

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

UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI (OUM EL BOUAGHI)  
DEPARTEMENT SCIENCES DE LA MATIERE

N° d'ordre : M...../2011

## **MEMOIRE**

Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie

Option : Chimie des matériaux

<p><b>PREPARATION ET ETUDE STRUCTURALE DE PHENACETINE ET HOMOLOGUES</b></p>
---

Présenté Par : M.KHEROUB LAMINE

Sous la direction de : Dr. M. MOKHTARI

Soutenu le : 23/06/2011

Devant le jury de soutenance suivant:

A.SID	M.A.A	U.O.E.B
M.RASSOUL	Pr	U.O.E.B
L.BOUCHEMMA	M.C.A	U.O.E.B

2010/2011



## **Dédicace**

Je remercie Dieu de m'avoir donné le courage et la force pour faire ce modeste travail que je dédie à deux personnes qui sont les plus chères et plus proches de mon cœur :

Ma mère le trésor et la lumière de ma vie et le symbole d'affection et d'amour.

Mon père l'espoir et l'exemple dans ma vie et la cause de mes succès.

A tous mes frères et mes amis d'étude

A tous les collègues

En fin à tous les étudiants de la promotion de chimie des matériaux 2010-2011

## Remerciements

Je tiens à louer Dieu qui m'a aidé à accomplir ce modeste travail.

Je remercie mon encadreur **MOKHTARI MAHIEDDINE**, Maître de conférences à l'Université d'Oum EL Bouaghi pour les conseils et les encouragements avec beaucoup de gentillesse dont il m'a gratifiés tout au long de ce travail.

Je remercie aussi les membres du jury pour avoir accepté de nous honorer par leur présence et de juger ce travail.

Mes remerciements, s'adressent également à tout le personnel du laboratoire pour leur amicale assistance.

Mes remerciements, vont aussi à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

## Sommaire

Introduction générale.....	1
----------------------------	---

### Chapitre I

#### Rappel bibliographique

I-1-Historique.....	2
I-2-Introduction.....	4
I-3-La découverte de phénacétine.....	5
I-4-Identification.....	5
I-5-La structure et description.....	6
I-6-Présentation et production du produit.....	7
I-7-Propriétés de phénacétine.....	8
I-7-1-Stabilité.....	8
I-7-2-Propriétés chimique.....	8
I-7-3-Propriétés physiques.....	9
I-8-Utilisation médicale.....	10
I-8-1-Données cliniques.....	10
I-8-2-Exposition.....	11
I-8-3-Cancérogénicité.....	11
I-9-Toxicité.....	11
I-9-1-Effets aigus.....	11
I-9-2-Effets chroniques.....	12

I-9-3-La toxicité aigue.....	12
I-9-4-La toxicité chronique.....	12
I-10-Méthodes de préparation du phénacétine.....	12

## Chapitre II

### Partie expérimentale

II-1-Introduction.....	17
II-2-Le matériel expérimental.....	17
II-2-1-Spectrométrie IR.....	17
II-2-2-Spectrométrie UV.....	17
II-2-3-Le Rotavapeur.....	17
II-2-4-L'Etuve.....	18
II-2-5-Dessiccateur.....	18
II-3-La technique de chauffage à reflux.....	18
II-4-La préparation des dérivés et la phénacétine.....	19
II-4-1-Préparation du l'Acétanilide.....	19
II-4-2- Préparation du Nitroacétanilide.....	19
II-4-3-Préparation d'Aminoacétanilide.....	20
II-4-4-Préparation du para Nitrophénol.....	21
II-4-5- Préparation du para Aminophénol.....	22
II-4-6-Préparation du paracétamol.....	23
II-4-7-Préparation du Bromure d'éthyle.....	23

II-4-8-Deuxième méthode de préparation du Bromure d'éthyle.....	24
II-4-9-Préparation de l'Iodure d'éthyle.....	25
II-4-10- Préparation du phénacétine.....	25
II-5-Conclusion.....	26

## Chapitre III

### Résultats et discussion

III-1-Introduction.....	27
III-2-L'analyse par spectroscopie IR.....	27
III-3-L'analyse par spectroscopie UV.....	27
III-4-Synthèse de l'Acétanilide.....	28
III-4-1-L'analyse par spectre IR de l'Acétanilide.....	28
III-4-2-L'analyse par spectre UV de l'Acétanilide.....	28
III-5-Synthèse du Nitroacétanilide.....	30
III-5-1-L'analyse par IR du Nitroacétanilide.....	31
III-5-2- L'analyse par UV du Nitroacétanilide.....	31
III-6-Synthèse du l'Aminoacétanilide.....	33
III-6-1-L'analyse par IR du l'Aminoacétanilide.....	34
III-6-2- L'analyse par UV du l'Aminoacétanilide.....	34
III-7-Synthèse de para Nitrophénol.....	36
III-7-1-L'analyse par spectre IR de para Nitrophénol.....	37
III-7-2-L'analyse par spectre UV de para Nitrophénol.....	37
III-8-Synthèse de l'Aminophénol.....	40

III-8-1-L'analyse par spectre IR de l'Aminophénol.....	41
III-8-2-L'analyse par spectre UV de l'Aminophénol.....	41
III-9-Synthèse du paracétamol.....	43
III-9-1-L'analyse par spectre IR du paracétamol.....	43
III-9-2-L'analyse par spectre UV du paracétamol.....	44
III-10-Synthèse du phénacétine.....	45
III-10-1-L'analyse par spectre IR du phénacétine.....	46
III-10-2-L'analyse par spectre UV du phénacétine.....	46
III-11-Conclusion.....	47
Conclusion générale.....	48
Bibliographie	
Annexe	
Résumés	



## Liste des tableaux et Figures

Figure I-1 : Phénacétine.....	5
Figure I-2:N-(4-éthoxyphényl) acétamide.....	6
Figure III-1: spectre IR de l'acétanilide.....	29
Figure III-2 : spectre UV de l'acétanilide.....	30
Figure III-3 : spectre UV de para-nitroacétanilide.....	32
Figure III-4 : spectre IR du para-nitroacétanilide.....	33
Figure III-5 : spectre UV du para-aminoacétanilide.....	35
Figure III-6 : spectre IR du 4-aminoacétanilide.....	36
Figure III-7 : spectre UV de 2-nitrophénol.....	37
Figure III-8 : spectre IR du 2-nitrophénol.....	38
Figure III-9 : spectre IR du 4-nitrophénol.....	39
Figure III-10 : spectre UV de 4-nitrophénol.....	40
Figure III-11 : spectre IR d'aminophénol.....	41
Figure III-12 : spectre UV d'aminophénol.....	42
Figure III-13 : spectre UV du paracétamol.....	44
Figure III-14 : spectre IR du paracétamol.....	45
Figure III-15 : spectre UV du phénacétine.....	46
Figure III-16 : spectre IR du phénacétine.....	47
Tableau 1 : Méthodes de préparation de fonte.....	15
Tableau 2 : influence de la teneur en pourcentage de l'amidon sec sur le disintégrabilité et Résistance de comprimés de phénacétine.....	16

## **Les abréviations**

**IR** : spectrométrie infrarouge

**UV** : spectrométrie ultra-violet

**R<sub>f</sub>** : facteur de rétention

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**R** : le rendement

**N** : le nombre de substitué

**P** : para

# **INTRODUCTION GENERALE**

## Introduction générale

La phénacétine, facilement accessible, a été longtemps un des produits les plus employés comme analgésique (migraines névralgique, douleurs dentaires, etc.....). De très nombreuses modifications de la molécule initiale consistant dans le remplacement de  $C_2H_5$  par des groupements plus ou moins complexes; ou la modification de la fonction amine par de nombreux acides, n'ont pas conduit à des dérivés possédant des avantages notables sur la Phénacétine. Cependant, l'abus de phénacétine provoque des incidents graves par ses effets indésirables surtout sa toxicité rénale à long terme ce qui a incité de nombreux pays à interdire cet antalgique. A cet effet, nous nous sommes intéressés à la synthèse des homologues de la phénacétine comme le paracétamol qui ne présente pas d'effets nuisibles à la santé.

Notre travail renferme trois chapitres:

- 1 Le premier chapitre présente un rappel bibliographique sur la phénacétine et ses dérivés.
- 2 Le deuxième chapitre concerne la partie expérimentale.
- 3 Le troisième chapitre sera consacré à la description de nos travaux réalisés au laboratoire de Chimie et à la discussion des résultats obtenus.

**CHAPITRE I**  
**RAPPEL BIBLIOGRAPHIE SUR LA PHENACETINE**  
**ET SES DERIVES**

### I-1-Historique

Les premiers antipyrétiques existent depuis longtemps. Depuis l'antiquité, les décoctions de feuilles de saule sont réputées pour leurs vertus contre la fièvre et les douleurs, notamment chez les Égyptiens. Plus tard, vers 400 avant J.-C., Hippocrate, le père fondateur de la médecine et selon qui « la nature est le médecin des malades », recommandait une tisane de feuilles de saule pour soulager les douleurs de l'accouchement et faire baisser la fièvre. Les Romains connaissaient aussi ses propriétés (le nom latin du saule est salix). Cette utilisation s'est poursuivie de manière empirique jusqu'au XVIIIe siècle [1]. Les antipyrétiques utilisés à cette époque étaient des préparations à partir de composés naturels d'écorces de cinchona dont dérive la quinine, ou à partir de salicylate contenu dans l'écorce de saule. L'écorce de cinchona devint rare et chère et le besoin de trouver des substituts apparurent. Harmon Northrop Morse synthétise dès 1878 une substance baptisée acétylaminophénol, mais c'est seulement cinquante ans plus tard qu'elle sera commercialisée comme médicament sous le nom de paracétamol. A cette époque, d'autres produits sont utilisés comme remède contre la douleur et la fièvre: en 1897, l'aspirine est synthétisée par Félix Hoffmann et connaît un grand succès. L'acétanilide (1886) et la phénacétine (1887) sont aussi utilisés jusqu'à se révéler être des produits dotés d'effets secondaires graves et que les inconvénients de l'aspirine commencent à être connus. Le paracétamol réapparaît alors et les premières études sur les propriétés antipyrétique et antalgique du paracétamol sont conduites à la fin du XIXe siècle [2].

En 1886, le professeur Adolf Kussmaul de l'université de Strasbourg étudie l'effet antiparasitaire du naphthalène. Ses deux jeunes assistants Arnold Cahn et Paul Hepp, à court de produit pour les expériences, décident de se ravitailler auprès d'un pharmacien de Strasbourg qui leur donne par erreur de l'acétanilide à la place du naphthalène. En reprenant leur étude, ils sont intrigués par les effets antipyrétiques obtenus par ce nouveau produit. C'est donné grâce à une erreur providentielle que les propriétés de l'acétanilide contre la fièvre sont découvertes; ses propriétés antalgiques seront découvertes un peu plus tard, l'acétanilide est l'ancêtre du paracétamol et de la phénacétine. Le docteur Hepp a un frère qui travaille pour une petite compagnie (Kalle Co) qui fabrique l'acétanilide. Il lui propose d'utiliser sa découverte et de lancer sur le marché l'acétanilide comme antipyrétiques et ainsi concurrencer l'antipyrine et l'acide salicylique. L'acétanilide devient un médicament commercialisé sous le nom d'antifébrile.

A la fin des années 1880, l'industrie des colorants avait un déchet, le paranitrophénol, avec une structure chimique assez similaire à l'acétanilide et disponible à bas prix. Carl Duisberg, responsable de la recherche et des brevets chez Bayer AG (Friedrich Bayer & Co), demanda à son équipe de trouver une exploitation intéressante pour le paranitrophénol. Oscar Hinsberg eut l'idée de le transformer en acétophénitidine. La démarche de création de cette substance fut purement commerciale et par chance, des tests montrent qu'elle semble plus puissante que l'antifébrile et provoque moins d'effets indésirables. Duisberg décide de mettre la nouvelle molécule en production et l'appelle « phénacétine » [3].

Julius Axelrod démontre en 1948 que l'acétanilide est dégradé dans l'organisme en N-acétyl p-aminophénol (ou paracétamol), métabolite possédant une activité antalgique et mieux toléré que ce que Ton croyait jusqu'alors.

Cependant, l'acétanilide est très toxique et de nombreuses recherches se consacrent sur l'élaboration de dérivés mieux tolérés. Le paracétamol fut trouvé dans les urines des personnes ayant consommé de la phénacétine. En 1889, le scientifique allemand Karl Morner découvre qu'un fragment de la phénacétine, l'acétaminophène, est un produit efficace contre la douleur et la fièvre. Une étude métabolique de ce médicament montre qu'il s'agit d'un métabolite déséthylé de la phénacétine. Cette hypothèse fut formulée dès 1894 mais il fallut attendre les travaux de Lester et Greenberg de l'université Yale et ceux de Flinn et Brodie de l'université de New York pour obtenir la confirmation de cette hypothèse. En 1893, un médecin allemand, J. von Mering, compare les propriétés antalgiques et antipyrétiques du paracétamol et de la phénacétine ainsi que leurs toxicités respectives. Cependant, il tire de cette étude la conclusion que le paracétamol est plus néphrologique que la phénacétine. Le paracétamol est alors délaissé pendant un demi-siècle à la suite de cette erreur. La toxicité de la phénacétine pour le rein sera démontrée par la suite, entraînant son retrait du marché. En 1946, l'Institute for the Study of Analgesic and Sedative Drugs propose une bourse au New York City Département of Health afin d'étudier les problèmes associés aux agents analgésiques. Bernard Brodie et Julius Axelrod sont désignés pour étudier le lien présumé entre les agents non dérivés de l'aspirine et le développement de la méthémoglobinémie. En 1948, ils publient leur étude qui démontre que l'acétanilide est dégradé dans l'organisme en N-acétyl p-aminophénol, et que seul ce métabolite est actif contre la douleur.

Ils démontrent également que l'administration d'acétanilide est responsable de la formation de méthémoglobine, mais ils ajoutent que l'agent responsable est peut être la phénylhydroxylamine, et non pas le paracétamol comme on le croyait auparavant. Ils suggèrent aux industriels de remplacer l'acétanilide, responsable de la méthémoglobinémie, par l'acétaminophène. Il y a alors un regain d'intérêt pour le paracétamol, du fait de ses propriétés antalgiques et antipyrétiques, et de son apparente bonne tolérance [4].

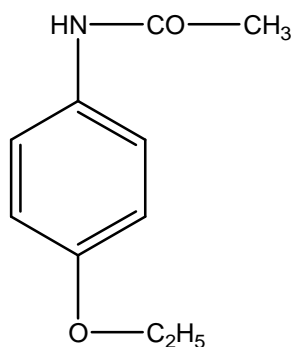
La Food and Drug Administration accorde en 1955 l'autorisation de la vente du paracétamol aux Etats-Unis. Il est commercialisé pour la première fois la même année par McNeil Laboratoires sous le nom de Tylenol Children's Elixir; c'est un sirop pour enfant contre la fièvre et la douleur, présente dans une boîte rouge en forme de camion de pompier. Cette petite entreprise de Pennsylvanie s'est intéressée à ce produit car il ne provoque pas de douleurs à l'estomac. Le produit est ensuite devenu populaire chez les adultes pour la même raison. En 1956, le paracétamol est vendu au Royaume-Uni sous le nom de Panadol en dose de 500 mg, produites par Frederick Stearns & Co, une filiale de Sterling Drug Inc. En 1958, apparaît Panadol Elixir, une version destinée à l'usage des enfants. Le suffixe -dol à la fin du nom du médicament provient du latin *dole* qui signifie « douleur ». En France, le paracétamol apparaît en 1957 au sein d'un médicament à usage pédiatrique, l'Algotrotyl, commercialisé par les Laboratoires Théraplix. Puis la même firme pharmaceutique met sur le marché le Doliprane dès 1961. De nos jours, de nombreux médicaments contenant du paracétamol ont été développés et commercialisés dans beaucoup de pays [5].

## **I-2-Introduction**

La phénacétine est un analgésique entrant dans la composition de divers médicaments. C'est un éther oxyde qui peut être obtenu, selon la synthèse de Williamson, par réaction de substitution nucléophile à partir de l'acétamidophénol. La synthèse de Williamson comporte deux étapes. Dans la première, on transforme un alcool en son alcoolate, et dans la seconde, on réalise une substitution entre l'alcoolate et un halogénure d'alkyle. Dans notre cas, l'alcoolate formé lors de la première étape est soluble dans l'eau alors que l'halogénure n'y est pas. L'addition d'un sel d'ammonium quaternaire, catalyseur de transfert de phase, permet d'entraîner le nucléophile dans la phase organique afin qu'il réagisse avec l'halogénure.



La phénacétine, facilement accessible, a été longtemps un des produits les plus employés comme analgésique (migraines névralgique, douleurs dentaires, etc.....). De très nombreuses modifications de la molécule initiale consistant dans le remplacement de  $C_2H_5$  des groupements plus ou moins complexes ; ou la modification de la fonction amine par de nombreux acides, n'ont pas conduit à des dérivés possédant des avantages notables sur la Phénacétine [6].



**Figure I-1 : Phénacétine [7]**

Durant ces dernières années, on a attiré l'attention (après 70 ans d'usage), sur des incidents provoqués par l'abus de phénacétine chez certaines personnes éprouvant une sorte de toxicomanie pour des spécialités contenant ce médicament [8]. Ses effets méthémoglobinisants et sa toxicité rénale à long terme (nécrose papillaire, carcinome du bassinet) ont incité de nombreux pays à interdire cet antalgique [9,10].

### **I-3-La découverte de la phénacétine**

Découverte en 1887, la phénacétine est un composé organique aromatique utilisé principalement comme analgésique. La phénacétine [11] est depuis plusieurs années de plus en plus utilisée comme produit de coupe de la Cocaïne. Cette pratique, en augmentation depuis 2002, a atteint récemment des niveaux encore jamais observés. Cette note présente un état des lieux chronologique des évènements concernant la phénacétine et les différents éléments disponibles permettant d'estimer sa toxicité à court et moyen terme.

### **I-4-Identification**

Ø **Formule moléculaire brute:**  $C_{10}H_{13}NO_2$  [12]

**Ø Noms français :**

Phénacétine

Para-acétophénitidine

Ethoxyacétanilide

N-Acétyl-P-Phénatidine

Ethoxy-Phényl-Acétanilide

**Ø Noms anglais :**

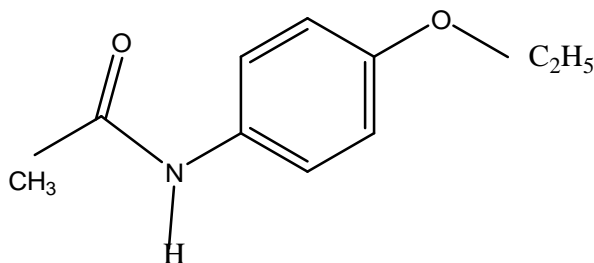
Phenacetin

**Ø Autres noms :**

1-Acetamido-4-Ethoxybenzène

**I-5-La structure et description**

La phénacétine possède deux groupements activateurs (ortho et para) en position para l'un de l'autre. Lorsque cette molécule est mise en présence d'un réactif électrophile ce dernier peut théoriquement se fixer sur l'une ou l'autre des positions libres en ortho du groupement acétamino ou en ortho du groupement ethoxy- car les deux groupements sont des activateurs de force comparable.

**Figure-I-2-N-(4-éthoxyphényl) acétamide**

Son effet se fait sentir pour des doses comprises typiquement entre 300 mg et 500 mg par jour. L'effet analgésique est dû à l'action de la phénacétine sur les zones sensorielles de la moelle épinière. De plus, la phénacétine a une action calmante sur le cœur ou elle agit comme inotrope négatif. C'est également un antipyrétique qui agit sur le cerveau pour diminuer la température. Elle est également utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la névralgie intercostale et certaines formes d'ataxie.

En 1983, la phénacétine a été retirée du marché du fait de son lien avec des cas de néphropathie. Des études ont montré que la phénacétine est cancérogène chez l'animal [6,10]. Chez l'homme, de nombreux cas de cancer du rein et également vésical ont montré un lien avec la prise de produits contenant de la phénacétine. Une étude prospective a montré que la prise de phénacétine pourrait augmenter les risques de décès dus à des maladies des reins, à des cancers et à des maladies cardiovasculaires.

Le paracétamol, qui est un métabolite de la phénacétine, possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques similaires, mais est dénué de ses effets secondaires. Il est solide sous forme de cristaux ou en poudre, blanc, inodore.

### **I-6-Présentation et production du produit**

Précurseur du paracétamol, la phénacétine a été commercialisée en France jusqu' en 1994 pour ses propriétés antalgiques (antidouleur) et antipyrétiques (baisse de la fièvre).

Les spécialités contenant de la phénacétine avaient commencé à être retirées de la vente dès les années 80 en raison de cas avérés de toxicité rénale et du potentiel carcinogène de la molécule.

Les doses thérapeutiques recommandées [13] étaient alors de 0,25g à 1,5g (par voie orale) et les contre-indications [14] de la phénacétine étaient les suivantes:

- Insuffisance rénale
  
- Toxicomanie

- Insuffisance hépatocellulaire.

Les précautions d'emploi étaient un déficit en G6PD (enzyme de métabolisation dont le déficit conduit à une anomalie des globules rouges).

Aucune information sur la production courante des ETATS-UNIS du phénacétine n'était localisée, mais 15 fournisseurs des ETATS-UNIS étaient identifiés en 2003 [15]. La Phénacétine a été produite la première fois aux Etats-Unis dans les années 20 et la production a continué jusqu'à ce qu'elle ait été interdite dans les années 80 [16,17].

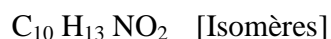
## **I-7-Propriétés de la Phénacétine**

### **I-7-1-Stabilité**

Ce produit est instable lorsqu'il est chauffé jusqu'à sa décomposition, il émet des fumées toxiques. Il est incompatible avec les acides forts, les agents oxydants forts.

### **I-7-2-Propriétés chimiques**

#### **Ø Formule brute**



#### **Ø Masse molaire**

$$179,2157 \pm 0,0097 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$C \ 67,02 \%, \ H \ 7,31 \%, \ N \ 7,82 \%, \ O \ 17,85 \%,$$

La phénacétine se présente sous la forme d'une fine poudre composée de cristaux blancs brillants sans odeur et avec un léger goût amer rappelant les caractéristiques physicochimiques de la cocaïne qui elle-même se présente sous la forme d'une poudre blanche sans odeur, et dont le chlorhydrate a un gout légèrement amer [18].

**I-7-3-Propriétés physiques**

- Ø **Etat physique** : solide
- Ø **Masse moléculaire** : 179.21
- Ø **Densité** : sans objet
- Ø **Solubilité dans l'eau** : 0.76 g/l à 20°C
- Ø **Point de fusion** : 134.5°C
- Ø **Point d'ébullition** : sans objet
- Ø **Tension de vapeur** : négligeable
- Ø **Autre valeur** : 0.00316 mm d'hg à 25°C
- Ø **Coefficient de partage (eau/huile)** : 0.0263
- Ø **PH** : 7.0 solution aqueuse saturée
- Ø **Limite de détection olfactive** : sans objet [19]

La Phénacétine se présente en tant que cristaux blancs et inodores ou comme poudre avec a poids moléculaire de 179.2 et un point de fusion de 134°C à 135°C. Elle est légèrement soluble dans l'eau et le benzène, soluble dans l'acétone, et très soluble dans la pyrimidine. La cloison de l'octanol-eau de notation coefficient est 1.58, et la pression de vapeur est  $3.16 \times 10^{-3}$  millimètres hectogramme à 25°C [20]. Les mélanges analgésiques contenant la phénacétine ne sont plus disponibles aux Etats-Unis. Ils ont été lancés précédemment sur le marché comme comprimés ou capsules contenant l'un ou l'autre magnésium 150 de la phénacétine, magnésium 230 de l'aspirine, et 15 ou 30 magnésium de caféine ou 150 magnésium de phénacétine, magnésium 230 de aspirine, magnésium 30 de caféine, et magnésium 8, 15, 30, ou 60 de codéine phosphate [16,21].

## **I-8-Utilisation médicale**

### **I-8-1-Données cliniques**

Jusqu'à aujourd'hui, aucun cas d'intoxication après consommation du mélange cocaïne/phénacétine n'a été directement imputé à la phénacétine. Des cas d'intoxications où la phénacétine était mentionnée comme adjuvant ont cependant été rapportés. En 2003, une publication fait état d'un cas d'intoxication aiguë (avec décès) à la cocaïne (teneur 20 %) et à la phénacétine (teneur 30%) chez un sujet transportant 24 sachets de poudre dans son tube digestif dont deux se sont ouverts. Les symptômes ne sont pas décrits. Le décès est imputé à un surdosage de cocaïne et l'auteur de l'article souligne que la concentration de phénacétine retrouvée dans le sang de la personne (20 µg/ml) n'avait pas atteint le seuil de toxicité aiguë évalué à plus de 100 µg/ml. Entre décembre 2004 et avril 2005, 19 cas confirmés et 7 cas suspects d'intoxication après une consommation de poudre contenant un mélange de cocaïne et d'atropine sont identifiés en France. Pour 7 personnes, en Lorraine, la poudre contient également de la phénacétine. Les troubles rapportés sont des hallucinations d'une dizaine d'heures et une amnésie, la mydriase, étant caractéristique de ce produit. Cependant, on pourrait là aussi s'interroger sur l'éventuel rôle de potentialisation de la phénacétine dans ces intoxications. En 2007, un CAARUD de Saint Brieuc est contacté par un usager de cocaïne ayant présenté, dans les 12 heures suivant l'injection et le sniff d'environ 1 g de poudre, des hallucinations visuelles et auditives, des crampes, une accélération du rythme cardiaque, des pertes de mémoire et de notion du temps ainsi que des sensations de brûlures dans les veines et la gorge. Dix usagers ayant acheté leur produit au même moment ont décrit des symptômes similaires. L'analyse d'un échantillon de cette poudre a montré qu'elle contenait de la cocaïne dosée à 3 % et de la phénacétine. La phénacétine n'a pu être précisément quantifiée mais le laboratoire de toxicologie de Marseille l'évalue à une concentration importante. Hallucinations et confusion mentale sont effectivement décrites comme effets secondaires certains de la phénacétine utilisée à forte dose (voir plus bas dans « toxicité »). Phénacétine a été employé comme analgésique et drogue de fièvre-réduction dans tous les deux médecine humaine et vétérinaire pendant beaucoup d'années. Elle a été présentée dans la thérapie en 1887 et a été intensivement employée dans les mélanges analgésiques jusqu'à ce qu'elle ait été impliquée dans

la maladie de rein (néphropathie) due à l'abus des analgésiques [22]. La Phénacétine Après avoir été retirée du marché, les Etats-Unis la lancent sur le marché en 1983 [23, 24,17]. Elle était disponible sous la forme de comprimé ou de capsule dans les formulations décrites ci-dessus dans des propriétés [16,21]. Elle a été par le passé employé également comme stabilisateur pour le peroxyde d'hydrogène dans le cheveu-blanchissement préparations [21,25].

### **I-8-2-Exposition**

La Phénacétine et les mélanges analgésiques contenant la Phénacétine étaient administrés sous la forme de comprimé. Jusqu'en 1983, la phénacétine a été employée comme remèdes pour la douleur et la fièvre; cependant, elle n'est plus employée dans des formulations galéniques aux Etats-Unis selon le dosage habituel qui ne devait pas excéder 2 g par jour [16].

### **I-8-3-Cancérogénicité**

La Phénacétine est raisonnablement prévue pour être un carcinogène humain basé sur l'évidence coefficient de la cancérogénicité chez des animaux d'expérience. Elle a causé des tumeurs bénin et méchant de l'appareil urinaire des souris et des rats des deux sexes et de la cavité nasale chez les rats des deux sexes [26,27]. La cancérogénicité des inhumains de la Phénacétine est limitée parce que ce médicament a été habituellement pris mélangé avec d'autres drogues. Beaucoup de rapports de cas fournis incriminent l'abus d'analgésiques. Les mélanges contenant la phénacétine ont comme conséquence le cancer de rein (pelvis cancer rénal) [16,21].

## **I-9-TOXICITE**

### **I-9-1-Effets aigus**

**Ø Ingestion:** relaxation, somnolence, euphorie, stimulation, méthémoglobinémie possible (maux de tête, cyanose (bleuissement du nez, des lèvres, et des lobes d'oreilles), faiblesse, vertiges, ataxie, dyspnée à l'effort, tachycardie, somnolence pouvant évoluer vers le coma, mort possible), anémie hémolytique; ingestion (forte dose): cyanose, dépression respiratoire, arrêt cardiaque.

### **I-9-2-Effets chroniques**

Ø **Ingestion:** possibilité de sensibilisation cutanée, de méthémoglobinémie, d'anémie hémolytique et de néphrotoxicité [13,14].

### **I-9-3-La toxicité aiguë**

Les symptômes marquant un surdosage (dose supérieure à 3 g par voie orale) [28] de phénacétine sont les suivants: Cyanose secondaire à la formation de méthémoglobine; Anémie fonctionnelle pouvant être à l'origine d'un collapsus cardiovasculaire et de crises d'angor; Dépression respiratoire; Eruptions cutano-muqueuses et hyperthermie; Atteinte centrale se manifestant par une prostration ou un état hallucinatoire qui précède le coma; Atteinte cellulaire hépatique possible. A ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'estimer la toxicité de la phénacétine lorsqu'elle est administrée par voie nasale ou injectable. Le traitement est symptomatique Correction du collapsus Transfusions Oxygénothérapie et traitement de la méthémoglobinémie par du bleu de Méthylène.

### **I-9-4-La toxicité chronique**

Elle se manifeste principalement par une atteinte rénale. Il est convenu de dire que les premiers symptômes de cette néphropathie peuvent apparaître après une prise quotidienne de 1g par jour (par voie orale) pendant 3 ans. De plus, la phénacétine est classée comme «probablement cancérogène pour l'homme » par le centre international de recherche contre cancer [29].

### **I-10-Méthodes de préparation du phénacétine**

A l'heure actuelle la granulation moite est employée dans la majorité de produits marqués sur tablette. Le séchage du moite est effectué à 40-50°C pendant 8-10 heures selon L. M.Bakanov et K.S.Prise de Chukhlebov [30]. La granulation moite peut également avoir un effet nuisible sur la qualité des comprimés. En conséquence, la tentative de remplacer ce processus [31,32] par la granulation sèche [33], ou par l'utilisation des additifs spéciaux poly (oxyde d'éthylène) [34] et glycine [35] est compréhensible.

En 1960, un rapport d'un groupe d'auteurs Américains est apparu [36] pour une méthode de



marquer sur tablette certaines préparations médicales après leur fusion précédente et le moulage de la fonte solidifiée. Le brevet ne fournit aucune information sur la qualité des composés. Plus tard un autre rapport [37] montre que les composés de qualité satisfaisante sont obtenus si la substance médicale est dissoute ou suspendue dans le mannitol fondu (remplisseur) et la fonte est soumise à marquer sur tablette après refroidissement et moulage. La fusion a été brevetée dans quelques pays comme méthode de préparation des substances médicinales pour marquer sur tablette [38-40]. Nous avons étudié la possibilité d'obtenir des comprimés de phénacétine dans les conditions satisfaisantes de GFIKh (édition de pharmacopée, d'IX<sup>ème</sup> d'état) employant la méthode de fusion. Le choix de la phénacétine comme sujet de recherche a été déterminé, d'une part, par l'utilisation large des comprimés de phénacétine (production de multi tonnage), et également par le fait que la phénacétine ne montre aucun signe de décomposition dans le processus de fusion chauffant à 65°C au-dessus du point de fusion. Un flacon rond-basé trois-étranglé équipé d'un thermomètre et d'un agitateur mécanique a été chargé de phénacétine et chauffé dans un bain de paraffine à 134-136°C jusqu'à la fonte complète. La fonte a été versée dans un plat de porcelaine, et après solidification et rectification elle a été granulée dans un granuloire de laboratoire, et la granulation obtenue a été passée au travers d'un tamis avec des ouvertures ayant un diamètre de 1 millimètre. Sans déplacement de la fraction de la poussière, la granulation a été traitée avec 0.5% de stéarate de calcium en poudre et marquée sur tablette sur une " machine manuelle de Kilian avec un diamètre de matrice de 9 millimètres.

L'expérience a prouvé que les comprimés préparés de cette façon sont capables, en ce qui concerne leur forme externe, de répondre aux exigences de GFIKh. La force des comprimés a été examinée par considération de la coordination avec GFIKh manette. De même que, les propriétés d'usure [41-43] forment le plus important index de la force des comprimés. La détermination de l'usure a été effectuée dans un tube machine.

Les calculs ont été effectués avec les formules 1 et 2 :

$$a = \frac{G_i - G_f}{G_i} \times 100 \quad (1)$$

$$R_i = 100 - a \quad (2)$$

Où le  $R_i$  est la résistance des comprimés à l'usure (%);  $G_i$  est le poids initial de Comprimés (en g);  $G_f$  est le poids de comprimés après l'usure (en g).

La tablette est considérée résistante si sa résistance à l'usure ( $R_i$ ) n'était pas moins de 85- 90%.

L'agitation de la fonte liquide pendant son refroidissement mène à la cristallisation accélérée et la formation des structures microcristallines fortes [44]. En conséquence, de la série suivante d'expériences, pour améliorer la résistance des comprimés la fonte de phénacétine a été remuée pendant son refroidissement et cristallisation, ce qui a légèrement amélioré sa résistance (voir le tableau 1). Les résultats obtenus sont conformes à ceux d'autres auteurs [45], s'accordant à ce que la phénacétine appartient à la catégorie des substances possédant une basse mollabilité.

Nous avons examiné l'influence de divers additifs /fillers (phosphate de calcium, le chlorure de sodium, sucrose, lactose) sur la résistance des comprimés de phénacétine. Après la fonte du phénacétine, 1% du remplisseur était supplémentaire à la fonte liquide, et le mélange ont été remués et traités plus loin par la méthode décrite ci-dessus. On a montré (voir le tableau 1) que le remplisseur augmente la résistance des comprimés. Dans d'autres expériences on a constaté que la force des comprimés augmente plus de trois fois, si une solution de 1% de glucose anhydre est ajoutée à la fonte de phénacétine. Des résultats semblables ont été obtenus quand un mélange de phénacétine et de glucose a été chauffé à 134-136°C jusqu'à la dissolution complète. Dans les deux cas la phénacétine marqué sur tablette a eu la résistance satisfaisante à l'abrasion et au GFIKh satisfait. De même, les comprimés les plus résistants de la phénacétine ont été obtenus quand le glucose a été ajouté et la fonte a été remuée pendant son refroidissement et cristallisation. On a montré que quand le glucose a été ajouté à la fonte dans une quantité de 1-10% la résistance à l'usure des comprimés de phénacétine sont restée à un niveau de 90—92%.

Le disintégrabilité des comprimés, déterminés sur un Hershberg et un Stol instrument [46], s'est avérée être insuffisante. Comme désagrégant des additifs nous avons examiné l'amidon sec, la bentonite, et un mélange équivalent du bicarbonate de sodium et du Tartarie l'acide est ajouté à la granulation dans une quantité de 5%. Seulement l'utilisation de l'amidon a donné des résultats satisfaisants (temps de désintégration 4-8 min). Comprimés avec les autres additifs de désintégration examinés ne s'est pas désagréé en 30 minutes. On sait que l'amidon, tout en

Tableau (1) : les résistances des comprimés de phénacétine

N°	Méthodes de préparation de fonte	Résistance de tablettes en accordent de GFIK <sub>h</sub>	R <sub>i</sub> (en%)
1	Refroidissement de la fonte sans agitation.	-	26.00
2	Refroidissement de la fonte de phénacétine Avec l'agitation.	-	62.97
3	Fonte de solution de phénacétine +1% de phosphate de calcium (suspension).	-	51.35
4	Fonte de solution de phénacétine + 1% de chlorure de sodium (suspension).	-	72.25
5	Fonte de solution de phénacétine+1% de sucrose (suspension).	-	79.45
6	Fonte de solution de phénacétine+1% de lactose (suspension).	-	69.50
7	Fonte de solution de phénacétine+1% de glucose (suspension).	+	88.27
8	Fondant ensemble du phénacétine et 1% de la solution de glucose	+	87.27
9	Fondant de phénacétine+1% solution de glucose (suspension; agitation pendant le refroidissement).	+	91.97
10	Fondant ensemble du phénacétine et de la solution de glucose de 1% (agitation pendant le refroidissement)	+	90.05

diminuant la période de la désintégration, augmente simultanément la résistance des comprimés [47]. Cette situation a été confirmée dans nos expériences fonctionnant avec les fondus de granulation.

Les figures du tableau (2) montrent cela avec une augmentation de la quantité d'amidon dans la granulation la résistance des comprimés aux diminutions d'usure mais reste assez haut à 5-6% d'amidon.

En conclusion nous devons mentionner les bonnes propriétés d'écoulement de la phénacétine fondu granulant, qui a été exprimé en constance moyen du poids des comprimés (la déviation du poids moyen était dans le  $\pm 2-2.5\%$ ). Ce fait a favorisé l'obtention des résultats entièrement satisfaisants de la quantitative détermination de phénacétine dans les comprimés effectués dans les conditions de GFIKh.

**Tableau 2:** influence de la teneur en pourcentage de l'amidon sec sur le disintégrabilité et résistance de comprimés de phénacétine.

Index	Un bâti d'amidon					
	1	2	3	4	5	6
Disintégrabilité	<30min	>30min	>30min	29mn	6min	2min
Résistance à l'usure Ra(en%)	91.66	90.52	89.34	16sec 88.27	55sec 88.08	35sec 87.2

Quand les comprimés ont été stockés pendant quatre mois à la pièce de température, on n'a observé aucune augmentation de la période de la désintégration.

## **CHAPITRE II**

### **PARTIE EXPERIMENTALE**

## II-1-Introduction

Vu l'importance de la Phénacétine et ses homologues dans le domaine médical, notre travail s'est orienté sur la synthèse et l'analyse structurale des produits de réaction.

## II-2-Le matériel expérimental

### II-2-1-Spectrométrie IR

Les spectres IR sont obtenus par un spectrophotomètre FT/IR modèle Jasco 460 plus. Les IR/TF Jasco sont pilotés par le logiciel spectra Manager avec Windows xp (21CFR11 en option), intuitif et très simple à utiliser, il permet l'acquisition détaillée, l'analyse quantitative et la validation de l'instrument.

FT-IR (Infra Rouge à Transformée de Fourier) est une procédure mathématique sinusoïdale, représentant chacune une onde donnée où la fréquence et l'amplitude de ces ondes sont calculées à partir des données de l'interferogramme. Les échantillons à l'état solide sont mélangés avec le bromure de potassium anhydre (KBr), et analysés sous forme de pastilles.

### II-2-2-Spectrométrie UV

Les spectres UV-visibles ont été réalisés sur un spectrophotomètre UV-1650 PC à double faisceaux, piloté par un logiciel. La cuve utilisée est une cuve en quartz de 1 cm de trajet optique, les longueurs d'onde correspondant aux absorbances maximales sont exprimées en nanomètre (190-1100 nm) et les coefficients d'absorption en  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ .

### II-2-3-Le Rotavapeur

Pendant l'application au laboratoire nous avons utilisé une technique simple qui consiste à évaporer les liquides par un évaporateur rotatif qui est un appareil à distillation fonctionnant sous pression réduite. Le ballon chauffé dans un bain thermostaté et est en rotation continue. Les vapeurs sont condensées par le réfrigérant serpentin et les condensats sont récupérés dans un ballon de récupération.

### **II-2-4-L'Étuve**

Les étuves de laboratoire permettent d'augmenter la vitesse de séchage en élevant la tension de vapeur du solvant. La température est choisie de manière à ce que le séchage soit le plus rapide possible, tout en préservant la qualité du composé cristallisé.

### **II-2-5-Dessiccateur**

On utilise le dessiccateur dans le laboratoire soit pour conserver un composé à l'abri de l'humidité de l'air, soit pour sécher une substance cristallisée.

Les réactifs ayant une pureté élevée sont directement employés.

Les rendements des réactions ont été calculés par rapport au poids des produits utilisés.

Les points de fusion sont calculés par l'appareille : Électro thermal Digital Melting points Apparatus IA 9200.

### **II-3-La Technique de chauffage à reflux**

On a utilisé un ballon surmonté d'un réfrigérant, si les solvants sont très volatiles et si la température de reflux est supérieure de 60 C°. L'agitation est assurée par un agitateur magnétique et le chauffage à l'aide d'une plaque chauffante sur laquelle est placé un bain d'huile. La température du bain doit être contrôlée à l'aide d'un thermomètre, et le ballon ne doit jamais contenir plus de la moitié de son volume en liquide, le rodage situé au sommet du réfrigérant peut être équipé d'une garde contenant un agent dessiccateur afin d'éviter que la vapeur d'eau atmosphérique se mélange aux vapeurs du solvant. Et en fin le reflux permet la réalisation d'une réaction à la température d'ébullition du solvant.

## II-4-La préparation des dérivés et la phénacétine

### II-4-1-Préparation de l'acétanilide (N-Phényl éthanamide)

#### Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un réfrigérant et d'un agitateur, dissoudre 10.2 g (0.01mole) d'aniline dans 21.0 g (0.01mole) d'acide acétique glacial.

On ajoute quelques grains de pierre de ponce. Couler lentement, en agitant, 16.2 g (0.01mole) d'anhydride acétique. Chauffer doucement à reflux pendant 30 minutes. Refroidir le mélange réactionnel à température ambiante ensuite filtrer sur papier filtre plissé.

Couler lentement dans 100 ml d'eau glacée. Refroidir dans un bain de glace en agitant fortement pendant plusieurs minutes puis laisser reposer. Filtrer l'acétanilide sous vide. Laver avec un peu d'eau froide et essorer.

#### La recristallisation

On dissout l'acétanilide obtenu dans le minimum d'eau en ébullition. Pour éviter la formation d'une phase huileuse, on ajoute en fin de dissolution une faible quantité (5 à 10 ml) d'éthanol.

On refroidit lentement à la température ambiante, puis dans un bain de glace. On filtre sur Büchner, lave à l'eau glacée et on sèche. On obtient après filtration et séchage un produit sous forme de poudre de masse 10.07 g et de point de fusion 115.4 °C. Le rendement est de 68%. On prépare la plaque CCM avec l'éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / heptane (40/60). Le  $R_f$  est égal à 0.79.

### II-4-2-Préparation du N-(nitro-4-Phényl)-éthanamide ou (para-nitroacétanilide)

#### Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un thermomètre, d'une ampoule de coulée et d'un agitateur, on introduit 5 ml d'acide acétique et 5 g d'acétanilide (0.01moles).

En agitant vivement, on ajoute 10 ml d' $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré, on refroidit la solution liquide obtenue



dans un mélange de glace (564.15 g) et de Na Cl (188.05 g). On prépare un mélange de 2.2 ml de HNO<sub>3</sub> et 1.4 ml d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Quand la température atteint dans le ballon 0°C, on commence à introduire le mélange sulfonitrique, cette introduction doit être lente, effectuée sous forte agitation, sans que la température n'atteigne 10°C. Lorsque tout le mélange nitrant a été introduit, on enlève le bain réfrigérant. On laisse reposer une heure à température ambiante.

On verse le mélange réactionnel dans un bêcher contenant 50 g de glace broyée. On agite fortement puis on laisse reposer 15 minutes.

On filtre sur Büchner et essore. On effectue un lavage avec de l'eau, puis avec 8 ml d'une solution à 10% de NaHCO<sub>3</sub>. On termine par un lavage à l'eau.

### **La recristallisation**

On dissout dans le minimum d'éthanol puis on procède à une filtration chaude. L'isomère ortho, très soluble dans l'éthanol, reste dans le filtrat final. Après filtration et séchage on obtient un produit sous forme de cristaux de masse 3.30 g et de point de fusion 213-217°C. Le rendement est 49.68%. On prépare la plaque CCM avec comme éluant acétate d'éthyle /toluène (20/80). Le R<sub>f</sub> est égal à 5.

## **II-4-3-Préparation du 4-aminoacétanilide**

### **Mode opératoire**

On introduit 1.8g (0.01mol) de 4-nitroacétanilide dans un ballon de 100 ml. On dissout 0.77g de NaCl dans 10 ml d'eau, puis on ajoute 42 ml d'éthanol à 95%. On introduit cette solution dans le ballon et ajoute 19.2 g de zinc.

On chauffe à reflux pendant 2 heures. On refroidit à température ambiante. On filtre sur Büchner puis lave avec de l'éther diéthylique.

On transvase le filtrat dans une ampoule à décanter puis ajoute 115 ml d'eau saturée de chlorure de sodium (NaCl). On recueille la phase organique. On procède à des lavages de la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique (3 fois 5ml d'éther diéthylique). On récupère les phases

organiques séchées avec  $\text{MgSO}_4$ . On concentre la solution jusqu'à un volume de 5 à 8ml (dans le rotavapeur). On ajoute de l'eau à la solution concentrée et chaude, jusqu'à l'amorce de la recristallisation. On refroidit en agitant fortement.

### **La recristallisation**

On recristallise le produit dans un mélange d'éthanol- eau (3ml d'eau+2ml 'éthanol). On obtient finalement le 4-aminoacétanilide de masse 0.33 g et de point de fusion  $200^\circ\text{C}$ . Le rendement est de 22%. On prépare la plaque CCM avec comme éluant l'acétate d'éthyle. Le  $R_f$  est égal à 0.3.

### **II-4-4-Préparation du para nitrophénol**

#### **Mode opératoire**

Dans un ballon de 100ml, muni d'un agitateur, d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, on introduit 4g de (le nitrate de sodium)  $\text{NaNO}_3$  et 10ml d'eau.

On ajoute 2.8ml d'acide sulfurique ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) concentrée en maintenant la température à moins de  $20^\circ\text{C}$ . On verse une solution de phénol (2.5g de phénol dans 1ml d'eau) par petites fractions dans le ballon en agitant énergiquement en maintenant la température entre  $20^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$ .

On poursuit l'agitation 15 minute après la fin de l'addition puis on ajoute 20ml d'eau sous forte agitation. On laisse reposer, décante puis lave la phase organique avec 4 ml d'eau froide.

#### **Séparation du 2 nitrophénol par hydrodistillation**

On effectue un montage d'hydrodistillation (entraînement à la vapeur). On introduit la phase organique dans le ballon et on ajoute 100 ml d'eau puis on fait l'hydrodistillation en évitant l'engorgement du réfrigérant.

On filtre le distillat puis purifie le 2-nitrophénol par recristallisation dans un mélange d'éthanol-eau. On refroidit dans la glace, filtre puis sèche à l'air libre. Enfin on obtient le 2-nitrophénol purifié avec une masse de 1.40 g et un rendement de 18%.

### L'obtention du 4-nitrophénol

On ajoute, au contenu du ballon d'hydrodistillation refroidi, 20ml d'une solution NaOH à 100g / litre (2g NaOH/20ml d'eau). On vérifie que le PH >7. On ajoute 0.4g du charbon actif, porte à ébullition pendant 10 minutes (à reflux), puis filtre à chaud.

On concentre le filtrat, en évaporant environ 6ml d'eau, par une distillation simple (ou en utilisant le rotavapeur). On refroidit le résidu dans un bain de glace, le 4-nitrophénolate de sodium cristallise. Après filtration on dissout les cristaux dans 10 ml d'acide chlorhydrique (HCl) à 37% dilué au dixième (1ml d'HCl → 10 ml d'eau) en portant à l'ébullition. On effectue, si nécessaire, une filtration à chaud.

On refroidit dans un bain de glace, le 4-nitrophénol cristallise. On filtre, puis sèche, enfin pèse le 4-nitrophénol de masse 3.2 g et de point de fusion 112-115°C et le rendement est de 41%. L'éluant utilisé en CCM est le mélange : acétate d'éthyle / toluène (20/80). Le  $R_f$  est égal à 0.6.

### II-4-5-Préparation du para aminophénol

#### Mode opératoire :

On introduit 1.39 g (0.01mol) de 4-nitrophénol dans un ballon de 100 ml. On dissout 0.77 g de NaCl dans 10ml d'eau, puis ajoute 42 ml d'éthanol à 95%. On introduit cette solution dans le ballon (réacteur). On ajoute 19.2 g de zinc.

On chauffe à reflux pendant 2 heures. On refroidit à température ambiante, on filtre sur Büchner puis lave avec de l'éther diéthylique.

On transvase le filtrat dans une ampoule à décanter et ajoute 115 ml d'eau saturée de chlorure de sodium (Na Cl). On recueille la phase organique. On procède à des lavages sur la couche aqueuse avec de l'éther diéthylique (3 fois 5ml éther diéthylique). On récupère les phases organiques, sèche avec  $MgSO_4$  puis concentre la solution jusqu'à un volume égal 5 à 8ml (dans le rotavapeur). On ajoute de l'eau à la solution concentrée et chaude, jusqu'à l'amorce de la

recristallisation. Refroidir en agitant fortement.

#### **La recristallisation:**

On recristallise le produit dans un mélange éthanol- eau. Le para aminophénol est obtenu avec une masse de 0.98 g et un point de fusion de 190°C. Le rendement est de 89.09%. L'éluant utilisé pour la plaque CCM est l'acétate d'éthyle. Le  $R_f$  est égal à 0.3.

#### **II-4-6-Préparation du paracétamol**

##### **Mode opératoire**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule de coulée, on introduit 1g de para aminophénol.

On ajoute, sous forte agitation, 3ml d'eau puis 1.2 ml d'anhydride acétique. On porte le mélange à reflux pendant 30 minutes. On laisse refroidir puis transvase dans un bécher.

On met dans un bain de glace, le paracétamol précipite. On filtre sur Büchner et lave à l'eau glacée. On essore et sèche sur papier filtre. On place le produit brut humide à l'étuve à 90°C pendant 30 minutes.

#### **La recristallisation:**

Le paracétamol brut obtenu est dissous dans 2 ml d'eau bouillante, la solution est ensuite refroidie dans la glace jusqu'à la cristallisation complète. On obtient un produit blanc de masse 0.70 g et de point de fusion 172°C. Le rendement est de 59%. L'éluant de la plaque utilisée est le mélange de solvants dichlorméthane / éthanol à proportion 60/40. Le  $R_f$  est égal à 0.77.

#### **II-4-7-Préparation du Bromure d'éthyle $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-Br}$**

##### **Mode opératoire**

Dans un ballon de 250 ml monté sous une hotte ventilée, on introduit 40g de bromure de sodium (NaBr), 45ml d'eau et 15g d'éthanol. On refroidit le mélange dans un bain de glace. On

coule lentement 35 ml d'acide sulfurique ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) concentré, tout en agitant et refroidissant pendant toute la coulée.

On chauffe à reflux pendant 45 minutes. Deux phases se forment. On refroidit à température ambiante. On monte un appareil de distillation simple et distille (à température 37-40°C).

On transvase le distillat dans une ampoule à décanner, lave avec 30ml d'eau. On recueille la phase organique. On réintroduit la couche organique dans l'ampoule à décanner bien asséchée et ajoute 30 ml d'acide sulfurique concentré refroidi préalablement à 5°C sous forte agitation. On laisse reposer 10 minutes, puis recueille la couche organique. On lave la couche organique avec 50 ml d'une solution à 5% de  $\text{NaHCO}_3$  puis avec de l'eau.

On recueille la phase organique. On sèche 20 minutes avec du sulfate de magnésium  $\text{MgSO}_4$ , puis filtre. On distille 10.2 ml du bromure d'éthyle. Point d'ébullition 37-40°C. Le rendement est de 24.09 %.

#### **II-4-8-Deuxième méthode de préparation du bromure d'éthyle**

##### **Mode opératoire**

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 15 g d'éthanol, 150 ml d'acide bromhydrique concentré (HBr) et quelques grains de pierre ponce. On monte un appareillage pour distillation simple et distille lentement en 2 heures, jusqu'à ce que le volume de liquide ait diminué de moitié. On transvase le distillat obtenu dans une ampoule à décanner, sépare et lave la couche organique avec 25 ml d'acide chlorhydrique concentré. On lave la couche organique avec 25 ml d'une solution de  $\text{NaHCO}_3$  à 5% et avec de l'eau.

On recueille la phase organique et sèche avec  $\text{MgSO}_4$ . Après filtration, on obtient 20.9ml de bromure d'éthyle avec un rendement de 10.35%. Point d'ébullition: 37-40°C.

### II-4-9-Préparation de l'iodure d'éthyle

#### Mode opératoire

Dans un ballon de 250 ml monté sous une hotte ventilée, on introduit 51.80 g d'iodure de potassium (KI), 45 ml d'eau et 15 g d'éthanol. On refroidit le mélange dans un bain de glace. On coule lentement 35 ml d'acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ) concentré. On agite et refroidit pendant toute la coulée.

On chauffe à reflux pendant 45 minutes. Deux phases se forment. On refroidit à température ambiante puis on monte un appareil de distillation simple et on distille à température 37-40°C.

On transvase le distillat dans une ampoule à décanter et lave avec 30 ml d'eau. On recueille la phase organique. On réintroduit la couche organique dans l'ampoule à décanter bien asséchée.

On ajoute 30ml d'acide sulfurique concentré refroidi préalablement à 5°C sous forte agitation.. On laisse reposer 10 minutes, puis recueille la couche organique. On lave la couche organique avec 50 ml d'une solution à 5% de  $NaHCO_3$  puis avec de l'eau.

La phase organique est séchée pendant 20 minutes avec du sulfate de magnésium  $MgSO_4$ , puis filtrée. Après distillation le volume d'iodure d'éthyle obtenu est de 22.39 ml. Le point d'ébullition 72.3°C. Le rendement 46%.

### II-4-10-Préparation du phénacétine

#### Mode opératoire

Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux on introduit 5.5 ml d'éthanol absolu.

On ajoute 0.23 g de sodium par petites portions. Quand tout le sodium est dissous, on introduit 0.83g (0.01 mole) de paracétamol puis 0.72 g (0.01 mole) d'iodure d'éthyle à l'aide d'une ampoule de coulée.

On porte le mélange à reflux pendant 45 minutes. On élimine par rotavapeur ou par distillation

simple une grande quantité de l'éthanol (3ml). On refroidit puis ajoute 10 ml d'eau glacée. On filtre sur Büchner et lave à l'eau glacée puis on sèche sur papier filtre.

### **La recristallisation**

On procède à une recristallisation dans un mélange eau-éthanol et en présence de 0.1 g de charbon actif. On sèche soigneusement sur papier filtre, puis à l'étuve à 90°C. On obtient 0.69 g de phénacétine avec un rendement de 70%. Point de fusion 179°C. On prépare la plaque CCM avec le mélange des solvants (toluène 6ml, éther diéthylique 3ml, acide acétique 0.9ml, éthanol 0.1ml). Le  $R_f$  est égal à 0.35.

### **II-5-Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons présenté le matériel expérimental qu'on a utilisé et la synthèse de la phénacétine et homologues préparés par différentes méthodes expérimentales. Les rendements obtenus sont relativement bons de l'ordre de 60%.

**CHAPITRE III**  
**REULTATS ET DISCUSSION**



### **III-1-Introduction**

L'intérêt de la phénacétine et homologues dans le domaine médical, comme nous l'avons déjà décrit dans le premier chapitre, nous a motivé à chercher d'autres méthodes de synthèse plus simples et moins coûteuses. L'identification des produits obtenus est réalisée entre autres à l'aide des spectroscopies IR et UV.

### **III-2-L'analyse par spectroscopie IR**

Un spectre IR est constitué d'un grand nombre de pics et contient des informations sur la nature du groupement fonctionnel présent mais aussi sur la structure de la molécule. Dans l'analyse courante, on se limite cependant à l'identification de quelques groupements fonctionnels caractéristiques.

### **III-3-L'analyse par spectroscopie UV**

Le spectre UV donne le pic d'absorption dont la longueur d'onde correspondant à l'absorbance maximale est exprimée en nanomètre (190-400nm) et le coefficient d'absorption en  $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ . La longueur d'onde maximale  $\lambda_{\text{max}}$  contient des informations sur la nature du chromophore.

### III-4-Synthèse de l'acétanilide

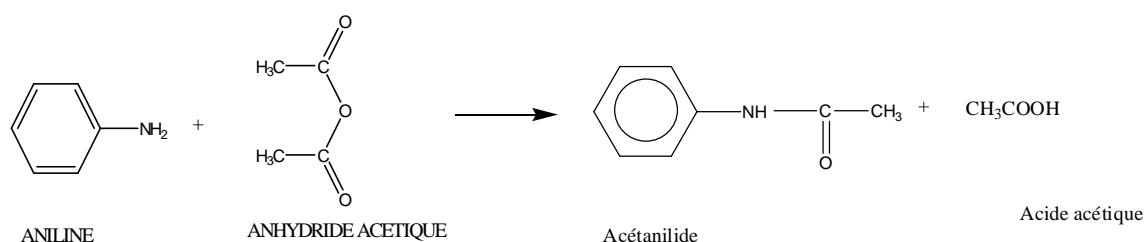


Schéma (III-1)

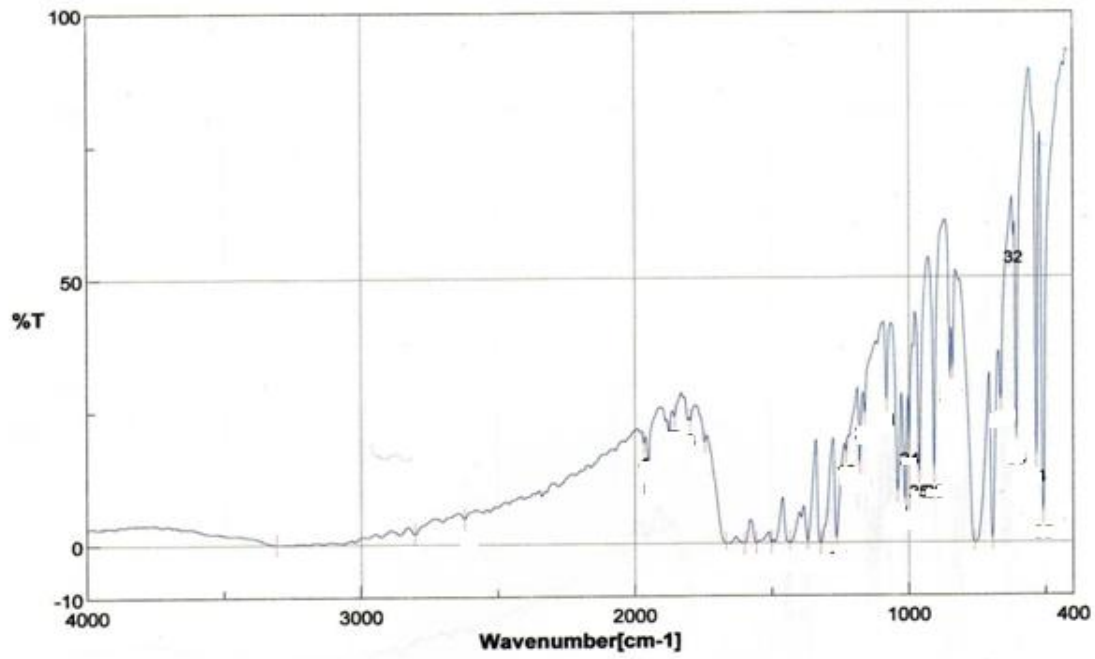
La réaction de l'aniline avec l'anhydride acétique conduit à la formation de l'acétanilide (Schéma III-1), qui est sous forme des cristaux blancs de point de fusion égal à 115.4°C. Le rendement est de 68%.

#### III-4-1- L'analyse par spectre IR de l'acétanilide

Dans le spectre IR de l'acétanilide (Figure III-1) on observe un pic à 3300 cm<sup>-1</sup> qui représente le groupe fonctionnel amide (NH), un pic à 1653 cm<sup>-1</sup> qui représente le carbonyle (C=O) de la fonction d'amide et un pic intense à 810 cm<sup>-1</sup> qui est caractéristique du noyau phényle.

#### III-4-2-L'analyse par spectre UV de l'acétanilide

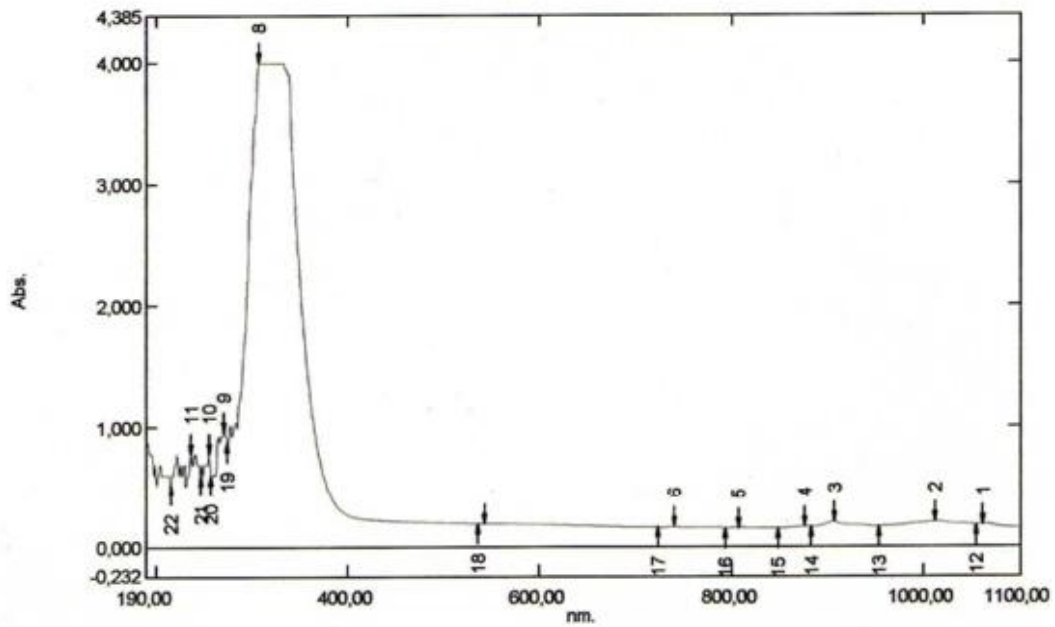
L'analyse par spectre UV de l'acétanilide (Figure III-2) donne une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\max}$  égale à 309 nm.



## Acétanilide

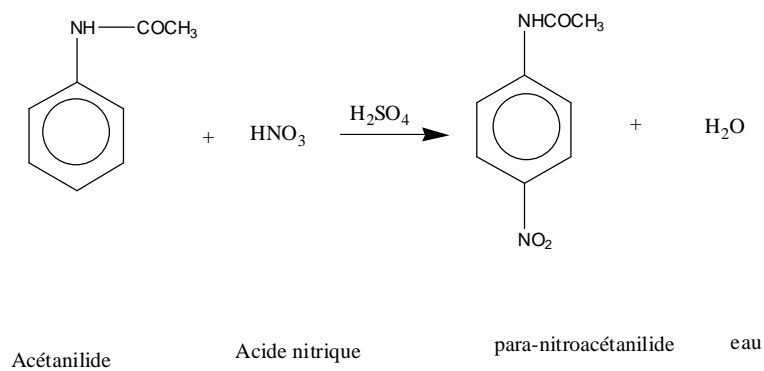
Figure III-1 : spectre IR de l'acétanilide

## Acétanilide



**Figure III-2 :** *spectre UV de l'acétanilide*

### III-5-Synthèse du N-(nitro-4phényle)-éthanamide ou para-nitroacétanilide



**(Schéma III-2)**

Dans cette synthèse on fait la nitration de l'acétanilide avec l'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) [ $M=63\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ] en présence de l'acide sulfurique (Schéma III-2). On obtient le para-nitroacétanilide sous forme de poudre blanche avec un rendement de 49.68%. Le point de fusion = 213-217°C.

### III-5-1-L'analyse par spectre IR du para-nitroacétanilide

L'étude du spectre IR du composé obtenu (Figure III-4) montre les bandes d'absorption suivantes :

- 2 1579.13  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration  $\text{NO}_2$ .
- 3 3488.37  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de groupe NH de la fonction amide.
- 4 1720.13  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration du carbonyle C=O.

### III-5-2-L'analyse par spectre UV du para-nitroacétanilide

L'analyse par spectre UV du para-nitroacétanilide (Figure III-3) présente une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\text{max}}$  de 307 nm.

### para-nitroacétanilide

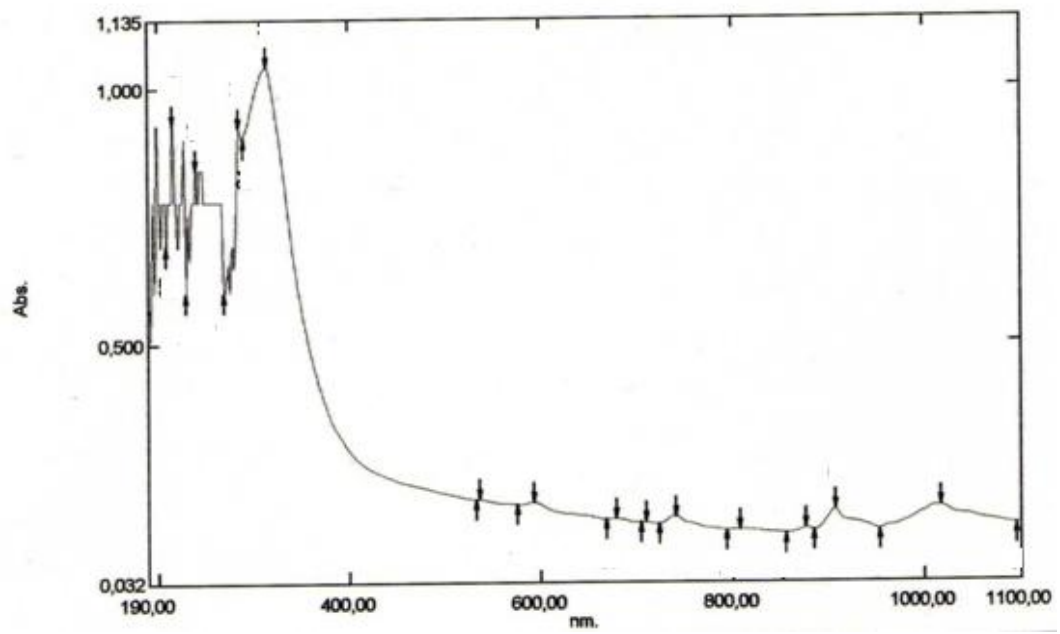


Figure III-3 : *spectre UV de para-nitroacétanilide*

## para-nitroacétanilide

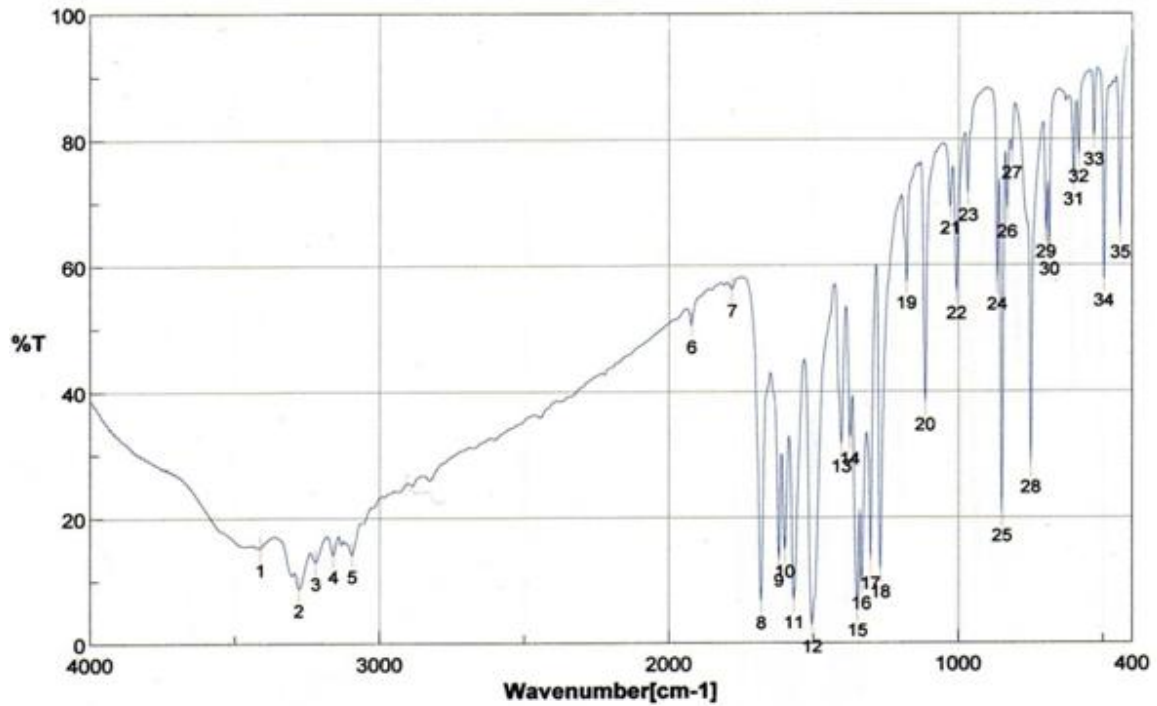
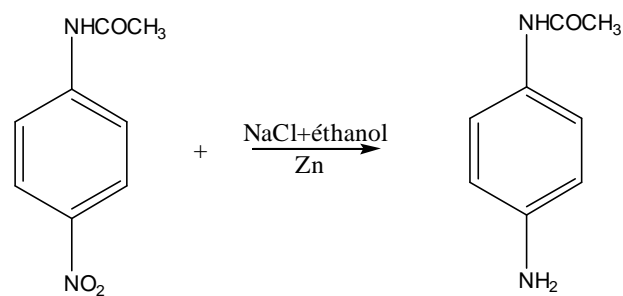


Figure III-4 : *spectre IR du para-nitroacétanilide*

### III-6-Synthèse de 4-aminoacétanilide



(Schéma III-3)

La réaction de para-nitroacétanilide avec NaCl dissous préalablement dans l'éthanol en présence d'un catalyseur (Zn) conduit à la formation d'une poudre jaune pale qui est l'aminocétanilide avec un rendement de 22% (Schéma III-3). Le point de fusion est égal à 200°C.

### III-6-1-L'analyse par spectre IR de 4-aminoacétanilide

L'étude du spectre IR du composé obtenu (Figure III-6) montre les bandes d'absorption suivantes :

- 5 3488.37  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de groupe amine  $\text{NH}_2$  et NH du groupe amide qui confirme la formation de l'aminophénol.
- 6 692.25  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la déformation du C-H aromatique.
- 7 1700.13  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence du carbonyle C=O de l'amide.

### III-6-2-L'analyse par spectre UV de 4-aminoacétanilide

L'analyse par spectre UV du 4-aminoacétanilide (Figure III-5) présente une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\text{max}}$  égale à 362 nm.



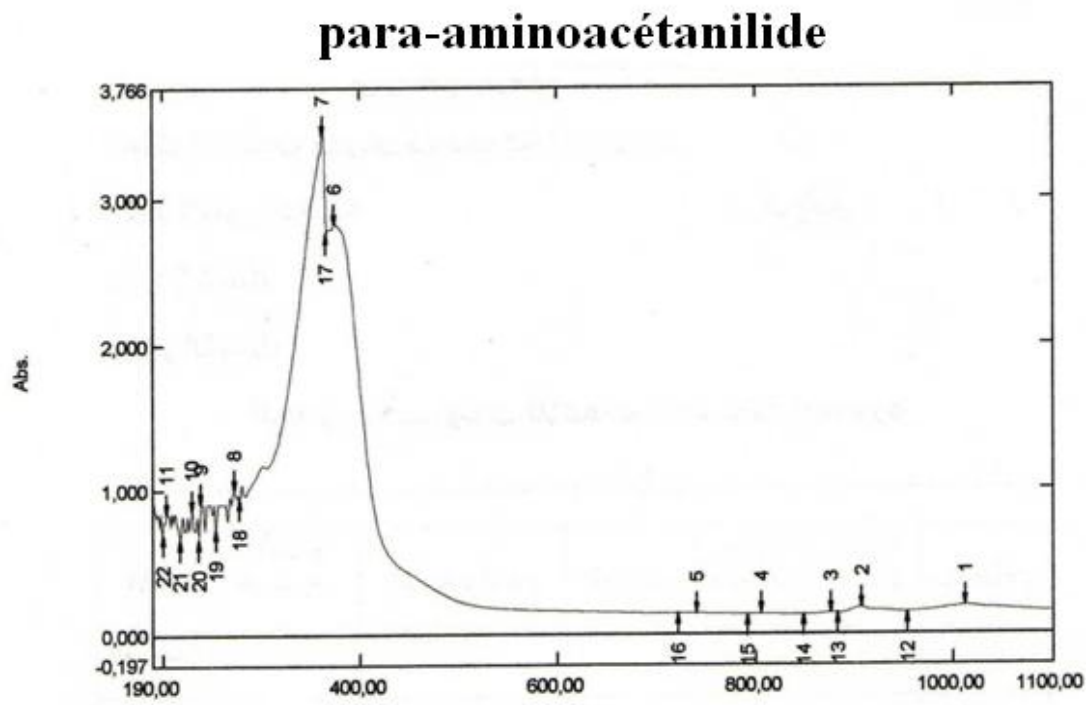


Figure III-5 : spectre UV du para-aminoacétanilide

## para-aminoacétanilide

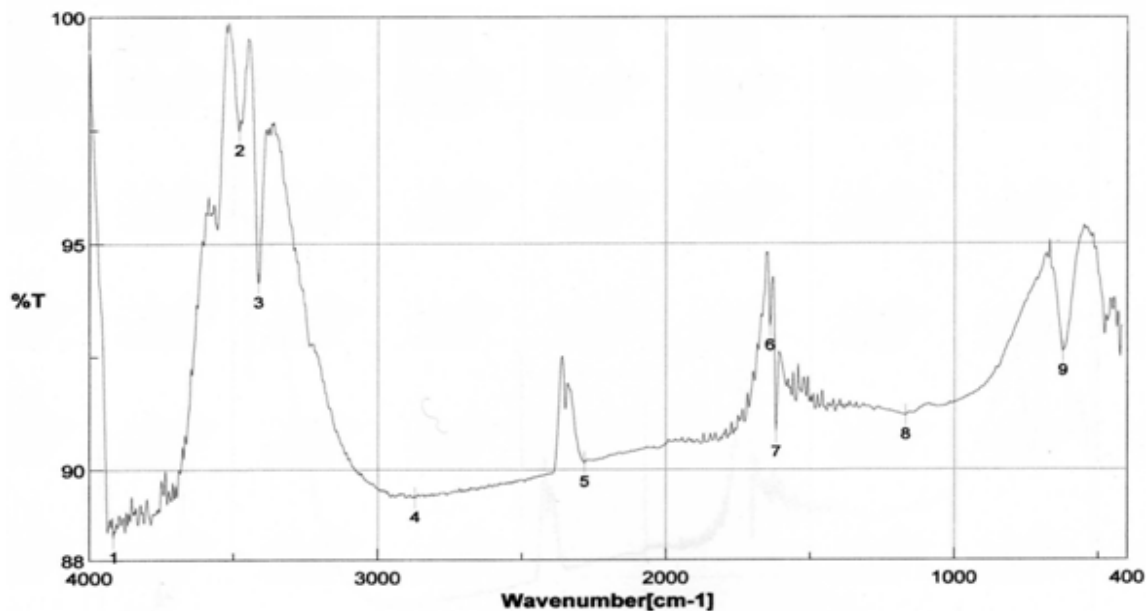
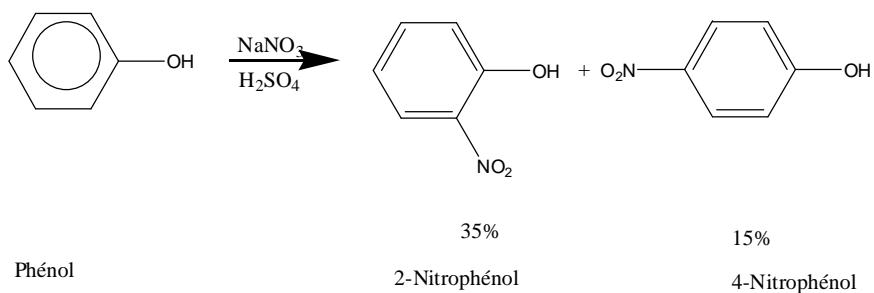


Figure III-6: spectre IR du 4-aminoacétanilide

### III-7-Synthèse de para-nitrophénol



#### Schéma (III-4)

La réaction de nitration du phénol avec le nitrate de sodium ( $\text{NaNO}_3$ ) en présence de l'acide sulfurique (Schéma III-4) conduit à la formation de deux produits isomères le 2-nitrophénol et le 4-nitrophénol dont les points de fusion respectifs sont 112 et 115°C. Les

rendements sont respectivement de 18% et 48%.

### III-7-1-L'analyse par spectre IR de para-nitrophénol

L'étude du spectre IR du para-nitrophénol obtenu (Figure III-8), (Figure III-9) montre les bandes d'absorption suivantes:

- 2 1579.13  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de groupe  $\text{NO}_2$  qui indique la formation du para nitrophénol.
- 3 692.25  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la déformation du C-H aromatique.
- 4 3225.10  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de la liaison O-H, une large bande.

### III-7-2-L'analyse par spectre UV de para nitrophénol

L'analyse par spectre UV du 2- nitrophénol (Figure III-7) présente une longueur d'onde maximale de 323 nm, et celle du 4-nitrophénol (Figure III-10) égale à 304 nm.

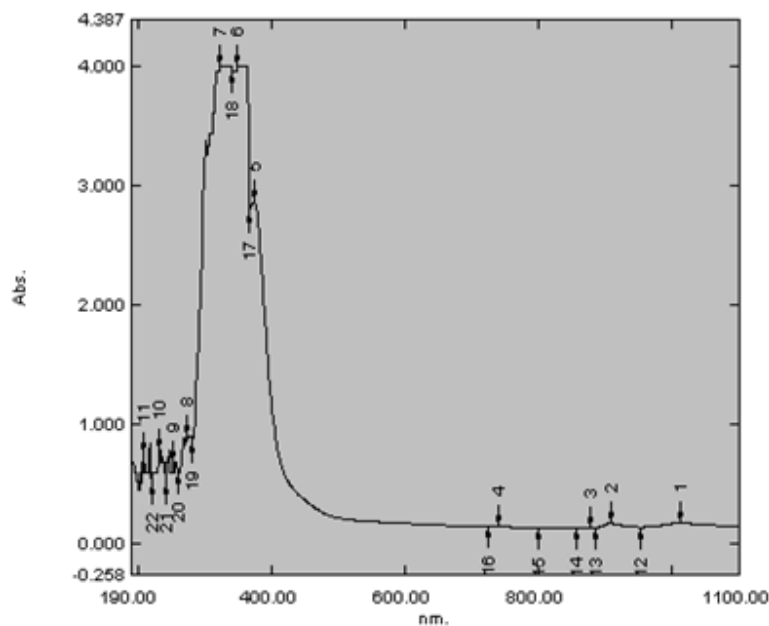


Figure III-7: spectre UV de 2-nitrophénol

## 2-nitrophénol

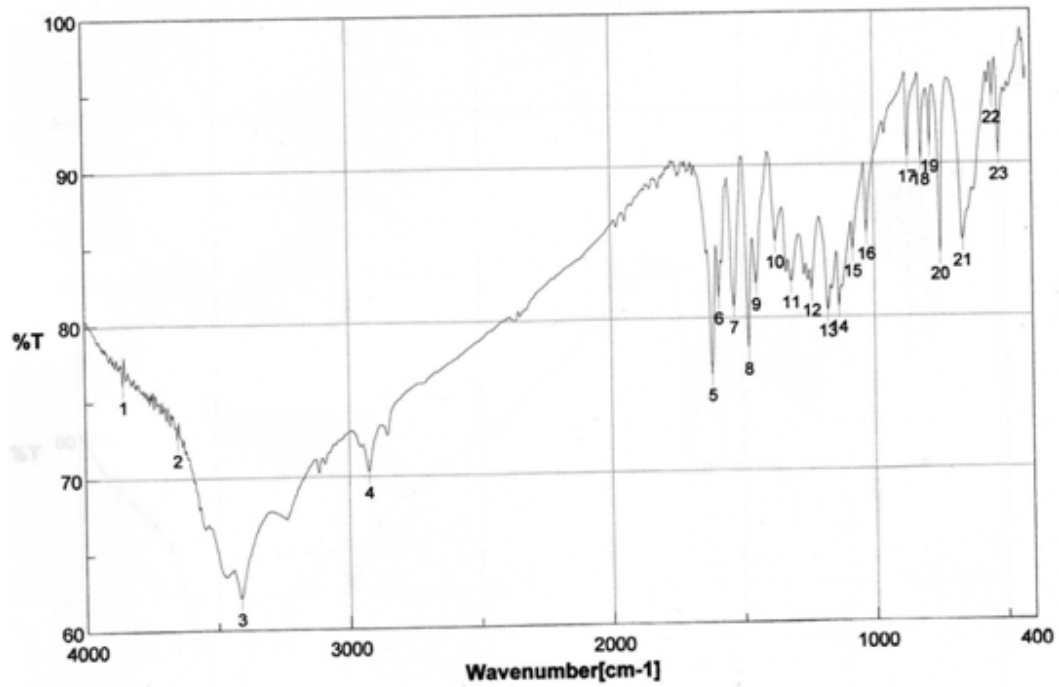


Figure III-8 : spectre IR du 2-nitrophénol

## 4-nitrophénol

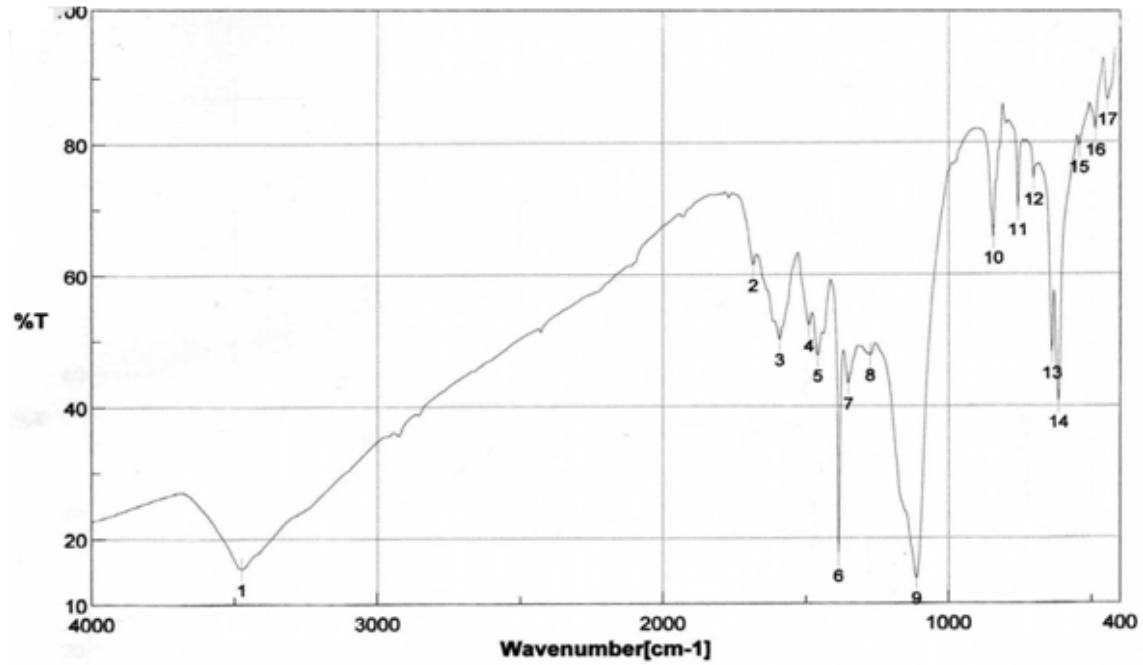


Figure III-9 : spectre IR du 4-nitrophénol

## 4-nitrophénol

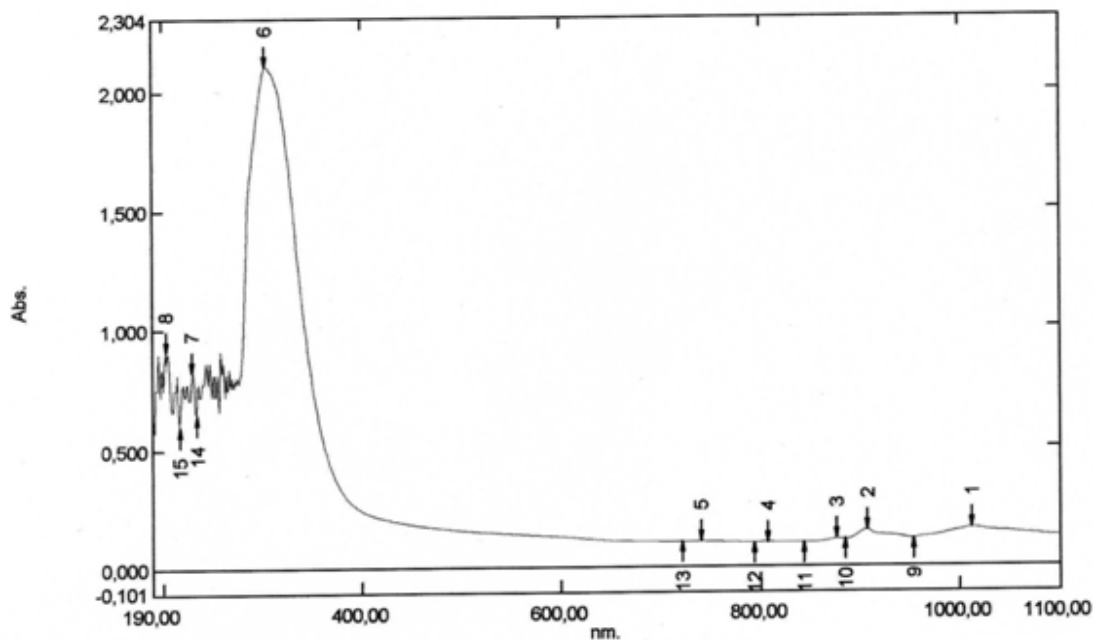


Figure III-10 : spectre UV de 4-nitrophénol

### III-8-Synthèse du para-aminophénol

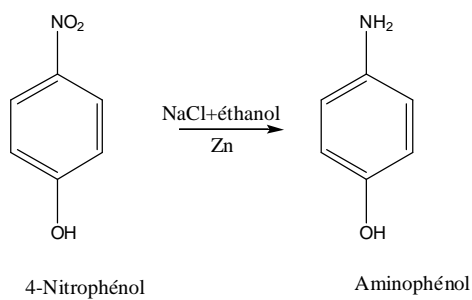


Schéma (III-5)

La réaction de 4-nitrophénol avec NaCl dissous préalablement dans l'éthanol et en présence catalyseur (Zn) conduit à la formation d'une poudre marron, le para-aminophénol avec un rendement de 89.09% (Schéma III-5). Le point de fusion est de 190°C.

### III-8-1-L'analyse par spectre IR de l'aminophénol

L'étude du spectre IR du composé obtenu (Figure III-11) montre les bandes d'absorption suivantes :

10 692.25  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la déformation du C-H aromatique.

11 3488.37  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de groupe amine  $\text{NH}_2$ .

L'apparition de ce pic prouve la formation de l'aminophénol.

12 3225.10  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de la liaison O-H, une bande large.

### III-8-2-L'analyse par spectre UV de l'aminophénol

L'analyse par spectre UV de l'aminophénol (Figure III-12) présente une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\text{max}}$  égale à 315nm.

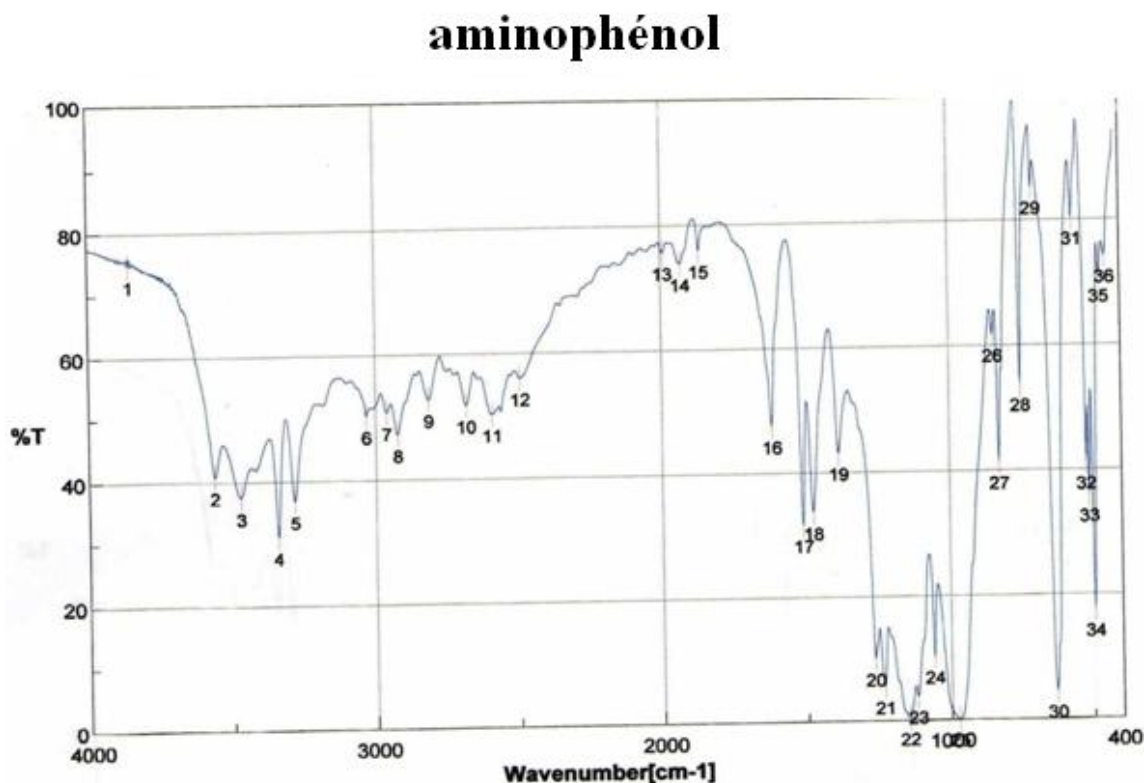
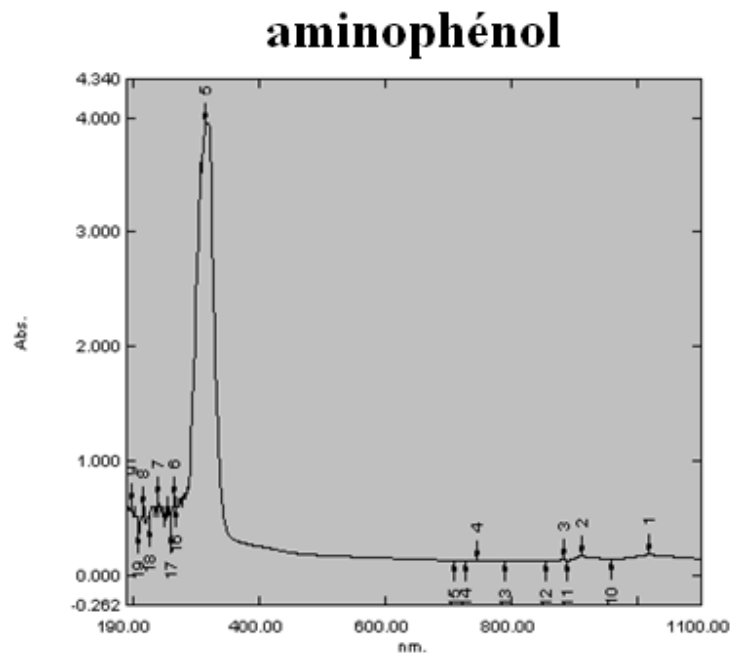


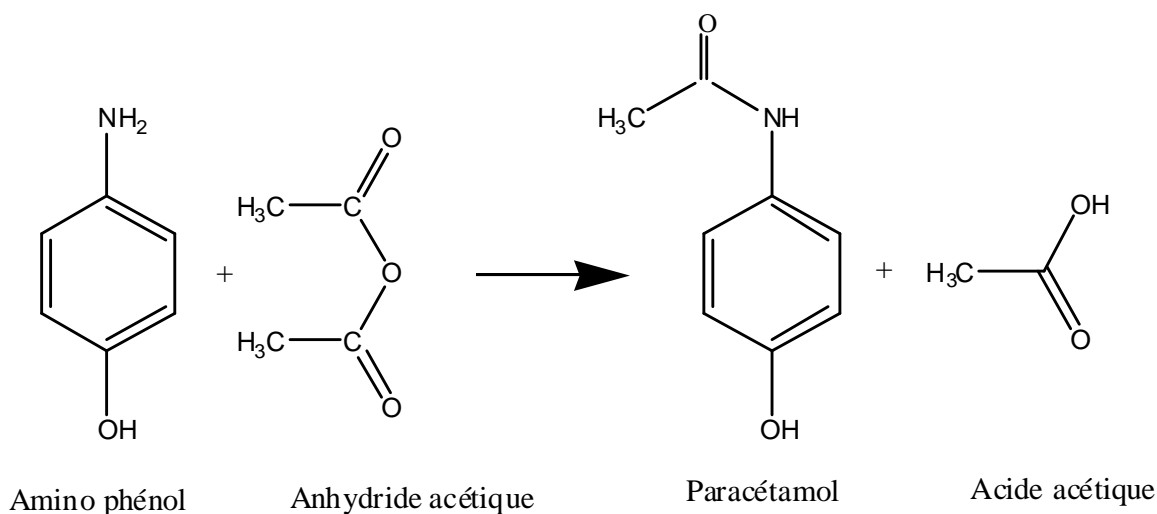
Figure III-11 : spectre IR d'aminophénol



**Figure III-12 :** *spectre UV d'aminophénol*



### III-9-Synthèse du paracétamol



**Schéma (III-6)**

La réaction du para-aminophénol avec l'anhydride acétique conduit à la formation de paracétamol (Schéma III-6). Le paracétamol est obtenu sous forme des cristaux blancs plus avec un rendement de 59% et un point de fusion égal à 172°C.

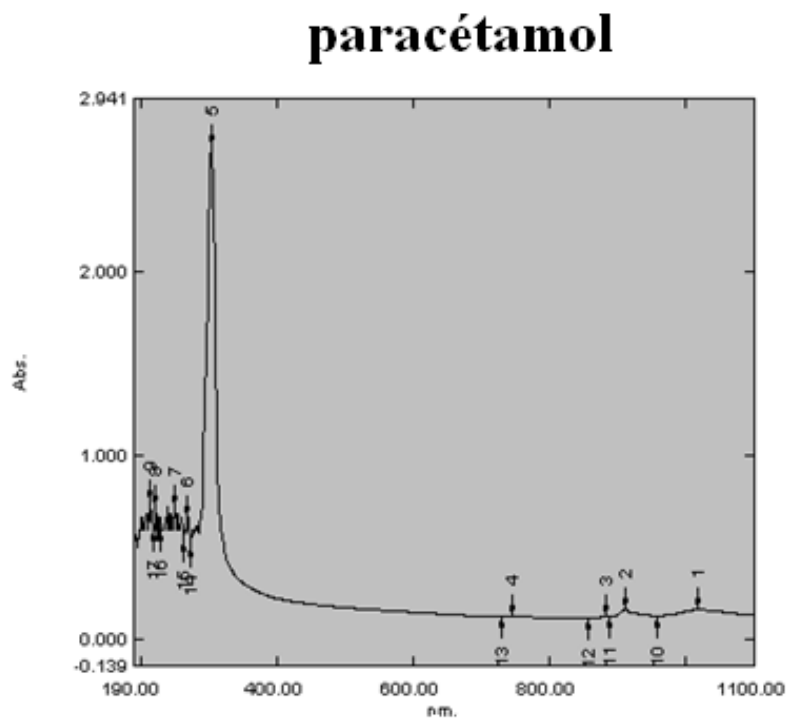
#### III-9-1-L'analyse par spectre IR du paracétamol

L'étude du spectre IR du paracétamol montre (Figure III-14) les bandes d'absorption suivantes :

- 13 692.25  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de déformation du C-H aromatique.
- 14 3488.37  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de groupe amide NH qui indique la formation du paracétamol.
- 15 1700.93  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence du carbonyle C=O.
- 16 3225.10  $\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration de valence de la liaison O-H, une bande large.

**III-9-2-L'analyse par spectre UV du paracétamol**

L'analyse par spectre UV du paracétamol (Figure III-13) présente une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\max}$  égale à 303 nm.



**Figure III-13 : spectre UV du paracétamol**

## paracétamol

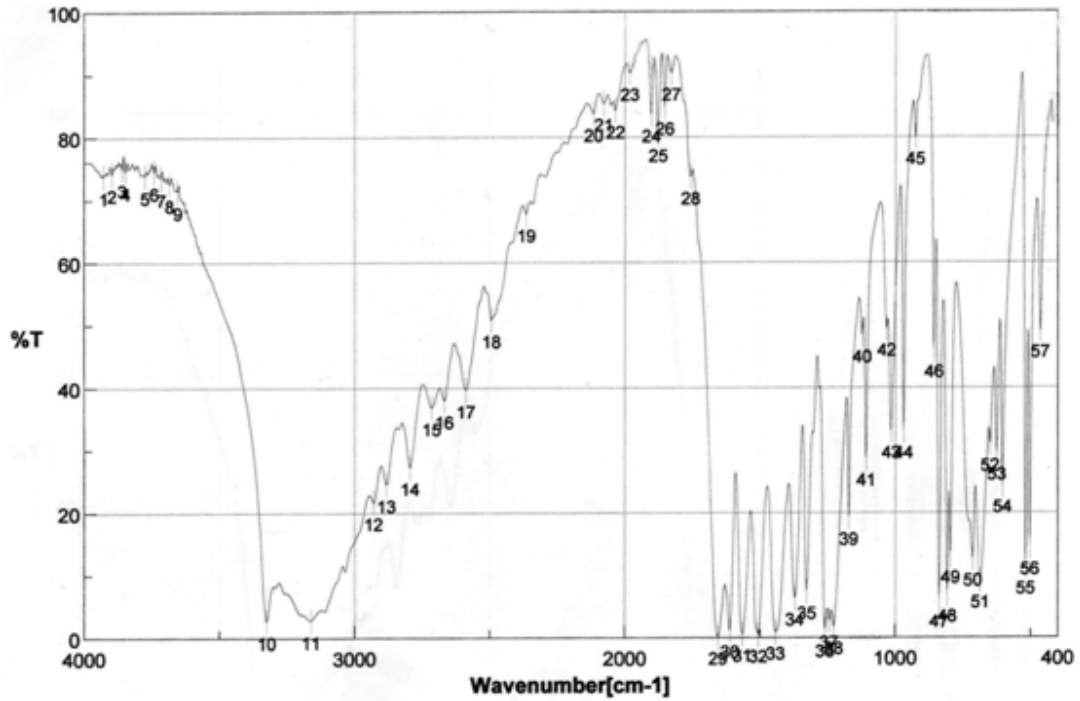


Figure III-14 : spectre IR du paracétamol

### III-10-Synthèse de la phénacétine

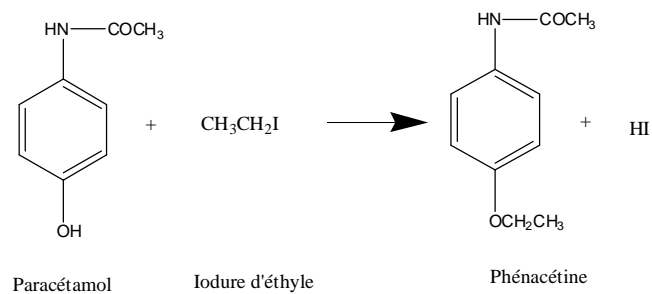


Schéma (III-7)

La réaction du paracétamol avec l'iodure d'éthyle ou le bromure d'éthyle conduit à la formation de la phénacétine avec un rendement de 70% (Schéma III-7). Le point de fusion est de 179°C.

### III-10-1-L'analyse par spectre IR de la phénacétine

Dans le spectre IR de la phénacétine (Figure III-16) on observe un pic à  $3300\text{ cm}^{-1}$  représentant au groupe fonctionnel (NH) de l'amide, un pic fin à  $1653\text{ cm}^{-1}$  correspondant au carbonyle (C=O) de l'amide, un pic à  $1244\text{ cm}^{-1}$  indiquant la valence du groupe fonctionnel (C-O), et les pics à  $837\text{ cm}^{-1}$  caractéristiques du noyau benzène.

### III-10-2-L'analyse par spectre UV de la phénacétine

L'analyse par spectre UV de la phénacétine (Figure III-15) présente une longueur d'onde maximale  $\lambda_{\text{max}}$  égale à 299 nm.

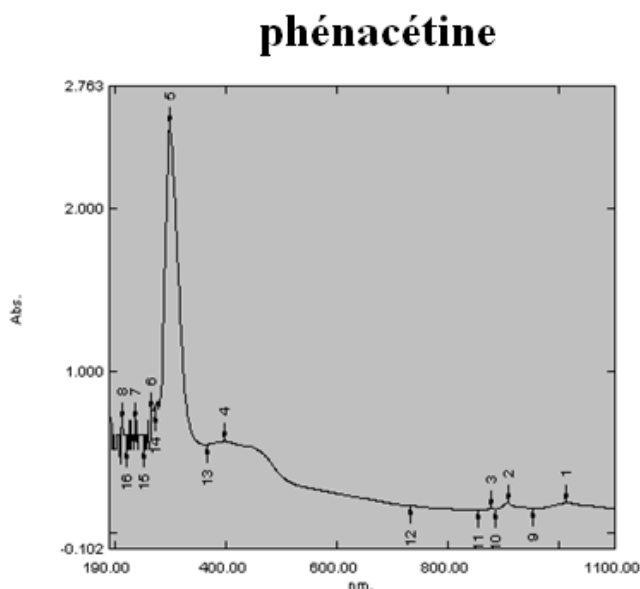


Figure III-15 : spectre UV de la phénacétine

## phénacétine

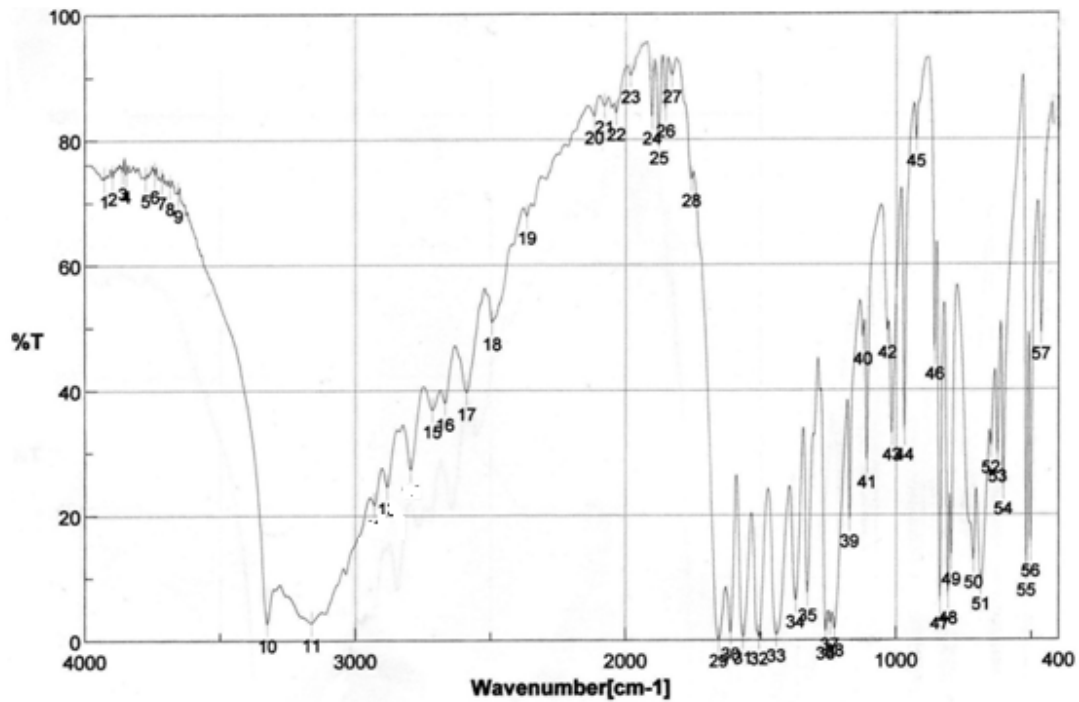


Figure III-16 : *spectre IR du phénacétine*

### III-11- Conclusion

Dans ce travail, nous avons entrepris la synthèse de la phénacétine et ses homologues (acétanilide, nitroacétanilide, aminoacétanilide, paracétamol) qui sont d'un grand intérêt pharmaceutique. Les rendements sont relativement bons.

# **CONCLUSION GENERALE**

## Conclusion générale

Dans ce travail, on préparé la phénacétine et ses homologues qui sont le paracétamol, l'acétanilide et ses dérivés (nitroacétanilide, aminoacétanilide) à partir du phénol commercial. L'identification des produits synthétisés a été effectuée par spectroscopies UV et IR et par mesure de point de fusion. Une étude comparative des résultats obtenus avec d'une part ceux des composés de départ et d'autre part ceux décrits dans la littérature a été réalisée. En effet, les spectres d'absorption UV donnent des longueurs d'ondes maximales ( $\lambda_{\text{max}} / \text{UV}$ ) en accord avec celles données dans la littérature. Les spectres IR présentent des bandes d'absorption IR caractéristiques des groupements fonctionnels des produits préparés.

Néanmoins, cette étude reste insuffisante et une analyse structurale plus approfondie est nécessaire (RMN, SM, RX).

Les rendements des produits synthétisés sont relativement bons, de l'ordre de 60 %.

## Bibliographie

- [1]-Bannwarth B., Pehourcq F. « Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ». Drugs, 2003.
- [2]-Bidault I., Lagier G., Gamier R., Pallet J.-L., Larrey D. « Does hepatitis due to subacute paracetamol toxicity exist? A propos of 3 possible cases ». Thérapie. 1987.
- [3]-Bonfont J., Courade J.-P., Allaoui A., Eschalier A. « Mécanismes de l'action anti nociceptive du paracétamol ». Drugs, 2003.
- [4]-Bougie D., Aster R. « Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen ». Blood, 2001.
- [5]-Brandt K. « Le paracétamol dans le traitement des douleurs arthrosiques ». Drugs, 2003.
- [6]-P. Boulanger, J.Med.Hopitaux, Lille, 25 ; 165.
- [7]-G.Vallet, Médicaments organiques de synthèse V : 5, Masson éd, (1998) ,125.
- Dubach UC et al. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs: effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity (1968 to 1987)
- N Engl J Med 1991 Jan 17; 324:155-160 (Medline abstract) (anglais)
- Rapport du NIH américain sur les effets cancérogènes de la phénacétine
- [8]-Maurice Rapin, Les médicaments essentiels, Médecine-Science Flammarion
- Pharmacopée Française, Xème édition, 97
- <http://www.biam2.org/www/Sub2510.html#SubCI>



[9]-G.Valette et al, médicaments organiques de synthèse, V : 97, Masson éd, (1998) ,45 ; 68.

[10]-A.Pohland ; H.R.Sullivan, J.Am.Chem.Soc, (1974) ,4 ; 75 ; 77.

[11]-Masse molaire calculée d'après Atomic weights of the elements 2007 [archive] sur

[www.chem.qmul.ac.uk](http://www.chem.qmul.ac.uk)

[12]-IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,

«Evaluations Globales de la Cancérogénicité pour l'Homme, Groupe 2A : probablement cancérogènes pour l'homme [archive]» sur <http://monographs.iarc.fr>[archive],CIRC,1 janvier 2009. Consulté le 22 août 2009

« Phénacétine [archive] » dans la base de données de produits chimiques Reptox de la CSST (organisme québécois responsable de la sécurité et de la santé au travail), consulté le 25 avril 2009.

[13]- American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of

the threshold limits values and biological exposure indices/Documentation of

TLV's and BEI's.6<sup>th</sup> ed. Cincinnati,Ohio:ACGIH. (2001-).Publication#0100Doc..

[RM-514008]

<http://www.acgih.org>

[14]-American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Documentation of

the threshold limits values and biological exposure indices/Documentation of

TLV's and BEI's.6<sup>th</sup> ed. Cincinnati,Ohio:ACGIH. (1991-2000).Publication 0206.

[RM-514008]

<http://www.acgih.org>

[15]-ChemSources. 2003. Chemical Sources International, Inc. <http://www.chemsources.com>.

[16]-IARC. 1977. Some Miscellaneous Pharmaceutical Substances. IARC Monographs on the

Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 13. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 255 pp.

[17]-FDA. 1999. List of Drug Products that have been Withdrawn or Removed from the Market for Reasons of Safety or Effectiveness. Fed Regist 64: 10944-10947.

[18]-Budavri, S.et O'Neil,M,The Merck index:an encyclopedia of chemicals, drugs ,and biological.12<sup>é</sup>me éd.Rahway (N.J.):Merck.(1996).[RM-403001]

[19]-Hansch,C.etLeo,A,The log P database.Claremont,Ca.Pomona College. (1987).

[20]-HSDB. 2003. Hazardous Substances Database. National Library of Medicine.

[21]-IARC. 1980. Some Pharmaceutical Drugs. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, vol. 24. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 337 pp.

[22]-Flower, R. J., S. Moncada and J. R. Vane. 1985. Analgesic-antipyretics and Anti-inflammatory Agents;Drugs Employed in the Treatment of Gout. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed. A. G. Gilman, L. S. Goodman, T. W. Rall and F. Murad, eds. New York: Macmillan Publishing Co. p. 674 715.

[23]-Ronco, P. M. and A. Flahault. 1994. Drug-induced end-stage renal disease. N Engl J

[24]-FDA. 1998. List of Drug Products that have been Withdrawn or Removed from the Market for Reasons of Safety or Effectiveness. Fed Regist 63: 54082-54089.

[25]-HSDB ,<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?>.

[26]-IARC. 1982. Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer

in

Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to

Humans, Supplement 4. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

292 pp.

[27]-IARC. 1987. Overall Evaluations of Carcinogenicity. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Med 331(25): 1711-2.

[28]-al. Drugs and chemical blood-level data 2001. Forensic Science International 122 (2001)

107-123.

[29]-Liste réactualisée des produits génotoxiques classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC de Lyon) et Réglementation française sur les Produits

cancérogènes.

[30]- L. M. Bakanov et K. S. Chukhlebov, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 2, 29(1965).

[31]-N. I. Geltperin, Yu. P. Vainberg, et V. G. Ainshtem, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 10, 27 (1965).

[32]-V. G. GandeP, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 7, 33 (1965).

[33]-Yu. K. Ponceuse, la technologie et équipement pour les produits galenical [dans le

Russe], Leningrad (1956), p. 492.

[34]-S. A. Nosovitskaya et T. A. Korotenko, Aptechnoe Delo, Non. 4, 13 (1957).

[35]-E. A. Ivanovskaya, V.A. Chernyaeva, et N. M. Pozharskaya, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 9, 24 (1963).

- [36]-U.S.No. De Brevet. 2.857.681(1958); Référence.Zh. Khimiya",Non.15,non, 62.578  
(1960).
- [37]-I. L. Kanig, J. Pharm. Sci., 54, 201 (1964).
- [38]- No. De Brevet De République fédérale d'Allemagne. 1 .175 .826 (1964).
- [39]-U. S. No. De Brevet. 3.147.187 (1964).
- [40]-No. Japonais De Brevet. 18.860 (1964).
- [41] -S. A. Mjnina, N. K. Zubkova, L. S. Efimova,et autres, Med. Bal d'étudiants.  
SSSR, Non. 4, 60 (1966).
- [42]-V. I. Egorova et Yu. N. Slavyanov, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 3, 20 (1962).
- [43]-V. I. Egorova, Yu. N. Slavyanov, et O. A. Bartashevich, Med. Bal d'étudiants.  
SSSR, Non. 1, 48 (1961).
- [44]-U. Vaingard, introduction à la physique de la cristallisation en métal [dans le  
Russe], Moscou (1967), p. 31.
- [45]-S. A. Nosovitskaya, E. E. Borzunov, et V. P. Ogienko, Med. Bal d'étudiants.  
SSSR, Non. 10, 35 (1963).
- [46]- Yu. A. Blagovidova, et A. G. Lyukshenkov, Med. Bal d'étudiants. SSSR, Non. 9,  
15 (1960).
- [47]- E. E. Borzunov et S. M. Shevchenko, Farmatsevtichn. Zh., Non. 2, 4 5  
(1967).

## Les solvants

Désignation	Risque	Sécurité
<b>Acétate d'éthyle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inflammable rapidement.</li> <li>- Irritant facilement.</li> <li>- Irritant pour les yeux.</li> <li>- L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau.</li> <li>- Inbalation de vapeurs peut provoquer somnolence et vertiges.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles, ne pas fumer.</li> <li>- Eviter l'accumulation de charges électrostatique.</li> </ul>
<b>L'éthanol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très inflammable.</li> <li>- Peut former des peroxydes explosifs.</li> <li>- Peut provoquer des dermatoses en cas de contact prolongé avec la peau.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conservé le récipient bien fermé.</li> <li>- Conservé à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles.</li> <li>- Ne pas fumer.</li> </ul>
<b>L'éther diéthylique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrêmement inflammable.</li> <li>- Peut former des peroxydes explosifs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.</li> <li>- Conserver à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles.</li> <li>- Ne pas fumer.</li> <li>- Ne pas fêter les résidus à l'égout.</li> <li>- Eviter l'accumulation de</li> </ul>

		charge électrostatique.
<b>n- hexane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facilement inflammable</li> <li>- Nocif : risque d'effets graves pour la santé en cas d'exposition prolongée par inhalation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conserver le récipient dans un endroit bien ventilé.</li> <li>- Conservé à l'écart de toute flamme ou source d'étincelles.</li> <li>- Ne pas fumer.</li> <li>- Eviter le contact avec la peau et les yeux.</li> <li>- Ne pas jeter les résidus à l'égout utiliser seulement dans des zones bien ventilées.</li> </ul>

## Les produits chimiques

Désignations	Risque	Sécurité
<b>Acide chlorhydrique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Provoque des brûlures irritant pour les voies respiratoires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conserver à l'écart de porté des enfants.</li> <li>- En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste.</li> <li>- En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin</li> </ul>

		(si possible lui montrer l'étiquette).
<b>Aniline</b>	-Nocif en cas d'ingestion	-Eviter le contact avec la peau
<b>Bromure de Benzyle</b>	-Irritant pour les yeux et les voies respiratoires et la peau	- Porter un appareil de protection des yeux et du visage.
<b>Chlorure de calcium</b>	-Irritant pour les yeux	- Ne pas respirer les poussières. - Eviter le contact avec la peau
<b>phénol</b>	-Nocif par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.	- En cas de contact avec les yeux laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulté un spécialiste. - Porter un vêtement de protection.
<b>Sodium métallique</b>	-Provoque de grave brûlures par contacte et réagit violemment avec l'eau	- En cas de contact avec les yeux laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulté un spécialiste. - Porter un vêtement de protection, des gants et un appareil de protection des

		yeux/ du visage.
--	--	------------------

### Verrerie et appareillages utilisés

Réipients	Accessoires	Appareillage
Ballons à fond plat	Barreau magnétique	Agitateur magnétique
Ballon à fond rond	Bouchons en caoutchouc	Appareil du point de fusion
Béchers gradués	Bouchons en verre	Bain d'huile
Dessiccateur	Papier d'aluminium	Balance analytique
Entonnoir fritté	Pince pour la plaque CCM	Etuve
Entonnoir avec Buchner	Poire	Lampe UV détecteur CCM
Eprouvettes graduées	Spatule en acier	Plaque chauffante
Erlemmeyer	Support élévateur	Rota vapeur
Fioles erlemmeyer	Support statif métallique	Spectrophotomètre
Pipettes de pasteur	Tuyaux	Thermomètre
Pipettes volumétriques	Verre de montre	Trempe à eau
Réfrigérant droit		



## Résumé

Ce travail a consisté à entreprendre des synthèses de produits d'intérêt médicinal qui sont la phénacétine et ses homologues (acétanilide, nitroacétanilide, aminoacétanilide, paracétamol) qui ont des propriétés antalgiques et antipyrétiques. La phénacétine est obtenue à partir du paracétamol par synthèse de Williamson qui comporte deux étapes; dans la première, on transforme un alcool en son alcoolate, et dans la seconde, on réalise une substitution entre l'alcoolate et un halogénure d'alkyle. Le paracétamol est préparé à partir du phénol commercial suite à une série de réactions: nitration avec le mélange sulfonitrique, puis réduction à hydrogène naissant catalysée avec le zinc et ensuite N-acylation. Les rendements sont relativement bons de l'ordre de 60%.

L'identification de ces produits est effectuée par mesure des points de fusion et par analyses spectroscopiques UV et IR qui sont avérés conformes à ceux donnés dans la littérature. Cependant, ces investigations sont insuffisantes pour la détermination structurale des produits de réaction, une étude plus poussée est nécessaire (RMN, SM, RX ...).

**Mots clés:** Phénacétine, acétanilide, paracétamol, antalgique, antipyrétique.

## صخءءء

إن هءا العمل یشرع فی اصطناع مرءبات عضویة صیدلانیة وبالأخص المرءبات المهدئة أو المسكنات وهو یتضمن

قسمین:

الأول یشمل اصطناع المشتقات و القسم الثانی یتضمن اصطناع الفیناسیتین عن طریق مختلف التفاعلات الممكنة.

لقد تم تشخیس و تحلیل المرءبات المصطنعة بطرق التحلیل الطیفی المتوفرة لدينا كطیف الأشعة الحمراء إلى جانب قیاس درجات الانصهار.

**الكلمات المفتاحیة:**

اصطناع مرءبات عضویة صیدلانیة، الباراسیتامول، الفیناسیتین، الانیلین، الامینوفینول، مسكنة للألام، الاستیتانیلید

## Abstract

This work is completed in the field of the organics-pharmaceutical synthesis, particularly of composed with antalgic action and license of prepared seven derived from Phenacetin starting from aniline and phenol following the various mechanisms. These six derived is successively: acetanilide, Para nitroacétanilide, 4-aminoacétanilide, 2 and 4-nitrophenol, the aminophénol, paracetamol, with Phenacetin obtained by reaction to backward flow with relatively good outputs were identified by the spectroscopic studies IR and UV and by the measurement of the melting points which are proven in conformity with those given in the literature.

**Key words:** Synthesize, Acetanilid, aniline, phénacétine, Analgesic, aminophenol, paracetamol.

