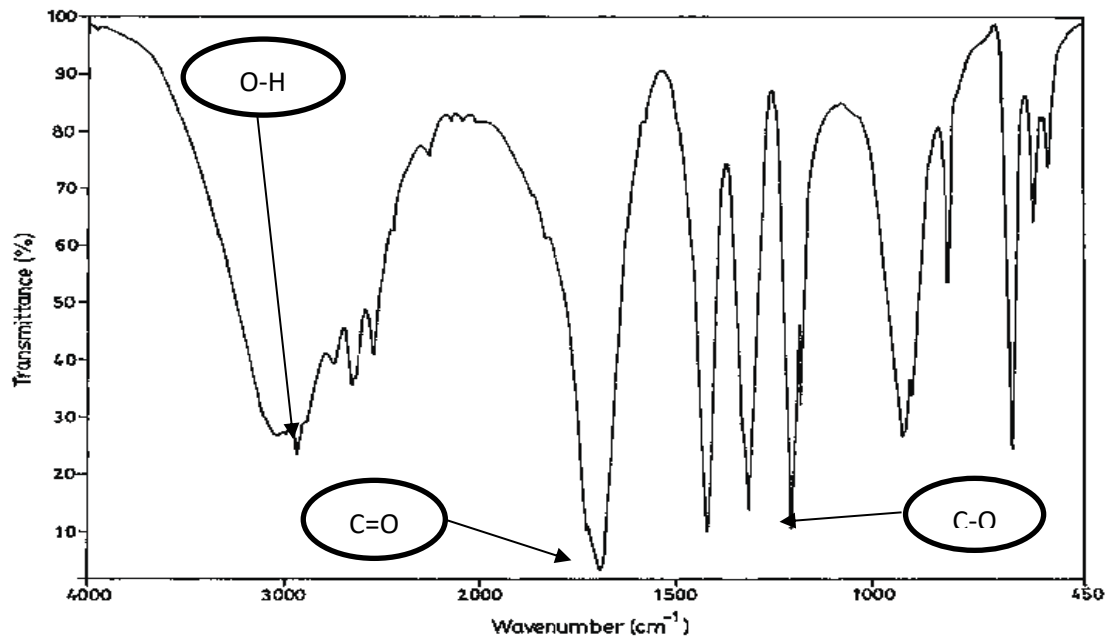


Figure 3. Spectre IR d'acide succinique.

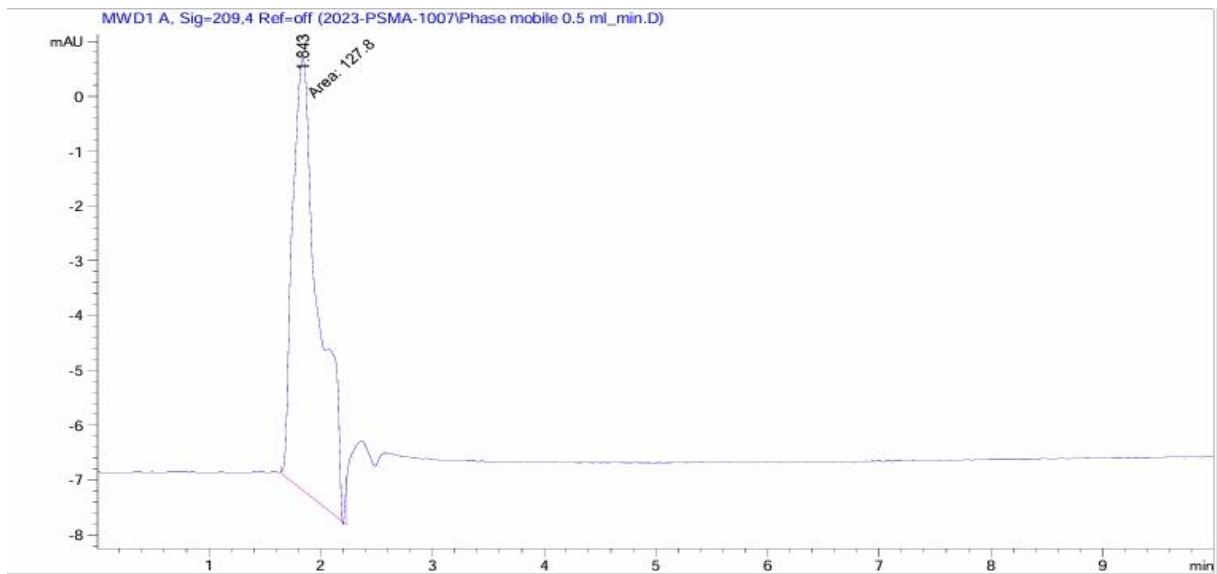


Figure 4. Chromatogramme HPLC de la phase mobile à 0,5 ml/min.

Résumé

Ce mémoire vise à valoriser l'acide adipique, un acide dicarboxylique couramment utilisé dans l'industrie des polymères, en explorant ses applications pharmaceutiques potentielles. Une méthode de synthèse verte a été développée, utilisant un polyoxométallate (POM) de type Keggin comme catalyseur. Le composé $H(VO)PMO_{12}O_{40}$ a été sélectionné parmi plusieurs POMs à base de vanadyle et de fer, après caractérisation (IR, UV-Visible, DRX, ATG/ATD, voltammétrie cyclique). Ce catalyseur a permis un rendement de 48,0 % en acide adipique dans l'oxydation de la cyclohexanone par H_2O_2 , sans solvant. Le produit a ensuite été caractérisé (point de fusion : 152 °C, pureté : 95,52 %) puis évalué biologiquement. Une activité antioxydante modérée (11,43 % à 1 mg/mL, méthode DPPH) et une activité antimicrobienne contre *Bacillus subtilis* (7,75 mm) ont été observées, mais aucune contre *Pseudomonas aeruginosa*.

Ces résultats soulignent le potentiel de l'acide adipique comme excipient et molécule bioactive, dans le cadre de formulations pharmaceutiques durables.

Mots-clés : Acide adipique – Polyoxométallate de type Keggin – Catalyse verte – Oxydation – Activité biologique – Pharmaceutique

Abstract

This work focuses on the valorization of adipic acid, a dicarboxylic acid widely used in the polymer industry, by exploring its pharmaceutical potential. A green synthesis method was developed using a Keggin-type polyoxometalate (POM) catalyst. The compound $H(VO)PMO_{12}O_{40}$ was selected from several vanadyl- and iron-based POMs after characterization (IR, UV-Vis, XRD, TGA/DSC, cyclic voltammetry). The catalyst enabled a 48.0% yield in adipic acid, in the solvent-free oxidation of cyclohexanone by H_2O_2 . The product was then characterized (melting point : 152 °C, purity: 95.52%) and biologically evaluated. Moderate antioxidant activity (11.43% at 1 mg/mL, DPPH method) and antimicrobial activity against *Bacillus subtilis* (7.75 mm) were observed, with no effect on *Pseudomonas aeruginosa*.

These results underline the dual role of adipic acid as both an excipient and a bioactive compound in sustainable pharmaceutical formulations.

Keywords : Adipic acid – Keggin-type polyoxometalate – Green catalysis – Oxidation – Biological activity – Pharmaceutical