



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie des Produits Naturels

Par :

Melle RABAH Nor El Houda

Sur le thème

Synthèse et caractérisation de quelques dérivés de l'eugénol

Soutenu publiquement le 28 septembre 2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme DRICI Wassila	Professeur	Université de Tlemcen	Présidente
Mr BENSALD Okacha	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme MAHBOUB Radia	Professeur	Université de Tlemcen	Encadreur

Laboratoire LASNABIO

BP 119, 13000 Tlemcen – Algérie

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

Partie I : Recherche bibliographique.

I.1. Eugénol.....2

II.1.1.Présentation.....2

II.1.2. Propriétés physico –chimique.....2

II.1.3.Utilisation et propriétés biologique d’eugénol.....3

II.1.4. Isolement d’eugénol.....3

II.1.5.Biosynthèse d’eugénol.....4

III.2.Réactivités chimique de l’eugénol et ses dérivés.....5

III.2.1.Isomérisation d’eugénol.....5

III.2.2.Synthèse de la vanilline.....6

III.2.3.Synthèse de l’acétate d’eugénol.....6

III.2.4.Synthèse de l’imperanène.....7

III.2.5.Synthèse de l’époxyde d’eugénol.....8

III.2.6.Alkylation d’eugénol.....9

III.2.6.1. Synthèse de benzyleugénol.....9

III.2.6.2. Synthèse de méthyle eugénol.....10

Partie II : Résultats et discussions

I- Introduction.....19

II- Synthèse de l’acétate d’eugényle.....20

III- Synthèse de benzyleugénol.....22

IV- Synthèse d’époxyde d’eugénol.....24

Partie III : Partie expérimentale

Conclusion.....30

Références.....31

Liste des figures

- Figure 1** : Formule semi-développée de l'eugénol.
- Figure 2** : Activités biologiques d'eugénol.
- Figure 3** : Couple eugénol/eugénate de sodium avec leur solubilité respective.
- Figure 4** : Biosynthèse d'eugénol.
- Figure 5** : Synthèse de quelques dérivés de l'eugénol.
- Figure 6** : Réaction d'isomérisation d'eugénol.
- Figure 7** : Synthèse de la vanilline.
- Figure 8** : Acétylation d'eugénol.
- Figure 9** : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'acétate d'eugényle.
- Figure 10** : Synthèse de l'imperanène.
- Figure 11** : Synthèse de l'époxyde d'eugénol.
- Figure 12** : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'époxyde d'eugénol.
- Figure 13** : Réaction générale d'alkylation d'eugénol.
- Figure 14** : Synthèse de benzyleugénol.
- Figure 15** : Mécanisme réactionnel de synthèse de benzyleugénol.
- Figure 16** : Synthèse de méthyle eugénol.
- Figure 17** : Schéma générale de synthèse de quelques dérivés d'eugénol.
- Figure 18** : Réaction d'acétylation d'eugénol.
- Figure 19** : Réaction d'alkylation d'eugénol.
- Figure 20** : Réaction d'époxydation d'eugénol.
- Figure 21** : Spectre infrarouge d'acétate d'eugényle 1B.
- Figure 22** : Spectre infrarouge de benzyleugénol 2A.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes très chères parents ma mère et mon père

Pour leur conseils , leur encouragements et leur amours

Qu'allah vous préserve et vous protège de tout mal

A la plus belle sœur du monde Bouchra

A mes très chers frères Ane, Mohammed

*A ma très chère grand-mère paternelle, ma chère mère
maternelle*

Pour ses prières qui m'ont accompagnée le long de mon parcours.

A tous les membres de la famille paternelle et maternelle

*A tous mes amis tout particulièrement : ihcen, hafsa, Sabrina et
Fatima*

Enfin le dédie à tous ceux qui aiment la chimie

Nour el Houda

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sien de laboratoire de substance naturel bioactive de l'université de Tlemcen

Avant tous, je remercie ALLAH le tous puissant de m'avoir donné la santé, la force, la paissance, le courage et la volonté pour l'achèvement de ce travail.

Je commence a remercie le directeur de LASNABIO, Pr GHALEM Saïd qui nous a ouvert les portes de son laboratoire, pour son soutien, sa gentillesse et ses conseils judicieux.

J'exprime également ma profonde gratitude a mon encadreur madame MAHBOUB Radia, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre disponibilité et votre conseils, et pour votre dynamisme pour la recherche scientifique, merci madame.

J'adresse également mes profonde reconnaissance au responsable du master Pr. DIB Mohamed El Amine, pour les efforts que vous avez déployés durant notre cursus.

Un remerciement particulière à Madame DRICI Wassila et Monsieur BENSaid Okacha d'avoir accepté de jury ce travail.

Je tien à exprimer mon sincère remerciement a tous les professeurs qui ont enseigné et qui par leurs compétences je soutenu dans la poursuite de mon étude particulièrement, Pr TABATI Boufeldja, Mme MERAD Nouria, Pr MOSTEFA- KARA Bachir.

Enfin Je n'oublier pas de remercie l'équipe de notre laboratoire monsieur BENMENSOUR Boumediene, et madame MEHIAOUI Keira.

Liste des abréviations

CPLH : Chromatographie en Phase Liquide à Haute pression

RMN : Résonance magnétique nucléaire

[O] : Oxydation

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane

NaOH : Hydroxyde de sodium

KOH : Hydroxyde de potassium

HCl : Acide chlorhydrique

m-CPBA : Acide métachloroperbenzoïque

R : constante des gaz parfaits (8,314 J/mol.K)

T : Température

h: Heures

R_f : Rapport frontale

R_{dt} : Rendement

% : Pourcentage

Min : Minutes

(AC₂O)₂ : Anhydride acétique

KBr : Bromure de potassium

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

K₂CO₃ : Carbonate de potassium

I. Introduction générale

Depuis toujours, les hommes ont trouvé dans la nature des plantes à effet thérapeutique qu'ils avaient à leur disposition contre des maladies bénignes, ainsi les produits naturels occupaient une place importante dans la synthèse et la formulation des médicaments ^[1].

C'est à partir du XIX^e siècle, les chimistes se sont intéressés à la composition des produits naturels. Ils ont commencé à isoler de nombreuses molécules à partir des plantes pour détecter leur fonction organique qui désigne leurs propriétés pharmacologique parmi eux : les cétones, les éthers, les phénols... ^[2]

Certains phénols présentent un intérêt biologique très intéressant, ils ont attiré une attention considérable. Ce sont des produits très puissants utilisés comme premiers antiseptiques ; c'est un groupe très important dans la synthèse organique, ils interviennent dans la fabrication de nouveaux produits notamment les colorants, les pesticides les parfums, les savons... ^[3]

En chimie organique les phénols (C₆H₅OH) sont des molécules aromatiques, où le groupe hydroxyle OH est lié avec l'atome de carbone de cycle benzène. En aromathérapie, les phénols représentent le plus grand groupe de métabolisme secondaire des plantes, ils sont appelés des phénols substitués puisqu'un ou plusieurs atomes d'hydrogène du cycle sont remplacés par un autre atome comme le carvacrol, thymol et l'eugénol ^[4].

Actuellement, il y a une large gamme d'utilisation de l'eugénol pour plusieurs buts tels que les produits alimentaires, cosmétique (parfum, savon, produits de soins de la peau..) dentaires et pharmaceutiques. Il représente un grand intérêt dans la synthèse organique due à ses groupes allyle et hydroxyle (phénolique) et de son cycle benzène. L'eugénol peut être modifié par une transformation chimique (hémi synthèse) pour divers cibles (médicale, biologique, cosmétique).

L'intérêt particulier de cette molécule et ces propriétés remarquables, nous a encouragés à synthétiser quelques dérivés de la molécule d'eugénol.

Dans un but méthodologique, notre travail se subdivise en trois parties : La première partie est consacrée à une étude bibliographique, la deuxième partie est réservée à l'étude expérimentale. Dans la troisième partie, nous présenterons et discuterons quelques résultats obtenus au laboratoire. Et enfin, nous terminerons par une conclusion générale et des perspectives.

Partie I :

Recherche bibliographique

II.1. Eugénol

II.1.1.Présentation

L'eugénol (4-allyle-2-méthoxyphénol) est un phénol de formule brute $C_{10}H_{12}O_2$. C'est un gaiacol à chaîne allyle substituée ; il appartient à la famille des phénylpropène (**Figure1**)^[5].

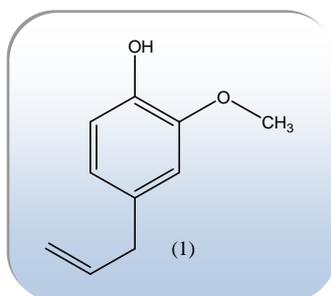


Figure _1: Formule semi-développée de l'eugénol^[5].

L'eugénol est un liquide clair, incolore ou jaune pâle, brunissant à l'aire, porte une odeur piquante et épicée typique du clou de girofle^[6]. C'est le principal composé de nombreuses plantes en particulier *le syzygium aromaticum* (75-90 %), *Cinnamomum cassia. L.* (70-90 %), *Cinnamomum verum* (70-90 %) ^[7].

II.1.2.Propriétés physico-chimiques

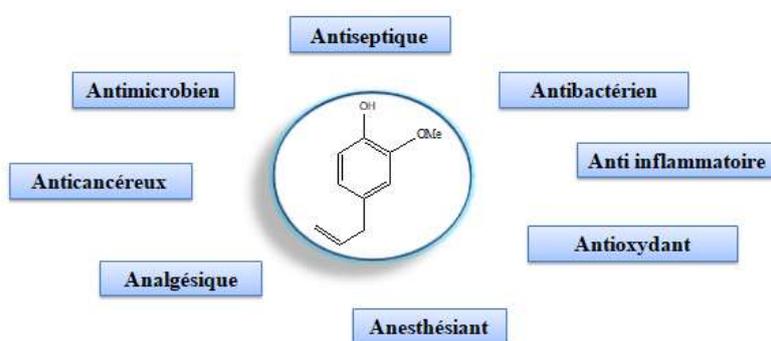
L'eugénol possède un fort pouvoir anti-corrosif, notamment sur le laiton^[8]. C'est une substance un peu soluble dans eau (2.436g/L à 25°C), insoluble dans eau salée, et très soluble dans les solvants organiques (éthanol, dichlorométhane...) (**Tableau 1**)^[9].

Tableau_1 : Propriétés physico-chimique d'eugénol^[10-11].

Propriétés	Description
Sous-classe	Phénylpropanoïdes
Masse molaire	164.20 g/mol
T° fusion	-9.2 à -9.1 °C
T° ébullition	253.2°C
Solubilité	2,463 g·l ⁻¹ (25 °C d'eau)
Masse volumique	1.06 à 20 °C
Point d'éclair	104°C
Indice de réfraction	1.54

II.1.3. Utilisation et propriétés biologiques d'eugénol

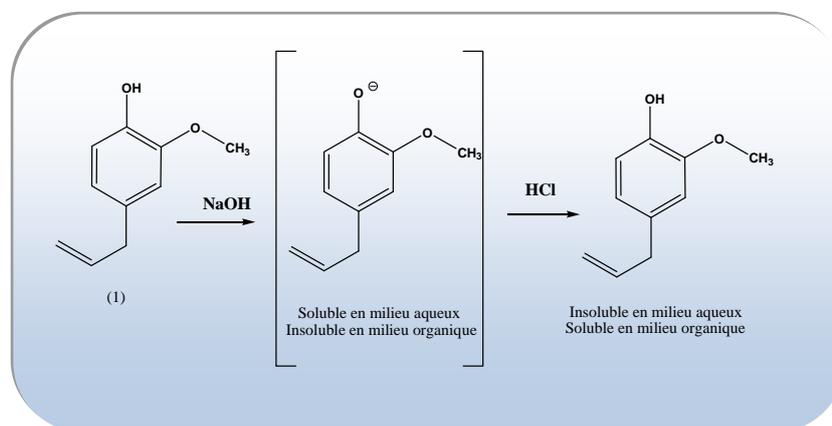
L'utilisation médicale de l'eugénol pur se limite principalement au domaine de la dentisterie, surtout dans la préparation des bains de bouche, pâte dentifrice, ciment dentaire ^[12]. En plus il est mélangé avec l'oxyde de zinc pour former une pâte de l'oxyde de zinc eugénol. Cette pâte également utilisé pour l'obturation canalaire ^[13]. L'eugénol a été conseillé pour le traitement des infections de la peau et les lésions cutanés, et contre la tuberculose ^[14]. C'est une molécule simple qui possède diverses activités biologiques et thérapeutiques (**Figure 2**).



Figure_2 : Activités biologiques d'eugénol ^[9].

II.2.4. Isolement d'eugénol.

L'eugénol (**1**) est essentiellement préparé à partir de l'huile de clou de girofle. Cette dernière est traitée par un excès d'hydroxyde de sodium (NaOH). Ceci entraîne la formation d'un sel alcalin phénolique. La partie insoluble de l'extrait est ensuite isolée par extraction au solvant, la partie non dissoute est éliminée. La solution alcaline est acidifiée par l'acide chlorhydrique (**Figure 4**), puis l'eugénol libéré par diverses techniques : la distillation fractionnée, la chromatographie en phase liquide à haute pression (HPLC). Sa présence peut être vérifiée par RMN et spectre de masse (**Figure 3**) ^[9].

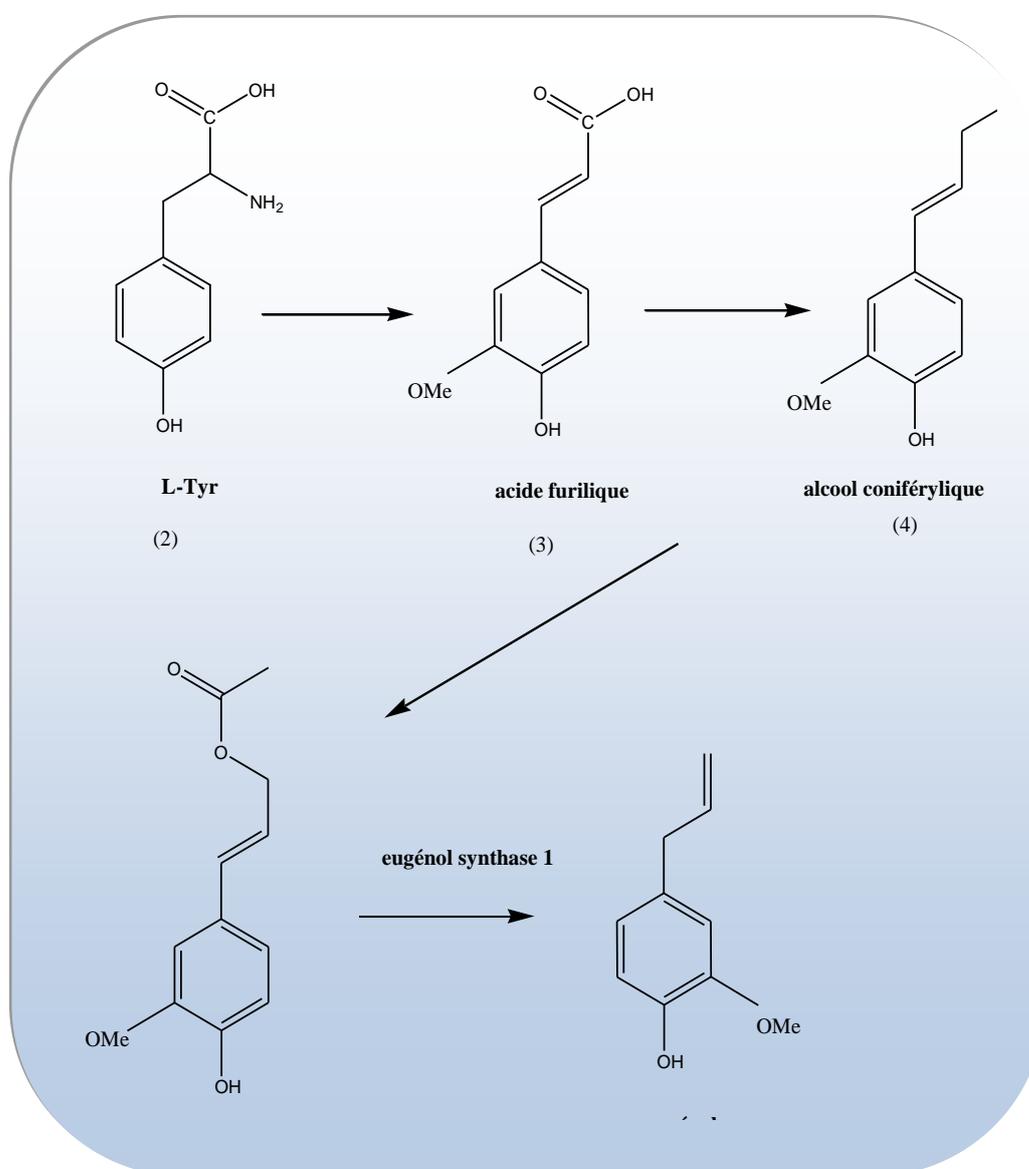


Figure_3: Couple eugénol/eugénate de sodium avec leur solubilité respective ^[12].

II.1.5. Biosynthèse d'eugénole dans *Ocimum basilicum L.*

Les phénylpropanoïdes sont des produits naturels qui se forment dans les plantes et les microorganismes via la voie de biosynthèse shikimique avec l'acide aminé tyrosine (2) (La phénylalanine) ^[15].

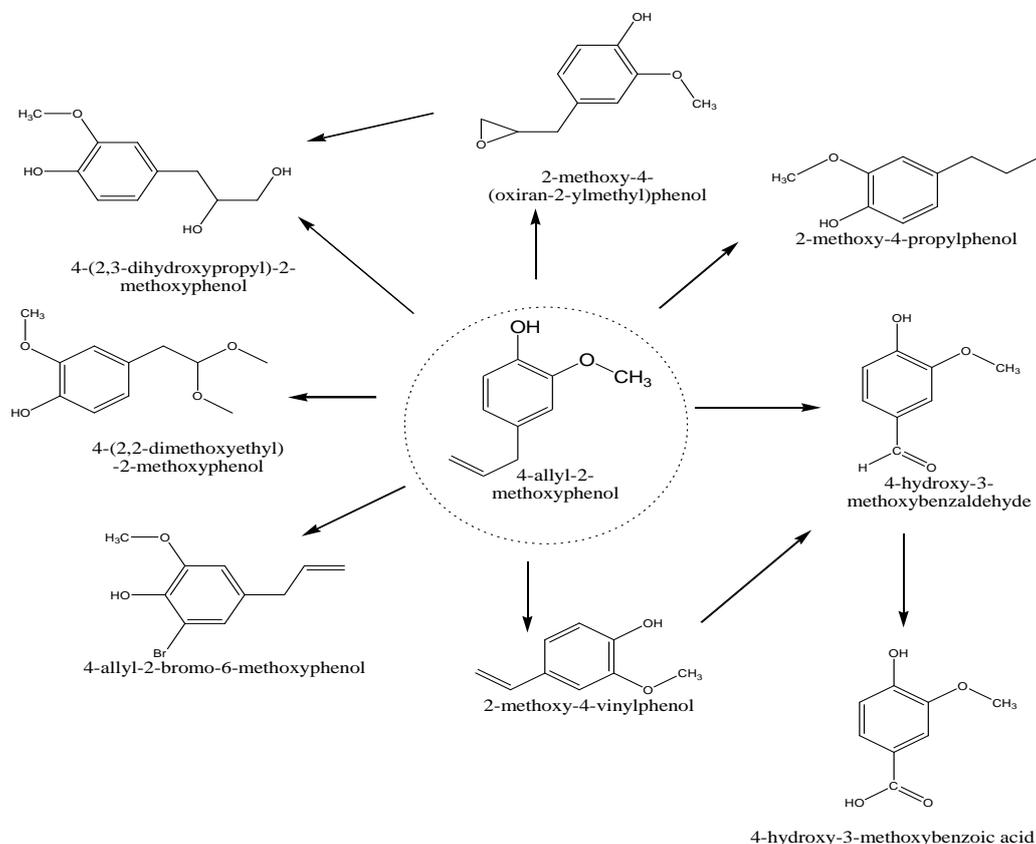
L'eugénole synthétisée dans *Ocimum basilicum L.* à partir de l'acide furilique (3), est transformée en alcool coniférylique (4) par réduction de son acide carboxylique en alcool, puis elle est convertie en acétate de coniféryle (5). Enfin, grâce à l'enzyme synthase on obtient la molécule d'eugénole (1) (Figure 4) ^[16].



Figure_4: Biosynthèse d'eugénole ^[11].

III.2. Réactivités chimique de l'eugénol et ses dérivés

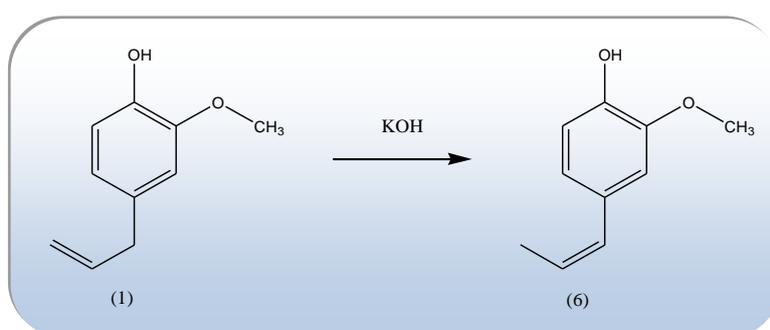
Plusieurs méthodes de synthèses sont décrites dans la littérature. Nous Citons quelques unes (Figure 5).



Figure_5: Synthèse de quelques dérivés de l'eugénol ^[12-18].

III.2.1. Réaction d'isomérisation d'eugénol

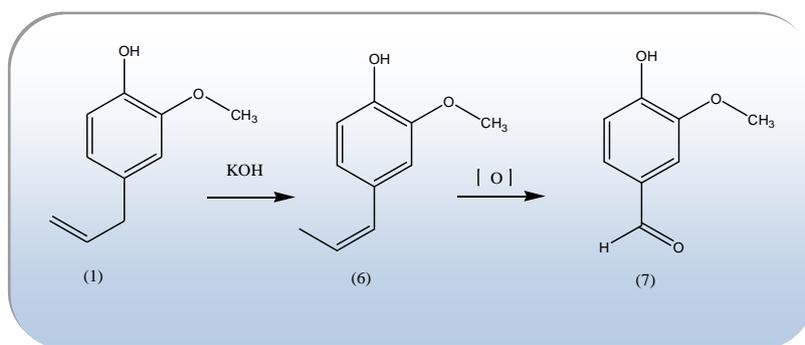
L'isoeugénol (6) est un produit naturel qui se présente dans certain huiles essentielles. Il est à la fois un antioxydant et pro-oxydant ^[19]. La synthèse d'isoeugénol (cis/trans) est réalisée par une isomérisation de la double liaison de groupe allyle d'eugénol (1) (Figure 6) ^[17].



Figure_6 : Réaction d'isomérisation d'eugénol ^[17].

III.2.2.Synthèse de la vanilline

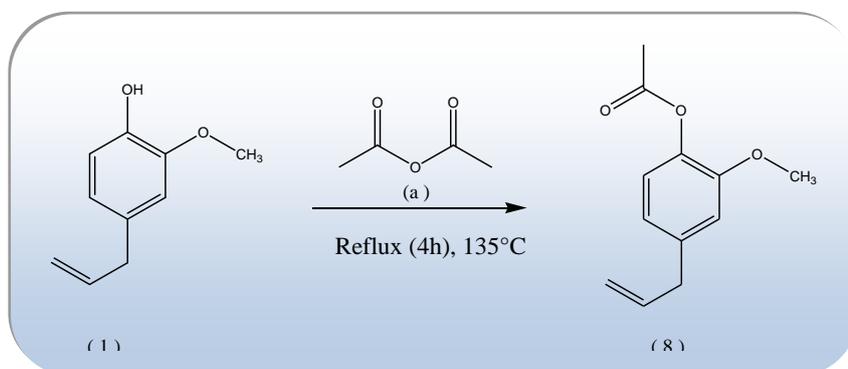
Le 3-méthoxy-4-hydroxybenzaléhyde est un composé cristallin blanc ^[20]. C'est un aldéhyde aromatique naturel extrait des gousses de vanille. Il est très utilisé en parfumerie et comme un additif alimentaire. Cette molécule a été synthétisée pour la première fois en 1876 dans un erlenmeyer à partir de l'eugénole ^[21], par l'action d'hydroxyde de potassium. L'eugénole est isomérisée en isoeugénole (6), puis elle subit une coupure oxydante par le permanganate de potassium. Cette dernière étape permet d'obtenir la vanilline (7) ^[22]. L'avantage de cette réaction est d'obtenir une vanilline de synthèse identique avec la vanilline naturelle (Figure 7) ^[21].



Figure_7 : Synthèse de la vanilline ^[21].

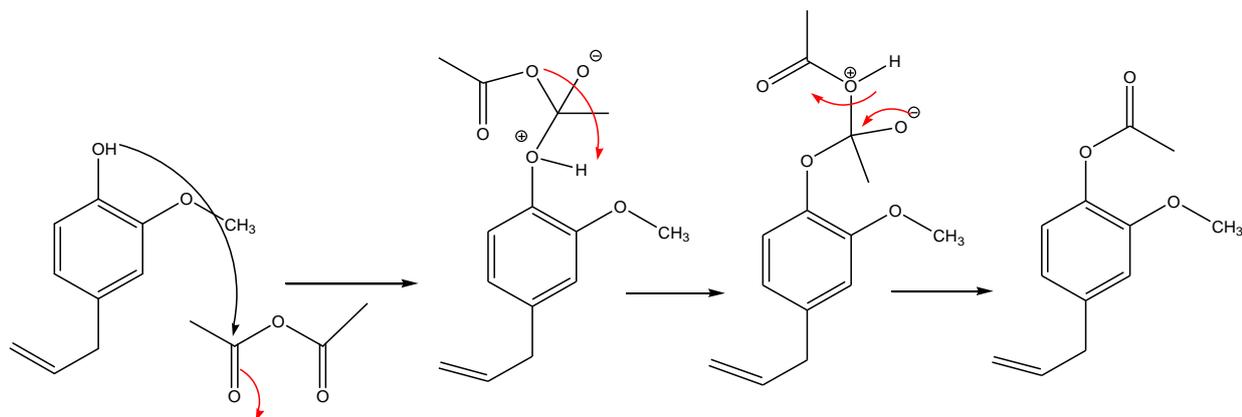
III.2.3.Synthèse de l'acétate d'eugényle ou éthanoate d'eugényle

L'acétate de 4-allyle-2-méthoxyphénol est un ester jaune pâle. A l'état naturel, il se trouve dans le clou de girofle. Il possède une activité antimicrobienne très efficace contre le développement de larves de moustique aedes aegypti. L'éthanoate d'eugényle (8) a été obtenu par l'acétylation de l'anhydride acétique (a). Cette réaction a un effet protecteur de la fonction alcool et elle le transforme en ester (Figure 8) ^[23-25]. Nous donnons le mécanisme réactionnel de synthèse de l'acétate d'eugényle (Figure 9).



Figure_8: Acétylation d'eugénole ^[23-25].

III.3.2.1. Mécanisme de la réaction



Figur_9 : Mécanisme réactionnel de synthèse de l'acétate d'eugényle ^[26].

III.2.4. Synthèse de l'imperanène

L'imperanène, un composé phénolique naturel extrait des rhizomes de la plante « *l'imperata cylindrica* » et utilisé comme un anti-inflammatoire et diurétique en médecine chinoise. Cette molécule possède une activité inhibitrice de l'agrégation plaquettaire ^[18-27]. L'imperanène (**9**) est synthétisé à partir d'eugénol (**1**) par une réaction énantiosélective. L'obtention des l'énantiomères (R ou S) dépend de l'auxiliaire chérale employé lors de l'étape d'alkylation de l'aldéhyde (**Figure 10**) ^[17].

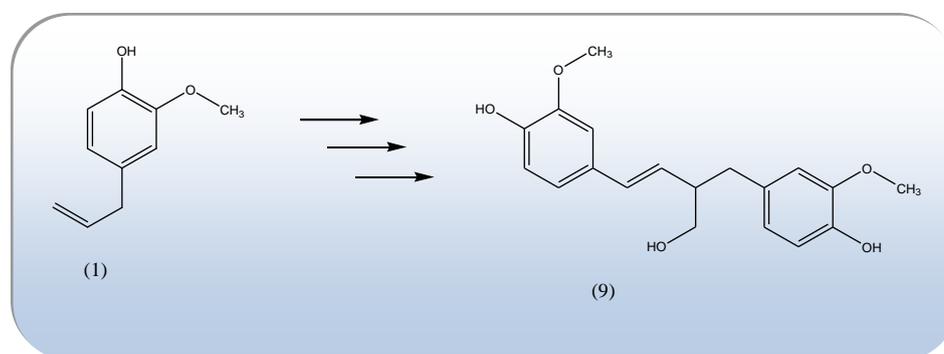
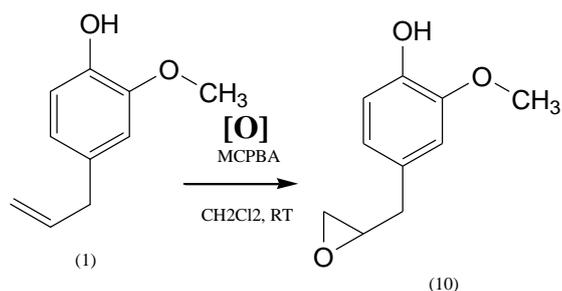


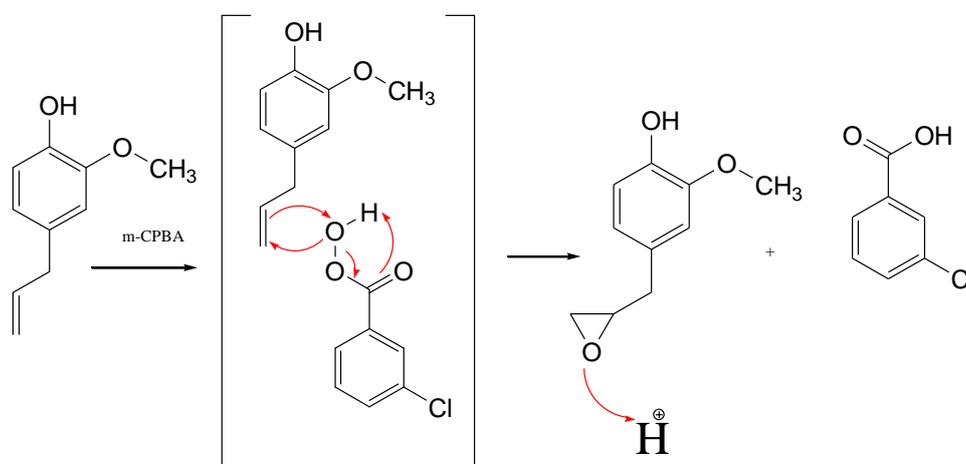
Figure-10 : Synthèse de l'imperanène ^[17].

III.2.5. Synthèse de l'époxyde d'eugénol

L'époxyde d'eugénol (**10**) est un agent antimicrobien et antibiotique le plus agissant ^[28]. L'oxydation d'eugénol en un cycle trois chaînons a été réalisée par transformation du groupe vinyle en époxyde dans le dichlorométhane par l'action de l'acide métachloroperbenzoïque (**Figure 11**) ^[29-31]. Dans la figure 12, nous donnons le mécanisme réactionnel de synthèse de l'époxyde d'eugénol.

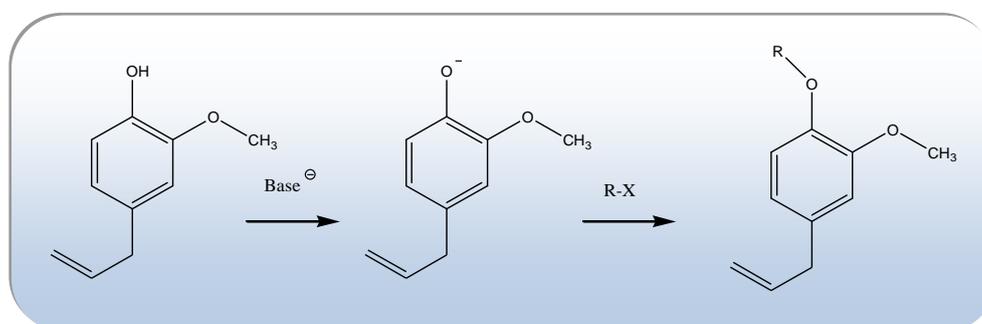
Figure_11 : Synthèse de l'époxyde d'eugéno^[29].

III.2.5.1. Mécanisme proposé de la réaction

Figure_12 : Mécanisme réactionnel de synthèse et d'ouverture de l'époxyde d'eugéno^[29].

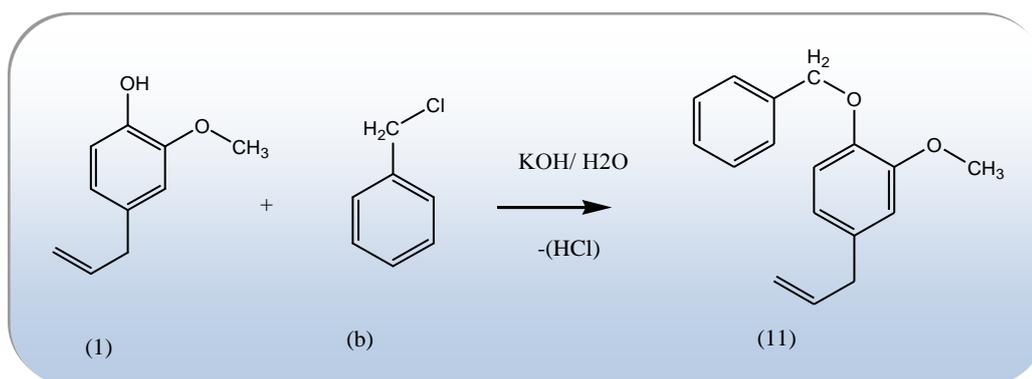
III.2.6. Alkylation d'eugéno^[32]

L'o-alkylation de l'eugéno^[32] se réalise en présence d'une base pour créer un excès d'ion eugénates et facilite l'attaque d'halogénures d'alkyle (**Figure13**)^[32].

Figure_13: Réaction générale d'alkylation d'eugéno^[32].

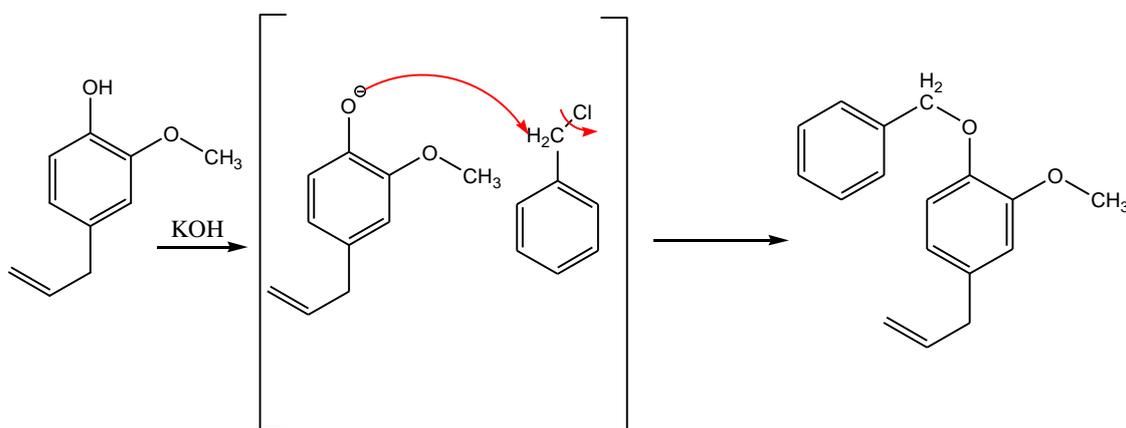
III.2.6.1.Synthèse de benzyleugénol

Le benzyleugénol (**11**) est un phénylpropène qui présente une activité pharmacologique anticonvulsivante sur les rats et les souris ^[33]. La première étape de la synthèse de benzyleugénol se réalise avec un excès de l'hydroxyde de potassium pour former l'eugénate qui sera transformé en benzyleugénol par l'attaque du chlorure de benzyle (**b**) (**Figure 14**) ^[34-36]. Nous donnons le mécanisme réactionnel de synthèse de l'acétate d'eugényle (**Figure 15**).



Figure_14 : Synthèse de benzyleugénol ^[35].

III.2.6.1.1. Mécanisme proposé de la réaction

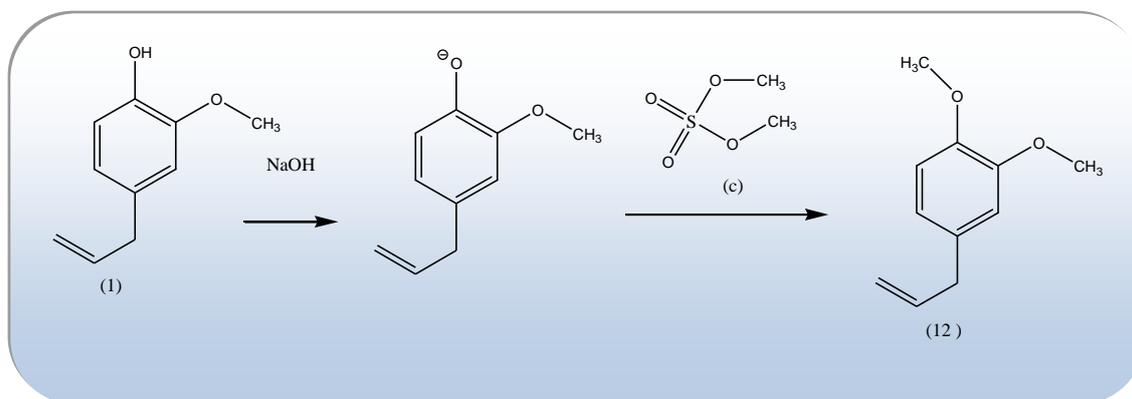


Figur_15 : Mécanisme réactionnel de synthèse de benzyleugénol ^[32].

III.2.6.2.Synthèse de méthyle eugénol

Le méthyle eugénol (**12**) est un phénylpropanoïdes qui se présente dans plusieurs épices et plantes médicinales. Il est utilisé en parfumerie, en alimentation comme un agent aromatisant ^[36]. Le méthyle eugénol est important pour le comportement des insectes et la pollinisation ^[21]. C'est un

anesthésiant chez les rongeurs. Ce composé a été obtenu à partir de d'eugénole dans un milieu basique et en présence de sulfate de diméthyle (**Figure 16**)^[37].



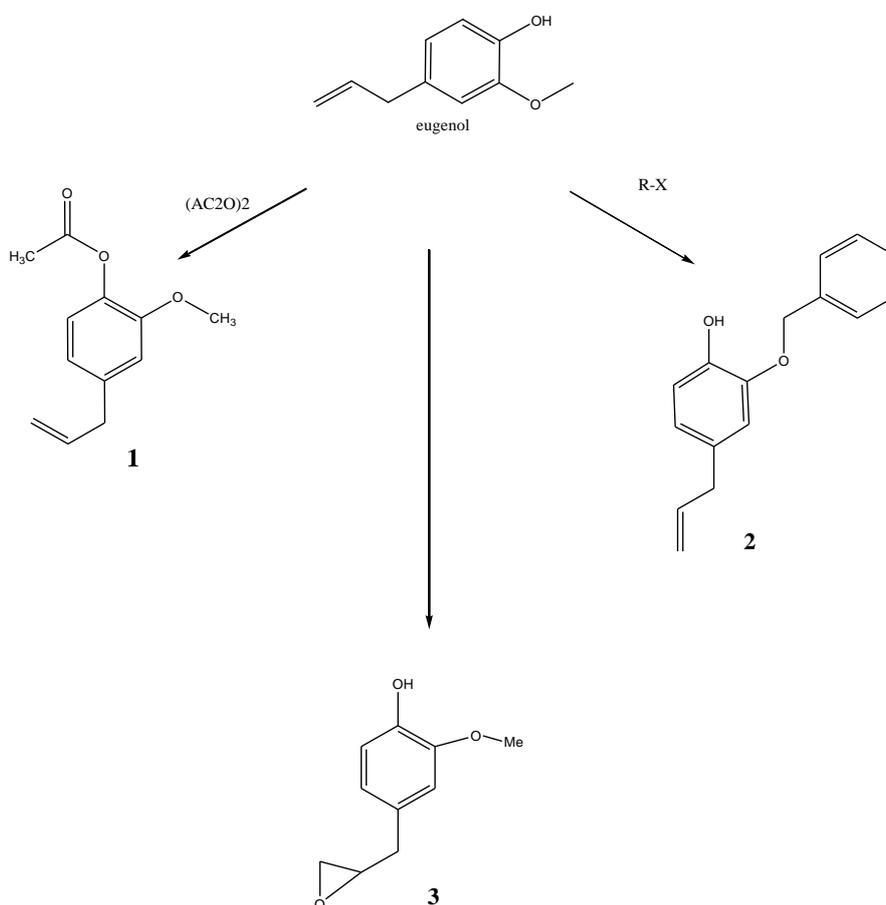
Figure_16: Synthèse de méthyle eugénole^[37].

Partie II :
Résultats et discussion

Dans ces dernières années, l'eugénol attire l'attention de beaucoup des chercheurs chimistes organiciens vue de son intérêt considérable dans différents domaines (pharmaceutique, cosmétique, alimentaire ...) comme il a été rapporté dans la partie bibliographique.

Dans le présent travail et tenant compte des différentes stratégies de synthèse décrites dans la littérature et leur faisabilité dans notre laboratoire, nous nous sommes intéressées à la synthèse de quelques dérivés de l'eugénol.

L'eugénol est caractérisé par plusieurs réactions relatives à ses propriétés électrophiles – nucléophiles. Les réactions nucléophiles ciblent l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle et la réaction de substitution électrophile concerne le cycle aromatique. Cette partie de notre travail porte sur l'étude de la fonction alcool de l'eugénol et de son groupe allyle (**Figure 17**).



Figure_17: Schéma générale de la synthèse de quelques dérivés d'eugénol.

Cette stratégie de synthèse comporte trois voies:

- La première voie vise à obtenir les produits de type 1 par acétylation (synthèse d'ester aromatique de l'eugénol).
- La deuxième voie permet d'accéder aux produits de type 2 par une substitution nucléophile type 2 (O-Alkylation).
- La troisième voie permet d'obtenir le produit 3 par une époxydation de groupement allyl d'eugénol.

I- Synthèse de l'acétate d'eugényle

Dans notre cas, il est nécessaire de bloquer (protéger) le groupe alcool pour effectuer des transformations chimique satisfaisantes avec l'eugénol. Nous avons réalisé cette protection avec l'anhydride acétique (**Figure 18**).

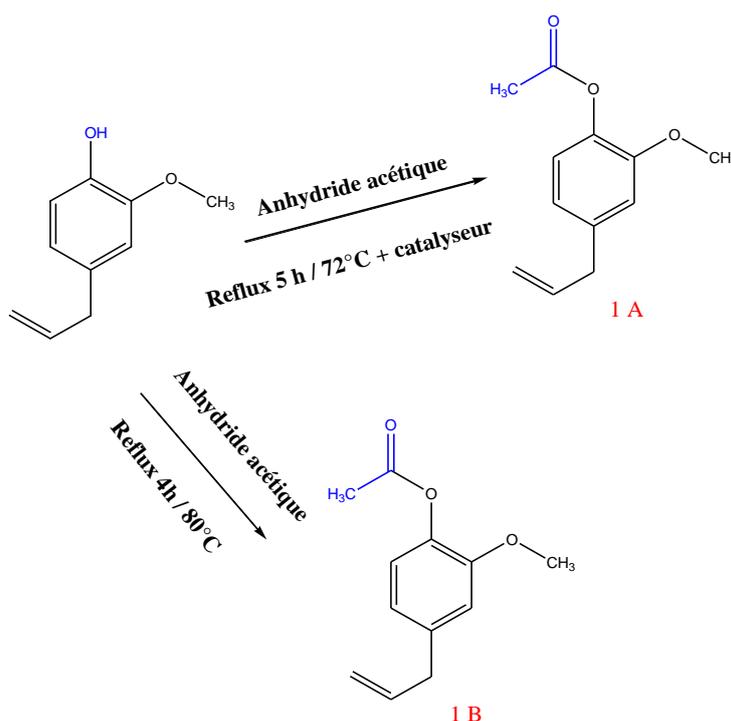


Figure _18 : Réaction d'acétylation d'eugénol

Le composé 1A a été filtré et refroidi après 3h de reflux avec un rendement élevé par rapport au 1B . Ils sont obtenus par réaction d'estérification de l'eugénol avec l'anhydride acétique.

Les produits obtenus se présentent tous sous forme liquide et L'état d'avancement de la réaction a été suivie par la chromatographie sur couche mince.

Les composés ont été caractérisés par spectroscopie IR. L'ensemble des résultats est présentés dans le **tableau 2** suivant :

Tableau_2 : Résultats de synthèse d'acétate d'eugényle.

Composés	Aspect	couleur	Rf	Rdt %	V(cm ¹)C=O	V(cm ¹)CH ₃ -CO-
1A	Liquide			77 %		
	huileux	Orange	0.4			
1B	Liquide			45%	1765.93	3006.08
	huileux	Orange	0.44			

Les spectres IR des produits ont été réalisés à l'état liquide dans une matrice de type KBr entre 450 et 4000 cm⁻¹.

Le spectre IR de l'acétate d'eugényle (1B) synthétisé montre la présence d'une bande forte située à 1765.93 cm⁻¹ (1B) caractéristique du groupe carbonyle ester C=O, des bandes vers 3078.01 cm⁻¹, 1638.91 cm⁻¹, et 1197.41 cm⁻¹ qui correspondent aux groupements suivants : CH=CH₂, C=C non conjugué, C-O éther. Sur ces spectres, nous observons également : une bande vers 2939.52 cm⁻¹ de CH₃ -O, une bande moyenne située à 1269.13 cm⁻¹ qui correspond au groupement C-O phénolique.

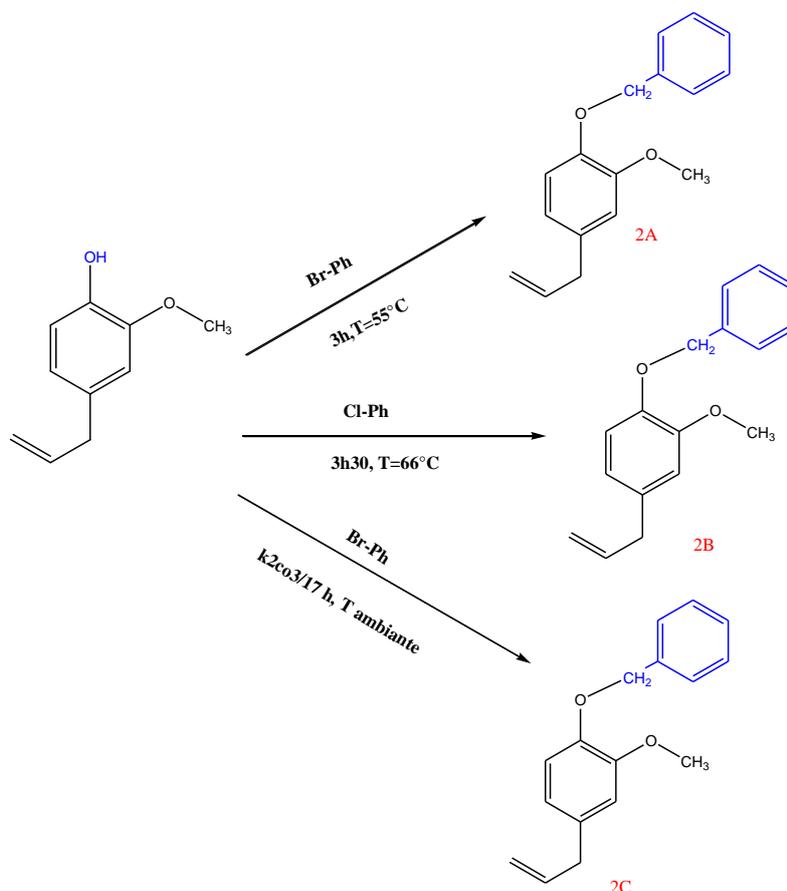
Conclusion :

- Nous avons suivi deux chemins simples et faciles menant à l'acétate d'eugényl à partir d'eugénol, en utilisant deux modes opératoires différents
- Nous avons synthétisé l'acétate d'eugényle et confirmé sa formation à l'aide l'infrarouge.
- Nous avons obtenu des rendements moyens vue la quantité des produits de départ utilisés.

II- Synthèse de benzyl eugénole

Les alcools sont des composés amphotères (c'est-à-dire sont à la fois acide et base), ils peuvent être protonés et déprotonés. Les alcools sont également des bons agents d'alkylation en présence d'un catalyseur.

Les ions phénolate sont les meilleures nucléophiles que les ions alcoolate. L'alkylation de l'ion phénolate (O-alkylation) est réalisée avec un halogénure d'alkyle primaire (nous avons utilisé le bromure de benzyle et le chlorure de benzyle). Le mécanisme est de type 2 (**Figure19**).



Figure_19 : Réactions d'alkylation d'eugénole.

Nous avons essayé de synthétiser le benzyleugénole en utilisant 3 types de protocoles. Dans les protocoles de synthèse 2A et 2B, les auteurs proposent le KOH comme une base pour créer l'excès d'ions eugénate et faciliter l'attaque de chlorure de benzyle et le bromure de benzyle avec des températures différentes.

Dans le protocole 2C, les auteurs proposent le K_2CO_3 comme une base avec une température ambiante. Les produits sont obtenus sous forme de liquide huileux et ont été identifiés et caractérisés par IR (Tableau 3).

Tableau_3 : Résultats de synthèse de benzyleugénol.

Les Composés	2A	2B	2C
Aspect	Liquide jaune	Liquide marron foncé huileux	Liquide marron foncé huileux
Rf	0.28	0.47	0.7
Rd %	40.86 %	50.1%	72.04%
V CH ₂	1453.78 cm ⁻¹		
V(aromatique benzène)	(c=c) 1512.08 cm ⁻¹		

L'analyse d'IR (2A) confirme bien l'existence de l'aromatique benzène (3436 cm⁻¹, 1512.08 cm⁻¹). Le benzyleugénol présente des bandes d'absorption caractéristiques: des bandes situées à 2934.33 cm⁻¹ et 1453.78 cm⁻¹ qui correspondent à CH₃, CH₂, une bande située vers 1261.10 cm⁻¹ qui correspond à C-O-C (éther). Par ailleurs, l'insaturation vinylique C=C du groupe allyle est située à 1637.71 cm⁻¹.

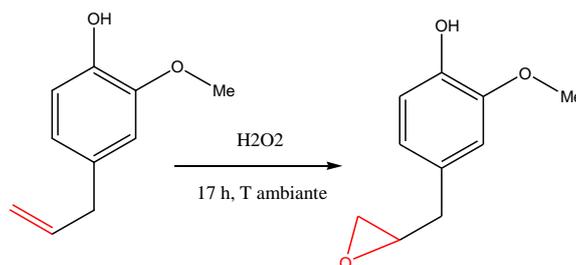
Nous constatons la présence d'une forte bande large caractéristique de groupe alcool qui doit être normalement absente. Cette bande est due à l'utilisation du KBr hydraté.

Conclusion :

- Nous avons suivi trois modes opératoires différents menant au benzyleugénol à partir d'eugénol.
- Pour le composé 2A, nous avons obtenu le benzyleugénol et confirmé sa formation à l'aide de la spectroscopie infrarouge.

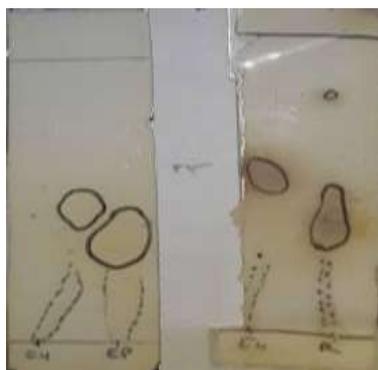
III- Synthèse de l'époxyde d'eugénol

La préparation de l'époxyde d'eugénol se fait à partir d'une réaction entre la double liaison de groupe allyle d'eugénol et un agent époxydant. Dans notre cas, nous avons choisi le H_2O_2 comme agent époxydant selon les conditions de notre laboratoire. La réaction se fait sans catalyseur à température ambiante pendant 17 h (**Figure 20**).



Figure_20 : Réaction d'époxydation d'eugénol.

Le produit a été obtenu sous forme liquide transparent et identifié par spectroscopie IR. La réaction a été suivie par CCM (**Figure 21**).



Figure_21 : Plaques CCM de composé 3 (H_2SO_4 10% ? Hexane/acétate d'éthyle ; 7/3)

Tableau_4 : Résultats de la synthèse d'époxydation d'eugénol.

Les	3A
Composés	
Aspect	Liquide transparent
Rf	0.4
Rd %	86.2%

Matériels et méthodes

- **Chromatographie sur couche mince** : CCM ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F 254. L'évolution des réactions sont contrôlées par la CCM, le mélange (hexane / acétate d'éthyle) a été utilisé comme éluant. Les produits sont révélés sous irradiation UV et/ou dans une solution d'acide sulfurique (H₂SO₄ 10%).
- **Spectrométrie infrarouge (IR)** : Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil de spectrométrie Perkin-Elmer Spectrum parkin-elimer FT-IR à transformée de Fourier. Des pastilles de KBr ont été utilisées pour analyser les composés. Les bandes d'absorption γ sont exprimées en cm⁻¹.

I- Acétate d'eugényle**Mode opératoire A :**

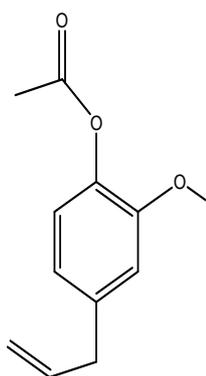
Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit 5ml d'eugénol et un excès d'anhydride acétique (9 ml), on ajoute 0.3 g du tamis moléculaire (moléculaire 4A°). On porte le mélange à reflux pendant 3 heures (la température de bain 59-60 C°).

Afin de la réaction le catalyseur (tamis moléculaire) a été filtré, le produit est mis au réfrigérateur. La réaction est contrôlée par CCM, en utilisant le mélange d'éluant : hexane/ acétate d'éthyle : 7/3, le produit **1A** est un liquide huileux orange.

Mode opératoire B :

Dans un ballon bicol 250 ml, on introduit 5 ml d'eugénol et un excès d'anhydride acétique, on ajoute 0.5 g de l'acétate de sodium .On porte le mélange à reflux pendant 4 heures à température 80°C. Après le refroidissement du mélange réactionnel, on ajoute 25 ml d'eau distillée glacée et on mélange vigoureusement pendant 15 min.

Après une extraction liquide-liquide avec le chloroforme, la phase organique a été lavée avec une solution de hydroxyde de sodium NaOH (2 mol/L).L'acétate d'eugényle a été séchée et filtré avec le sulfate de sodium anhydre, ensuite le chloroforme a été évaporé. La réaction est contrôlée par CCM (hexane/ acétate d'éthyle : 7/3), le produit **1B** est un liquide huileux orange.



Formule brute : C₁₂H₁₄O₃

Masse molaire : 206.25 g/mol

	Aspect	R _f	Rdt %	IR _{max} cm ⁻¹
1A	Liquide huileux orange	0.4	77 %	
1 B	Liquide huileux orange	0.44	45%	1765.93(c=o) 3078.014(CH=CH ₂) 2939.52-3006.08 (CH-CO),1638.91(C=C non conjugué),1509.88(C=C aromatique),1269.16(C-O phénolique)

II- Benzyleugénol

Mode opératoire A

Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit 5ml d'eugénol, on introduit 2g d'hydroxyde de potassium avec 5 ml d'eau, on ajoute 4.3 ml de bromure de benzyl. Le mélange réaction est chauffé à 55°C pendant 3 heures.

La phase organique est ensuite extraite avec le dichlorométhane et lavée avec une solution de KoH 0.5 M puis avec l'eau jusqu'à la neutralité, séchée avec le sulfate de sodium $\text{Na}_2 \text{SO}_4$, filtrée puis concentrée avec un évaporateur rotatif.

Comme tous les opérations précédents, le produit obtenus a été contrôlé par la CCM avec le même éluant (hexane/ acétate d'éthyle : 7/3). Le produit **2A** est liquide huileux jaune

Mode opératoire B

Dans un ballon bicol de 250 ml, on introduit 2.5 d'eugénol, on introduit 1 g d'hydroxyde de potassium avec 5 ml d'eau, on chauffe la solution, on ajoute 2.3 ml de chlorure de benzyl lentement pendant 5 min. Le mélange réaction est chauffé à 66°C pendant 3 h30 min.

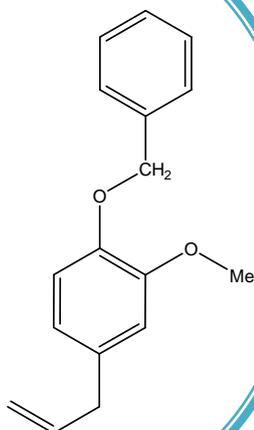
La phase organique est ensuite extraite avec le dichlorométhane et lavée avec une solution de KoH 0.5 M puis avec l'eau jusqu'à la neutralité, séchée avec le Mg SO_4 , filtrée puis concentrée avec un évaporateur rotatif. La réaction est contrôlée par CCM (hexane/ acétate d'éthyle : 7/3), le produit **2B** est un liquide huileux marron foncé.

Mode opératoire C

Dans un ballon bicol de 250 ml sont introduits : eugénol (2ml) , le bromure de benzyl (1.5 ml) , acétonitril (14.3 ml), carbonate de potassium (2.07 g). On porte le mélange réactionnel sous agitation pendant 17 heures à température ambiante . La réaction terminée, le solide est filtré et le mélange réactionnel concentré avec une évaporation. La réaction est contrôlée par CCM (hexane/ acétate d'éthyle : 7/3), le produit **3B** est un liquide huileux marron foncé.

Formule brute : $C_{12}H_{14}O_3$

Masse molaire : 254.32g/mol



	Aspect	R _f	Rdt %	IR _{max} cm ⁻¹
2A	Liquide huileux jaune	0.41	40.86 %	2934.33 (CH ₃), 1453.78 (CH ₂), 1512.08 (C=C aromatique benzene), 1637.71 (C=C _{allyl}), 1261.10 (C- O-C ether)
2 B	Liquide huileux jaune	0.47	50.1%	
3B	Liquid huileux marron foncé	0.7	72.04%	

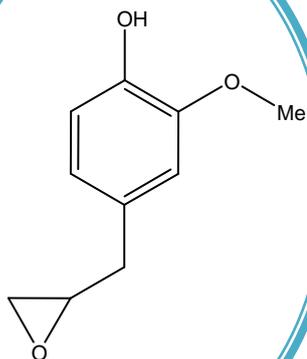
III- L'époxyde d'eugénol

Dans un ballon bicol 250 ml on introduit 2 ml d'eugénol, on ajoute : 0.6 ml peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) avec une solution de NaOH, 2 ml de THF, 1 ml d'eau. Le mélange a été sous agitation pendant 17h à température ambiante.

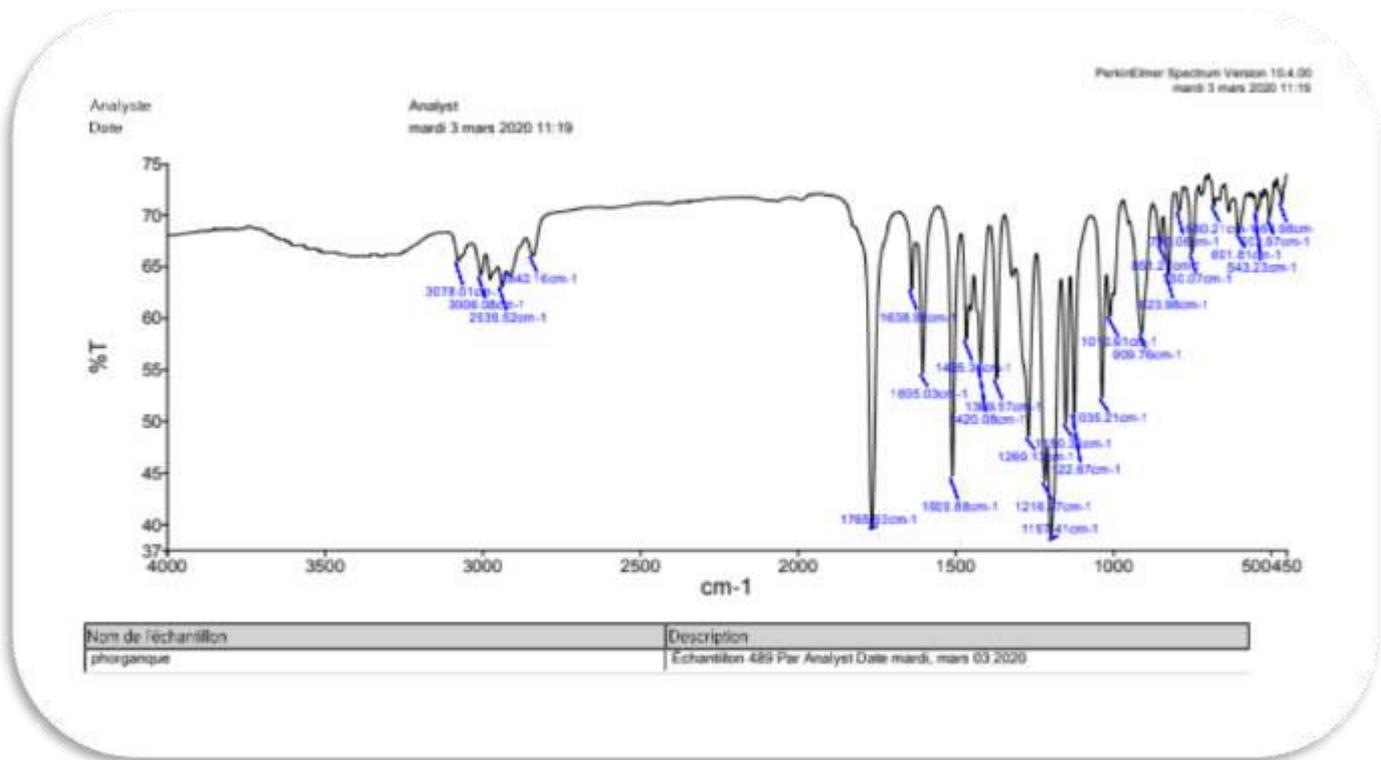
La phase organique est extraite avec le dichlorométhane ensuite lavée avec une solution de KHCO₃, puis avec solution saturée de chlorure de sodium NaCl. La phase organique séchée avec le sulfate de magnésium MgSO₄ et évaporé. La réaction est contrôlée par CCM (hexane/ acétate d'éthyle : 7/3), le produit **3 A** est un liquide transparent.

Formule brute : $C_{10}H_{12}O_3$

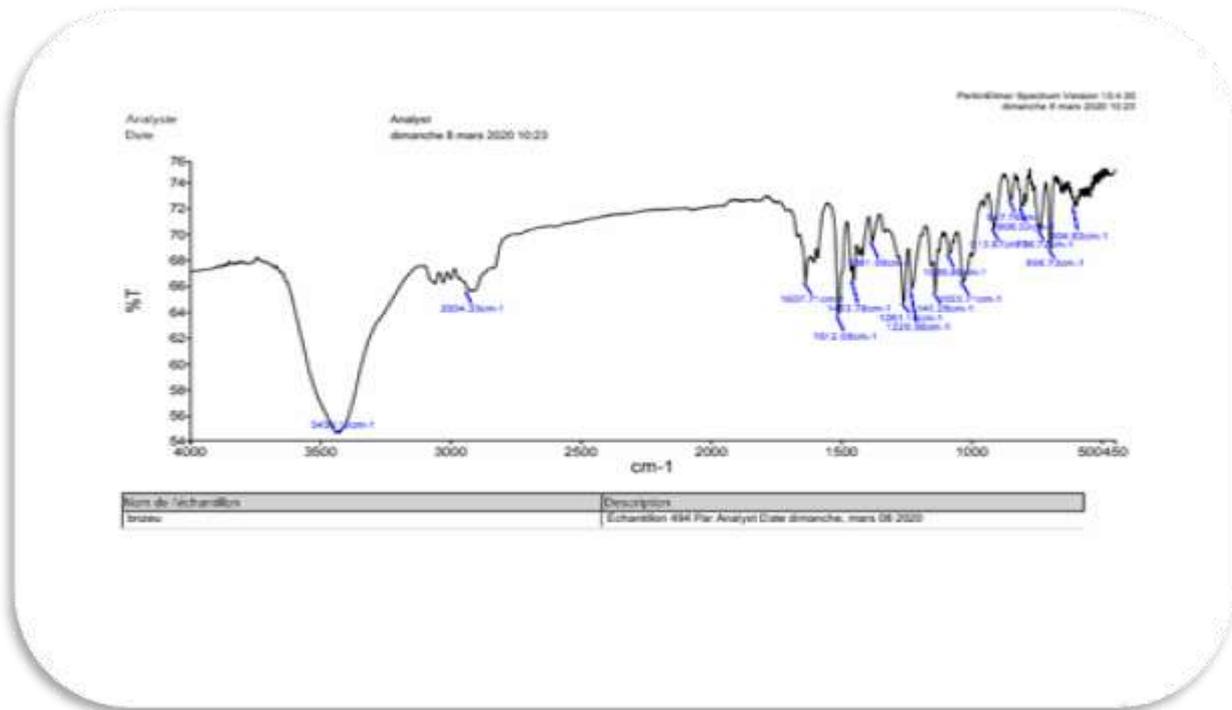
Masse molaire : 180 g/mol



	Aspect	R _f	Rdt %
3A	Liquide transparent	0.4	80.2%



Figure_21 : Spectre infrarouge de l'acétate d'eugényle 1B



Figure_22: Spectre infrarouge de benzyleugénol 2A

Conclusion Générale

Ce travail de mémoire nous a permis de réaliser la synthèse et la caractérisation de quelque dérivé d'eugénol.

La recherche bibliographique, nous a aidé à comprendre l'intérêt biologique et cosmétique de ces dérivés, ainsi nous a donné une aide sur la synthèse et l'hémisynthèse des dérivés d'eugénol.

Par la suite, nous avons synthésé trois dérivés (acétate d'eugényle, benzyleugénol, l'époxyde d'eugénol). Les voies utilisées nous ont conduit à des porduits avec des rendements acceptable.

Malheureusement, nous avons pas pu terminer notre travail ni compléter nos analyses structurales (RMN et SM). D'après notre résultats nous avons résussi à mettre au point la synthèse de trois dérivés d'eugénol avec diffirents modes opératoires.

Grace à ces grandes réaction organqiuie on peut comprendre que la transformation chimique des produits naturels permet souvent un accès efficace ,utilisable dans la synthèse des produits a activités bilogiques.

A la lumière de ces résultats, nous souhaitons poursuivre la synthèse de nouveaux dérivés d'eugénol, réaliser des analyses spectroscopiques plus poussées notamment l'RMN (1H, 13C, 2D), la SM, ainsi de tester leurs activités biolgogique.

Références bibliographique

- [1] R.M.Habellah, S. Karoune, M.S.A. Kechebar, and H.Bounab, Etude des composés phénoliques et des activités antioxydantes de l'Acacia ehrenbergiana de la région de Tindouf. *Journal Algérien Des Régions Arides (JARA) N°13* .**2016** ,27-34
- [2] D.J.Newman,G.M. and Cragg,Natural products as sources of new drugs over the 30 years rom 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.***2012**, 75, 311–335.
- [3] S. Clarke, Families of compounds that occur in essential oils. *In Essential Chemistry for Aromatherapy*.(Elsevier). **2008**, 41–77.
- [4] D. Gattey, Chemical-induced ocular side effects. *In Clinical Ocular Toxicology*, (Elsevier).**2008**, 289–306.
- [5] R. Mahboub, Structural conformational study of eugenol derivatives using semiempirical methods. *Advances in Chemistry*.**2014**,5
- [6] H.Jafri, F.A. Ansari, I. Ahmad, Prospects of essential oils in controlling pathogenic biofilm. *In New Look to Phytomedicine*. (Elsevier).**2019**, 203–236.
- [7] Y.S. Bajaj. Medicinal and Aromatic Plants V: Ed Springer, Sieme edition. **1993**, 5, 391.
- [8] S.Tazi, , I. Raissouni, , F.Chaoukat, , D.Bouchta, , A. Dahdouh, ,R. Elkhamlichi, and H. Douhri, L'effet inhibiteur d'eugénol sur la corrosion du laiton dans NaCl 3% (The Inhibition effect of brass corrosion in NaCl 3% by eugenol). *J. Mater. Environ. Sci.* **2016**, 11, 1642-1652
- [9] M.R.C.Raja,V.Srinivasan, S. Selvaraj, and S.K.Mahapatra, Eugenol: A versatile phytomedicine. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, 7, 35–40.
- [10] A.A. Khalil, U. ur Rahman, M.R. Khan, A. Sahar, T. Mehmood, and M. Khan, Essential oil eugenol: sources, extraction techniques and nutraceutical perspectives. *RSC Advances* .**2017**, 7, 32669–32681.
- [11] M.Yuwono, Siswandono, A.F.Hafid, A.T. Poernomo, M. Agil, G. Indrayanto, and S.Ebel, Eugenol in analytical profiles of drug substances and excipients, (Elsevier). **2002**, 149–177
- [12] F.Memmou, Synthèse, Etudes cinétique et évaluation de l'activité de dérivés de l'eugénol. Composition de l'huile essentielles extrait du clou de girofle.**2016**.PhD Thesis.UAB Tlemcen.
- [13] J.L.Ferracane, Materials in Dentistry: Principles and applications (Lippincott Williams & Wilkins).**2001**
- [14] S.M.Nejad, H.Ozgunes, and N.Basaran, Pharmacological and toxicological properties of eugenol. *Turk J Pharm Sci* .**2017**, 14, 201–206.
- [15] k.Hahlbrock, and D.Scheel, Physiology and molecular biology of phenylpropanoid metabolism. *Annu. Rev. Plant. Physiol. Plant. Mol. Biol.* **1989**,40, 347–369.
- [16] T.Koeduka,T.J. Baiga, J.P.Noel, and E.Pichersky, Biosynthesis of t-anethole in anise: characterization of t-anol/isoeugenol synthase and an O-methyltransferase specific for a C7-C8 propenyl side chain. *Plant Physiology* .**2009**,149, 384–394.
- [17] H.Bilel, Catalyse et métathèse: valorisation de produits naturels par catalyse organométallique. **2015**.PhD Thesis. Rennes 1.
- [18] T.S.Kaufman, The multiple faces of Eugenol. A versatile starting material and building block for organic and bio-organic synthesis and a convenient precursor toward bio-based fine chemicals. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **2015**,26, 1055–1085.
- [19]T.Atsumi, S.Fujisawa, and K.Tonosaki, A comparative study of the antioxidant/prooxidant activities of eugenol and isoeugenol with various concentrations and oxidation conditions. *Toxicol In Vitro* .**2005**,19, 1025–1033.

- [20] J.Isac-García, J.A. Dobado, F.G.Calvo-Flores, and H.Martínez-García, Microscale experiments. *In Experimental Organic Chemistry*.(Elsevier). **2016**, 371–408.
- [21] S.Barbelet, Le giroflier: historique, description et utilisations de la plante et de son huile essentielle. **2015**.PhD Thesis. Université de Lorraine.
- [22] G.M.Lampman, J. Andrews, W.Bratz, O. Hanssen, K.Kelley, D.Perry, and A.Ridgeway, Preparation of vanillin from eugenol and sawdust. *Journal of Chemical Education* .**1977**,*54*, 776.
- [23] R.Kainat, Z.Mushtaq, and F.Nadeem, Derivatization of essential oil of eucalyptus to obtain valuable market products -a comprehensive review. *International Journal of Chemical and Biochemical Sciences*.**2019**,*58*–68.
- [24] J.R.Machado, G.N. Pereira, P.dos Santos de Oliveira, M.C. Zenevicz, L. Lerin, R. dos Reis Barreto de Oliveira, S. Cabral de Holanda Cavalcanti, J.L.Ninow, .and D.de Oliveira, Synthesis of eugenyl acetate by immobilized lipase in a packed bed reactor and evaluation of its larvicidal activity. *Process Biochemistry*.**2017**,*58*, 114–119.
- [25] A.L.dos Santos, G.O.Chierice, K. Alexander, and A.Riga, Crystal Structure Determination for Eugenyl Acetate. *J Chem Crystallogr*.**2009**, *39*, 655–661.
- [26] A.N.de Oliveira, E.T Leite Lima, D.T.de Oliveira,R.S Angélica,E.H de Aguiar Andrade,G.N. da Rocha Filho, C.E.Ferreira da Costa,F. Fernandes Costa, R.Luque, and L.A.Santos do Nascimento, Acetylation of eugenol over 12-molybdophosphoric acid anchored in mesoporous silicate support synthesized from flint kaolin. *Materials (Basel)*.**2019**, *12*,2-33.
- [27] K.Matsunaga, M.Shibuya, and Y.Ohizumi, Imperanene, a novel phenolic compound with platelet aggregation inhibitory activity from imperata cylindrica. *Journal of Natural Products*.**1995**, *58*, 138–139.
- [28] G.Eyambe, L.Canales, and B.K.Banik, Antimicrobial activity of eugenol derivatives. *Heterocyclic Letters* .**2011**, *1*, 154–157.
- [29] R.N.Yadav, and B.K. Banik, Studies on natural products: A Facile epoxidation of eugenol. *Mod Chem Appl* .**2018**,*6*,2.
- [30] R.Mahboub, Mechanisms and characteristic properties for some reactions of eugenol. *Journal of Applied Chemistry and Environment Protection* .**2018**, *3*, 31-50.
- [31] S.Mohseni,M. Bakavoli, and A. Morsali, (2014). Theoretical and experimental studies on the regioselectivity of epoxide ring opening by nucleophiles in nitromethane without any catalyst: nucleophilic-chain attack mechanism. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*.**2014**, *39*, 89–102.
- [32] Ngadiwiyana, and Ismiyanto, Sintesis metil eugenol dan benzil eugenol dari minyak daun cengkeh. *Journal of Kimia Sains Dan Aplikasi*.**2004**, *7*, 55–60.
- [33] J.D.Contar, and E.A.Carlini, Pharmacological and toxicological profile of benzyleugenol, a phenylpropene derivative possessing anticonvulsant properties. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1987**,*20*, 495–510.
- [34] D.Siswanta, Y.D. Wulandari, and J. Jumina, (2016). Synthesis of poly(Benzyl- eugenol) and its application as an ionophore for a potassium ion-selective electrode. *Eurasian Journal of Analytical chemistry*.**2016**, *11*,115-125.
- [35] L.O.Kadidae, D.Siswanto, Mudasir, Sintesis benzileugenol dan pemanfaatannya sebagai komponen membran elektroda selektif ion.**2000**. PhD Thesis. Universitas Gadjah Mada.
- [36] K.H.Tan, and R. Nishida, Methyl eugenol: its occurrence, distribution, and role in nature, Especially in relation to insect behavior and pollination. *Journal of Insect Science* .**2012**, *12*,56.
- [37] Riyanto ,H.Sastrohamidjojo, E. Fariyatun, Synthesis of methyl eugenol from crude cloves leaf oil using acid and based chemicals reactions. *Journal of Applied Chemistry*.**2016**, *9*,105-11t.

Résumé

L'eugénol est un composé assez répandu dans la nature. Il possède une grande importance. Plusieurs dérivés d'eugénol sont utilisés dans différents domaines notamment le domaine médical.

Ce travail consiste à faire la synthèse de quelques dérivés d'eugénol et leurs caractérisations. La préparation de ces dérivés d'eugénol est réalisée en trois parties. La première partie est la synthèse de l'acétate d'eugényle par action d'anhydride acétique sur l'eugénol. La deuxième partie est la synthèse de benzyleugénol obtenu par une réaction d'alkylation d'eugénol avec un halogénure alkyl. Dans la troisième partie, nous nous sommes intéressées à synthétiser l'époxyde d'eugénol.

Mots clés : Eugénol, acétate d'eugényle, benzyleugénol, époxyde d'eugénol.

ملخص

الأوجينول مركب ذو إجابة جيدة إلى حد ما في الطبيعة وله أهمية كبيرة ، حيث يتم استخدام العديد من مشتقات الأوجينول في مجالات مختلفة ، لا سيما في المجال الطبي.

هذا العمل هو جزء من تركيب بعض مشتقات الأوجينول وتوصيفها ، يتم تحضير مشتقات الأوجينول في ثلاثة أجزاء ، الجزء الأول هو تحضير أسيتات الأوجينيل بفعل أنهيدريد الخل على الأوجينول ، الجزء الثاني هو تحضير بنزيل الأوجينول لذي تم الحصول عليه عن طريق تفاعل الألكلة بين الأوجينول وهالوجنير الألكيل ، الجزء الثالث نحن مهتمون بتركيب إيبوكسيد الأوجينول.

الكلمات المفتاحية: أوجينول ، أسيتات الأوجينيل ، بنزيل أوجينول ، أوجينول إيبوكسيد

Abstract

Eugenol is a compound that is fairly well answered in nature and is of great importance. Several eugenol derivatives are used in different fields in particular the medical field.

This work is part of the synthesis of some eugenol derivatives and their characterization. The preparation of eugenol derivatives is carried out in three parts. The first part is the synthesis of eugenyl acetate by the action of acetic anhydride on eugenol. The second part is the synthesis of benzyleugenol obtained by an alkylation reaction between eugenol and alkyl halide; and the third part we are interested in synthesizing eugenol epoxide.

Key words: Eugenol, eugenyl acetate, benzyl eugenol, eugenol epoxide.