

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri
FACULTE DE MEDECINE
TIZIOUZOU



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

†.⊙%∧∧.⊐ξ†⊂%∩%∧.†⊂†%⊂⊂%Q

Département de Pharmacie
N°D'ORDRE:

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Déposé

Le : 29/07/2021

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**Le concept de la chimie verte appliqué sur la
synthèse de l'antiépileptique « La phénytoïne »**

Réalisé par:

BOUBEKER Ryma

DJELLAL Dyhia

FILALI Aldjia

HADDADI Kenza

Encadrées par :

D^r LAHMEK Kahina

Évalué par :

D^r NAMANI Amina

MAHU

Faculté de Médecine UMMTO Examinatrice

Dr MATMAR Anis

AHU

Faculté de Médecine UMMTO Examineur

Année universitaire: 2020–2021

REMERCIEMENT

Nous remercions le Dieu Tout-Puissant de nous avoir donné la santé et la volonté de commencer et de terminer ce document.

Tout d'abord, ce travail réalisé à l'Université Mouloud Mammeri n'aurait pas été aussi riche sans la supervision de notre promotrice D^r LAHMEK K. assistante en Chimie Thérapeutique. Nous la remercions pour la qualité de l'encadrement et de la patience durant la préparation de notre mémoire.

Nous sommes également conscientes de l'honneur que nous a fait D^r HADHOUM N. maître assistante en chimie thérapeutique en étant présidente du jury et D^r NAMANI A. maître assistante en pharmacologie ainsi que D^r MATMAR A. assistant en toxicologie d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous sommes profondément reconnaissantes à tous ceux qui nous ont aidés à mener à bien cet humble travail et nous ont soutenus de près et de loin citant : M^{me} Lalami, D^r Akli, D^r Benazouz.

Nous remercions également tous nos professeurs pour leur générosité et leur patience malgré leurs responsabilités professionnelles.

Dédicaces

Avec gratitude, j'ai dédié cet humble travail...

A Allah le tout puissant, le très haut et le très grand.

A mes très chers parents Mustapha & Nadia ;

Il n'y a vraiment aucun hommage pour exprimer ma persévérance, mon amour et mon affection. Je leur présente ce travail simple comme un témoignage à tous les sacrifices et les efforts qu'ils ont consentis pour mon éducation et mon bien-être. J'espère avoir réalisé vos espoirs que vous avez fondés en moi et exaucer vos rêves aujourd'hui. Que Dieu tout puissant vous bénisse et vous accorde santé, bonheur et longévité.

A mon cher frère et mes chères sœurs Nafaa, Sarah & Milia

Ils n'ont jamais cessé de m'encourager, de me soutenir et de me réconforter durant mes études. Que Dieu les bénisse et leur accorde chance et bonheur ;

A ma grande mère Ouerdia ;

Que Dieu la bénisse et la laisse vivre longtemps. Merci à mes oncles et tantes et cousins qui m'ont aidé.

A mes défunts grands-parents Kheloudja, Ali & Nafaa

*Ils ont toujours été dans mon esprit. Que Dieu les bénisse dans son vaste paradis, en particulier mon grand-père, **NAFAA**, qui est récemment décédé. C'est avec ses encouragements que j'ai choisi cette noble carrière, et il m'a donné beaucoup de motivation pour réaliser ce travail. J'ai tellement aimé qu'il soit ici près de moi ces jours-ci.*

A mes amies les plus proches Ryma, Dyhia & Kenza

Pendant mes études universitaires, ils m'ont servi avec chaleur et gentillesse. Elles sont toujours à mes côtés.

Aldjia

Dédicaces

Avant tout je remercie dieu le tout puissant de m'avoir accordée le courage ; la force et la patience à fin de réaliser mes rêves et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

Avec l'expression de ma reconnaissance ; je dédie ce modeste travail ;

*A l'homme ; mon précieux offre du dieu qui doit ma vie ; ma réussite et tout mon respect ; mon cher père **Mustapha** mon symbole qui m'a accompagné pendant toute ma vie et ses sacrifices pour que je reçoive les meilleures études ; que dieu te bénisse et me donne la force pour que tu sois toujours fier de moi.*

*A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir ; qui n'a jamais dit non a mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse ; ma chère mère **Aini** ; j'espère que je saurais à la hauteur de tes espérances ; que dieu te protège pour nous.*

*A mes sœurs **Manel** et **Mélissa** pour leurs amour ; support psychologique pendant mon parcours étudiantin ; je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.*

*A mon, petit frère **Amir** que j'aime très fort ; à qui je souhaite toute la réussite.*

*A la mémoire de mes défunts grand parents maternels **Boudjemaa** et **Ouardia** que dieu les accueille dans son vaste paradis.*

*A mon cher grand père **Ahmed** pour sa fameuse phrase « j'attends que tu me fais un bon médicament » que dieu lui accorde une longue vie.*

*A ma grande mère **Yamina** que dieu la protège.*

*A toute ma grande famille **Boubeker** et **Mesboua**.*

*A mon tonton **Kamel Sifer** qui me motive toujours pour avancer dans mes études.*

*A mes amis **Thiziri** ; **Ryma** ; **Sara** ; **Hakima** ; **Soumia** ; **Taoues** ; **Meriem** ; **Amina** ; **Karima** ; et **Mery** et **Nani** pour leurs soutien pendant mes études.*

*A mes chères copines et binômes **Aldjia** ; **Dyhia** et **Kenza** qui ont partagé avec moi ce modeste travail et toutes les six années de mes études universitaires.*

Ryma

Dédicaces

Je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté

d'entamer et de terminer ce travail.

Avec toute mon affection et ma reconnaissance,

Je dédie ce modeste travail

A mon père *Moussa*, mon héros, mon support dans ma vie, l'homme qui par sa présence à mes côtés a rendu chaque moment de ma vie un meilleur passage dans le temps, pour son éducation, pour le soutien moral et matériel dont j'ai bénéficié à chaque fois que j'ai eu besoin.

A ma mère *Ouzna*, à celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs A la femme qui a veillé nuits et jours pour m'aider à réaliser mon but dans cette vie, la source de l'amour, de la beauté, et du courage que Dieu la protège.

Votre amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui ; Quoique je fasse ou que je dis, je ne saurais point vous remercier comme il se doit, Je vous serai éternellement reconnaissante, je vous aime très très fort.

A ma très chère sœur *Tinhinane*, la prune de mes yeux, ma moitié que j'ai toujours trouvée à mes côtés au moment de besoin, avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ma vie, A son très cher mari *Larbi*.

A mon petit frère adoré *Youva*, mon petit ange que j'aime tant.

A mes deux oncles *Ahcène* et *Houcine*, qui m'ont toujours soutenu et qui ont su me conseiller et me guider.

A mon meilleur ami *Sifax*, mon acolyte sur qui j'ai toujours pu compter.

A mes chères amies et binômes *Kenza*, *Ryma*, *Alfja* merci de votre soutien moral, encouragements. Votre amitié est de loin la plus précieuse.

A tous mes amis, qui je suis sûre se reconnaîtront sans que j'aie à les citer tous.

Dyhia

Dédicaces

A la lumière et au nom d'Allah, je dédie ce somptueux travail, à ceux qui quelque soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère ;

*A ma **famille**, celle qui m'a doté d'une éducation digne, son éloquence à fait de moi ce que je suis aujourd'hui, comme les branches d'un arbre, nous grandissons tous dans différentes directions mais nos racines ne font qu'un.....*

*A mes parents **Djamila, Arezki** vous êtes le fil conducteur de ma vie, qu'Allah vous accorde la santé et la longévité.....*

*A ma très chère maman **Djamila** celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, pour le goût à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur ,tu as donné et donné tant de jauges, aujourd'hui je réalise l'ampleur de ton cadeau, tu es le soldat autour duquel nous évoluons ,tu nous portes un amour inconditionnel et irremplaçable merci d'être la toujours présente à mes cotés.....*

*A mes très chers frères **Noureddine, Idir, Nabil** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études vous êtes mes plus beaux repères, c'est grâce à vous que je me dis que rien n'est impossible car je ne serai jamais seule, votre regard bienveillant sur moi m'a aidée à pousser droite bien enracinée dans le sol mais la tête en hauteur pleine de rêves à réaliser*

*A mon adorable sœur **Lynda** qui sait comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille, je t'aime d'un amour infini ta présence est une chance inouï*

*A tous mes chers (es) amis (es) notamment **Saida** qui ont coopéré à ma réussite de près ou de loin, et à la mémoire de ceux qui nous ont quitté en particulier mon très cher oncle **Belaïd, R, M***

A mon fil d'or et binômes Dyhia, Ryma, Aldjia merci pour votre médoc amitié et pour le tant de partage vécu

凡此皆。

Table des matières

Liste des abréviations	i
Glossaire.....	iii
Liste des tableaux	iv
Liste des figures	v
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS	2

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : LA CHIMIE VERTE

1. Définition	3
2. Historique	3
3. Lois et réglementations	5
3.1 Sur le plan national.....	5
3.1.1. La Loi n°01-19 du 12/12/2001 relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets	5
3.1.2. La Loi n°03-10 de la 19/07/2003 relative à la protection de l'environnement et au développement durable	5
3.2. Sur le plan international	5
3.2.1. Convention de Stockholm	5
3.2.2. La convention d'Aarhus	6
3.2.3. Directives de Londres- Convention de Rotterdam	7
4. Les 12 principes de la chimie verte	7
4.1. Limiter la pollution à la source	8
4.2. Économie d'atomes	8
4.3. Synthèses chimiques moins toxiques	8
4.4. Produits chimiques plus sûrs	9
4.5. Réduire l'utilisation de solvants et d'auxiliaires	9
4.6. Dépense énergétique	9

4.7. Matières premières renouvelables	9
4.8. Réduire les produits dérivés (groupes protecteurs)	9
4.9. Catalyse	10
4.10. Conception de la dégradation finale	10
4.11. Analyse en temps réel pour prévenir la pollution	10
4.12. Minimiser le risque d'accidents	10
5. Les quatre concepts de base de la chimie verte.....	11
5.1. Mieux utiliser la matière première	11
5.2. Utiliser des solvants propres, non toxiques et compatibles avec l'environnement.....	11
5.3. Utiliser au mieux l'énergie, en termes de rendement, d'économies, de sources et de rejet	11
5.4. Produire des quantités minimales de déchets dans des formes adaptées (solide, liquide ou gazeuse) qui limitent leur dissémination potentielle et facilitent le recyclage.....	11
6. Les critères de la chimie verte	11
6.1. Au niveau sociétal	12
6.2. Au niveau d'une infrastructure.....	12
6.3. Au niveau d'une compagnie.....	12
6.4. Au niveau des procédés.....	12
7. Domaines d'applications de la chimie verte	13
8. Différence entre chimie et chimie verte	14
9. Apport de la chimie verte au développement durable	15
10. Enjeux et compromis.....	16
10.1. Enjeu technologique	16
10.2. Enjeu industriel	16
10.3. Enjeu économique	17
10.4. Enjeu sociétal	17
11. Aspects métriques de la chimie verte	17
11.1. Economie atomique.....	17

11.2. Facteur d'impact environnemental	19
11.3. Indicateurs liés aux entrants	20
11.4. Outils d'évaluation de l'économie de matière.....	21

CHAPITRE II : L'ETUDE PHARMACO-CHIMIQUE DE LA PHENYTOINE

1. L'épilepsie	22
1.1. Définition	22
1.2. Mécanisme physiopathologique	22
1.3. Types d'épilepsie.....	23
1.4. Classe des antiépileptiques.....	23
2. La phénytoïne.....	24
2.1. Historique	24
2.2. Nomenclature et présentation structurale	24
2.3. Propriétés physico-chimiques	25
2.3.1 Caractères organoleptiques et solubilité.....	25
2.3.2 Basicité.....	26
2.3.3. Propriétés spectrales	26
2.4. Synthèse de la phénytoïne	27
2.5. Pharmacocinétique	28
2.4.1. Absorption.....	28
2.4.2. Distribution.....	28
2.4.3. Métabolisme	29
2.4.4. Elimination.....	29
2.6. Mécanisme d'action pharmacologique.....	29
2.7. Relation structure activité.....	30
2.8. Indications thérapeutiques.....	31
2.9. Contre indications	31
2.8.1. Contre-indications absolues	32

2.8.2. Contre-indications relatives.....	32
2.10. Effets indésirables	32
2.11. Toxicité.....	33

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

1. Lieu de l'étude.....	35
2. Matériel	35
2.1. Appareillage	35
2.2. Verreries et consommables	37
2.3. Réactifs :.....	40
3. Méthodes	42
3.1. Synthèse de la phénytoïne	42
3.1.1. Synthèse selon le procédé à trois étapes.....	42
3.1.2. Synthèse selon le procédé à une seule étape	47
3.2. Calcul du rendement.....	49
3.3.1. Définition.....	49
3.3. Identification de la phénytoïne synthétisée	50
3.3.1. Caractères organoleptiques.....	50
3.3.2. Caractérisation de la phénytoïne par des réactions colorimétriques	50
3.3.3. Caractérisation de la phénytoïne par des méthodes spectroscopiques	52
3.4. Evaluation de l'aspect métrique de la chimie verte.....	53
3.4.1. Economie atomique.....	53
3.4.2. Facteur environnemental	54
3.4.3. Indicateurs liés aux entrants	54

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Explication des mécanismes réactionnels	56
1.1. Mécanisme réactionnel selon le procédé en trois étapes	56

1.1.1 Etape 1 : Synthèse de la benzoïne	56
1.1.2. Etape 2 : Synthèse du benzile.....	57
1.1.3. Etape 3 : Synthèse de la phénytoïne	58
1.2. Mécanisme réactionnel selon le procédé à une seule étape.....	60
2. Calcul du rendement.....	62
2.1. Calcul des masses théoriques	62
2.2. Calcul du rendement.....	64
3. Evaluation de la qualité de la phénytoïne synthétisée	66
3.1. Caractères organoleptiques	66
4. Identification de la phénytoïne	69
4.1. Caractérisation de la phénytoïne par des réactions colorimétriques	69
4.1.1. Réaction avec le sulfate de cuivre	69
4.1.2. Réaction de PARRI	70
4.2. Caractérisation de la phénytoïne par des méthodes spectroscopiques	71
4.2.1. Spectrométrie d'absorption dans l'ultra-violet (UV)	71
4.2.2. Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge.....	74
5. Evaluation de l'aspect métrique de la chimie verte.....	78
5.1. Economie atomique.....	78
5.2. Facteur environnemental	79
5.3. Indicateurs liés aux entrants	80
5.3.1. Intensité massique	80
5.3.2. L'efficacité massique de la réaction	81
5.3.3. L'efficacité massique effective	82
Conclusion.....	86
Références bibliographiques	
Liste des Annexes	
Résumé	

Liste des abréviations

ATPase	: Adénosine-Tri-Phosphatase
AU	: Utilisation Atomique
BHC	: Boots/Hoechst Celanese
BPCs	: BiphénylesPolychlorés
Ca²⁺	: Ion calcium
CCM	: Chromatographie sur Couche Mince
CEA	: Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives
CH₄	: Méthane
CO₂	: Dioxyde de Carbone
COV	: Composés Organiques Volatils
d	: Densité
E	: Environnement
EMY	: Efficacité Massique Effective
EQ	: Qotient Environnemental
EPA	: Agence Américaine pour la Protection de l'Environnement
FAO	: Food and Agriculture Organization
IR	: Infrarouge
K⁺	: Ion potassium
KCN	: Cyanure de Potassium
KOH	: Hydroxyde de Potassium
l	: Litre
L / Kg	: Litre Par Kilogramme
Log p	: Une mesure de la solubilité différentielle de composés chimiques
M	: Molaire

MI	: Intensité Massique
ml	: Millilitre
min	: Minute
mol	: Mole
Na⁺	: Ion sodium
N₂O	: Protoxyde d'azote
nm	: Nanomètre
P	: Pureté
PE	: Point d'Ebullition
PHT	: Phénytoïne
PIC	: Information et Consentement Préalable
pKa	: Indication de la constante d'acidité
PLA	: Plastiques bio-inspirés
PM	: Poids Moléculaire
PNM	: Plans Nationaux de Mise en œuvre
PNUE	: Programme des Nations Unies pour l'Environnement
POPs	: Polluants Organiques Persistants
PRTR	: Protocole sur les Registres des Rejets et Transferts de polluants
R	: Rendement de synthèse
RME	: Efficacité Massique de Réaction
UV-VIS	: UltraViolet-Visible
V	: Volume

Glossaire

Terme	Définition
biosourcing	Une grande tendance greentech. L'idée est de remplacer un matériau d'origine minérale, non renouvelable, par un matériau d'origine biologique, renouvelable. Ainsi le biosourcé se dit d'un produit ou d'un matériau entièrement ou partiellement fabriqué à partir de matières d'origine biologique ; qu'elles soient pour rappel végétales, animales, résiduelles, algales.
Catalyseur	Une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique sans être consommée, qui peut participer à une réaction chimique pour former une étape intermédiaire avec les réactifs, à partir duquel le catalyseur est libéré sans modification lors de la formation du produit.
Ecosystème	Un ensemble d'être vivants qui vivent au sein d'un milieu ou d'un environnement spécifique et interagissent entre eux au sein de ce milieu.
Ecotoxicité	Propriété d'une substance de provoquer des effets néfastes sur les organismes vivants ou leur physiologie (effet au niveau biochimique) et leur organisation fonctionnelle (écosystème)
Micro algue	Type d'organisme aquatique unicellulaire possédant des chloroplastes et donc capable de transformer l'énergie lumineuse en énergie chimique pour son développement.
Pétrochimie	la chimie des dérivés du pétrole. Elle permet la fabrication de nombreux produits de notre environnement quotidien.
Phosgène	COCl₂ ou dichlorure de carbone gaz incolore qui possède une grande réactivité, ce qui le rend extrêmement toxique par inhalation.
Phytochimie	S'intéresse à l'analyse des métabolites secondaires des plantes, algues et champignons, à leurs micro-organismes associés, à leurs fonctions et leurs biosynthèses.

Liste des tableaux

Tableau I : Différence entre la chimie et la chimie verte.....	14
Tableau II : Facteur E dans différents secteurs de l'industrie chimique.	19
Tableau III : Les quatre générations d'antiépileptiques.	23
Tableau IV : Nomenclature et présentation structurale de la phénytoïne.....	25
Tableau V : Fréquences de vibrations caractéristiques de la phénytoïne en infrarouge.	26
Tableau VI : Les contres indications de la phénytoïne.....	32
Tableau VII : Les principaux effets indésirables de la phénytoïne.	33
Tableau VIII : Tableau des appareillages utilisés.	35
Tableau IX : Tableau des verreries et consommables utilisés.	38
Tableau X : Tableau des réactifs utilisés.	40
Tableau XI : Les pics caractéristiques des différentes fonctions.....	78
Tableau XII : Comparaison entre les aspects métrique de la chimie verte des deux procédés de synthèses.....	85

Liste des figures

Figure 1 : Les 12 principes de la chimie verte.	8
Figure 2 : Structure chimique de la phénytoïne	25
Figure 3 : Vue tridimensionnelle de la phénytoïne	25
Figure 4 : schéma de synthèse de la phénytoïne selon le procédé Biltz.....	27
Figure 5 : Schéma de synthèse de la phénytoïne à partir de la benzophénone	28
Figure 6 : Blocage de canaux sodique voltage-dépendants.....	30
Figure 7 : Mécanisme de diminution des phénomènes excitateurs.....	30
Figure 8 : Les différents groupes fonctionnels de la phénytoïne.	31
Figure 9 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à trois étapes.	42
Figure 10 : Réaction de synthèse de la benzoïne.	43
Figure 11 : Réaction d'oxydation du benzoïne en benzile.	44
Figure 12 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à partir du benzile.	45
Figure 13 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à partir de la benzophénone en 1 seule étape.	48
Figure 14 : Complexe formé avec le cuivre.	50
Figure 15 : Complexe formé avec le cobalt.	51
Figure 16 : Les étapes de manipulation par spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet. ...	52
Figure 17 : Les étapes de manipulation par spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge. ...	53
Figure 18 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la benzoïne (étape 1 de la synthèse de la phénytoïne).	57
Figure 19 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du benzile (étape2 de la synthèse de la phénytoïne).	58
Figure 20 : Mécanisme réactionnel de l'étape 3 de la synthèse de la phénytoïne.....	59
Figure 21 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la phénytoïne en 1 seul étape.	61
Figure 22 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à trois étapes.	67
Figure 23 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec microondes sans l'ajout d'HCl.	67
Figure 24 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec microondes avec l'ajout d'HCl.	68

Figure 25 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec le catalyseur.....	68
Figure 26 : La réaction de la phénytoïne avec sulfate de cuivre pour la synthèse en trois étapes.....	69
Figure 27 : La réaction de la phénytoïne avec sulfate de cuivre de la synthèse en une seule étape en utilisant un catalyseur.....	70
Figure 28 : Réaction de PARRI pour la synthèse en trois étapes.....	70
Figure 29 : Réaction de PARRI pour la synthèse en une seule étape en utilisant un catalyseur.	71
Figure 30 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes.....	72
Figure 31 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes sans l'ajout d'HCl.....	72
Figure 32 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes avec l'ajout d'HCl.	73
Figure 33 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le catalyseur.....	73
Figure 34: Spectre infrarouge de référence de la phénytoïne.....	75
Figure 35 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes.	75
Figure 36 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes sans l'ajout d'HCl.	76
Figure 37 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes avec l'ajout d'HCl.	76
Figure 38 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le catalyseur.....	77
Figure 39 : Montage d'un chauffage à reflux.....	84
Figure 40 : Schéma de la CCM.	86
Figure 41 : Principe de la spectrophotométrie UV.....	90
Figure 42 : Bandes d'absorption IR des liaisons chimiques.....	92

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

INTRODUCTION

Qu'il s'agisse de médicaments, de produits alimentaires, d'engrais, de pesticides, de matériaux ou de la plupart des objets qui nous entourent et que nous utilisons au quotidien, ils ont tous à un moment de leur fabrication subi au moins une transformation chimique. La chimie fait partie intégrante de notre quotidien sans que l'on s'en rende forcément compte. Ainsi, la chimie en tant qu'industrie a connu un développement considérable au vingtième siècle jusqu'à devenir une industrie de base d'importance fondamentale [1].

Dans les deux dernières décennies, il est devenu de plus en plus clair que l'industrie chimique et ses industries connexes, telles que l'industrie pharmaceutique, ont été confrontées à de sérieux problèmes environnementaux. De nombreuses méthodes classiques de synthèse ont un éventail large de possibilités mais génèrent d'importantes quantités de gaspillage et l'industrie chimique a été soumise à une pression croissante pour réduire, voire mieux, pour éliminer le gaspillage [2] .

A la lumière de ces récentes et convergentes alertes, il y a une prise de conscience relative à la pollution chimique intérieure et diffuse. C'est un enjeu majeur de santé publique et un défi industriel, scientifique et médical. Ce qui a conduit à la naissance d'une approche nouvelle et responsable appelée « Chimie Verte ».

Le concept de chimie verte a été introduit au début des années 1990 par l'EPA pour promouvoir en chimie, les technologies innovantes qui permettent de réduire ou d'éliminer la production de substances dangereuses lors de la conception. Ainsi, permettre de satisfaire les besoins de la génération présente sans compromettre les besoins des générations futures [3].

Dans cette optique, nous avons essayé par ce présent travail d'appliquer les principes de la chimie verte dans la synthèse de la phénytoïne ; qui est l'un des antiépileptiques les plus anciens et l'un des anticonvulsivants les plus efficaces. Elle est largement prescrite pour le traitement de l'épilepsie [4].

L'un des enjeux de la chimie verte est l'évaluation de la verdeur des procédés chimiques. Il est bien connu que les processus qui ne peuvent pas être mesurés ne peuvent pas être contrôlés. Quels sont donc les outils qui nous permettront de comparer entre deux procédés de synthèse et sélectionner l'option la plus verte ?

OBJECTIFS

L'objectif à travers lequel nous travaillerons, est d'accéder par deux méthodes de synthèse simples et faciles à un produit final qui est la phénytoïne. Ces deux méthodes seront développées dans les conditions de la chimie verte. Après la synthèse du composé et son identification d'un point de vue physico-chimique, nous chercherons à comparer l'impact environnemental des processus chimiques de ces méthodes en appliquant les aspects métriques de la chimie verte.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

LA CHIMIE VERTE

1. Définition

Le concept de « chimie verte » (green chemistry) a été développé aux États-Unis au début des années 1990, dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques [5] ; la chimie verte est souvent confondue avec la phytochimie qui étudie les plantes et la chimie de l'environnement [6] .

En 1991, l'EPA lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante : La chimie verte a pour but de concevoir et de développer des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses [5] . Cela comprend les matières premières, les réactifs, les solvants, les produits et les sous-produits , elle inclut également l'utilisation de sources d'énergie durables pour les processus de fabrication [7] .

Dans cette définition, le terme « dangereuses » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérigène, mutagène...) ou global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...) [5] .

La chimie verte et durable concerne le développement de procédés et de technologies qui entraînent des réactions chimiques, plus efficaces qui génèrent peu de déchets et moins d'émissions environnementales que les réactions chimiques « traditionnelles ». Elle englobe tous les aspects et types de processus chimiques qui réduisent les effets négatifs sur la santé humaine et l'environnement par rapport aux pratiques de pointe actuelles [7] .

2. Historique

Les produits chimiques sont parfois une source d'incendie et d'explosion [8] notamment :

- Bhopal : Le 3 décembre 1984 en Inde, une cuve de produit chimique explose dans une usine Union Carbide produisant des pesticides et qui a émis 40 tonnes d'isocyanate de méthyle dans l'atmosphère, et provoque 12 000 morts et 300 000 malades voire des malformations importantes ;
- Saint-Basile-le-Grand : 23 août 1988 au Canada, un épais nuage toxique s'échappe d'un entrepôt où des barils d'huile contenant des BPCs ont pris feu [9] ;
- Seveso : 10 juillet 1976 en Italie, un réacteur explose dans l'usine chimique Icmesa qui produit du chlorophénol. Cette explosion provoque la formation d'un nuage toxique contenant des dioxines [10] .

Afin de minorer ces différents accidents, la chimie verte devient un objectif à part entière il

s'agit d'une réflexion qui s'insère dans le cadre de travaux de plus grande ampleur sur l'impact des activités humaines et sur l'environnement et ce concept circule depuis longtemps [11] :

- 1972 : Premier Sommet des Nations Unies, organisé à Stockholm. Ce dernier assure les premières réflexions sur l'impact des activités humaines sur l'environnement. Il a placé les questions écologiques au rang des préoccupations internationales et a marqué le début d'un dialogue entre pays industrialisés et pays en développement concernant le lien qui existe entre la croissance économique, la pollution de l'indivis mondial (l'air, l'eau...) et le bien-être des peuples dans le monde entier [12], [13] ;
- 1980: Apparition de la notion de développement durable, traduite de l'anglais sustainable development [12] ;
- 1987 : La commission des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement annonce le rapport Brundtland « Our Common Future », qui définit le concept de développement durable [14] ;
- 1990 : L'Union Européenne approuve la loi de prévention de la pollution par la suite le concept de « chimie verte » a été développé aux États-Unis dans le but d'offrir un cadre à la préoccupation de la pollution liée aux activités chimiques ;
- 1991 : L'EPA incite sur la première initiative de recherche en chimie verte [15] ;
- 1992 : Second Sommet de la Terre à Rio de Janeiro (Brésil), la conférence des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement connu sous le nom de Sommet "Planète Terre" a approuvé une déclaration qui a fait évoluer le concept des droits et des responsabilités des pays dans le domaine de l'environnement [13] , et elle a amené à la médiatisation du développement durable et la concrétisation des premiers traités et engagements. Cette conférence a ouvert la voie au protocole de Kyoto [12] ;
- 1995 : « Presidential Green Chemistry Challenge Award » élaboré par le président Bill Clinton ;
- 1997: Emergence de « Green Chemistry Institute »[16] et la réalisation d'une 3ème conférence des Nations Unies à Kyoto sur le réchauffement climatique [12] ;
- 1998: Motion des 12 principes par des chimistes américains Paul T. Anastas et John C. Warner (mise en pratique des propositions du «Green Chemistry Institute ») ;
- 2003: Addition des 12 principes de « Green Engineering » [16] .

3. Lois et réglementations

3.1 Sur le plan national

3.1.1. La Loi n°01-19 du 12/12/2001 relative à la gestion, au contrôle et à l'élimination des déchets

Elle définit les principes de base qui conduisent à une gestion intégrée des déchets, de leur génération à leur élimination. Elle vise à mettre un terme à la gestion anarchique des résidus afin de contrôler leur expulsion; elle consacre le principe d'une gestion rationnelle de l'ensemble des actions et aux activités qui s'y rapportent telles la collecte, le transport, le tri, la valorisation et le traitement. La loi institue également le Plan National de Gestion des déchets spéciaux qui porte notamment sur l'inventaire, la caractérisation, la valorisation et l'abolition des déchets, la localisation des sites ainsi que les priorités à retenir [17] .

3.1.2. La Loi n°03-10 de la 19/07/2003 relative à la protection de l'environnement et au développement durable

Cette loi consacre les principes généraux d'une gestion écologique rationnelle :

Le principe de substitution, selon lequel si une action est susceptible d'avoir un impact préjudiciable sur l'environnement, peut être commuée par une autre activité qui présente un risque ou un danger environnemental bien moindre, cette action est choisie même, si elle entraîne des coûts plus élevés, dès lors que ces coûts sont proportionnés aux valeurs environnementales à protéger.

Le principe d'intégration, selon lequel les prescriptions en matière de protection de l'environnement et de développement durable, doivent être intégrées dans l'élaboration et la mise en œuvre des plans et programmes sectoriels.

A travers la formule du pollueur payeur, elle fait obligation également aux entreprises industrielles de prendre en charge le volet environnemental par le biais de l'autocontrôle et de l'auto surveillance [17], [18] .

3.2. Sur le plan international

3.2.1. Convention de Stockholm

La convention de sur les POP's a été adoptée lors d'une conférence de plénipotentiaires, le 22 mai 2001, à Stockholm, en Suède. La convention est entrée en vigueur le 17 mai 2004, elle

protège la santé humaine et l'environnement contre les POP's à travers une série de mesures visant à réduire et finalement éliminer leurs rejets.

Chaque partie à la convention de Stockholm est tenue de préparer un plan, définissant une première évaluation de la situation nationale concernant les POP's, ainsi que les activités prévues aux entreprises pour mettre en œuvre la convention PNM qui doivent être préparés en concertation avec les parties prenantes nationales et en coopération avec les partenaires régionaux et internationaux [19] .

PNM en Algérie

Le projet d'élimination des POP's, fait partie de la mise en œuvre des dispositions pertinentes de la convention de Stockholm. Ce projet a pour principal objectif d'aider l'Algérie dans la préparation de son PNM de la convention. A ce titre, les trois étapes séquentielles du PNM ont été réalisées à savoir :

- Une analyse du contexte global des POP's en Algérie avec identification des lacunes et une évaluation des besoins ;
- L'élaboration des inventaires des POP's et l'étude des infrastructures au niveau national ;
- Détermination des priorités nationales et des objectifs en matière des gestions des POP's.

Un plan d'activités détaillées pour la mise en œuvre du projet a été finalisé [17] .

3.2.2. La convention d'Aarhus

C'est un accord international visant la « démocratie environnementale » signé à Aarhus, au Danemark, le 25 juin 1998. Cette convention est entrée en vigueur en octobre 2001 et compte actuellement 42 parties. La convention d'Aarhus, qui est ouverte à l'adhésion universelle, offre une double protection puissante en matière d'environnement et de droits de l'homme. Elle fournit un modèle efficace de participation du public à l'élaboration et à la mise en œuvre de programmes en faveur d'une économie verte ainsi qu'au choix des feuilles de route qui se prêtent le mieux à un développement durable, et permettant de favoriser la transparence et la responsabilité des gouvernements. Elle s'articule autour de trois volets :

- Assurer l'accès du public à l'information sur l'environnement ;

- Favoriser la participation du public à la prise des décisions liées à l'environnement ;
- Etendre les conditions d'accès à la justice en matière d'environnement.

Elle a été complétée par un amendement sur les émissions de polluants « protocole PRTR » qui a été adopté le 21 mai 2003 à Kiev, en Ukraine et entré en vigueur le 8 octobre 2009. Ce protocole est le premier instrument international juridiquement contraignant sur les PRTR. Son objectif est de contrôler, de réduire ou d'éliminer les rejets, les émissions et les pertes de POP's dans l'environnement [16]–[18] .

3.2.3. Directives de Londres- Convention de Rotterdam

La FAO a élaboré le code international de conduite pour la distribution et l'utilisation des pesticides. Celui-ci a été adopté en 1985 et amendé en 1989, puis en novembre 2001. Parallèlement à ces initiatives, le PNUE a élaboré les directives de Londres applicables à l'échange de renseignements sur les produits chimiques qui font l'objet du commerce international pour aider les pays à gérer les risques liés aux produits chimiques industriels. En 1989, les organes directeurs de la FAO et du PNUE sont convenus de coopérer ensemble et en 1992, ils ont mis en œuvre un programme conjoint sur la procédure d'information et de consentement préalables PIC [20] .

La convention de Rotterdam ou convention PIC (de l'anglais Prior Informed Consent) a été adoptée à la conférence des plénipotentiaires qui s'est tenue à Rotterdam le 10 septembre 1998. Elle est entrée en vigueur le 24 février 2004. Dès son entrée en vigueur, la convention est devenue juridiquement contraignante pour les parties [21] .

La convention de Rotterdam facilite donc l'échange d'informations sur les produits chimiques et instaure un processus de décision nationale quant à l'importation et l'exportation de substances potentiellement dangereuses pour la santé des personnes et pour l'environnement [22] .

4. Les 12 principes de la chimie verte

En 1998, Anastas et Warner, des chimistes américains relevant de l'EPA ont suggéré douze principes afin d'élaborer en pratique la chimie verte dans « Green Chemistry: Theory and practice », une chimie contemporaine attentionnée de l'environnement. Ces principes constituent la base de la chimie verte et visent à réduire ou d'éliminer à la source les rejets, la quantité de matière utilisée, et typiquement les ressources non renouvelables, la dépense

énergétique ainsi que les risques et les dangers. La nécessité de rendre l'industrie chimique compatible avec la protection environnementale conduit à développer une nouvelle chimie organique, par l'invention de nouveaux procédés de synthèse qui sont moins énergivores. L'ensemble de ces démarches se fonde sur les douze principes de chimie verte exposés ci-dessous (voir figure 1) [1] .



Figure 1 : Les 12 principes de la chimie verte.

4.1. Limiter la pollution à la source

« L'éco-conception du produit exige de limiter au maximum la production de futurs résidus préférablement, que de devoir traiter et éliminer les déchets qui ont indubitablement un retentissement sur l'environnement » [1] .

4.2. Économie d'atomes

« L'incorporation à moindre coût du maximum d'atomes dans les produits finis, par rapport au nombre total mis en jeu dans les réactions diminue le nombre d'étapes nécessaires à la synthèse et d'autant la quantité de sous produits générés. Il faut pour cela des outils de séparation très puissants » [1] .

4.3. Synthèses chimiques moins toxiques

« Dans la mesure du possible les méthodes de synthèses devraient être conçues pour utiliser et

engendrer des substances à la fois plus efficaces et peu ou pas toxiques » [1] .

4.4. Produits chimiques plus sûrs

« Œuvrer à la création de substances chimiques actives ayant la moindre toxicité tout en préservant leurs fonctions. Il existe des outils prédictifs intéressants pour évaluer la toxicité des molécules » [1] .

4.5. Réduire l'utilisation de solvants et d'auxiliaires

« Les solvants, les agents de séparation et les produits chimiques auxiliaires ou de sinistre réputation utilisés en chimie synthétique, tels que (le benzène, chloroforme), doivent être substitués par des alternatives moins nocives (l'eau, fluides supercritiques, liquides ioniques....). La chimie verte a initié de grands changements dans les laboratoires de chimie, au cours de la dernière décennie, il y a peu de solvants toxiques » [1] .

4.6. Dépense énergétique

« Les chimistes doivent reconnaître que jusqu'à présent, ils ne pensaient guère à la dépense énergétique dans les procédés chimiques de synthèse. La conception de méthodes plus efficaces est une nécessité et si envisageable, ces méthodes de synthèse devraient être menées à température et pression ambiantes pour réduire les besoins énergétiques » [1] .

4.7. Matières premières renouvelables

« Les matières premières sont principalement des substances pétrochimiques (ressources fossiles) et des produits de raffinage. Lorsque la technologie et les moyens financiers le consentent, il est préférable d'exploiter la biomasse végétale, qui peut judicieusement servir de matières premières renouvelables » [1] .

4.8. Réduire les produits dérivés (groupes protecteurs)

«Ce principe vise à réduire l'utilisation de molécules intermédiaires et inutiles (utilisation de groupes de blocage, techniques de protection/ déprotection et modification temporaire des processus physiques et chimiques), dans les voies de synthèse qui vont irrémédiablement devenir des déchets. Lorsque c'est possible, il faut mettre en œuvre des réactions directes»[1].

4.9. Catalyse

« Il est bien connu que l'utilisation de catalyseurs peut améliorer considérablement l'efficacité des réactions chimiques et le rendement des produits. Les réactifs catalytiques qui présentent une grande sélectivité peuvent être supérieurs aux réactifs stœchiométriques. De nouveaux accélérateurs et une plus grande insistance sur les processus catalytiques est l'avenir des techniques de chimie verte » [1] .

4.10. Conception de la dégradation finale

« La plupart des produits chimiques et des biens de consommation ne se dégradent pas très facilement, ce qui pose des problèmes environnementaux. La chimie verte vise à concevoir des produits de manière à ce qu'à la fin de leur vie utile se décomposent en matériaux inoffensifs. La persistance dans l'environnement est un aspect négatif de nombreux produits d'anéantissement (par exemple les produits en plastique) et cela peut être inversé en concevant des produits qui se dégradent en peu de temps » [1] .

4.11. Analyse en temps réel pour prévenir la pollution

« Au cours de fabrication, les méthodes d'analyse doivent être perfectionnées (quantification, échantillonnage, détection ...), pour permettre une surveillance et un contrôle en temps réel avant la formation de substances nuisibles » [1] .

4.12. Minimiser le risque d'accidents

« Les matières premières et les substances chimiques utilisées dans le processus chimique doivent être intrinsèquement sûres, c'est-à-dire que leurs propriétés et leurs produits de dégradation doivent être non toxiques et non dangereux afin de minimiser les risques d'accidents (explosion, être inflammables, allergiques, provoquer des brûlures cutanées... etc.). Green chemistry vise à mettre fin à l'utilisation de matières dangereuses pour la santé et la sécurité des travailleurs et des consommateurs » [1] .

5. Les quatre concepts de base de la chimie verte

5.1. Mieux utiliser la matière première

Utiliser au mieux les matières premières qui doivent se retrouver le plus largement possible dans le produit final, limitant ainsi la production de sous-produits [23] .

5.2. Utiliser des solvants propres, non toxiques et compatibles avec l'environnement

Abandonner certains solvants organiques tels que le benzène au profit d'utilisation croissante de fluides supercritiques [23] .

5.3. Utiliser au mieux l'énergie, en termes de rendement, d'économies, de sources et de rejets

Tels que la maîtrise des rejets gazeux des véhicules (utilisation des catalyseurs dans les pots d'échappement, filtres à particule...) [23] .

5.4. Produire des quantités minimales de déchets dans des formes adaptées (solide, liquide ou gazeuse) qui limitent leur dissémination potentielle et facilitent le recyclage

Il s'agit de la thématique de l'éco-conception par exemple Stéphane SARRADE docteur en génie des procédés et directeur des programmes énergies au CEA, complète cette définition: «...la chimie verte, c'est concevoir des produits et des procédés industriels à partir du génie des procédés avec un impact minimum sur trois domaines majeurs: la santé des opérateurs, la qualité de l'environnement et la santé des consommateurs» [23] .

6. Les critères de la chimie verte

Le développement de la chimie verte doit obéir aux 12 principes d'Anastas et Warner, pour se substituer à la chimie ancienne « traditionnelle » et mettre en évidence son efficacité industrielle, économique et environnementale. Quatre degrés structurés de marqueurs ont été définis allant des indicateurs les plus globaux aux plus précis. Les indicateurs les plus généraux concernent l'échelle de la société et d'autres niveaux ont été précisés tels que l'infrastructure et la compagnie [1] .

6.1. Au niveau sociétal

Les critères à ce niveau peuvent se classer dans les cinq catégories suivantes:

- L'assurance de pouvoir toujours disposer d'énergie, qui conduit à deux indicateurs : l'efficacité énergétique (rapport entre énergie produite et énergie dépensée) et le caractère renouvelable de l'énergie utilisée;
- La qualité de l'air, qui rend compte des émissions polluantes et des COV (composés organiques volatils);
- Le changement climatique lié notamment à l'émission de gaz à effet de serre (principalement CO₂, CH₄ et N₂O) et de gaz détruisant la couche d'ozone ;
- La disponibilité en eau potable, qui peut être liée au cycle de l'eau et à son usage plus ou moins intensif;
- La maîtrise des sols qui comprend leur disponibilité et leur éventuelle contamination [1] .

6.2. Au niveau d'une infrastructure

Au niveau d'une infrastructure, cela concerne essentiellement la disponibilité des terrains et des ressources allant des matières premières au produit fini. Il existe deux indices; le premier (MIPS-Material Intensity Per unit Service) qui correspond au poids des entrants par rapport à l'unité de service, le second se rapporte à la part de matériaux renouvelables par rapport à ceux utilisés [1] .

6.3. Au niveau d'une compagnie

Les critères à ce niveau peuvent être classés dans les trois abstractions suivantes:

- La disponibilité énergétique ;
- Les émissions engendrées par l'outil de production ;
- La quantité d'eau utilisée par rapport à la valeur ajoutée [1] .

6.4. Au niveau des procédés

Ces indicateurs peuvent être classés en trois catégories :

- Rendement énergétique : rapport entre l'énergie théorique requise et l'énergie effectivement dépensée ;

- Les facteurs liés aux produits engendrés et à leur fin de vie, quant à leur toxicité, leur écotoxicité, leur recyclabilité, leur valorisation ultime, leur biodégradabilité ;
- Les indices liés aux ressources et aux moyens, tenant compte des masses utilisées [1].

7. Domaines d'applications de la chimie verte

La chimie verte est un concept relatif de recherche qui est innovant (derniers 20-25 ans), de plus en plus de chercheurs s'y consacrent. Elle se développe assidument dans plusieurs domaines, et aussi bien en chimie fondamentale que dans les applications industrielles. Les produits chimiques de base devront provenir de la biomasse renouvelable et du dioxyde de carbone (gaz carbonique, CO₂) par des procédés verts [24] .

Parmi ces domaines on y trouve :

- Domaine pharmaceutique

EX : synthèse de l'ibuprofène un anti inflammatoire par le procédé BHC.

- Domaine électronique

EX : Composants, Affichages (polymères conducteurs).

Hydrogénation électro-catalytique de composées organiques [24] .

- Domaine cosmétique

EX : Néobulles un parfum sans alcool grâce à la technologie micro-fluidique par Capsum [25] .

- Domaine domestique

EX : Plastiques bio-inspirés (PLA) ; bouteilles, fibres, boîtiers de disques

Produits de nettoyage, textiles (oxydants industriels ; dérivé de fer) [16] .

- Domaine agro-alimentaire

EX : Pesticides (herbicides, insecticides) engrais azotés...

Insecticides; synthèse d'uréthane (carbamate) en utilisant du CO₂ à la place du phosgène qui est un gaz extrêmement toxique [5] .

- Domaine automobile

EX : réduction des perturbateurs endocriniens dans les ateliers et les polluants chimiques émis par les moteurs [26] .

8. Différence entre chimie et chimie verte

La chimie est connue comme une science capitale car son étude est autant considérable pour la physique et la biologie. Elle est essentiellement, l'étude de toutes les différentes classes d'atomes, de molécules, de composés et des processus et phénomènes qui se produisent lorsqu'ils interagissent.

La chimie verte est une spécialité spécifique de la chimie qui étudie les atomes, les molécules, les composés et détermine si l'utilisation de ces produits est sans menace pour l'environnement [27], [28] .

La différence entre la chimie et la chimie verte se résume dans le tableau II suivant :

Tableau I : Différence entre la chimie et la chimie verte.

Chimie	Chimie verte
Science large	Partie de la chimie
Vise le bien des êtres humains	Vise le bien des êtres humains et de l'environnement en même temps
Utilisation de tous les produits chimiques	Utilisation des produits les plus inoffensifs
Exposition fréquente aux produits chimiques	Réduction de l'exposition

9. Apport de la chimie verte au développement durable

La chimie est en pleine mutation, du fait du renforcement extrêmement rapide de la concurrence et elle connaît de très fortes évolutions depuis plusieurs années. Ainsi, la mise en application de la chimie verte nous oriente de plus en plus vers une industrie durable et ceci par :

- La naissance d'une prise de conscience internationale ;
- L'amélioration des voies de transformation : faisabilité, compétitivité, durabilité

Agir sur les intrants par l'intégration de molécules et d'atomes renouvelables, tant pour améliorer l'impact carbone des produits finaux que pour apporter de nouvelles fonctionnalités et ouvrir de nouveaux marchés :

- Chimie du végétal ;
- Recyclage ;
- CO₂ comme feedstock ;
- Utilisation des microalgues .

- La réduction des coûts

Le premier levier est la réduction de la consommation énergétique. La plupart des industriels de la chimie ont déjà mis en place des mesures d'efficacité énergétique.

- L'amélioration de l'empreinte environnementale

Le biosourcing des intrants offre de nouvelles opportunités pour améliorer encore l'impact environnemental des produits issus de la chimie, et ainsi proposer aux clients finaux des solutions en accord avec leurs attentes de plus en plus marquées dans ce domaine. L'exploitation de microalgues et la valorisation du CO₂ comptent parmi les voies de développement explorées aujourd'hui.

- L'accroissement de la création de valeur

La différenciation environnementale, explicitée par les principes de la chimie verte, ouvre également de nouvelles opportunités de création de valeur. Dans ce cadre, l'intégration de technologies « vertes » peut amener les industriels à repositionner leur marché sur des produits à haute valeur ajoutée et permettre à l'ensemble de la filière de connaître un nouvel essor. Une montée en puissance des éco-technologies, des biomolécules autour de projets comme la production d'intermédiaires chimiques, le développement de nouveaux solvants et la valorisation de plantes oléagineuses ... devrait permettre un élargissement de l'offre de services de l'industrie chimique [12], [29], [30] .

10. Enjeux et compromis

Pour y progresser, la chimie verte se doit de riposter à quatre enjeux fondamentaux qui s'imbriquent entre eux : technologique, industriel, économique et sociétal. [12] .

10.1. Enjeu technologique

Les technologies s'expriment à travers trois thématiques essentielles, à savoir :

- Les technologies associées aux procédés :

Elles permettent la recherche d'une meilleure compétitivité (réduction des coûts de production, gain de temps...), dans une logique de développement durable (maîtrise de l'énergie, réduction de la consommation de matières premières, etc.).

- Les produits de substitution

Que ce soit pour les produits chimiques les plus funestes ou pour les produits issus de ressources fossiles épuisables, il sera indispensable dans l'avenir de mettre sur le marché des produits de subrogation.

- Sécurité

C'est un enjeu qui passe entre autre par la sécurité des procédés chimiques et des analyses toxicologique et éco-toxicologiques [12].

10.2. Enjeu industriel

- L'industrie doit faire face à :

- L'augmentation des prix des matières premières issues du pétrole ainsi qu'au dépérissement prochain de ces ressources ;
- Une obligation de réduction radicale des expulsions polluantes des procédés chimiques ;
- Une pression réglementaire forte concernant l'utilisation des matières premières avec le règlement Reach mais également avec plusieurs autres directives européennes.

Pour relever ces enjeux, la chimie verte ne pourra pas se tourner vers la seule technologie. Son développement devra obligatoirement passer par de nouveaux modes organisationnels, à savoir :

- L'éco-conception et l'analyse du cycle de vie du produit

- L'écologie industrielle [12] .

10.3. Enjeu économique

L'aspect économique constitue généralement le premier écueil. Un repositionnement des marchés est essentiel, en passant d'une production basique à une production pour laquelle les technologies vertes lui auront conféré une plus importante valeur ajoutée. Malgré le surcoût éventuel de la matière première utilisée, les industriels peuvent miser sur une image verte très profitable en plus d'une moindre consommation d'énergie [12] .

10.4. Enjeu sociétal

Actuellement, les préoccupations environnementales se généralisent même si la modification des comportements met parfois du temps à se mettre en place. D'un côté se trouvent les attentes de la société en termes de santé, de non-toxicité et de l'autre se situent les attentes des entreprises, qui doivent harmoniser les progrès environnementaux avec les exigences de compétitivité. D'un côté comme de l'autre, la chimie verte, pour être acceptée, doit être comprise « acceptabilité sociétale [12] .

11. Aspects métriques de la chimie verte

Dans une réaction chimique, un ou des réactif(s) produisent un ou plusieurs produit(s). Très souvent, seule une des espèces chimiques synthétisées est réellement utile industriellement. En outre, certaines synthèses industrielles requièrent de nombreuses réactions se déroulant les unes après les autres. Habituellement, les espèces chimiques non utiles sont rarement valorisées.

Un des enjeux de la chimie verte est alors de choisir les réactions de synthèse qui minimisent le nombre de réactions et évitent les pertes au maximum. Pour quantifier l'efficacité d'une synthèse par rapport à la limitation des pertes, on considère plusieurs grandeurs [31] .

11.1. Economie atomique

Le concept de rendement n'est plus suffisant pour mesurer l'efficacité des procédés chimiques. Essayer d'appliquer la chimie verte doit prendre en compte le nouveau concept proposé par le chimiste américain Barry Trost en 1991 : l'Utilisation des Atomes (AU) ou l'Economie atomique. Cette grandeur est d'une très grande importance et constitue à elle

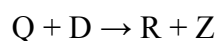
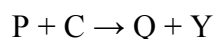
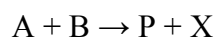
seule l'objet du deuxième principe de chimie verte. Ce paramètre définit le rapport en pourcentage de la masse molaire du produit recherché sur la somme des masses molaires de tous les réactifs. Dans ce calcul, chaque masse molaire est pondérée par le coefficient stoechiométrique de l'élément chimique apparaissant dans la ou les réaction(s). Les solvants sont exclus des calculs [1], [32] .

Utilisation Atomique = Masse molaire du produit désiré / $\sum$ Masses molaires des réactifs

- Soit la transformation $aA + bB \rightarrow cC + dD$ avec C le produit recherché. Alors :

$$UA (\%) = [c \times M(C) / a \times M(A) + b \times M(B)] \times 100$$

- Pour une réaction générique à plusieurs étapes utilisée pour produire du R:



L'économie atomique est calculée par

$$UA = (\text{masse moléculaire de R} / \text{masses moléculaires de A, B, C et D}) \times 100$$

Le principe de conservation de la masse dicte que la masse totale des réactifs est la même que la masse totale des produits. Dans l'exemple ci-dessus, la somme des masses moléculaires de A, B, C et D doit être égale à celle de R, X, Y et Z. Comme seul R est le produit utile, les atomes de X, Y et Z sont dits être gaspillés en tant que sous-produits. Les coûts économiques et environnementaux de l'élimination de ces déchets font que la réaction avec une faible économie d'atomes est « moins verte » [33] .

L'économie atomique est le facteur qui contrôle une synthèse pour obtenir le rendement et la chimio sélectivité les plus élevés. Il fournit une évaluation rapide et simple de la verdeur d'un procédé ou d'une réaction individuelle en termes de déchets produits. La réaction idéale incorporerait tous les atomes des réactifs et son économie d'atomes sera égale à 100%.

Cet indicateur à lui seul n'est pas suffisant pour évaluer l'impact du procédé sur l'environnement, car le calcul ne prend pas en compte le fait que des solvants ou des réactifs peuvent être introduits en excès [34] .

11.2. Facteur d'impact environnemental

Le facteur E (Environnemental Factor), introduit par Sheldon un professeur de biocatalyse et de chimie organique [35] , met en évidence les déchets produits dans le processus par opposition à la réaction, aidant ainsi ceux qui tentent de respecter l'un des douze principes de la chimie verte à éviter la production de déchets. Il est défini comme le rapport de la masse de sous-produits formés par la masse du produit recherché [33] .

$$\text{Facteur E} = \text{Masse des déchets} / \text{Masse du produit désiré}$$

Le facteur E (E) est relié à l'utilisation atomique (UA) par la relation :

$$UA = 1 / (1+E)$$

Ce paramètre a une valeur de 0 dans le cas d'une « réaction parfaite », ne produisant aucun sous-produit. A l'opposé, le facteur *E* est supérieur à 1 si l'on obtient une masse de sous-produits plus forte que celle du produit recherché. L'évaluation de ce paramètre prend en compte les masses réelles de matériaux utilisés dans le processus [32] .

Le tableau I suivant donne l'ordre de grandeur des facteurs E dans les grands domaines de l'industrie chimique.

Tableau II : Facteur E dans différents secteurs de l'industrie chimique.

Secteur	Tonnage annuel	Facteur E
Chimie lourde	10^4 - 10^6	$1 \rightarrow 5$
Chimie fine	10^2 - 10^4	$5 \rightarrow > 50$
Industrie pharmaceutique	10^2 - 10^3	$25 \rightarrow > 100$

On constate que le facteur E augmente avec la complexité des produits synthétisés, si bien que la chimie fine et l'industrie pharmaceutique génèrent en fin de compte des quantités de détritrus, comparables à celles générées par la chimie lourde pour des tonnages de produits inférieurs de plusieurs ordres de grandeur. Ces données montrent que l'optimisation des

procédés en vue de réduire le facteur E est profitable dans tous les domaines de l'industrie chimique [32] .

Afin de prendre en compte la toxicité de différents produits, le facteur Q est introduit. Le produit du facteur E et du facteur Q (facteur EQ quotient environnemental) est un indicateur de l'efficacité et de l'impact environnemental d'une réaction :

$$\text{« Facteur EQ »} = \text{Facteur E} \times \text{Facteur d'hostilité Q}$$

Q quantifie le caractère indésirable et la toxicité des sous-produits / déchets

- Q = 0 pour l'eau
- Q = 1 pour les sels bénins sous forme de NaCl
- Q jusqu'à 1000 pour les produits très toxiques [36] .

11.3. Indicateurs liés aux entrants

Les entrants sont constitués des réactants (composés de départ et réactifs), des catalyseurs et promoteurs, des solvants et de tous les autres auxiliaires utiles à la réaction et à son traitement [1] .

Parmi les indicateurs les plus utilisés, on retrouve :

- **L'intensité massique**

$$MI = \text{Masse des entrants} / \text{Masse du produit}$$

Le MI prend en compte l'efficacité de la réaction, la stœchiométrie, la quantité de solvants, de tous les réactifs et substances auxiliaires utilisés en synthèse. Ce paramètre a une valeur de 1 pour une synthèse idéale, dans laquelle la masse totale d'entrée est égale à la masse de produit.

- **L'efficacité massique de réaction**

$$RME = \text{Masse du produit} / \text{Masse des réactants}$$

Cette mesure est quantitative et dépend de quatre facteurs indépendants : l'efficacité de la réaction, l'économie atomique, le facteur stœchiométrique, y compris l'utilisation excessive des réactifs, et les paramètres de récupération du solvant, du catalyseur et des produits chimiques utilisés dans la séparation et la purification post-réaction. RME est le pourcentage massique de matières premières restant dans le produit [20], [21] .Il peut être calculé de deux manières [37] :

Soit la réaction $A + B \rightarrow C$

$$\text{RME} = [\text{Masse du produit C (Kg)} / \text{Masse de A (Kg)} + \text{Masse de B (Kg)}] \times 100$$

$$\text{RME} = [\text{MW de produit C} / \text{MW de A} + (\text{MW de B} \cdot \text{rapport molaire B / A})] \times \text{Rendement}$$

Avec MW : masse molaire

- **L'efficacité massique effective EMY**

C'est une métrique similaire à l'efficacité de la masse de réaction. Il est défini comme le pourcentage de la masse du produit souhaité par rapport à la masse de tous les réactifs non bénins utilisés dans sa synthèse.

$$\text{EMY} = (\text{Masse du produit} / \text{Masse des réactifs non-bénins}) \times 100$$

Lorsque la plupart des réactifs sont bénins, l'efficacité massique effective peut être supérieure à 100%. Cette métrique nécessite une définition plus approfondie d'une substance bénigne [33] .

11.4. Outils d'évaluation de l'économie de matière

Le logiciel EATOS (Environmental Tool for Organic Syntheses) permet de compléter tous les indicateurs cités ci-dessus, et cela par deux paramètres :

L'impact environnemental des matières premières $E_{(in)} = MI \times Q_{(in)}$

L'impact environnemental des produits et déchets $E_{(out)} = E \times Q_{(out)}$

Les paramètres Q_{in} et Q_{out} tiennent respectivement compte de la toxicité des matières premières (input), et de celle des produits et déchets (output).

En combinant la valeur de ces paramètres, on aura une valeur globale pour chaque processus [1] .

CHAPITRE II :
L'ETUDE
PHARMACO-
CHIMIQUE DE LA
PHENYTOINE

1. L'épilepsie

1.1. Définition

L'épilepsie est une maladie neurologique qui se caractérise par un fonctionnement anormal de l'activité du cerveau. Elle se traduit par la répétition de crises imprévisibles et souvent très brèves. Ces crises peuvent prendre différentes formes et varier en intensité. Ainsi, il serait plus correct de parler "d'épilepsies" plutôt que de "l'épilepsie"[38].

Les crises épileptiques sont des modifications subites et relativement brèves de la conscience, de la pensée, du comportement, de la mémoire, de la sensation et de la perception ou du tonus musculaire dues à un dysfonctionnement temporaire de cellules nerveuses dans le cerveau s'exprimant par des décharges électriques anormales synchronisées [39].

L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une quelconque des manifestations suivantes :

- Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ;
- Une crise non provoquée (ou réflexe) et probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de répétition (au moins 60%) après deux crises non provoquées (évaluation de la probabilité notamment par la présence ou non d'anomalies caractéristiques « d'épilepsie » sur l'EEG) ;
- Diagnostic d'un syndrome épileptique [40].

1.2. Mécanisme physiopathologique

Dans le cas d'une crise d'épilepsie ; les neurones deviennent hyperexcitables, c'est-à-dire qu'une seule stimulation entraîne non pas un potentiel d'action mais une succession, un train de potentiels d'action répétitifs sans période de repos.

Cette hyperexcitabilité neuronale s'explique dans les épilepsies idiopathiques par des mutations dans les canaux ioniques, ports situés sur la membrane du neurone qui permettent les échanges d'ions et donc la dépolarisation et la repolarisation. En générale, la membrane devient trop perméable empêchant le retour à un potentiel de repos.

Les neurones hyperexcitables forment le foyer épileptique. On distingue les crises d'épilepsie partielles ou focales qui ont pour origine une région cérébrale très délimitée, des crises généralisées conséquences de train de potentiels d'action étendus à l'ensemble du cerveau.

L'hyperexcitabilité et très souvent accompagnée pendant les crises d'une hypersynchronie, plusieurs groupes de neurones générant en même temps et au même rythme des trains de potentiels d'action amplifiant l'intensité des symptômes [41].

1.3. Types d'épilepsie

Il existe 3 catégories d'épilepsie :

- **les épilepsies secondaires ou symptomatiques**, liées à une lésion cérébrale (malformation congénitale, traumatisme crânien, AVC, tumeur cérébrale...) ;
- **les épilepsies idiopathiques** (souvent liées à une prédisposition génétique) ;
- **les épilepsies cryptogéniques** dont la cause reste inconnue (des lésions qui ne peuvent pas être mises en évidence avec les moyens médicaux sont suspectées).

L'épilepsie peut concerner toutes les tranches d'âges mais, le plus souvent, elle touche les enfants, les adolescents et les personnes âgées [38].

Le diagnostic et le traitement de l'épilepsie ont fait des efforts considérables : actuellement, avec un traitement équilibré et bien suivi, une personne épileptique peut achever une vie normale à condition de respecter certaines règles [42] .

1.4. Classe des antiépileptiques

Le traitement de l'épilepsie repose sur l'utilisation de quatre générations des antiépileptiques représentées dans le tableau III ci dessous:

Tableau III : Les quatre générations d'antiépileptiques [43].

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération	Quatrième génération
–Phénobarbital (1912) – Phénytoïne (1938) – Primidone (1953)	–Carbamazépine (1960) –Éthosuximide (1962) –Valproate de sodium (1967)	– Vigabatrin (1990) –Gabapentine (1994) – Felbamate (1995) –Lamotrigine (1995) – Tiagabine (1997) –Topiramate (1998)	–Lévétiracétam (2001) –Zonisamide –Ganaxolone – Rémacémide – Losigamone

	– Progabide (1984) – Benzodiazépines	– Oxcarbazépine (2000)	– Prégabaline – Rufinamide – Rétigabine – Valrocémid
--	---	---------------------------	---

2. La phénytoïne

2.1. Historique

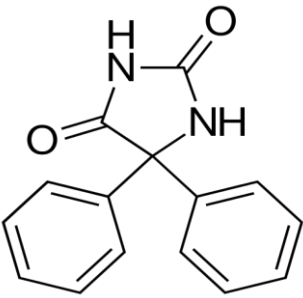
La phénytoïne est un dérivé d'hydantoïne [44], anciennement nommée diphénylhydantoïne [45]. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1908 à l'université de Kiel en Allemagne [46] par le professeur Heinrich Biltz et ensuite resynthétisée par un chimiste américain de la société pharmaceutique Parke-Davis en 1923 à Detroit. En 1936, les propriétés anticonvulsives de la phénytoïne ont été déterminées chez une espèce animale pour les crises convulsives, développées par Putnam et Merritt, qui ont également évalué son effet clinique chez un certain nombre de patients dans la période 1937-1940 [47].

Depuis son introduction en tant qu'anticonvulsivant, la PHT, commercialisé sous le nom Dilantin, est le médicament prédominant pour le traitement de l'épilepsie depuis plus de 7 décennies [46].

2.2. Nomenclature et présentation structurale

Le tableau IV suivant présente la nomenclature et la structure de la phénytoïne (voir figure 2,3) (voir la pharmacopée européenne 2019 : annexe II).

Tableau IV : Nomenclature et présentation structurale de la phénytoïne [45], [48], [49].

Structure chimique et vue tridimensionnelle de la phénytoïne	 Figure 2 : Structure chimique de la phénytoïne  Figure 3 : Vue tridimensionnelle de la phénytoïne
Nom UIPAC	5,5-diphénylimidazolidine-2,4-dione 5,5-diphenylhydantoin
DCI	Phénytoïne
Formule brute	$C_{15}H_{12}N_2O_2$ [Isomères]
Nom commercial	DIHYDAN®, DILANTIN®

2.3. Propriétés physico-chimiques

2.3.1 Caractères organoleptiques et solubilité

2.3.1.1 Aspect

La phénytoïne se présente sous forme d'une fine poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, inodore et insipide [45] (voir annexe II).

2.3.1.2 Point de fusion

La phénytoïne fond à 295-298 ° C [45] .

2.3.1.3 Solubilité

La phénytoïne est pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble dans l'éthanol à 96 %, très peu soluble dans le chlorure de méthylène. La phénytoïne se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins .Soluble dans l'acide acétique ; légèrement soluble dans l'éther éthylique, le benzène et le chloroforme. Un gramme se dissout dans environ 60 ml d'alcool, environ 30 ml d'acétone [45] (voir annexe II).

2.3.2 Basicité

La phénytoïne est un acide faible, majoritairement ionisé au pH de l'organisme avec une valeur de $pK_a = 8.33$ et $\log P = 2.47$ [45] .

2.3.3 Propriétés spectrales

2.3.3.1 Spectrophotométrie d'absorption l'UV-Visible

UV (λ_{max} , nm) = 258(milieu neutre) et 235(milieu alcalin).L'absorbance de la phénytoïne à 258 nm est 2,93 dans le méthanol [45] .

2.3.3.2 Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge

Les affectations de bandes sont résumées dans le tableau V suivant [48] :

Tableau V : Fréquences de vibrations caractéristiques de la phénytoïne en infrarouge.

Type de liaison	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Nature de la vibration
N-H	3275, 3205	Elongation
C-H aromatique	3064	Elongation
Carbonyle	1774, 1740, 1719	Elongation
Phényle	1719, 1599, 1496, 1450,	Déformation
N-C	1403	Elongation
C-H monosubstitué	747, 690	Déformation

2.4.Synthèse de la phénytoïne

Dans la bibliographie, un système de réactions est décrit pour synthétiser la phénytoïne, un médicament antiépileptique majeur. Parmi ces réactions, deux procédés sont plus connus et plus utilisés.

➤ Synthèse à partir du benzil

Contrairement à ce qui est généralement admis, la phénytoïne a été synthétisée pour la première fois par Michael (1887) mais sa structure a été correctement attribuée par Biltz (1907) une vingtaine d'années plus tard. Cependant, la préparation de phénytoïne utilisant la condensation catalysée par une base de benzil avec de l'urée est communément appelée synthèse Biltz de phénytoïne (Hayward, 1983) [50]. Il en proposa le mécanisme en 1908 sans application immédiate [51] (voir figure 4).

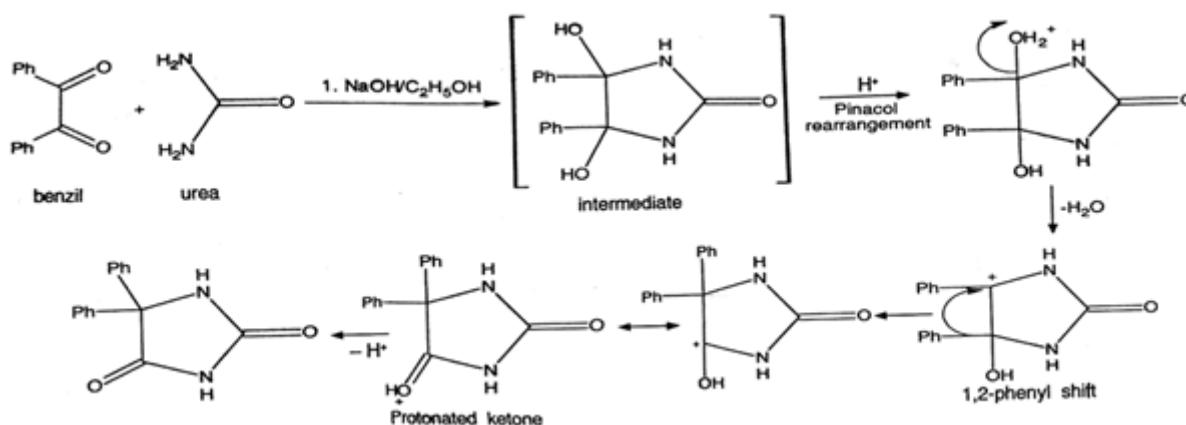


Figure 4 : schéma de synthèse de la phénytoïne selon le procédé Biltz [52]

➤ Synthèse à partir de la benzophénone

Le brevet US 2 409 754 (1946) de HR Henze, Parke-Davis and Co, implique la réaction de benzophénone, de cyanure de potassium et carbonate d'ammonium dans 60 % d'éthanol (schéma 1, figure 5). Elle peut également être préparé en faisant réagir de la benzophénone, du cyanure de sodium et du bicarbonate d'ammonium (schéma 2, figure 5) [48].

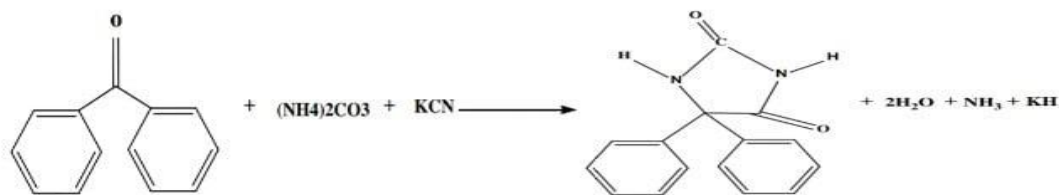


Schéma 1

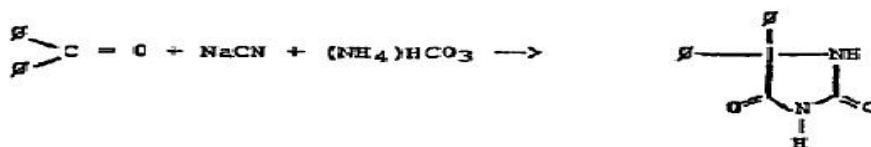


Schéma 2

Figure 5 : Schéma de synthèse de la phénytoïne à partir de la benzophénone

2.5. Pharmacocinétique

Il existe 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament qui forment l'ADME (son absorption, sa distribution, son métabolisme, son élimination) [53] .

2.4.1 Absorption

La phénytoïne est entièrement absorbée, sa concentration plasmatique maximale est atteinte environ 1,5 à 3 h et elle peut être prolongée en cas d'ingestion aiguë. L'index thérapeutique de la phénytoïne est étroit par conséquent une conduite thérapeutique est conseillée [45] .

La phénytoïne a un effet irritant donc elle doit être prise pendant ou juste après le repas [54] .

2.4.2 Distribution

La phénytoïne est fortement liée à 90% aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) et seule sa forme non liée est pharmacologiquement active. Elle se distribue dans tous les tissus et se lie aux tissus avec un grand volume de distribution [55] qui peut atteindre 0,75 L / kg [42]. Sa quantité est fréquemment plus élevée dans le système nerveux central que dans le sérum [55] .

2.4.3 Métabolisme

La voie métabolique de la phénytoïne est principalement l'oxydation pour donner au final un métabolite inactif 5- (p-hydroxyphényl) -5-phénylhydantoïne (HPPH) [45], par un système enzymatique hépatique P450 [55]. La phénytoïne est un inducteur d'enzymes hépatiques et peut augmenter le métabolisme d'autres médicaments [56]. Par ailleurs, elle subit un cycle entéro-hépatique. Elle est sensible aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, pour cela il faut souvent plusieurs semaines, avant d'obtenir une concentration plasmatique et thérapeutique constante de la phénytoïne [54].

2.4.4 Elimination

L'élimination se fait majoritairement par les urines sous forme hydroxylée. La demi-vie d'élimination est comprise entre 10 et 24 heures [54].

2.6. Mécanisme d'action pharmacologique

La phénytoïne est souvent décrite comme un bloqueur des canaux sodiques non spécifique et cible presque tous les sous-types de canaux sodiques voltage-dépendants. Plus précisément, la phénytoïne prévient les crises en inhibant la boucle de rétroaction positive [57].

La phénytoïne agit par le biais d'un bloc sélectif de l'activité neuronale à haute fréquence. Cela s'explique par une suppression, dépendante de l'utilisation et de la fréquence, du potentiel d'action du sodium, entraînant un filtrage des décharges neuronales à haute fréquence prolongées et de l'activité synaptique. À l'échelle moléculaire, ce mécanisme consiste en un blocage voltage-dépendant des canaux sodiques de la membrane responsables du potentiel d'action (voir figure 6). Par le biais de cette action, la phénytoïne obstrue le retour positif qui sous-tend l'apparition de l'activité maximale de la crise, tandis que l'activité cérébrale normale, accompagnée de taux plus bas de décharges neuronales, est épargnée des effets dépresseurs [58].

La modulation des canaux sodiques est nécessairement le principal mécanisme de l'action antiépileptique car il est partagé par divers antiépileptiques autres que la phénytoïne (voir figure 7) [59].

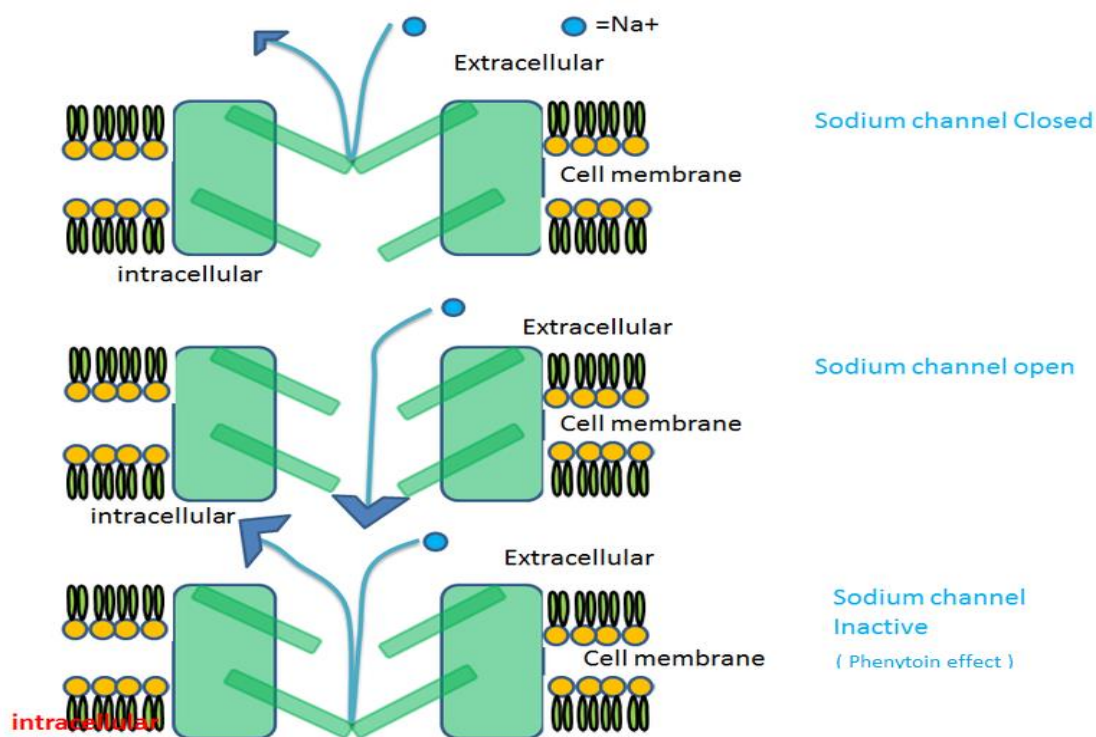


Figure 6 : Mécanisme d'action de la phénytoïne [60].

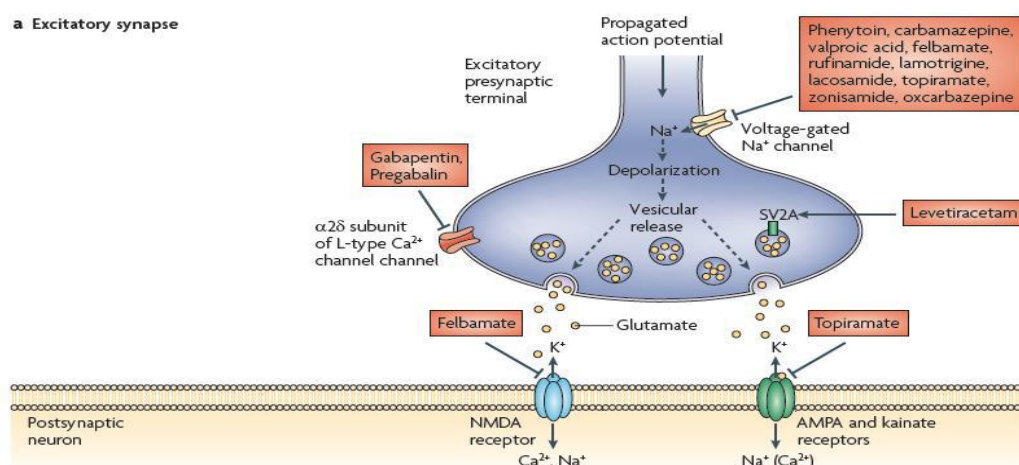


Figure 7 : Mécanisme de diminution des phénomènes excitateurs [61].

2.7. Relation structure activité

Un substituant 5-phényl ou d'un autre nature aromatique semble essentiel pour conférer à la molécule une activité antiépileptique (voir figure 6).

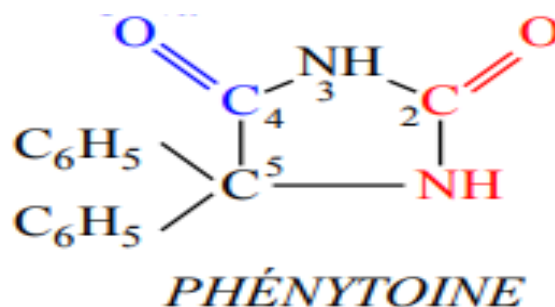


Figure 8 : Les différents groupes fonctionnels de la phénytoïne.

Des substituants alkyls en position 5 contribuent à un effet sédatif, qui est absent avec la phénytoïne.

Le carbone en position 5 confère une asymétrie, mais il n'y a que peu de différences sur le plan de l'activité entre les deux isomères [62] .

2.8. Indications thérapeutiques

2.7.1 en neurologie

Traitement des crises tonico-cloniques généralisées (grand mal) et des crises partielles de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie ou en association.

Prévention des crises d'épilepsie de la phase aiguë après intervention neurochirurgicale ou chez des traumatisés crâniens graves, quand l'administration orale de la phénytoïne est impossible.

La phénytoïne ne doit jamais être utilisée pour traiter les absences.

2.7.2 en cardiologie

Troubles du rythme ventriculaire lors d'une intoxication digitalique [62], [63] .

2.9. Contre indications

Les contre indications de la phénytoïne sont résumées dans le tableau VI suivant :

Tableau VI : Les contres indications de la phénytoïne [63]–[65].

2.8.1 Contre-indications absolues	2.8.2 Contre-indications relatives
1. Allergie aux hydantoïnes et l'hypersensibilité à la phénytoïne. 2. Par voie orale, la phénytoïne affecte l'automatisme ventriculaire, alors l'usage de phénytoïne est donc contre-indiqué en cas de bradycardie sinusale, de bloc sino-auriculaire, de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième et du troisième degré et de syndrome de Stokes-Adams. 3. En association avec la delavirdine, en raison d'un risque de perte de la réponse virologique et d'une possibilité de résistance à la delavirdine ou à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. 4. Administration concomitante de millepertuis, y'a risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.	1. Grossesse et allaitement. 2. Instabilité hémodynamique. 3. Insuffisance cardiaque. 4. Insuffisance respiratoire. 5. Insuffisance hépatique. 6. Hyper urémie. 7. Une intoxication aiguë à l'alcool peut faire augmenter la concentration plasmatique. 8. Une intoxication éthylique chronique peut la faire diminuer. 9. Voie IM 10. Voie SC 11. Absence de contraception efficace non hormonale. 12. Femme en âge de procréer. 13. Enfant de moins de 5 ans.

2.10. Effets indésirables

Les effets indésirables de la phénytoïne sont présentés dans le tableau VII suivant :

Tableau VII : Les principaux effets indésirables de la phénytoïne [66], [67].

DCI	Effets indésirables aigus idiosyncrasiques	Effets indésirables aigus doses-dépendants	Effets indésirables chroniques	Tératogénicité
Phénytoïne.	- Eruptions cutanées graves rares. - Eruptions cutanées bénignes. - Anémie arégénérative. - Syndrome lupique. - Lymphomes rares.	- Syndrome Cérébellovestibulaire. - Obnubilation. - Confusion. - Dyskinésies.	- Atteinte cérébelleuse Irréversible. - Hypertrophie gingivale. - Hirsutisme. - Acné. - Épaississement des traits de visage. - Neuropathies périphérique. - Altération des fonctions cognitives.	Oui.

2.11. Toxicité

La toxicité de la phénytoïne ne se limite pas qu'aux situations d'ingestions aiguës, mais peut aussi advenir en raison d'interactions médicamenteuses ou des conditions physiologiques qui ont un impact sur l'albumine sérique (par exemple, une maladie rénale) ou le métabolisme du médicament. Elle affecte couramment les systèmes cardiovasculaire et nerveux [44], et dépend de la voie d'administration, de la durée du traitement et de la dose [62].

La toxicité aiguë de la phénytoïne se manifeste principalement par une neurotoxicité, qui est provoquée par un surdosage par voie orale et qui repose sur les concentrations sériques ; au-delà de 20mg/l les effets neurotoxiques peuvent aller d'un léger nystagmus à une ataxie, des troubles de l'élocution, des vomissements, une léthargie, confusion et incidemment le coma et la mort ; alors que la toxicité cardiovasculaire est le principal effet secondaire de l'administration parentérale et se manifeste par des troubles du rythme ainsi que des blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires. Par contre la toxicité chronique peut imiter divers troubles neurologiques comme des lésions cérébelleuses et du tronc cérébral, ou une

hémorragie sous-arachnoïdienne [55], [68].

Le traitement de la toxicité de la phénytoïne est non spécifique et se concentre sur les soins de soutien tel que le charbon activé [44] .

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I :

MATERIEL ET

METHODES

La première partie de notre travail concerne la synthèse chimique selon deux procédés différents d'un antiépileptique; la phénytoïne, en optimisant l'une de ces méthodes. Ainsi l'identification de cette molécule selon les exigences de la pharmacopée européenne 2019 (voir annexe II). La première synthèse adopte une méthode à trois étapes, comprenant la condensation de deux molécules de benzaldéhyde pour obtenir la benzoïne, qui est ensuite oxydée en benzile par l'acétate de cuivre; enfin la condensation du benzile avec une molécule d'urée pour former la phénytoïne. En revanche la deuxième synthèse est réalisée en une seule étape à partir de la benzophénone [69], pour laquelle on a proposé une méthode de chauffage plus accélérée à l'aide d'un catalyseur. Le second volet de notre travail concerne la comparaison des deux méthodes d'obtention de la phénytoïne selon les principes de la chimie verte.

1. Lieu de l'étude

Les travaux réalisés au cours de notre mémoire ont été effectués au sein du laboratoire de chimie thérapeutique et chimie analytique du département de pharmacie au niveau de la faculté de médecine à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, en collaboration avec le laboratoire pédagogique de chimie au niveau de la faculté des sciences, à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, ainsi qu'au niveau du service de toxicologie du CHU Nedir Mohammed de Tizi-Ouzou.

2. Matériel

2.1 Appareillage

Les appareils utilisés pour la synthèse et l'identification de la phénytoïne sont indiqués dans le tableau VIII suivant.

Tableau VIII : Tableau des appareillages utilisés.

Appareil	Emploi	Photo
Balance	Pesée des matières premières sèches.	

Mélangeur agitateur magnétique plaque chauffante	Agitation et chauffage des mélanges.	
Réfrigérant à reflux	Condensation des gaz pour éviter les pertes de matières.	
Büchner	Filtration sous vide des effluents.	
Hotte	Protection du manipulateur contre les produits chimiques volatiles et toxiques.	
Etuve	Différentes opérations de séchage.	
Micro-ondes	Activation des réactions chimiques.	

Compresseuse	Formation de pastille pour l'identification infrarouge	
spectrophotomètre infrarouge : FT-IR spectromter	Identification et caractérisation des espèces chimiques.	
Spectrophotomètre ultra violet : UV/VIS Spectrometer Lambda 25	Identification et dosage des espèces chimiques.	

2.2 Verreries et consommables

La verrerie et le consommable utilisés pour la caractérisation et l'identification de la phénytoïne sont décrits dans le tableau IX :

Tableau IX : Tableau des verreries et consommables utilisés.

Verreries	Ballon à fond plat de 250 ml	
	Ballon à fond plat à col rodé de 250 ml	
	Becher de 400 ml	
	Verre de montre	
	Mortier	
	Entonnoir	
	Fiole	

	Eprouvettes de 05, 10,100 ,200 ml	
	Erlenmeyer	
	Tube à essai	
	Compte gouttes	
Consommables	Spatule	
	Le bain eau /glace	
	Papier filtre	
	Papier tournesol	

2.3 Réactifs :

Les réactifs utilisés pour la synthèse et l'identification de la phénytoïne sont décrits dans le tableau X suivant.

Tableau X : Tableau des réactifs utilisés.

Réactif	Données physicochimiques	Risque
Eau distillée H ₂ O	PM : 18 g/mol	Aucun.
Benzaldéhyde (ou aldéhyde benzoïque) C ₇ H ₆ O	PM : 106.12 g/mol d= 1.04 PE : 178.1 C°	Nocif en cas d'ingestion Provoque une sévère irritation des yeux [70].
Alcool éthylique 95° (éthanol) C ₂ H ₅ OH	PM : 46.07 g/mol PE: 78.37 C°	Facilement inflammable [71].
Cyanure de potassium KCN	PM : 65.12 g/mol d= 1.52 PE: 1625 C°	Très toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion ; dangereux pour l'environnement [72].
Benzoïne C ₁₄ H ₁₂ O ₂	PM : 212.24 g/mol PE: 344 C°	Aucun.
Acétate de cuivre Cu(CH ₃ COO) ₂	PM : 181.63 g/mol PE : 240 C°	Nocif en cas d'ingestion, provoque de graves brûlures de peau et des lésions oculaires, très toxique pour les organismes aquatiques à des effets à long terme [73].
Acide acétique glaciale C ₂ H ₄ O ₂	PM : 60.05 g/mol PE : 118 C°	Inflammable, provoque de graves brûlures de la peau et des lésions oculaires [74].
Benzile C ₁₄ H ₁₀ O ₂	PM : 210.22 g/mol d= 1.23 PE: 346 à 348 C°	Provoque des irritations de peau et des yeux et des voies respiratoires [75].

Hydroxyde de potassium KOH	PM : 56.10 g/mol	Corrosif pour les métaux, nocif en cas d'ingestion, provoque de graves brûlures de peau et des lésions oculaires [76].
Acide chlorhydrique HCl	PM : 36.46 g/mol	Très dangereux, toxique par inhalation, provoque de graves brûlures de la peau de lésions oculaires, corrosif [77].
Urée CH ₄ N ₂ O	PM : 60.06 g/mol	
Benzophénone C ₁₃ H ₁₀ O	PM : 182.22 g/mol d= 1.11 P: 305.4 C°	Très toxique pour les organismes aquatiques à des effets néfastes à long terme [78].
Carbonate d'ammonium (NH ₄) ₂ CO ₃	PM : 96.09 g/mol d= 1.5 PE: 333.6 C°	Nocif en cas d'ingestion [79].
Ammoniaque NH ₄ OH	PM : 46.07 g/mol PE: 78.37 C°	Inflammable, explose sous l'effet de la chaleur, provoque de grave brûlures de la peau et lésions oculaires, toxique par inhalation, très toxique pour les organismes aquatiques [80].
Sulfate de cuivre CuSO ₄	PM : 159.609 g/mol	Toxique par inhalation, ingestion ou simple contact cutané [81].
Bromure de potassium KBr	PM : 119 g/mol PE : 1435 C°	Provoque une sévère irritation oculaire [82].
Nitrate de cobalt Co(NO ₃) ₂	PM : 182,943 g/mol	Nocif en cas d'ingestion, peut provoquer des allergies cutanées, des difficultés respiratoire en cas d'inhalation, très toxique pour les organismes aquatiques a long terme [83].

Hydroxyde de sodium NaOH	PM : 39.99 g/mol PE : 1388 C°	Provoque de graves brûlures de la peau et lésions oculaires [84].
Nitrate d'ammonium et de cérium CeH ₈ N ₈ O ₁₈	PM : 548.22 g/mol	Nocif en cas d'ingestion, provoque des brûlures oculaire et cutanées et des muqueuses [85].

3. Méthodes

3.1 Synthèse de la phénytoïne

3.1.1 Synthèse selon le procédé à trois étapes

La synthèse en trois étapes à partir du benzaldéhyde fait appel à la benzoïne, qui est la condensation de deux molécules de benzaldéhyde sous l'action de cyanure de potassium par formation de liaison C-C en milieu éthanolique, pour donner la benzoïne ; cette dernière est oxydée en benzile sous la présence de l'acétate de cuivre ; puis cyclisation par double céto-lisation-crotonisation sous l'action de l'urée pour former enfin la phénytoïne comme l'indique la réaction chimique ci-dessous (voir figure 9) [86] :

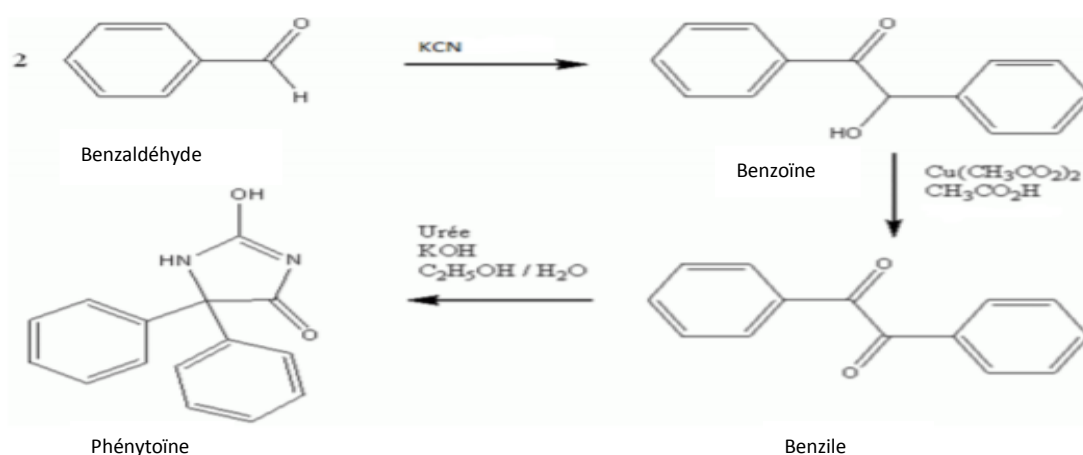


Figure 9 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à trois étapes.

3.1.1.1 Etape 1 : Synthèse de la benzoïne

La benzoïne ou α -hydroxybenzylephénylcétone est un alcool secondaire de la classe des acyloïnes, préparée par condensation bimoléculaire de l'aldéhyde benzoïque sous un chauffage à reflux (voir principe du chauffage à reflux dans l'annexe I) et par une addition catalysée par l'ion cyanure CN^- dans l'éthanol 95° ; selon le procédé de Zinin [87], [88] (voir figure 10) .

Le cyanure est un ligand très nucléophile et un excellent groupement partant, il réagit comme un électroattracteur, ce qui favorise le départ d'un hydrogène permettant ainsi la condensation avec une seconde molécule de benzaldéhyde; néanmoins il reste un poison toxique et violent.

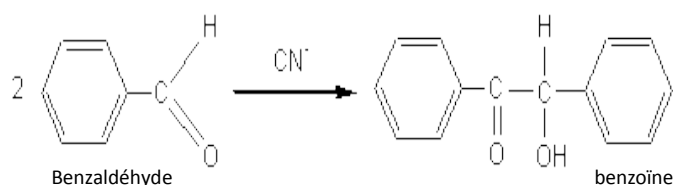


Figure 10 : Réaction de synthèse de la benzoïne [87].

- **Mode opératoire**

Phase 1 : Obtention de la benzoïne

- Dans un ballon de 250 ml une quantité de 5 g d'aldéhyde benzoïque a été introduite et mélangée avec 0.75 g de KCN et 12.5 ml d'éthanol;
- Un réfrigérant à serpentín a été adapté ;
- Le mélange réactionnel a été chauffé et maintenu au reflux sous agitation magnétique pendant 45 minutes.

Phase 2 : Cristallisation de la benzoïne

- Après refroidissement du mélange réactionnel, la benzoïne formée a été cristallisée rapidement à l'air libre (voir le principe de la cristallisation dans l'annexe I) ;
- On a récupéré le solide par filtration sur büchner (lavage à l'eau).

Phase 3 : Purification de la benzoïne par recristallisation

- Dans un bécher contenant le solide à purifier une quantité de 17 ml d'éthanol a été ajoutée ;
- Ce dernier a été placé sur une plaque chauffante jusqu'à dissolution complète, puis on l'a laissé se refroidir jusqu'à la recristallisation totale de la benzoïne (voir le principe de la recristallisation dans l'annexe I) ;
- Après filtration sous vide, les cristaux obtenus ont été récupérés sur papier filtre préalablement pesé, ensuite ils ont été séchés à l'air libre.

3.1.1.2 Etape 2 : Oxydation de la benzoïne en benzile

Pour l'oxydation de la benzoïne en benzile, le procédé le plus ancien proposait une oxydation à l'acide nitrique pendant 1 heure 30 minute sous un chauffage à reflux, ce qui pose des problèmes de sécurité. D'autres oxydations classiques sont possibles en utilisant des réactifs moins toxiques ainsi que des temps de réaction plus courts.

Dans notre protocole on a utilisé comme agent oxydant l'acétate de cuivre.

Le benzile ou diphénylglyoxal est une dicétone (un carbonyle), utilisé comme réactif intermédiaire de synthèse organique de la phénytoïne issu par oxydation de la benzoïne en utilisant l'acétate de cuivre monohydrate, acide acétique glaciale et l'eau distillée [88], [89] (voir figure 11) .

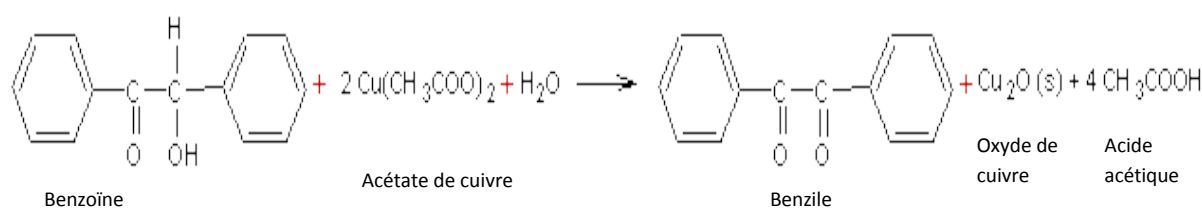


Figure 11 : Réaction d'oxydation du benzoïne en benzile [89].

- **Mode opératoire**

Phase 1 : Formation du benzile

- Un mélange de : 1,5 g de benzoïne, 2,9 g d'acétate de cuivre monohydrate, a été inséré dans un ballon de 250 ml, puis on a ajouté 11,5 ml d'acide acétique glaciale et 4 ml d'eau;
- Le contenu du ballon a été porté à reflux, pendant 45 min, subséquemment on a filtré ce dernier à chaud sur büchner.

Phase 2 : Cristallisation du benzile

- Le filtrat obtenu a été collecté dans un bécher de 250 ml, puis on a effectué un rinçage avec de l'eau distillée glacée de façon à ce que la cristallisation soit complète ;
- Après refroidissement dans un bain de glace le mélange hétérogène bleu a été filtré sur büchner, puis on a lavé ce dernier avec de l'eau distillée glacée en contrôlant la qualité des lavages (de nombreux lavages ont été nécessaires).

Phase 3 : Purification du benzile par recristallisation

- Le benzile a été recristallisé à chaud ; avec une quantité de 7 ml d'alcool absolu, par la suite on a récupéré ce produit par filtration sous vide puis on l'a laissé se sécher à l'air libre.

3.1.1.3 Etape 3 : Synthèse de la phénytoïne

La phénytoïne est obtenue par condensation d'une molécule de benzile et d'une molécule d'urée en présence d'éthanol et d'hydroxyde de potassium [52], [89], [90] (voir figure 12) .

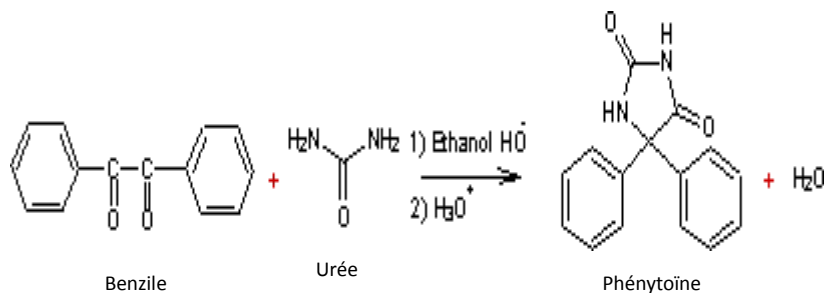


Figure 12 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à partir du benzile [89].

• Mode opératoire

Phase 1 : Obtention de la phénytoïne impure

- Dans un ballon de 250 ml, les quantités suivantes de ; 2 g de benzile, 0,96 g d'urée ont été dissoutes dans 50 ml d'éthanol. Ensuite on a ajouté 5 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10 mol.l^{-1} ;
- Le mélange a été porté à reflux pendant 2 h ;
- Après refroidissement du mélange à température ambiante on lui a additionné une quantité de 150 ml d'eau glacée en agitant ;
- Cette mixture a été filtrée pour enlever le solide beige pâle issu d'une réaction secondaire. Puis le filtrat obtenu a été transvasé dans un bécher de 400 ml ;
- A ce dernier, l'acide chlorhydrique à 6 mol.l^{-1} a été ajouté goutte à goutte et en agitant, jusqu'à ce que la précipitation de la phénytoïne soit totale et l'obtention d'un pH compris entre (4 _5) ;
- Après filtration sur büchner le produit résultant a été lavé à l'eau glacée, et il a été séché à l'étuve à 75°C .

Phase 2: Purification de la phénytoïne par recristallisation

- Afin d'obtenir un produit analytiquement pur, ce dernier a été recristallisé dans l'éthanol à 95% , ensuite on l'a récupéré par filtration sous vide sur un papier filtre.

• **Préparation des différentes solutions**

- Préparation de la solution d'hydroxyde de potassium (KOH) à 10 mol/l

La formule utilisée pour le calcul est la suivante :

$$m_{\text{KOH}} = C \times M \times V$$

m : masse de l'hydroxyde de potassium (KOH)

C : Concentration d'hydroxyde de potassium (KOH)

M : Masse molaire de l'hydroxyde de potassium (KOH)

V : Volume d'eau utilisé

$$m = 10 \text{ mol/l} \times 56 \text{ g/mol} \times 1 \text{ L} = 560 \text{ g}$$

$$m = 560 \text{ g}$$

560 g d'hydroxyde de potassium → Dans un litre d'eau distillé

X g d'hydroxyde de potassium → Dans une fiole de 100 ml d'eau

$$X = 56 \text{ g}$$

Une quantité de 56 g de KOH a été introduite dans une fiole jaugée de 100 ml puis on l'a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

- Préparation de la solution d'acide chlorhydrique HCl à 6 mol/l

La formule utilisée pour le calcul est la suivante:

$$m = \frac{C \times M \times V \times 100}{p}$$

m : masse d'acide chlorhydrique (HCl)

C : Concentration d'acide chlorhydrique (HCl)

M : Masse molaire d'acide chlorhydrique (HCl)

V : Volume d'eau utilisée

P : la pureté de la solution de l'acide chlorhydrique (HCl) = 37 %

$$m = 6 \text{ mol/l} \times 36.5 \text{ g/mol} \times 1 \text{ L} = 219 \text{ g}$$

$$m_{\text{HCl}} = 219 \text{ g}$$

219 g d'acide chlorhydrique $\longrightarrow$ Dans un litre (1000ml) d'eau distillé

X g d'acide chlorhydrique $\longrightarrow$ Dans une fiole de 100 ml d'eau

$$X = 219\text{g} \times 100\text{ml} / 1000 \text{ ml} = 21.9\text{g}$$

$$X = 21.9 \text{ g}$$

La solution d' HCl son degré de pureté est de 37 %

Donc :

21,9 g de HCl $\longrightarrow$ 37g de la solution qui contient que de HCl sans impuretés

m $\longrightarrow$ 100 g de la solution qui contient que de HCl avec les impuretés

$$m = 100 \times 21,9 / 37 = 59,19 \text{ g}$$

$$m = 59.19 \text{ g}$$

Recherche du volume de l'acide chlorhydrique :

On a remplacé donc dans la formule suivante pour le calcul du volume d'HCl et on eu :

$$V = \frac{m}{d}$$

On a :

$$d = \frac{m}{V}$$

Sachant que la densité de l'HCl est de : **1.18**

$$V = 59,19 / 1.18 = 50,16 \text{ ml}$$

$$V = 50.16 \text{ ml}$$

Une quantité de 50,16 ml d' HCl a été introduite dans une fiole jaugée de 100 ml puis on l'a complété au trait de jauge avec de l'eau distillée.

3.1.2 Synthèse selon le procédé à une seule étape

Dans un milieu éthanolique (éthanol 60%), la benzophénone réagit avec le carbonate

d'ammonium $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ en présence de KCN pour donner lieu à la formation d'une mole de phénytoïne par cyclisation (imidazoline) et avec élimination de l'ammoniac et de l'eau selon la procédure décrite dans le protocole de base [91], [92] (voir figure 13).

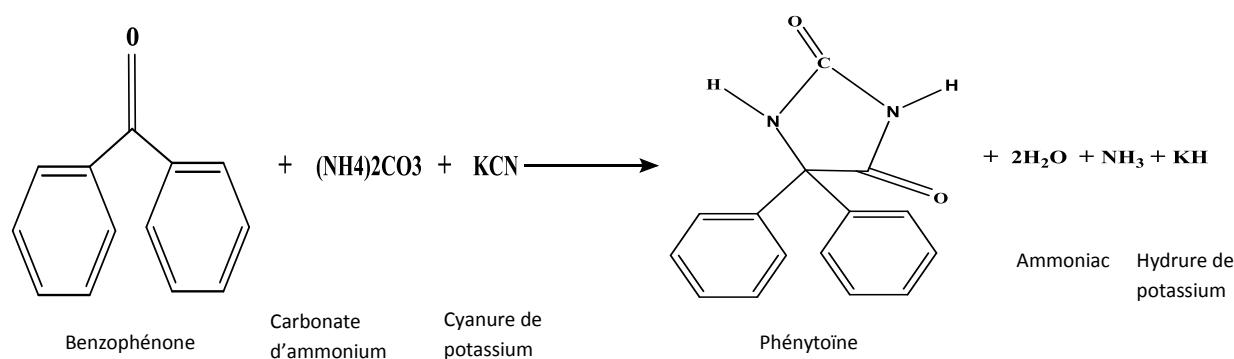


Figure 13 : Réaction de synthèse de la phénytoïne à partir de la benzophénone en 1 seule étape.

• Mode opératoire

Phase 1

- Une mixtion solide de 10g de benzophénone, 10g de cyanure de potassium, 16g de carbonate d'ammonium a été transvasée dans un ballon à fond rond de 250ml , et une quantité de 20ml d'éthanol a été rajoutée ;
- Ce ballon a été placé sous un réfrigérant à reflux à double surface pendant 10 heures entre 58°C et 62°C ;
- Le déroulement de la réaction ainsi que l'apparition de notre produit ; la phénytoïne ont été suivi par CCM (voir principe de la CCM dans l'annexe I) ;
- Après chauffage, le mélange a été soumis à un vide partiel à température élevée pour permettre sa concentration à presque les deux tiers du volume original ;
- À la suite un léger excès d'acide chlorhydrique a été rajouté en vérifiant à chaque fois le pH à l'aide de papier tournesol ;
- Afin d'obtenir un produit solide (hydantoïne), on l'a laissé se refroidir de manière adéquate ;
- Ce dernier a été soumis à une filtration dans un entonnoir büchner sous aspiration, puis il a été lavé avec un jet d'eau glacée.

Phase 2 : Purification

- Afin d'éliminer le résidu solide de benzophénone n'ayant pas réagi l'hydantoïne obtenu a été traitée avec une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium ;
- Après filtration l'extrait alcalin résultant a été ensuite acidifié avec précaution par une solution d'acide chlorhydrique, puis il a été filtré sur büchner, enfin on a procédé au séchage de ce dernier à 100 C° dans un four électrique.
- **Optimisation**

Pour diminuer le temps du chauffage qui dure 10 heures et qui est difficile à réaliser, nous avons mis en œuvre plusieurs méthodes d'optimisation du temps de chauffage.

- ✓ la première méthode repose sur l'utilisation d'un four micro-ondes (voir principe du chauffage micro-ondes dans l'annexe I), elle constitue l'une des approches de la chimie verte. L'activation sous micro-ondes est devenue une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques, qui est une alternative valable aux autres méthodes de chauffage (reflux, bain d'huile ...). Elle peut se révéler particulièrement efficace là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants [93] .

On a effectué deux essais :

- Dans le premier nous avons réduit le temps du chauffage jusqu'à 5min en maintenant toutes les phases du protocole (acidification par l'HCl) ;
- Le second se rapporte à un chauffage qui dure environs 7 min, sans poursuivre toutes les étapes du protocole (sans acidification par l'HCl) on s'est arrêté à l'apparition de la couleur orange habituelle du mélange et la formation d'un précipité qui doit être identifié.
- ✓ Par contre la deuxième méthode consiste à utiliser un catalyseur ; le nitrate d'ammonium et de cérium qui représente le neuvième principe de la chimie verte ; la catalyse. De ce fait, nous avons réduit le temps du chauffage à 3 heures.

3.2 Calcul du rendement

3.3.1 Définition

On appelle le rendement d'une réaction chimique le rapport, exprimé en pourcentage, entre la masse obtenue réellement et la masse théorique. Il permet de déterminer l'efficacité d'une

synthèse chimique [94] .

La formule de calcul du rendement est :

$$R = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \%$$

3.3 Identification de la phénytoïne synthétisée

3.3.1 Caractères organoleptiques

Les caractères organoleptiques d'une substance sont des caractéristiques évaluées par les organes des sens : odeur, aspect, goût.... (Une simple analyse sensorielle).

L'aspect est déterminé par l'observation d'une poudre finement cristalline.

3.3.2 Caractérisation de la phénytoïne par des réactions colorimétriques

3.3.2.1 Réaction avec le sulfate de cuivre

- **Principe**

La phénytoïne donne un précipité cristallin rose par action de sulfate de cuivre en solution dans l'ammoniaque, cette couleur est liée à la formation d'un complexe comparable avec le cuivre (voir la figure 14) [69] .

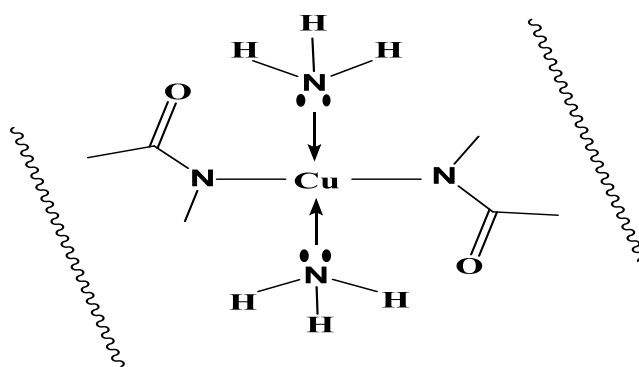


Figure 14 : Complexe formé avec le cuivre.

- **Mode opératoire**

- Dans un tube à essai, des quantités d'environ 10 mg de phénytoïne, 1 ml d'eau, 0,05ml d'ammoniaque, ont été ajoutées successivement avec 0,05 ml d'une solution de sulfate

de cuivre à 50 g/l ;

- On a chauffé jusqu'à ébullition, puis on a agité et on a noté l'observation.

3.3.2 Réaction de PARRI

- **Principe**

Il s'agit d'une réaction caractéristique du groupement CO-NH-CO, elle est fondée sur la formation de complexes métalliques avec les sels de cobalt et donne une coloration violette stable (voir la figure 15) [95] .

Cette réaction est réalisable sur un milieu alcoolique absolument anhydre et nécessite comme réactif le nitrate de cobalt et la vapeur d'ammoniaque [95]–[97] .

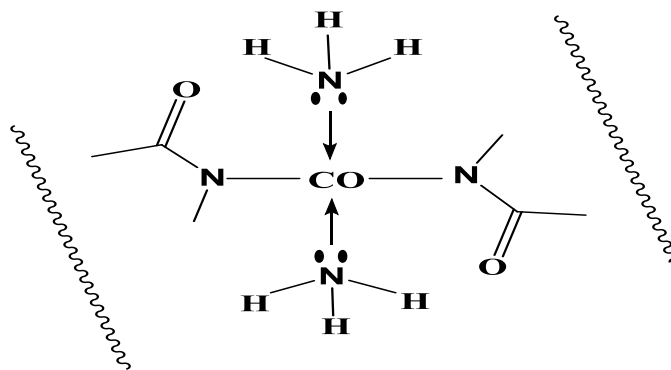


Figure 15 : Complexe formé avec le cobalt.

- **Mode opératoire**

- Une quantité de 20mg de la phénytoïne a été dissoute dans 5 ml d'alcool à 95°, puis 4 gouttes d'une solution de nitrate de cobalt ont été ajoutées ;
- Une pipette jaugée a été remplie de 5 ml d'ammoniaque, puis on l'a vidée complètement en la secourant. En évitant autant que possible qu'il ne reste aucune goutte d'ammoniaque ;
- La pointe de la pipette a été amenée en contact avec la surface de la solution alcoolique puis on a soufflé légèrement dans la pipette ;
- On a noté l'observation, ensuite une goutte d'ammoniaque liquide a été rajoutée, puis on a noté à nouveau la constatation.

3.3.3 Caractérisation de la phénytoïne par des méthodes spectroscopiques

3.3.3.1 Spectrométrie d'absorption dans l'ultra-violet (UV)

- **Technique proprement dite**

- Une solution de la phénytoïne à 0.001mol/l a été préparée dans une solution de NaOH 0.001 mol/l, puis on a fait la lecture entre 200 et 400 nm (voir figure 16) (voir le principe de la spectroscopie d'absorption dans l'UV dans l'annexe I).



Figure 16 : Les étapes de manipulation par spectrométrie d'absorption dans l'ultraviolet.

3.3.3.2 Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge (IR)

- **Technique proprement dite**

- Une quantité de phénytoïne synthétisée (1/10) a été mise dans un mortier avec une quantité de KBr (9/10) préchauffé auparavant à 105 C° ;
- La mixtion a été bien mélangée jusqu'à l'obtention d'une poudre très fine ;
- La poudre finement broyée a été introduite dans un compresseur à une pression égale 11 pour avoir une pastille qu'on a lu avec le spectrophotomètre infrarouge (voir figure 17) (voir le principe de la spectroscopie d'absorption dans l'IR dans l'annexe I).



Figure 17 : Les étapes de manipulation par spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge.

3.4 Evaluation de l'aspect métrique de la chimie verte

Afin de déterminer lequel des procédés chimiques est le plus vert, on a utilisé des moyens de mesure de la chimie verte.

3.4.1 Economie atomique

Les économies atomiques (utilisation atomique) pour de nombreuses réactions sont inférieures à 1 (100 %). Cela signifie que ces réactions élaborent des sous-produits, qui sont généralement des décrets, sauf s'ils peuvent être réutilisés.

Pour calculer l'économie d'atomes d'une réaction, il faut d'abord l'équilibrer, ce qui rend

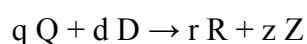
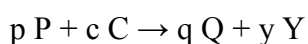
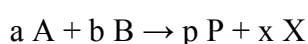
indispensable la connaissance du type de ces sous-produits.

$$\text{L'Utilisation atomique (UA)} = \frac{\text{Masse molaire du produit désiré}}{\sum \text{Masses molaires des réactifs}} \times 100$$

Alors :

$$\text{UA (\%)} = \frac{c. M(c)}{a. M(A) + b. M(B)} \times 100$$

Dans les cas où la synthèse sera par plusieurs étapes par exemple :



avec R le produit recherché.

Alors :

$$\text{UA} = \frac{r. M(R)}{a. M(A) + b. M(B) + c. M(C) + d. M(D)} \times 100$$

3.4.2 Facteur environnemental

Le facteur E est un paramètre lié aux déchets, il a une valeur de 0 dans le cas d'une "réaction parfaite", et aucun sous produit n'est générer. A l'inverse, si la quantité de sous-produit que l'on obtient est supérieure à celle du produit recherché, le facteur E est supérieur à 1.

$$\text{Facteur E} = \frac{\text{Masse des déchets}}{\text{Masse du produit désiré}}$$

3.4.3 Indicateurs liés aux entrants

3.4.3.1 Intensité massique

$$\text{IM} = \frac{\text{Masse des entrants}}{\text{Masse du produit}}$$

Ce paramètre a une valeur de 1 pour une synthèse idéale, dans laquelle la masse totale d'entrée est égale à la masse de produit.

3.4.3.2 L'efficacité massique de la réaction

$$\text{RME} = \frac{\text{Masse du produit}}{\text{Masse des reactants}} \times 100$$

C'est le pourcentage massique de matières premières restant dans le produit.

Soit la réaction : $A + B \rightarrow C$

$$\text{RME} = \frac{\text{Masse du produit C(kg)}}{\text{Masse de A(kg)} + \text{Masse de B(kg)}} \times 100$$

3.4.3.3 L'efficacité massique effective

$$\text{EMY} = \frac{\text{Masse du produit}}{\text{Masse des réactifs nonbénins}} \times 100$$

Lorsque la plupart des réactifs sont bénins, l'efficacité massique effective peut être supérieure à 100%.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

1. Explication des mécanismes réactionnels

1.1. Mécanisme réactionnel selon le procédé en trois étapes

Pour la synthèse en trois étapes, on a utilisé donc différents réactifs et solvants et on a procédé par plusieurs purifications. Cette voie est lente, cependant, elle est complètement linéaire et la réaction « propre » constitue l'étape finale et conduit donc à un produit très propre.

1.1.1 Etape 1 : Synthèse de la benzoïne

- Addition nucléophile d'un cyanure avec du benzaldéhyde et formation de la cyanhydrine.

La liaison C-O du benzaldéhyde est fortement polarisée à cause de la différence d'électronégativité entre le carbone et l'oxygène, le déplacement de la double liaison du groupement carbonyle provoque l'inversion de polarité, qui donne un carbocation très électrophile. Alors, dernier subit l'attaque nucléophile de l'ion cyanure, pour former un produit d'addition ; la cyanhydrine (intermédiaire).

- Réaction de condensation entre la cyanhydrine et un second benzaldéhyde.

La cyanhydrine formée vient attaquer le second benzaldéhyde par addition nucléophile. Pour générer la liaison C-C ;

- Réaction de réarrangement et élimination du cyanure pour former la benzoïne (Voir figure 18).

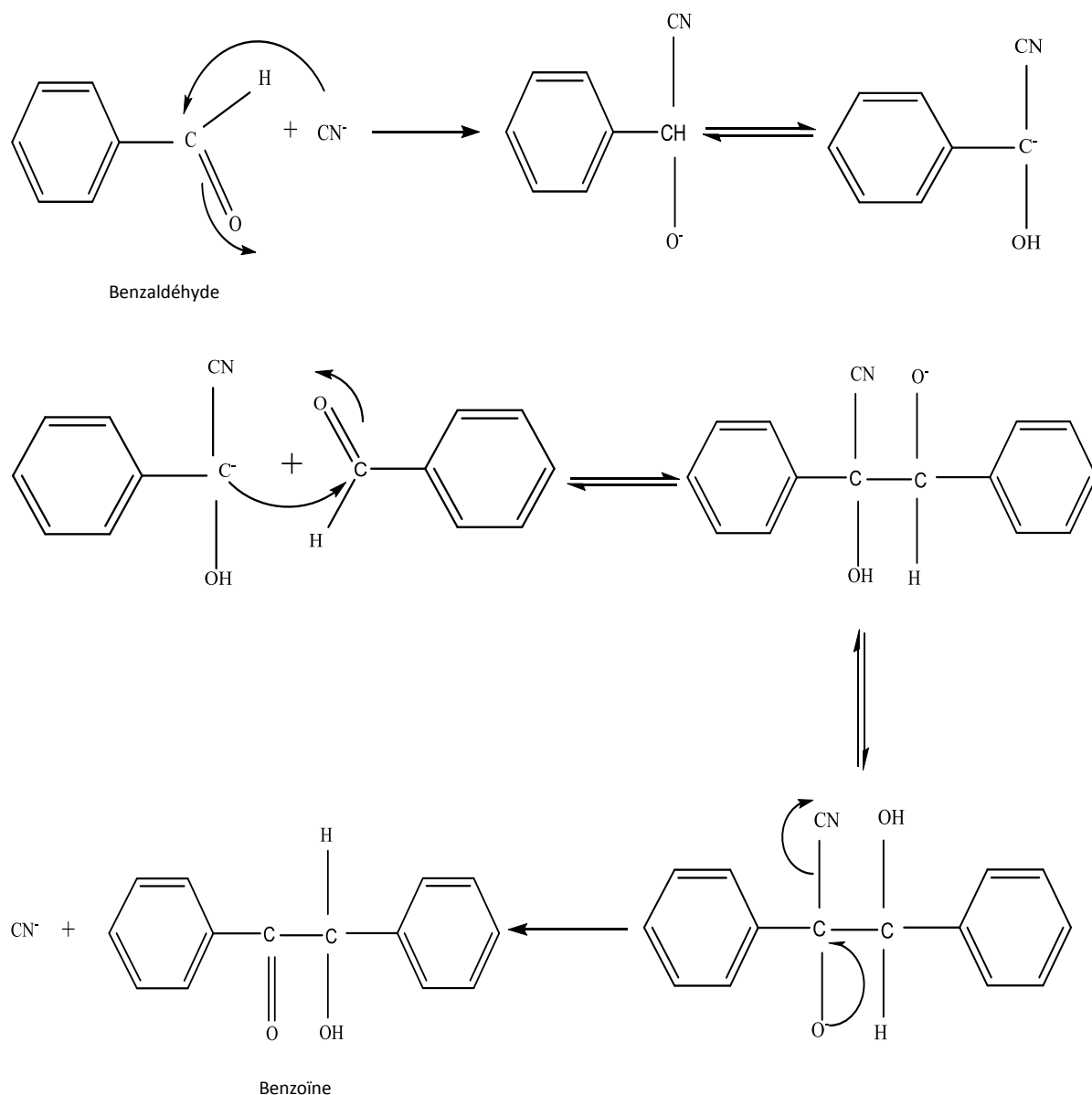


Figure 18 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la benzoïne (étape 1 de la synthèse de la phénytoïne) [69].

1.1.2. Etape 2 : Synthèse du benzile

La conversion du benzoïne en benzile est une réaction d'oxydation catalytique, impliquant le départ d'atomes d'hydrogène.

- La benzoïne est oxydée en benzile par les ions cuivre (II), qui sont réduits en ions cuivre (I) au cours du processus.
- Protonation de l'acétate et formation d'une cétone par effet mésomère (Voir figure 19).

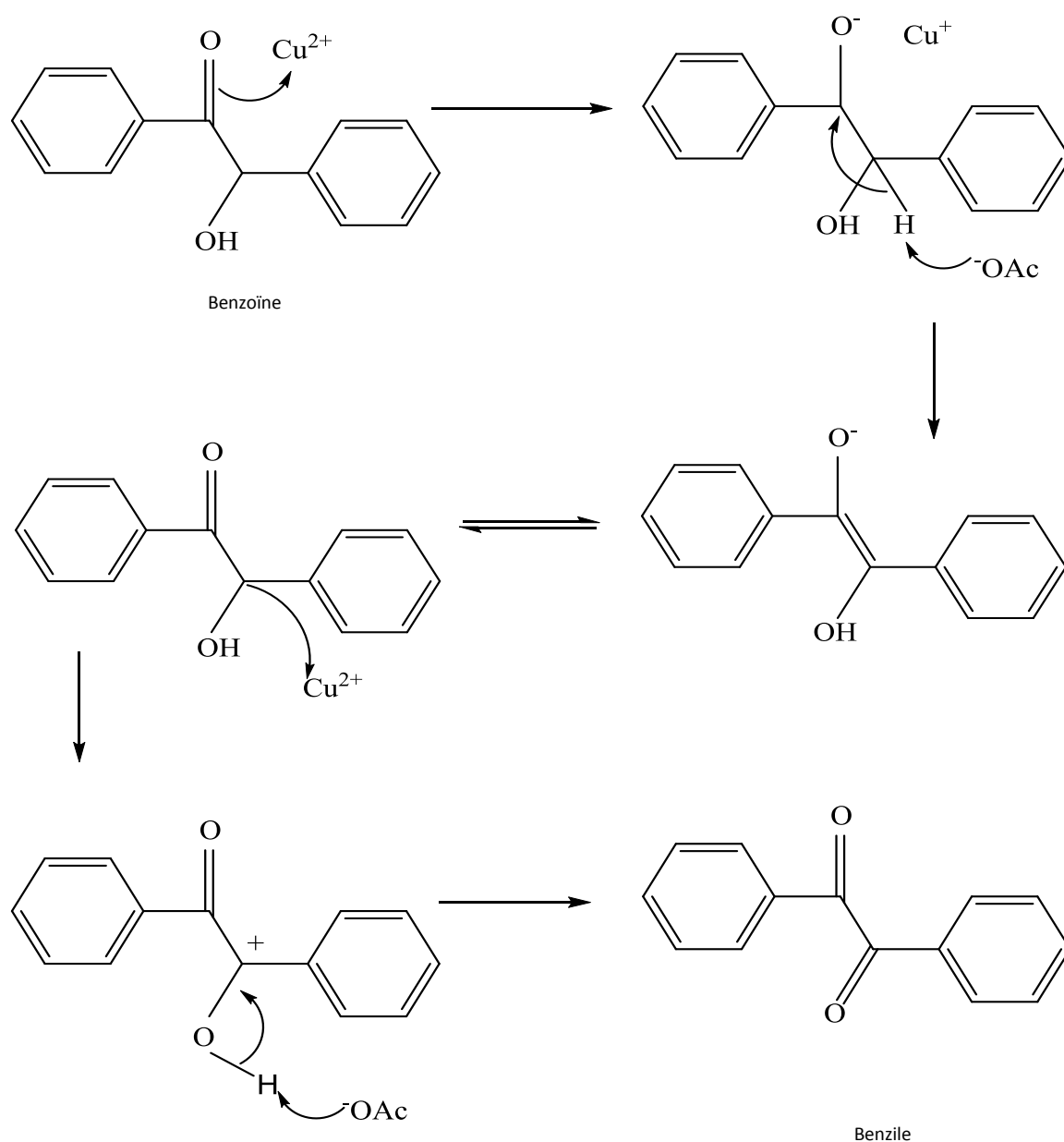


Figure 19 : Mécanisme réactionnel de la synthèse du benzile (étape2 de la synthèse de la phénytoïne) [87], [98].

1.1.3. Etape 3 : Synthèse de la phénytoïne

La première réaction est l'attaque nucléophile par un atome d'azote d'urée. Suite à la protonation de l'intermédiaire, la migration d'un groupe phényle se produit. Le mécanisme se poursuit par cyclisation intramoléculaire pour former un pinacol hétérocyclique intermédiaire.

Enfin, la déshydratation produit le 5,5-diphénylhydantoïne (voir figure 20).

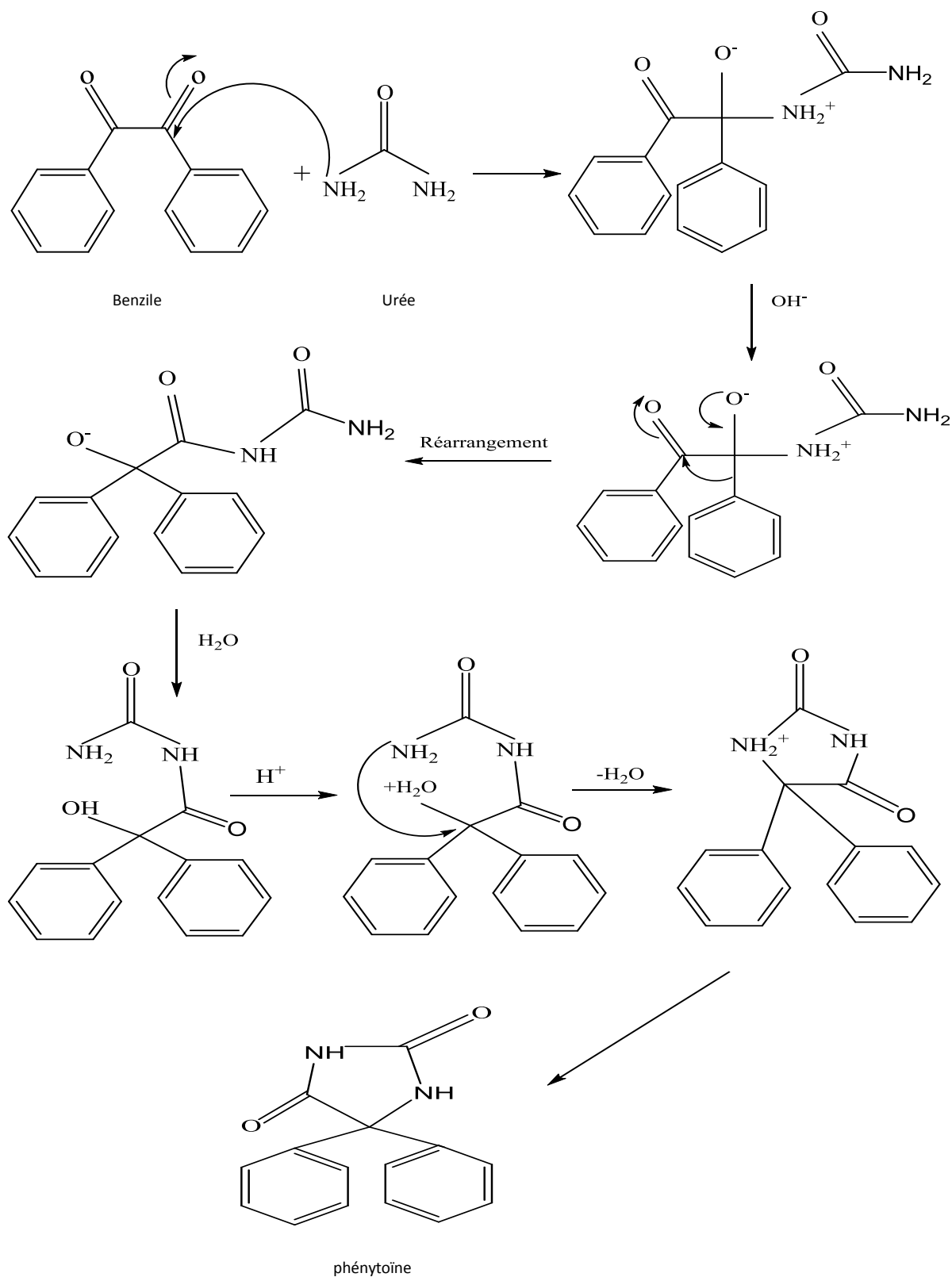


Figure 20 : Mécanisme réactionnel de l'étape 3 de la synthèse de la phénytoïne [90], [98].

1.2. Mécanisme réactionnel selon le procédé à une seule étape

Pour la synthèse en une seule étape on a utilisé moins de réactifs et de solvants ; donc ce procédé repose sur le principe d'économie d'atomes et celui de catalyse, ce qui nous a permis de réduire le temps de la réaction.

L'addition de KCN au composé carbonyle produit une cyanhydrine. Le mécanisme se poursuit par une substitution par le NH_3 pour former un aminonitrile. L'addition nucléophile de l'aminonitrile sur le CO_2 forme un acide cyano-carbamique, qui par une réaction intramoléculaire se cyclise en 5-imino-oxazolidin-2-one. La 5-imino-oxazolidin-2-one se réarrange ensuite en hydantoïne (voir figure 21).

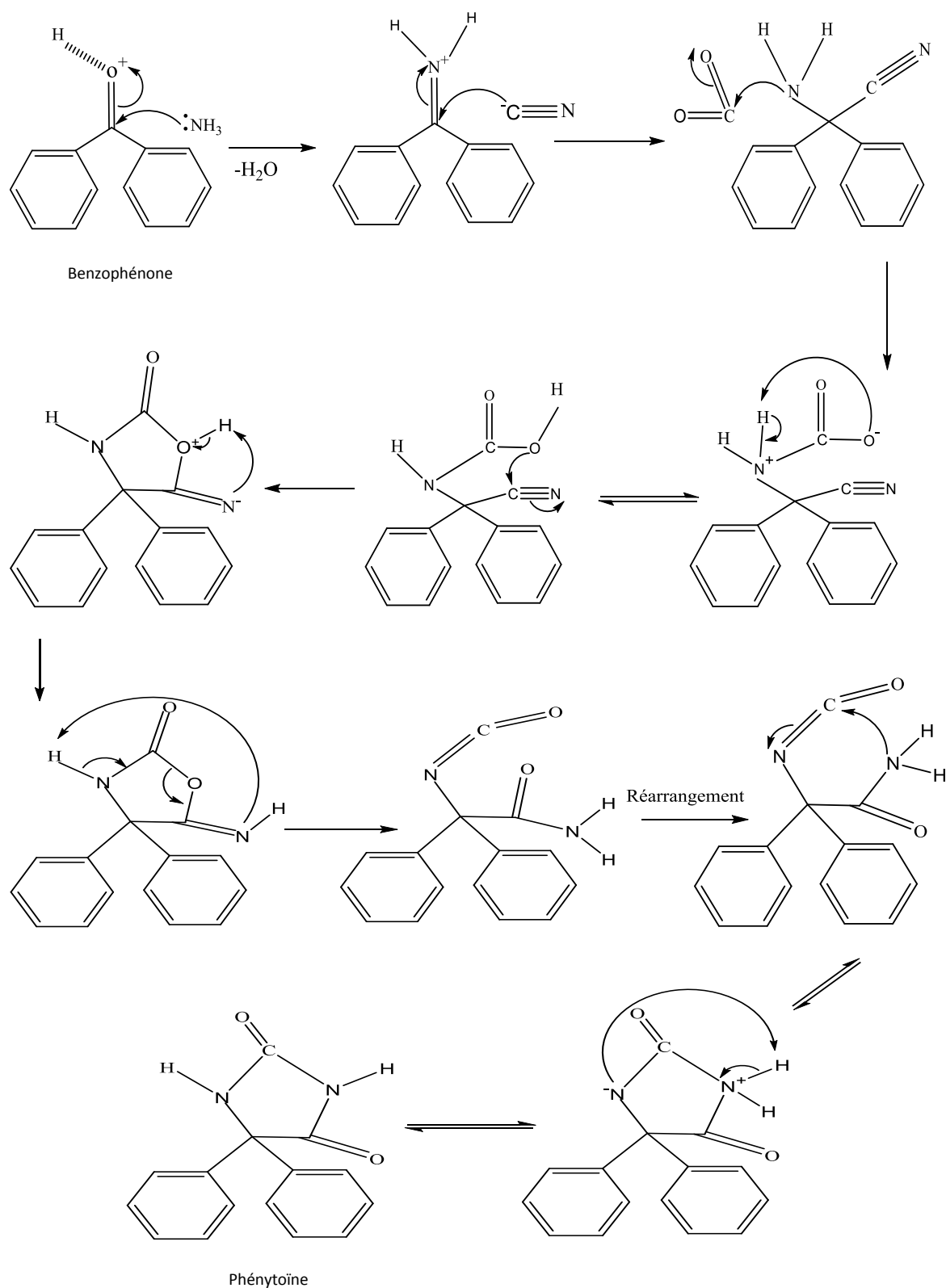


Figure 21 : Mécanisme réactionnel de la synthèse de la phénytoïne en 1 seul étape.

2. Calcul du rendement

2.1. Calcul des masses théoriques

➤ Synthèse de la phénytoïne en trois étapes

Etape 1 : Synthèse du benzoïne

On a :

2 mol du benzaldéhyde $\longrightarrow$ 1 mol du benzoïne

2 M benzaldéhyde $\longrightarrow$ 1 M benzoïne

m benzaldéhyde $\longrightarrow$ m benzoïne

Alors :

$$m_{benzoïne} = \frac{m_{benzaldéhyde} \times M_{benzoïne}}{2M_{benzaldéhyde}}$$

$$m_{benzoïne} = \frac{5 \times 212.24}{2 \times 106.12} = 5g$$

Etape 2 : Synthèse du benzile

On a :

1 mol du benzoïne $\longrightarrow$ 1 mol du benzile

1 M du benzoïne $\longrightarrow$ 1 M benzile

m benzoïne $\longrightarrow$ m benzile

$$m_{benzile} = \frac{m_{benzoïne} \times M_{benzile}}{M_{benzoïne}}$$

$$m_{benzile} = \frac{1.5 \times 210.22}{212.24} = 1.48g$$

Etape 3 : Synthèse de la phénytoïne

On a :

1 mol du benzile $\longrightarrow$ 1 mol de phénytoïne

1 M benzile $\longrightarrow$ 1 M phénytoïne

m benzile $\longrightarrow$ m phénytoïne

Alors :

$$m_{\text{phénytoïne}} = \frac{m_{\text{benzile}} \times M_{\text{phénytoïne}}}{M_{\text{benzile}}}$$

$$m_{\text{phénytoïne}} = \frac{2 \times 252.27}{210.22} = 2.4g$$

➤ **La synthèse de la phénytoïne en une seule étape**

On a :

1 mol du benzophénone $\longrightarrow$ 1 mol de phénytoïne

1 M benzophénone $\longrightarrow$ 1 M phénytoïne

m benzophénone $\longrightarrow$ m phénytoïne

Alors :

$$m_{\text{phénytoïne}} = \frac{m_{\text{benzophénone}} \times M_{\text{phénytoïne}}}{M_{\text{benzophénone}}}$$

$$m_{\text{phénytoïne}} = \frac{10 \times 252.27}{182.22} = 13.84g$$

2.2. Calcul du rendement

➤ Synthèse selon le procédé à trois étapes

Etape 1 : Synthèse de la benzoïne

On a :
$$R = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \%$$

La masse expérimentale = la masse obtenue après la pesée de notre produit synthétisé.

$$m_{\text{théorique benzoïne}} = 5g$$

$$m_{\text{expérimentale benzoïne}} = 3.4g$$

$$R = \frac{3.4}{5} \times 100 = 68\%$$

$$R1 = 68 \%$$

Le rendement de la benzoïne obtenu est de 68 %, ce résultat se résume en fonction des conditions expérimentales.

Etape 2 : Synthèse du benzile

On a:
$$R = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \%$$

$$m_{\text{théorique benzile}} = 1.48g$$

$$m_{\text{expérimentale benzile}} = 1.1g$$

$$R = \frac{1.1}{1.48} \times 100 = 74.32\%$$

$$R2 = 74.32 \%$$

Le rendement obtenu pour le benzile est de 74.32 %, qui est un bon rendement

Etape 3 : Synthèse de la phénytoïne

On a:
$$R = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \%$$

$$m_{\text{théorique phénytoïne}} = 2.4g$$

$$m_{\text{expérimentale phénytoïne}} = 1.8g$$

$$R = \frac{1.8}{2.4} \times 100 = 75\%$$

$$R3 = 75 \%$$

On a obtenu un bon rendement de 75 % pour la 3eme étape de la synthèse de phénytoïne.

Pour comparer le rendement du procédé à trois étapes avec le rendement de la synthèse en une seule étape, on calcule le rendement total de la synthèse en 3 étapes.

$$R \equiv 100 \times \frac{R1}{100} \times \frac{R2}{100} \times \frac{R3}{100}$$

$$R \equiv 100 \times \frac{68}{100} \times \frac{74.32}{100} \times \frac{75}{100}$$

$$R = 37,90 \%$$

Le rendement de la synthèse de la phénytoïne à trois étapes est bas .

➤ **Synthèse selon le procédé à une seule étape**

On a:
$$R = \frac{\text{masse expérimentale}}{\text{masse théorique}} \times 100 \%$$

$$m_{\text{théorique phénytoïne}} = 13.84g$$

$$m_{\text{expérimentale phénytoïne}} = 9 g$$

$$R = \frac{9}{13.84} \times 100 = 65.02 \%$$

$R = 65.02 \%$

Le rendement de la synthèse de la phénytoïne en une seule étape est de 65.02 %, cela peut être justifié par des pertes au cours des diverses étapes de la manipulation.

Le rendement de la synthèse en trois étapes (R=37.86 %) est inférieur à celui de la synthèse en une seule étape (R=65,02 %).

3. Evaluation de la qualité de la phénytoïne synthétisée

3.1. Caractères organoleptiques

➤ Synthèse selon le procédé à trois étapes

L'analyse sensorielle de la phénytoïne synthétisée portant sur la couleur et l'aspect, a révélé une poudre cristalline blanche (voir figure 22). Ce résultat est conforme aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 2019.



Figure 22 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à trois étapes.

➤ **Synthèse selon le procédé à une seule étape**

L'analyse sensorielle de la phénytoïne portant sur la couleur et l'aspect, a révélé une poudre cristalline blanche (voir figure 23 ; 24 ; 25). Ces résultats sont conformes aux spécifications de la Pharmacopée Européenne 2019.

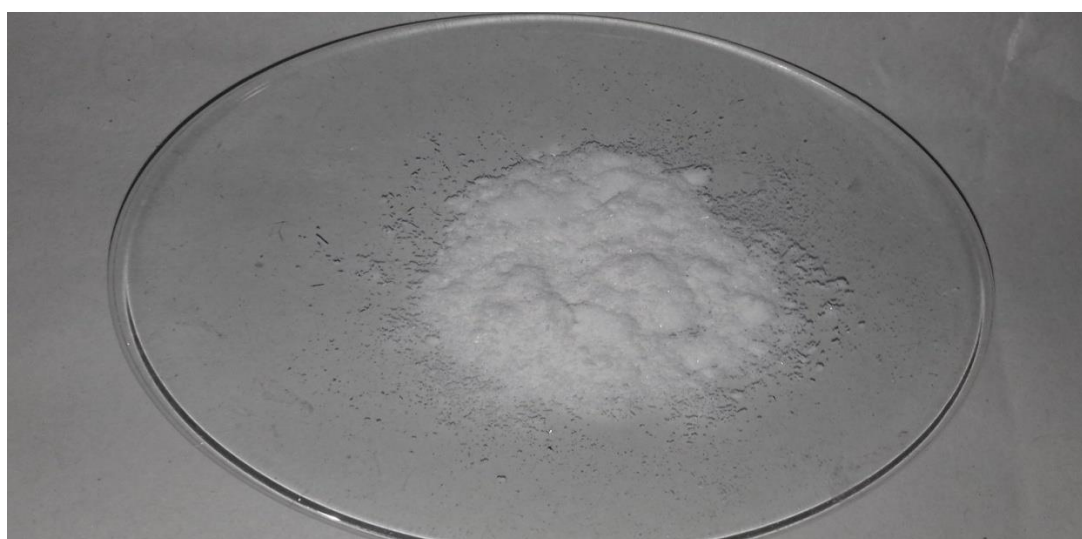


Figure 23 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec microondes sans l'ajout d'HCl.

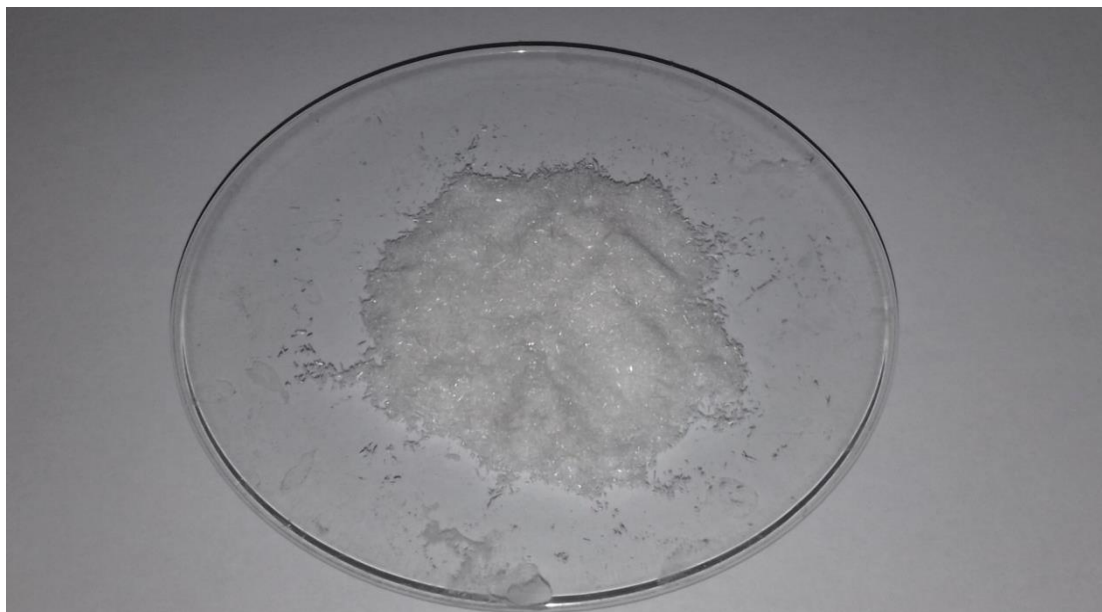


Figure 24 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec microondes avec l'ajout d'HCl.

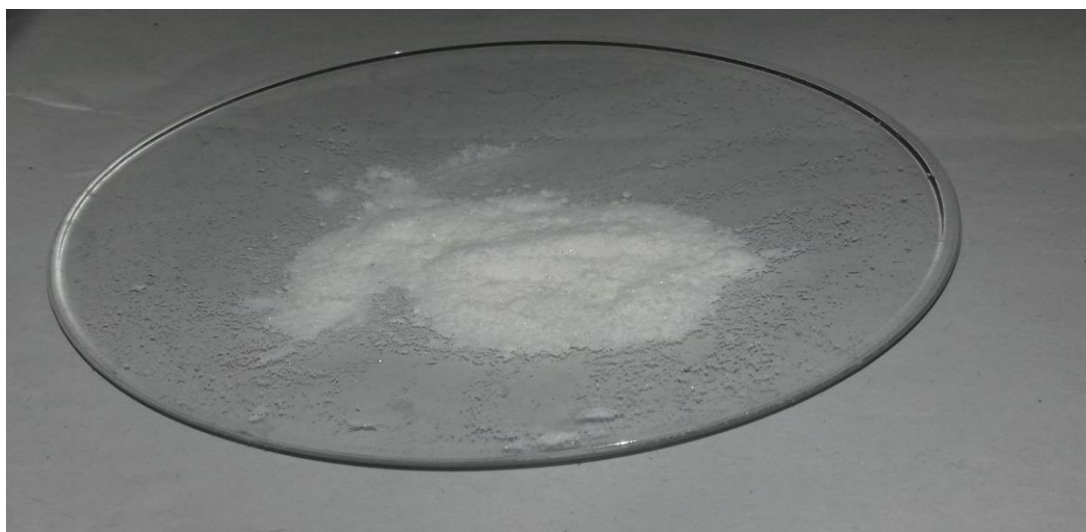


Figure 25 : La phénytoïne sous forme de poudre blanche cristalline issue du procédé à une seule étape avec le catalyseur.

4. Identification de la phénytoïne

4.1. Caractérisation de la phénytoïne par des réactions colorimétriques

4.1.1. Réaction avec le sulfate de cuivre

➤ **Synthèse selon le procédé à trois étapes**

Nous avons noté l'apparition d'un précipité rose cristallin qui est du à la formation d'un complexe avec le cuivre (Voir figure 26).

⇒ Réaction positive ce qui signifie que notre produit synthétisé correspond à la phénytoïne.



Figure 26 : La réaction de la phénytoïne avec sulfate de cuivre pour la synthèse en trois étapes.

➤ **Synthèse selon le procédé à une seule étape**

Nous avons noté l'apparition d'un précipité rose cristallin qui est du à la formation d'un complexe avec le cuivre (Voir figure 27).

⇒ Réaction positive ce qui signifie que notre produit synthétisé correspond à la phénytoïne.



Figure 27 : La réaction de la phénytoïne avec sulfate de cuivre de la synthèse en une seule étape en utilisant un catalyseur.

4.1.2. Réaction de PARRI

➤ Synthèse selon le procédé à trois étapes

- Nous avons noté l'apparition d'une coloration bleu violacée.
- Puis avec l'ajout de l'ammoniaque, nous avons noté l'apparition d'une coloration verdâtre (voir figure 28).

⇒ Donc la réaction est positive ce qui confirme la présence de la phénytoïne.



Figure 28 : Réaction de PARRI pour la synthèse en trois étapes.

➤ Synthèse selon le procédé à une seule étape

- Nous avons noté l'apparition d'une coloration bleu violacée seulement pour la

synthèse en une seule étape associée au catalyseur.

- Puis avec l'ajout de l'ammoniaque, nous avons noté l'apparition d'une coloration verdâtre (voir figure 29).

⇒ Donc la réaction est positive ce qui confirme la présence de la phénytoïne.

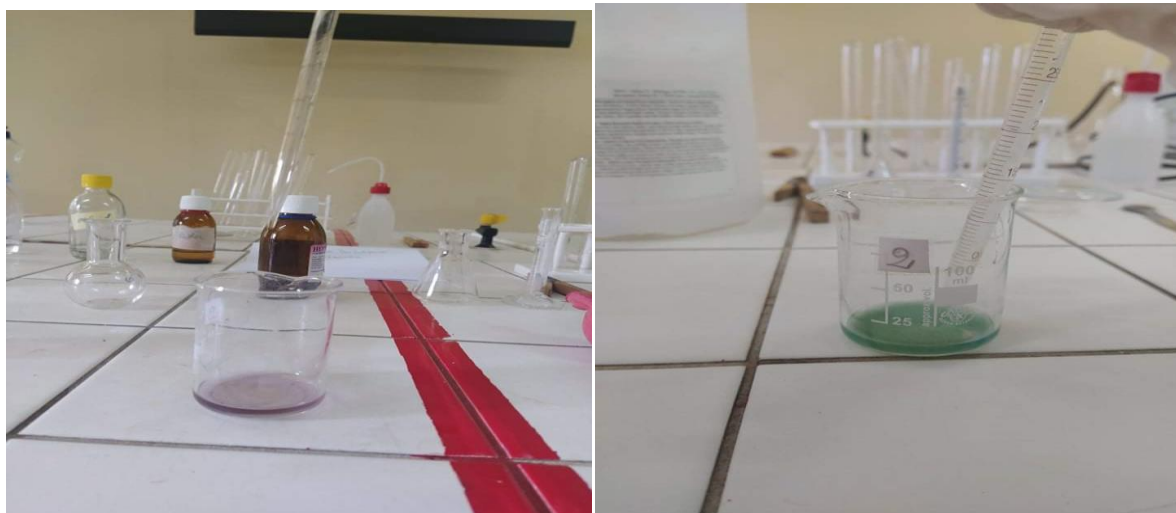


Figure 29 : Réaction de PARRI pour la synthèse en une seule étape en utilisant un catalyseur.

Concernant les autres échantillons issus de la synthèse en une seule étape sous micro-ondes (avec ou sans l'ajout d' HCl), on a abouti que la couleur verdâtre après l'ajout de l'ammoniaque, il n'y avait pas de couleur bleu violacée au début de l'expérience.

4.2. Caractérisation de la phénytoïne par des méthodes spectroscopiques

4.2.1. Spectrométrie d'absorption dans l'ultra-violet (UV)

Après analyse par spectroscopie d'absorption dans l'ultra violet des différents échantillons de la phénytoïne synthétisée, nous avons obtenu les spectres ci-dessous (voir figure 30, 31, 32, 33) :

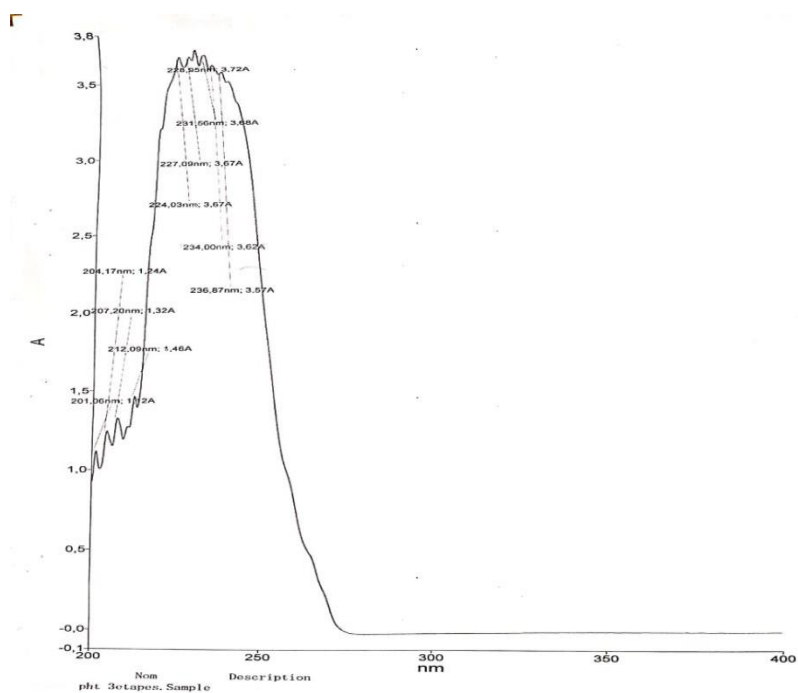


Figure 30 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes.

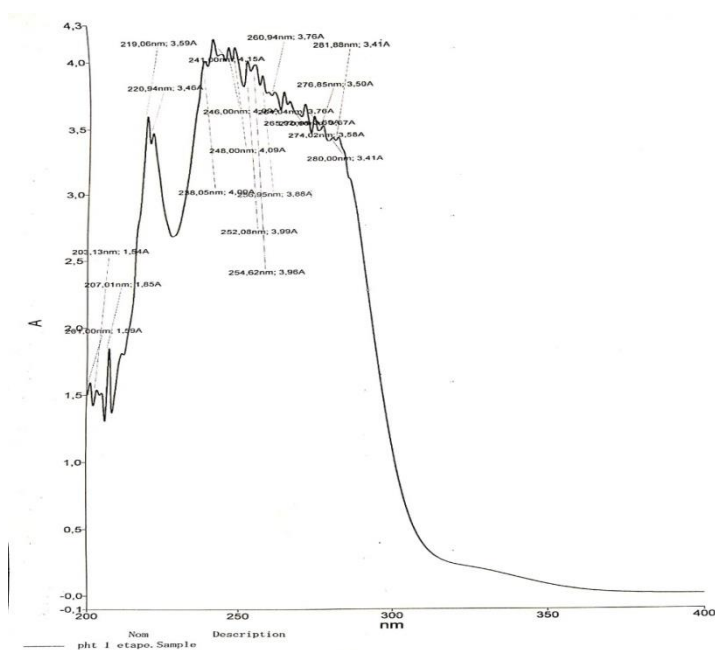


Figure 31 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes sans l'ajout d'HCl.

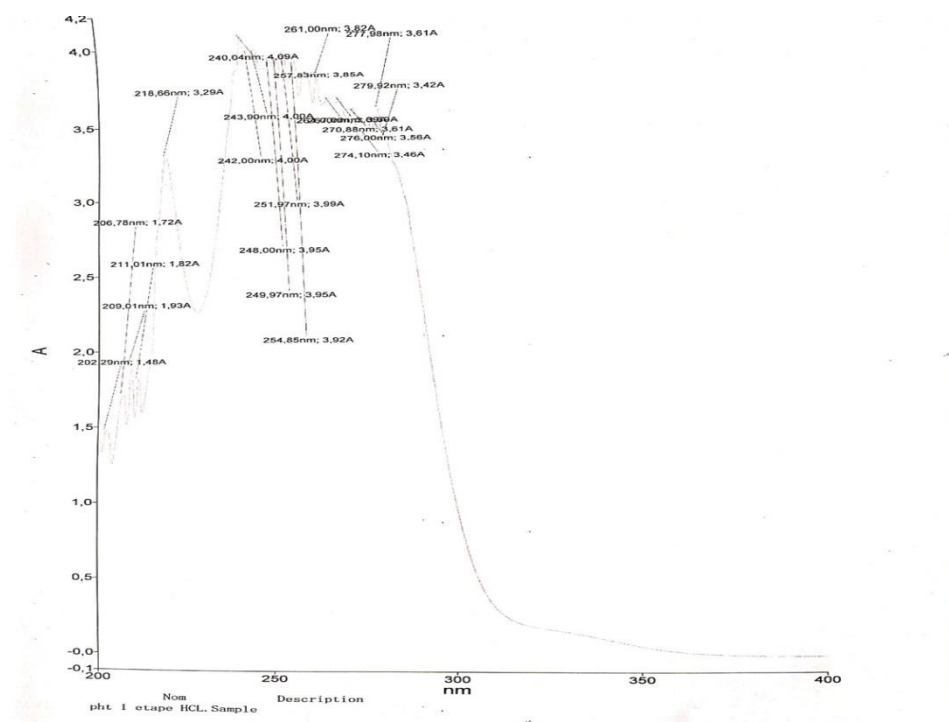


Figure 32 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes avec l'ajout d'HCl.

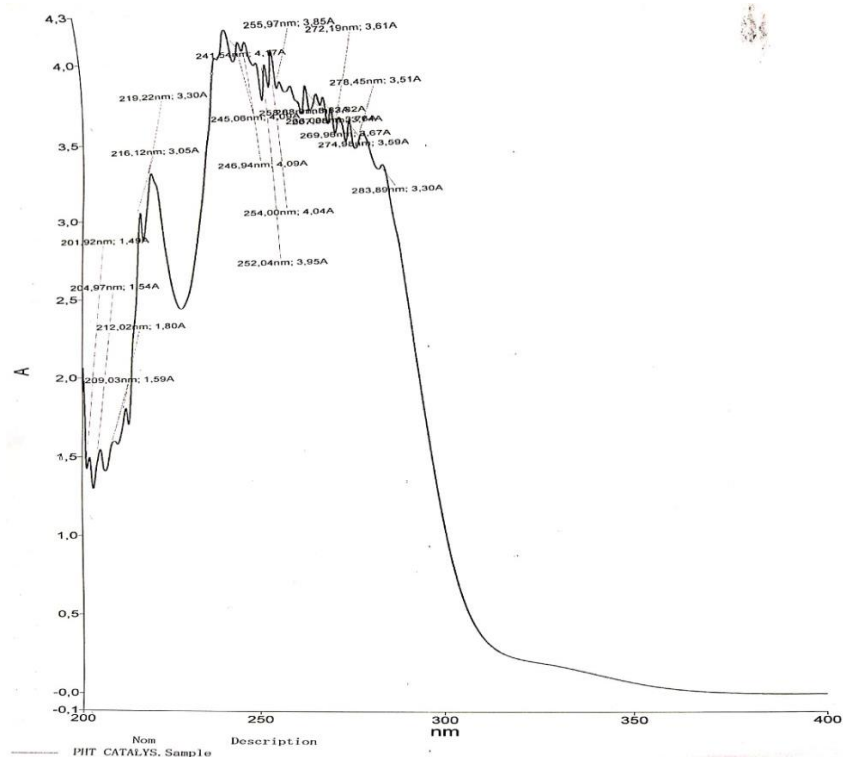


Figure 33 : Spectre UV-VIS de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le catalyseur.

L'analyse du spectre mène à la détermination de la longueur d'onde du maximum d'absorption $\lambda_{\max}$ qui est de $\lambda = 235$ nm caractéristique incontestable de la PHT.

Dans le cas de la synthèse selon le procédé à trois étapes, celle-ci est retrouvée à $\lambda_{\max} = 228,95$ (A = 3,72) nm qui correspond probablement à une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ des deux cycles aromatiques substituée sur le carbone 5.

Par contre le max d'absorption de la PHT synthétisée selon le procédé à une seule étape réalisé sous un chauffage micro-ondes est retrouvée pour :

- La PHT sans acidification vers $\lambda_{\max} = 241,00$ nm (A = 4,15) ;
- La PHT avec acidification vers $\lambda_{\max} = 240,04$ nm (A = 4,09).

Cependant le max d'absorption de la PHT synthétisée, selon le procédé à une seule étape effectué sous un chauffage à reflux en association d'un catalyseur est retrouvée à $\lambda_{\max} = 241,54$ nm (A = 4,17).

4.2.2. Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge

Après analyse par spectroscopie d'absorption dans l'infrarouge des différents échantillons de la phénytoïne synthétisée, nous avons obtenu les spectres ci-dessous (voir figure 33 , 34, 35, 36) et on a le spectre de référence (voir figure 34).

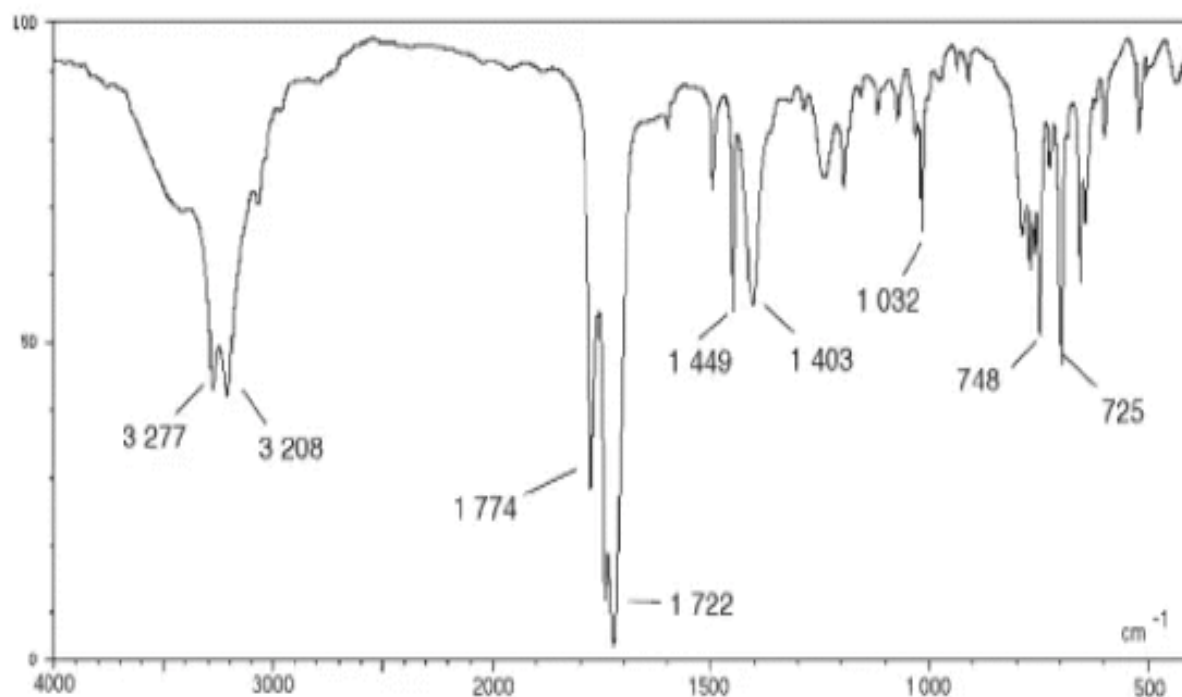


Figure 34: Spectre infrarouge de référence de la phénytoïne.

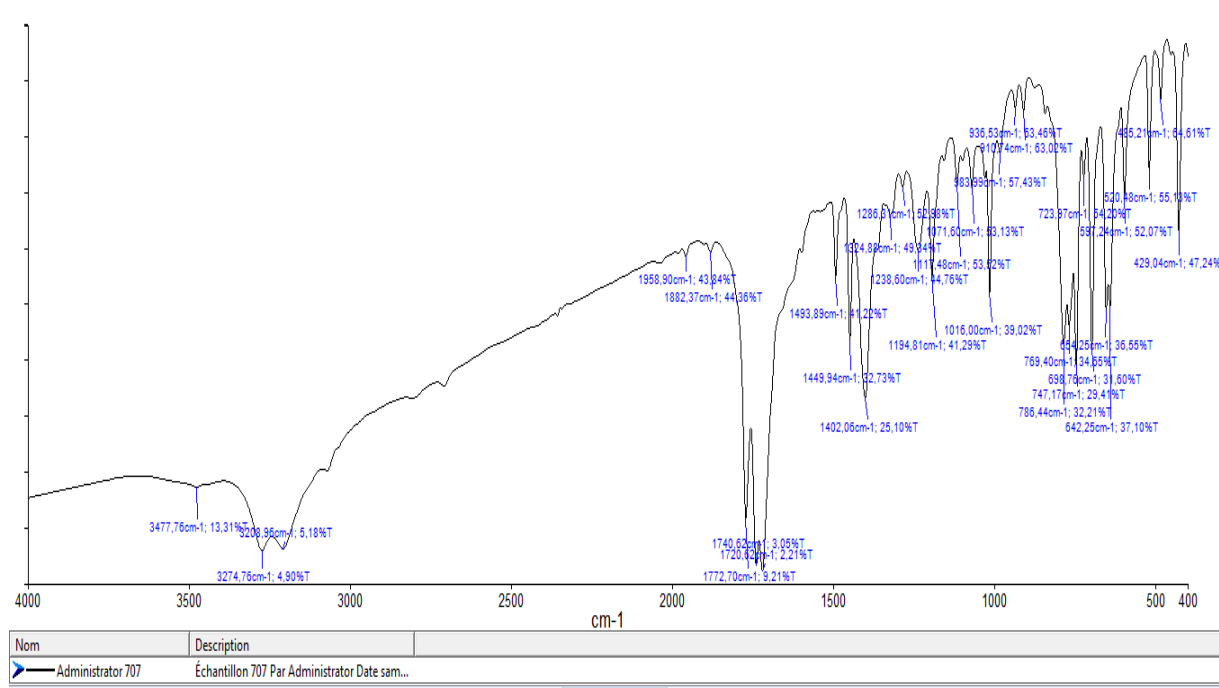


Figure 35 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes.

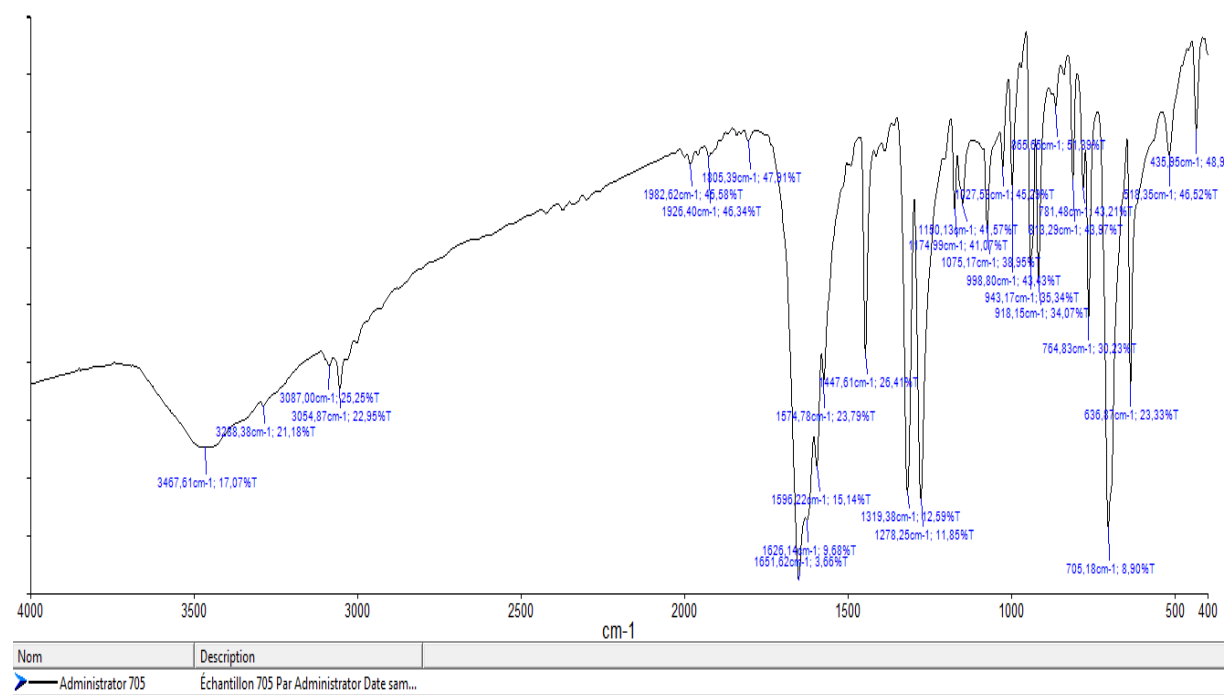


Figure 36 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes sans l'ajout d'HCl.

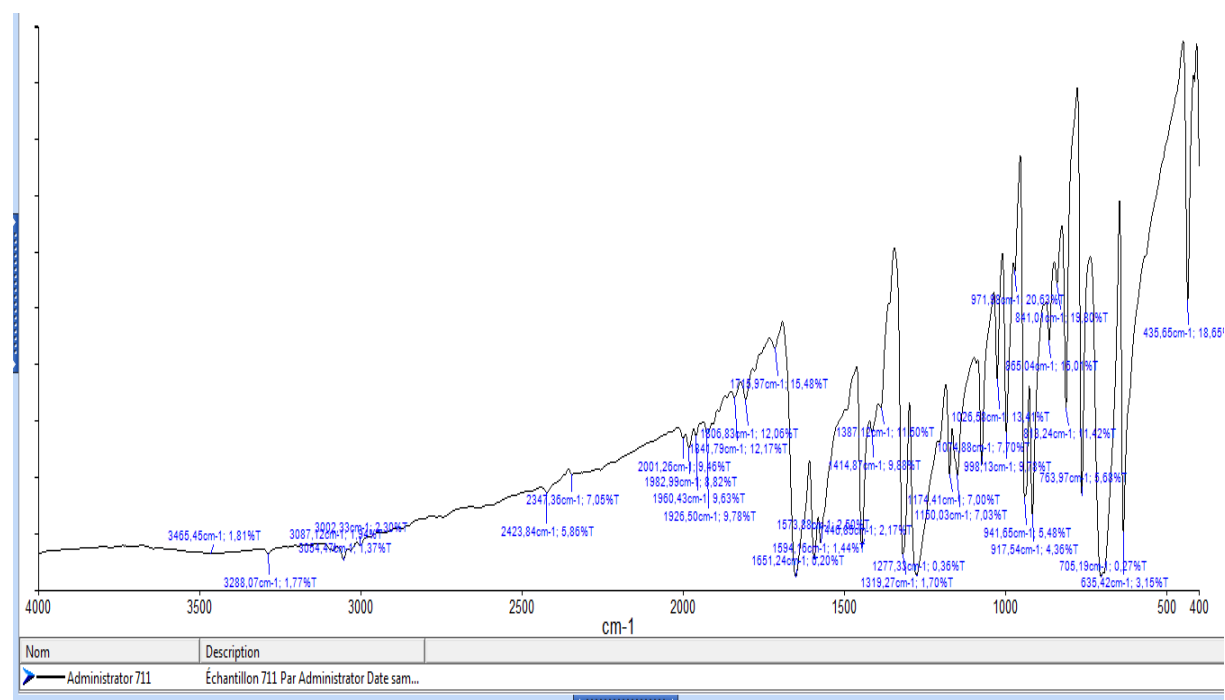


Figure 37 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le micro-ondes avec l'ajout d'HCl.

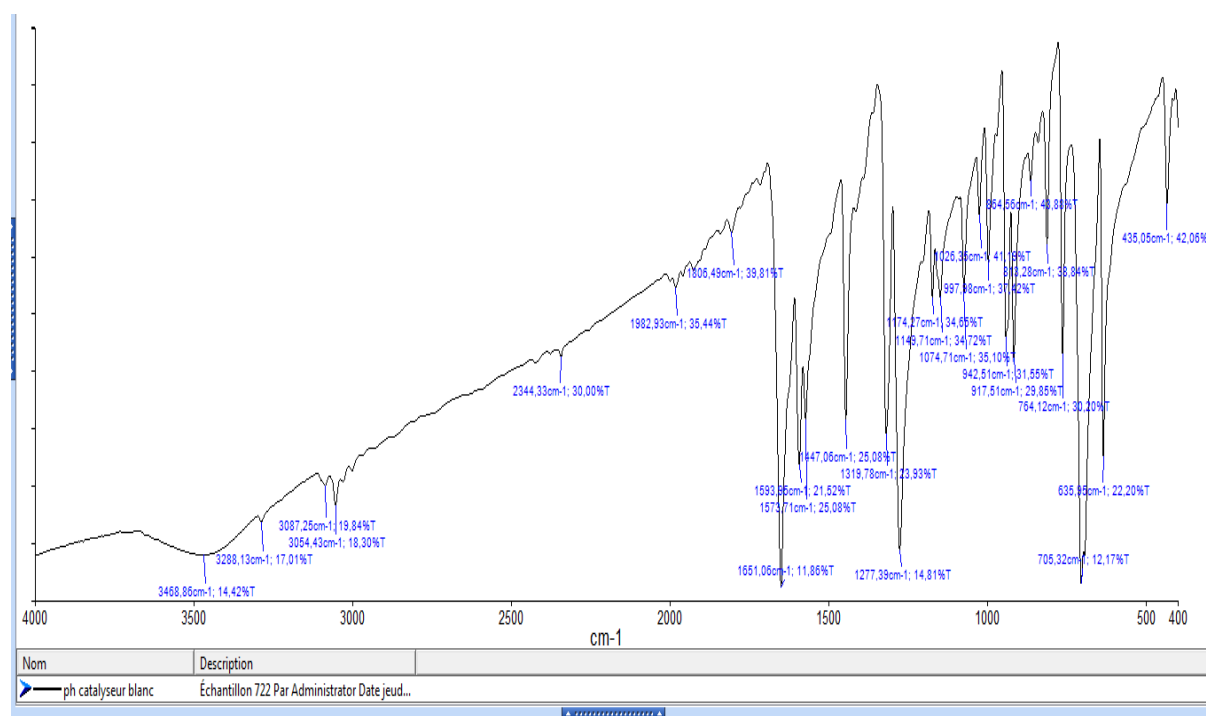


Figure 38 : Spectre infra rouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape en utilisant le catalyseur.

Les pics caractéristiques des différentes fonctions sont retrouvés et sont représentés dans le tableau X Suivant :

Tableau XI : Les pics caractéristiques des différentes fonctions.

Type de liaison	Nature	Domaine d'observation de la vibration	Valeurs théoriques (IR de référence) (cm ⁻¹)	Valeurs expérimentales (IR échantillon synthétisé en 3étapes) (cm ⁻¹)	Valeurs expérimentales (IR échantillon synthétisé en une seule étape) (cm ⁻¹)
O-H alcool lié Issu de la tautomérisation	Elongation	[3200-3700] [1300-1500]	3472	3477,76	3435,29
N-H	Elongation	[3300-3500]	32753205	3274,76 3208,96	3288,52
=C-H Aromatique	Elongation	[3000-3200]	3064	3090,00 3020,00	3087,50 3054,56
C=O	Elongation	[1650-1780]	1774 1721	1772,70 1720,62	1650,99
N-H	Déformation	[1570-1700]	1599	1493,89	1593,95
C=C Aromatique	Elongation	[1430-1460]	1449	1449,94	1447,06
C-N	Elongation	[1020-1250]	1032	1071,60	1074,71
C-H aromatique monosubstitué	Déformation	[700-810] [850-900]	747 690	723,97 747,17 769,40 786,44	764,12 705,32

Selon l'étude par spectroscopie dans l'infrarouge et l'ultraviolet précédente on a choisi pour le procédé à une seule étape, la méthode optimisée par le catalyseur car ses résultats spectroscopiques sont plus comparables avec ceux de la synthèse à trois étapes.

- **Interprétation du spectre infrarouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes :**

Après comparaison du spectre obtenu avec celui de référence, nous avons remarqué qu'ils sont comparables.

Le spectre infrarouge de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à trois étapes a montré de nombreuses bandes d'absorption de vibration d'élongation et des déformations des différents groupes fonctionnels.

Le spectre infrarouge de ce composé a décelé deux bandes à $3274,76\text{ cm}^{-1}$ et $3208,96\text{ cm}^{-1}$ dues à la vibration symétrique et asymétrique de la liaison (N-H).

Il présente notamment des bandes caractéristiques de la fréquence de vibration de la liaison (C=O), l'une vers $1720,62\text{ cm}^{-1}$ et l'autre vers $1772,70\text{ cm}^{-1}$.

Ainsi que, des bandes de vibration de valence de la liaison (C-H_{ar}) situées systématiquement dans le domaine $3000\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$.

Il convient de souligner que la fréquence vibrationnelle de la liaison (C-N) apparaît vers $1071,60\text{ cm}^{-1}$

Et celle de la liaison (C=C) apparaît vers $1449,94\text{ cm}^{-1}$.

Ceci a révélé une bonne indication pour la formation de la phénytoïne

- **Interprétation du spectre infrarouge de l'échantillon de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape :**

Après comparaison du spectre obtenu avec celui de référence, nous avons aperçu qu'ils sont moins comparables cela revient à un léger décalage.

Le spectre infrarouge de la phénytoïne synthétisée selon le procédé à une seule étape a montré de nombreuses bandes d'absorption de vibration d'élongation et des déformations des différents groupes fonctionnels.

Le spectre infrarouge de ce produit a montré qu'une seule bande à $3288,52\text{ cm}^{-1}$ due à la vibration d'élongation de la liaison (N-H).

Il présente notamment une bande caractéristique de la fréquence de vibration de la liaison (C=O) à $1650,99\text{ cm}^{-1}$.

Ainsi que, des bandes de vibration de valence de la liaison (C-H_{ar}) sont obtenues à $3087,50$

cm⁻¹ et 3054,56cm⁻¹.

Tans dis que la fréquence vibrationnelle de la liaison (C-N) apparait vers 1074,71 cm⁻¹

Et celle de la liaison (C=C) apparait vers 1447,06 cm⁻¹.

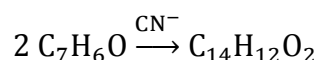
Ceci a révélé une indication pour l'obtention de la phénytoïne.

5. Evaluation de l'aspect métrique de la chimie verte

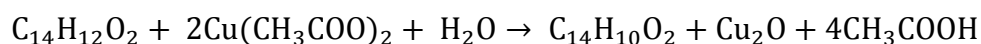
Pour étudier les aspects métriques de la chimie verte, on établie les équations chimiques des différentes synthèses réalisées :

➤ Pour la synthèse de la phénytoïne en trois étapes

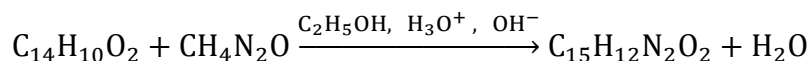
• Etape 1



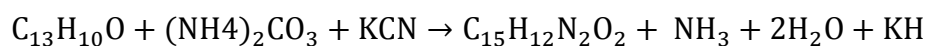
• Etape 2



• Etape 3



➤ Pour la synthèse de la phénytoïne en une seule étape



5.1. Economie atomique

➤ Pour la synthèse en trois étapes

$$\text{UA} = \frac{\text{M}(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)}{2 \cdot \text{M}(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}) + 2 \cdot \text{M}(\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2) + \text{M}(\text{H}_2\text{O}) + \text{M}(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O})} \times 100$$

$$\text{UA} = \frac{252.27}{2 \times 106.12 + 2 \times 181.36 + 18 + 60.06} \times 100 = 38.63 \%$$

$$\text{UA} = 38.63 \%$$

L'utilisation atomique est égale à 38.63 % ce qui veut dire que seulement 38.63 % de la masse totale des réactifs est récupérée dans le produit synthétisé ; 61,37% de la masse initiale se retrouve dans les déchets. Et ceci est dû à la génération de quantités stœchiométriques de l'acide acétique.

➤ **Pour la synthèse en une seule étape**

$$UA (\%) = \frac{M(C_{15}H_{12}N_2O_2)}{M(C_{13}H_{10}O_1) + M((NH_4)_2CO_3) + M(KCN)} \times 100$$

$$UA = \frac{252.27}{182.217 + 96.09 + 65.115} \times 100 = 73.45 \%$$

$$UA = 73.45 \%$$

L'utilisation atomique est égale à 73.45% ce qui veut dire que 73.45% de la masse totale des réactifs est récupérée dans le produit synthétisé; 26,55% de la masse initiale se retrouve dans les déchets. L'indicateur est proche de 100% donc ce procédé est une bonne économie d'atomes.

5.2. Facteur environnemental

➤ **Pour la synthèse en trois étapes**

$$\text{Facteur E} = \frac{M(Cu_2O) + 4 \cdot M(CH_3COOH) + M(H_2O)}{M(C_{15}H_{12}N_2O_2)}$$

$$E = \frac{143.09 + 4 \times 60.05 + 18}{252.27} = 1.59$$

$$E = 1.59$$

On a : $UA = \frac{1}{1+E}$

$$UA = \frac{1}{1 + 1.59} = 0.3861 = 38.61 \%$$

Un procédé sera d'autant plus efficace, que son facteur E est proche de 0 et celui de cette voie de synthèse est de 1,59. Il y a donc 1,59 fois plus de déchets, en masse, que le produit désiré. L'indicateur est bas alors qu'il s'agit de la production d'un médicament, il est même en-

dessous des valeurs classiques pour l'industrie pharmaceutique (25–100).

➤ **Pour la synthèse en une seule étape**

$$\text{Facteur E} = \frac{M(\text{NH}_3) + 2.M(\text{H}_2\text{O}) + M(\text{KH})}{M(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)}$$

$$E = \frac{17,031 + 2 \times 18 + 40,1062}{252,27} = 0,36$$

E = 0.36

On a :

$$\text{UA} = \frac{1}{1+E}$$

$$\text{UA} = \frac{1}{1+0,36} = 0,7352 = 73,52 \%$$

Un procédé sera d'autant plus efficace, que son facteur E est proche de 0 et celui de cette voie de synthèse est de 0,36. Il y a donc 0,36 fois moins de déchets, en masse, que le produit désiré. L'indicateur est très bas alors qu'il s'agit de la production d'un médicament, il est même en-dessous des valeurs classiques pour l'industrie pharmaceutique (25–100).

5.3. Indicateurs liés aux entrants

5.3.1. Intensité massique

➤ **Pour la synthèse en trois étapes :**

$$\text{IM} = \frac{m(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}) + m(\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2) + m(\text{CH}_4\text{N}_2\text{O})}{m(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)}$$

- Calculer la masse de l'acétate de cuivre qu'il faut réagir avec la totalité du benzoïne obtenue :

$$2,9 \text{ g d'acétate de cuivre} \quad \Longrightarrow \quad 1,5 \text{ g benzoïne utilisée}$$

$$X_1 \text{ g d'acétate de cuivre} \quad \Longrightarrow \quad 5 \text{ g benzoïne obtenue}$$

$$X_1 = \frac{2,9 \times 5}{1,5} = 9,66 \text{ g}$$

- Calculer la masse de l'urée qu'il faut réagir avec la totalité du benzile obtenue :

$$\begin{array}{ll}
 0,96 \text{ g d'urée} & \Longrightarrow 2 \text{ g benzile utilisée} \\
 X_2 \text{ g d'urée} & \Longrightarrow 1.1 \text{ g benzile obtenue} \\
 X_2 = \frac{0,96 \times 1,1}{2} & = 0.528 \text{ g}
 \end{array}$$

A.N

$$IM = \frac{5 + 9,66 + 0,528}{1,8}$$

$IM = 8,44$

L'intensité massique est de 8,44. Cette valeur est supérieure à 1, ce qui signifie que les masses des composés mis en jeu sont plus importantes que la masse du produit synthétisé.

➤ **Pour la synthèse en une seule étape :**

$$IM = \frac{m(C_{13}H_{10}O_1) + m((NH_4)_2CO_3) + m(KCN)}{m(C_{15}H_{12}N_2O_2)}$$

$$IM = \frac{10 + 4 + 16}{9}$$

$IM = 3.33$

L'intensité massique est de 3,33. Cette valeur est supérieure à 1, ce qui signifie que les masses des composés mis en jeu sont plus importantes que la masse du produit synthétisé.

5.3.2. L'efficacité massique de la réaction

➤ **Pour la synthèse en trois étapes :**

$$RME = \frac{m(C_{15}H_{12}N_2O_2)}{m(C_7H_6O) + m(Cu(CH_3COO)_2) + m(CH_4N_2O)} \times 100$$

$$RME = \frac{1,8}{5 + 9,66 + 0,528} \times 100$$

$RME = 11,85\%$

L'efficacité massique de la réaction est de 11,85%. Il y a donc seulement 11,85% de la masse des réactifs qui est incorporée dans le produit désiré.

➤ **Pour la synthèse en une seule étape :**

$$RME = \frac{m(C_{15}H_{12}N_2O_2)}{m(C_{13}H_{10}O_1) + m((NH_4)_2CO_3) + m(KCN)} \times 100$$

$$RME = \frac{9}{10+4+16}$$

RME = 30 %

L'efficacité massique de la réaction est de 30%. Il y a donc seulement 30% de la masse des réactifs qui est incorporée dans le produit désiré.

5.3.3. L'efficacité massique effective

➤ **Pour la synthèse en trois étapes :**

$$EMY = \frac{m(C_{15}H_{12}N_2O_2)}{\sum m(C_7H_6O), (KCN), (Cu(CH_3COO)_2), (CH_3COOH), (C_2H_5OH), (C_{14}H_{10}O_2), (HCl), (KOH)} \times 100$$

- Calcul des masses des réactifs liquides

$$\rho = \frac{m}{v} \quad \rightarrow \quad m = \rho \times v$$

$$m_{(CH_3COOH)} = 1,05 \times 11,5 = 12,1 \text{ g}$$

$$m_{(C_2H_5OH)} = 0,791 \times 12,5 = 9,8875 \text{ g}$$

$$m_{(C_2H_5OH)} = 0,791 \times 50 = 39,55 \text{ g}$$

$$m_{(HCl)} = 1,19 \times 7 = 8,3 \text{ g}$$

$$m_{(KOH)} = 2,05 \times 5 = 10,2 \text{ g}$$

- Calculer la masse de l'acide acétique qu'il faut réagir avec la totalité du benzoïne obtenue :

$$12,1 \text{ g d'acide acétique} \quad \Longrightarrow \quad 1,5 \text{ g benzoïne utilisée}$$

$$x_1 \text{ g d'acide acétique} \quad \Longrightarrow \quad 5 \text{ g benzoïne obtenue}$$

$$x_1 = \frac{12,1 \times 5}{1,5} = 40.33\text{g}$$

- Calculer la masse de l'éthanol qu'il faut réagir avec la totalité du benzile obtenue :

$$39,55 \text{ g d'éthanol} \quad \Longrightarrow \quad 2\text{g benzoine utilisée}$$

$$x_2 \text{ g d'éthanol} \quad \Longrightarrow \quad 1,1\text{g benzoine obtenue}$$

$$x_2 = \frac{39,55 \times 1,1}{2} = 21.7525\text{g}$$

- Calculer la masse de l'hydroxyde de potassium qu'il faut réagir avec la totalité du benzile obtenue :

$$10,2 \text{ g d'hydroxyde de potassium} \quad \Longrightarrow \quad 2\text{g benzile utilisée}$$

$$x_3 \text{ g d'hydroxyde de potassium} \quad \Longrightarrow \quad 1,1\text{g benzoine obtenue}$$

$$x_3 = \frac{10,2 \times 1,1}{2} = 5.61\text{g}$$

- Calculer la masse de l'hydroxyde de potassium qu'il faut réagir avec la totalité du benzile obtenue :

$$8,3 \text{ g d'acide chlorhydrique} \quad \Longrightarrow \quad 2\text{g benzile utilisée}$$

$$x_4 \text{ g d'acide chlorhydrique} \quad \Longrightarrow \quad 1,1\text{g benzoine obtenue}$$

$$x_4 = \frac{8,3 \times 1,1}{2} = 4.56\text{g}$$

$$A.N \text{ EMY} = \frac{m(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2)}{\sum m(\text{C}_7\text{H}_6\text{O}), (\text{KCN}), (\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2), (\text{CH}_3\text{COOH}), (\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}), (\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2), (\text{HCl}), (\text{KOH})}$$

$$\text{EMY} = \frac{1,8}{5+0,75+9,66+40,33+9,8875+21,7525+1,1+4,56+5,61} \times 100$$

EMY = 1,82%

L'efficacité massique est égale à 1,82 %. Sa valeur est très basse, cela revient à dire que la plupart des réactifs utilisés sont non bénins et présentent une certaine toxicité.

➤ Pour la synthèse en une seule étape :

$$EMY = \frac{m(C_{15}H_{12}N_2O_2)}{\sum m(C_{13}H_{10}O), (KCN), ((NH_4)_2CO_3), (C_2H_5OH), (HCl), (NaOH)} \times 100$$

❖ Calcul des masses des réactifs liquides

$$\rho = \frac{m}{v} \quad \rightarrow \quad m = \rho \times v$$

$$m_{(C_2H_5OH)} = 0,791 \times 100 = 79,1 \text{ g}$$

$$m_{(HCl)} = 1,19 \times 12 = 14,8 \text{ g}$$

$$m_{(NaOH)} = 2,05 \times 8 = 16,4 \text{ g}$$

A.N

$$EMY = \frac{9}{10+4+16+79,1+14,8+16,4} \times 100$$

$EMY = 6,4 \%$

L'efficacité massique est égale à 6,4%. Sa valeur est très basse, cela revient à dire que la plupart des réactifs utilisés sont non bénins et présentent une certaine toxicité.

→ Après avoir étudié les aspects métriques de la chimie verte on met tous nos résultats dans un tableau pour comparer les deux procédés de synthèse de la phénytoïne (voir tableau XII).

Tableau XII : Comparaison entre les aspects métrique de la chimie verte des deux procédés de synthèses.

Procédé	Métrique	Valeur	Valeur optimale	Verdure
Synthèse en trois étapes	UA	38 ,63 %	100 %	Modéré
	E	1,59	≈0	Très bon
	IM	8,44	≈1	Insuffisant
	RME	11,85%	100 %	Insuffisant
	RMY	1,82 %	100 %	Médiocre
Synthèse en une seule étape	UA	73,45 %	100 %	Très bon
	E	0,36	≈ 0	Très bon
	IM	3,33	≈ 1	Insuffisant
	RME	30%	100 %	Insuffisant
	RMY	6,4 %	100 %	Insuffisant

Le procédé en une seule étape minimise les déchets car son UA est largement supérieure. En effet, la masse d'atomes rejetés est bien moindre que pour le procédé en trois étapes.

Le facteur E est bas dans les deux procédés ; ces derniers génèrent donc peu de sous-produits. Néanmoins, la synthèse en trois étapes produit légèrement plus de déchets.

Pour ce qui est des autres métriques, il n'y a pas de grande différence entre les deux procédés mais elle reste quand même indéniable. En effet, des améliorations visibles sont constatées notamment pour la toxicité des réactifs (RMY) et l'efficacité du rendement massique (IM, RME) en faveur de la synthèse en une seule étape.

CONCLUSION

Conclusion

Le but de la synthèse organique dans la chimie verte est d'essayer de réaliser des réactions et des processus chimiques efficaces et respectueux de l'environnement ou écologiques.

Au cours de ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif de synthétiser la phénytoïne grâce à deux voies de synthèse tout en respectant quelques principes de la chimie verte : une synthèse en trois étapes et une autre en une seule étape.

Nous nous sommes également intéressés à l'optimisation de la synthèse en une seule étape. Dans cette optique, nous avons opté pour deux méthodes distinctes : synthèse sous micro-ondes et utilisation d'un catalyseur. Nous avons retenu la synthèse avec catalyseur car elle nous a permis d'avoir le produit final qui est la phénytoïne.

Ainsi, nous avons pu mettre au point une étude comparative à partir des différentes métriques calculées qui nous ont permis d'évaluer la verdeur des deux procédés. Les résultats obtenus ont prouvé que la voie de synthèse en une seule étape s'inscrit plus dans une chimie verte et durable ; elle peut être considérée comme une bonne alternative pour plusieurs raisons :

- Une seule étape de synthèse au lieu de 3 (économie d'énergie, de solvants, de temps).
- Une meilleure utilisation atomique.
- Un meilleur facteur E (moins de déchets).
- Améliorations réalisées en termes d'efficacité du rendement massique.

Finalement, l'objectif principal de ce travail a été atteint, à savoir démontrer lequel des deux procédés est plus vert. Et Il s'est avéré que la synthèse en une seule étape économe en atome, avec un minimum de produits secondaires ou déchets nocifs pour l'environnement constitue un outil puissant, pour l'obtention de substances naturelles d'intérêt pharmacologique.

Nous suggérons donc en perspective à ce travail ce qui suit :

- L'optimisation de la méthode de catalyse quant à la toxicité, dans le but de réduire l'utilisation des composés nocifs.
- S'intéresser à d'éventuelles techniques de recyclage et de valorisation des déchets.
- L'approche de la métrique doit être basée sur une perspective multivariée ; c'est-à-dire que l'évaluation du " vert " ou alors " durable " doit provenir de plusieurs types de mesures discrètement différentes.

Références bibliographiques

- [1] Jaques Augé. Chimie verte - Concepts et applications . France; 2016. p. 4,5,13,14. (Savoirs actuels).
- [2] Jacquelin L-M. ENERGIE ET CARBONE POUR UNE CHIMIE VERTE. enea Conseil énergie & développement durable; 2015.p. 3- 6.
- [3] Comptes Rendus Chimie DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES, Green and sustainable chemistry, Chimie verte et chimie durable. Vol. 7- 8. 2011. p.620.
- [4] Société Française de pharmacologie et de thérapeutique. Phénytoïne . pharmacomedicale.org. 31/05/2017.
- [5] Hagop D. Introduction à la chimie verte. CultureSciences-Chimie. 15/06/2005.
- [6] Akeb M. Contribution à l'étude de la Polymérisation de la β -pinène Catalysée Par la Maghnite-H⁺,Introduction de la chimie verte, université d'Oran. p 5 .11/01/2012.
- [7] Doble M, Rollins K, Kumar A. Green Chemistry and Engineering. AP, Elsevier Inc. Academic Press; 2007. p.3.
- [8] Gael K. Risques chimiques. Exemples d'exposition aux risques -. INSR. 2021
- [9] Lessad J. Accidents. Chimie verte: la chimie réinventée pour un environnement plus propre. Département de chimie, université de Sherbrooke; avril 2017.
- [10] La catastrophe industrielle de Seveso. Journal de 13 heures. 25 nov 2013
- [11] Études de l'OCDE sur l'innovation environnementale Invention et transfert de technologies environnementales. OCDE. OECD Publishing; 2012. p.164.
- [12] Courtois karen, cabinet ADIT. La chimie verte : les enjeux et le positionnement de la Picardie. Le Centre d'Analyse Régional des Mutations de l'Economie et de l'Emploi (CARMEE); 2009.
- [13] DÉCLARATION DE RIO SUR L'ENVIRONNEMENT ET LE DÉVELOPPEMENT. PRINCIPES DE GESTION DES FORÊTS. SOMMET PLANETE TERRE. Rio de Janeiro 14/06 1992

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [14] ARE O fédéral du développement territorial, la Commission des Nations Unies sur l'Environnement et le Développement (World Commission on Environment and Development, WCED). Le Rapport Brundtland. 1987.
- [15] Afifi H, Jaabari hamza. Chimie verte ,Master chimie organique au service de l'industrie et la santé (cosis) Encadré par: Pr A.YAACOUBI. 2017 année universitaire -2018; Université Cadi Ayyad.
- [16] Olivier T. chimie organique verte-introduction générale. Université Laval Département de chimie Faculté des sciences et de génie CHM-7013. Québec; p. 6,15.
- [17] Ministère de l'Aménagement du Territoire et de, l'Environnement. Plan National de Mise en œuvre (PNM) ALGERIE – Convention de Stockholm, Projet POP's – Algérie GF/ALG/02/001. 2006.
- [18] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE ALGERIENNE N° 43, 20 Joumada El Oula 1424. 20/07/2003.
- [19] Secrétariat de la convention de Stockholm. Convention de Stockholm 10ème anniversaire, Programme des Nations Unies pour l'environnement Maison Internationale de l'Environnement 11-13, Chemin des Anémones CH-1219 Châtelaine, Genève Suisse, p .4-8. avril 2003.
- [20] Secrétariat de la Convention de Rotterdam. Guide l'intention des Autorités Nationales Désignées le fonctionnement de la Convention de Rotterdam. 2004.
- [21] Secrétariat de la convention Rotterdam. Convention de Rotterdam, Rome/Genève. révisé en 2008.
- [22] Futura Planène. Développement durable. Futura.
- [23] Remy TG. LA CHIMIE VERTE. p. 227- 228, 2012.
- [24] Jean L. Chimie verte; Chimie réinventée pour un environnement plus propre. département de chimie , université de Sherbrooke.Avril 2017, p14.
- [25] Masson C. La chimie au cœur de l'innovation en parfumerie-cosmétique ; le contexte économique et réglementaire et les défis de la recherche. 2009; p.258.
- [26] La Chimie verte: traitements carburants et moteurs 100 % vert.03/02/2021.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [27] Sushant N. What is the difference between Chemistry and Green Chemistry? - Quora . 2018.
- [28] Zahi A. la chimie verte - ppt télécharger . Disponible sur:
<https://slideplayer.fr/slide/13861956/>
- [29] Legrand F. la chimie verte : repenser la chimie pour le monde de demain, de la recherche à l'industrie CEA. 20 janv 2015
- [30] Aurore R. La chimie verte. Principes généraux et illustration pour la valorisation des agro ressources. Unité de Chimie Biologique Industrielle Université de Liège – Gembloux Agro-Bio Tech;24/08/2011.
- [31] La chimie durable. MAXICOURS. Disponible sur:
<https://www.maxicours.com/se/cours/la-chimie-durable/>
- [32] Hagop D. Les concepts de la chimie verte : utilisation atomique et facteur E. CultureSciences-Chimie. 15/09/2005.
- [33] Green chemistry metrics. In: Wikipedia . 2021. Disponible sur:
https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Green_chemistry_metrics&oldid=1017564374
- [34] Duez M. Quand la chimie passe au vert ,lycée Stéphane-Hessel, Épernay. Explorer la matière; février 2020
- [35] Roger Sheldon | Royal Society. royalsociety.org. 2015. Disponible sur:
<https://royalsociety.org/people/roger-sheldon-12270/>
- [36] Citterio A. Green Metrics : Sélection d'un itinéraire synthétique durable ,École de génie industriel et de l'information politecnico di Milano. 2015.
- [37] KOÇOĞLU KALKAN M. Économie atomique et autres mesures de réaction verte. Journal de l'ingénierie et des sciences naturelles. 2012.
- [38] L'épilepsie : définition, symptômes, traitement. Sciences et Avenir. 2017.
- [39] Ligue Suisse contre l'Epilepsie. Un e-book de la Ligue contre l'Epilepsie, Info Epilepsie. Suisse; 2019.
- [40] LES ÉPILEPSIES EN QUELQUES MOTS ET EN QUELQUES CHIFFRES .p3. CENTRE NATIONAL DE RESSOURCES HANDICAPS RARES - ÉPILEPSIES SÉVÈRES.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [41] LES CAUSES ET LES MÉCANISMES BIOLOGIQUES DE L'ÉPILEPSIE. Institut du Cerveau.
- [42] Epilepsie - symptômes, causes, traitements et prévention. VIDAL.
- [43] Bordet R. Antiepileptic drugs : from a generation to another. (PHARMACOLOGIE; vol. 16). 2002. 36 p.
- [44] Phenytoin. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00252>
- [45] PubChem. Phenytoin . Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775>
- [46] Rr D, Da G, Sv K. The role of phenytoin in the treatment of localization related epilepsy: an international internet-based survey of neurologists and epileptologists.Pubmed. ISRN neurology. 7 janv 2013.
- [47] Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Phenytoin: 80 years young, from epilepsy to breast cancer, a remarkable molecule with multiple modes of action. J Neurol. août 2017; vol 264(8) p.1617- 1621.
- [48] Klaus F. Analytical Profiles of Drug Substances , Phenytoin. Vol. 13. Academic Press; 1984. p.418,419.
- [49] Phénytoïne. In: Wikipédia . 2020. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ph%C3%A9nyto%C3%AFne&oldid=173781477>
- [50] Journal Africain de Chimie Pure et Appliquée. Vol. 5(7). 2011. p.168- 175.
- [51] Ghandour MI, A.Bouayad, Rodi YK, Ouzidan Y, S.Chakroun, M.Akhezzane, et al. SYNTHÈSE DE NOUVEAUX SYSTÈMES HÉTÉROCYCLIQUES POSSEDANT UN MOTIF IMIDAZOLIDINE-2,4-DIONE. déc 2018; vol 17 N° 02.p.87- 91.
- [52] Synthesis of phenytoin from benzil and urea. Labmonk. Disponible sur: <https://labmonk.com/synthesis-of-phenytoin-from-benzil-and-urea>
- [53] Élie H. La variabilité génétique : contexte et recommandations pratiques pour le pharmacien d'officine. Bourgogne : Faculté de Pharmacie de Dijon ; 2017.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [54] Anti-épileptiques : Les Points essentiels [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>
- [55] Gupta M, Tripp J. Phenytoin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- [56] Gareth M. Therapeutic drug monitoring. Medicines Formulary, Version 7. Wirral University Teaching Hospital NHS ; Nov 2010 p8.
- [57] Phenytoin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online
- [58] Agence National de Sécurité du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit - DIPHANTE 100 mg, comprimé quadrisécable . Base de données publique des médicaments. 2017.
- [59] Phénytoïne : substance active à effet thérapeutique. VIDAL.
- [60] Phenytoin. In: Wikipedia. 13/08/2021. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Phenytoin&oldid=1038591836>
- [61] https://pharmacie.hug.ch/ens/conferences/2018_Antiepileptiques_Neuchatel.pdf.
- [62] Goodman, Gilman. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments ,Éditeur :McGraw-Hill, 10/12/1998. 9^{ème}. p.472- 474.
- [63] Agence National de Sécurité du Médicament. Résumé des caractéristiques du produit - DILANTIN 250 mg/5 ml, solution injectable. Base de données publique des médicaments. 09/04/2020.
- [64] DILANTIN - Phénytoïne sodique - Posologie. Doctissimo. Disponible sur: <https://www.doctissimo.fr/medicament-DILANTIN.htm>
- [65] Phénytoïne - Dilantin® - Médecine d'urgence - Urgences médicales. Disponible sur: <https://urgences-serveur.fr/phenytoine-dilantin-r,2246.html>
- [66] THOMAS P. Traitement médical des épilepsies. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Neurologie, 17-045-A-50, 2004.
- [67] Elodie J-B. Rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients épileptiques, Centre Hospitalier Croix Rousse Lyon. 01/03/2012.
- [68] Gupta V, Yadav TP, Yadav A. Phenytoin toxicity presenting as acute meningo-encephalitis in children. Neurology India. 01/01/2011;vol 59 N°1. p.66.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [69] Basdevant. Médicaments actifs sur le système nerveux central .Traité de chimie thérapeutique. Vol. 7. Lavoisier; 2011.p.15- 19.
- [70] FICHES DE DONNEES DE SECURITE, Benzaldéhyde , p2. ThermoFisherScientific; 2020.
- [71] Éthanol (FT 48). Généralités - Fiche toxicologique n° 48. Base de données INRS. 2021.
- [72] Cyanure de sodium, Cyanure de potassium (FT 111). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2021.
- [73] Cuivre et composés (FT 294). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2013.
- [74] Acide acétique (FT 24). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2021.
- [75] FICHES DE DONNEES DE SECURITE, Benzil , p2. ThermoFisherScientific; 2020.
- [76] Hydroxyde de potassium et solutions aqueuses (FT 35). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2012.
- [77] Chlorure d'hydrogène (ou acide chlorhydrique) et solutions aqueuses (FT 13). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2019.
- [78] FICHES DE DONNEES DE SECURITE, benzophenone. P2. ThermoFisherScientific; 2020.
- [79] FICHES DE DONNEES DE SECURITE, ammonium carbonate. P2. ThermoFisherScientific; 2020.
- [80] Ammoniac et solutions aqueuses (FT 16). Généralités - Fiche toxicologique. INRS. 2021.
- [81] Fiche de données de sécurité. Cuivre(II) sulfate ≥ 98 %, p.a., anhydre. P2. CarlRoth.; 2020.
- [82] Fiche de données de sécurité. Potassium bromure ≥ 98 %, Ph.Eur. P2. CarlRoth; 2020.
- [83] Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES. cobalt et composés minéraux. Fiche toxicologique n°128. INRS; 2015.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [84] Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES, hydroxyde de sodium et solutions aqueuses. Fiche toxicologique n°20. INRS; 2021.
- [85] FICHES DE DONNEES DE SECURITE, ammonium-cérium (IV) nitrate. P2. ThermoFisherScientific.
- [86] Synthèse organique Synthèse en trois étapes d'un antiépileptique. Sciences physiques et chimiques en laboratoire Module : Chimie et Développement durable;
- [87] Gomez G. LA BENZOINE UN INTERMEDIAIRE DE SYNTHESE. Academie de montpellier Sciences physiques et chimiques. avril 2021.
- [88] Pr KHOLTEI A, Pr GUENOUN F. Travaux Pratiques de Chimie Organique. Université Moulay Ismaïl Faculté des Sciences – Meknés; année universitaire 2017/2018.
- [89] Gomez G. Synthèse de la 5,5'-diphénylhydantoïne [Internet]. Academie de montpellier Sciences physiques et chimiques. avril 2021.
- [90] Gomez G. Médicaments et molécules particulières 21 [Internet]. Academie de montpellier Sciences physiques et chimiques. avril 2021.
- [91] Ashutosh K. Advanced Practical Medicinal Chemistry. India; 2004.p. 239- 241.
- [92] Bucherer-Bergs Reaction. organic-chemistry.org. Disponible sur: <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/bucherer-bergs-reaction.shtm>
- [93] Hamiche A, Aït yahia S. Les Réactions Multi-Composantes Types Biginelli : Synthèse Conventionnelle Et Sous Irradiation Micro-ondes. DEPARTEMENT DE CHIMIE FACULTE DES SCIENCES UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU; 23/06/2013.
- [94] Définition et calcul de rendement. La chimie.fr. Disponible sur: <https://www.lachimie.fr/definitions/calcul-rendement.php>
- [95] Pr Cherrah Y. TRAVAUX PRATIQUES TOXICOLOGIE I 2ème ANNEE DE PHARMACIE [Internet]. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie; 2011.
- [96] BENSAXHRIA A. RECHERCHES ET DOSAGE DES BARBITURIQUES ,CHAPITRE VII, TRAVAUX PRATIQUE DE TOXICOLOGIE.
- [97] Picard M-T. Recherche et dosage des barbituriques. DOCPLAYER. 2018.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [98] Dilantin® from Benzaldehyde. studylib.net. Disponible sur:
<https://studylib.net/doc/8036343/dilantin®-from-benzaldehyde>
- [99] Anthony B. Fiche sur la technique du montage à reflux. CultureSciences-Chimie. 2002.
- [100] Cristallisation - 3V Tech. Disponible sur: <https://www.3v-tech.com/fr/technologies-and-solutions/3/cristallisation>
- [101] Coralie F. Cristallisation de l'acétanilide et recristallisation d'un inconnu. mars 2009.
- [102] Fiche technique – Recristallisation. 1^{ère} STL-SPCL Chimie et développement durable
- [103] Hamelin J, Texier-Boullet F. SYNTHÈSE CHIMIQUE PAR MICRO-ONDES - Encyclopædia Universalis .fr.
- [104] la chromatographie. Disponible sur:
<https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BCM/2019/Chromatographie.pdf>
- [105] Réaliser une chromatographie sur couche mince. MAXICOURS. Disponible sur:
<https://www.maxicours.com/se/cours/realiser-une-chromatographie-sur-couche-mince/>
- [106] Dr Azouz. Méthodes d'Analyses Spectroscopiques Chapitre2 : Spectroscopie ultraviolet/Visible. Université des frères Mentouri Constantine 1 Master 1 en BAC Faculté des sciences de la nature et de la vie Département de biologie appliquée;
- [107] Guillaume B. Validation d'une méthode de dosage de préparations buvables pédiatriques à l'aide de la spectrométrie UV/Raman directes. Université de Poitiers Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2017.
- [108] Smain H. Méthode d'Analyse Spectroscopiques en Chimie Organique UV-Visible, IR, RMN Spectroscopie de masse. Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou; avril 2017.
- [109] Guide de la spectroscopie IRTF | Bruker.

LISTE DES ANNEXES

1. principes des différentes techniques utilisées

1.1 Principe du chauffage à reflux

Pour la grande majorité des réactions chimiques, la vitesse de réaction augmente avec la température. Il n'est cependant pas possible de travailler à des températures trop élevées sans risquer, soit de dégrader les espèces chimiques du mélange, soit de permettre des réactions chimiques indésirables. Il est alors toujours utile de pouvoir travailler à température fixe et connue. Ceci est possible tout simplement grâce à l'utilisation d'un montage à reflux (voir figure 29) .

Le reflux est donc par définition l'état d'équilibre thermique obtenu lorsque le mélange réactionnel est à ébullition et que les vapeurs dégagées se condensent sur les parois froides du réfrigérant et retournent dans le mélange réactionnel. De cette manière, il n'y a pas de perte de matière.

Le réfrigérant doit absolument rester ouvert à son extrémité pour éviter les surpressions, et cela permet aussi de travailler à pression constante [99] .

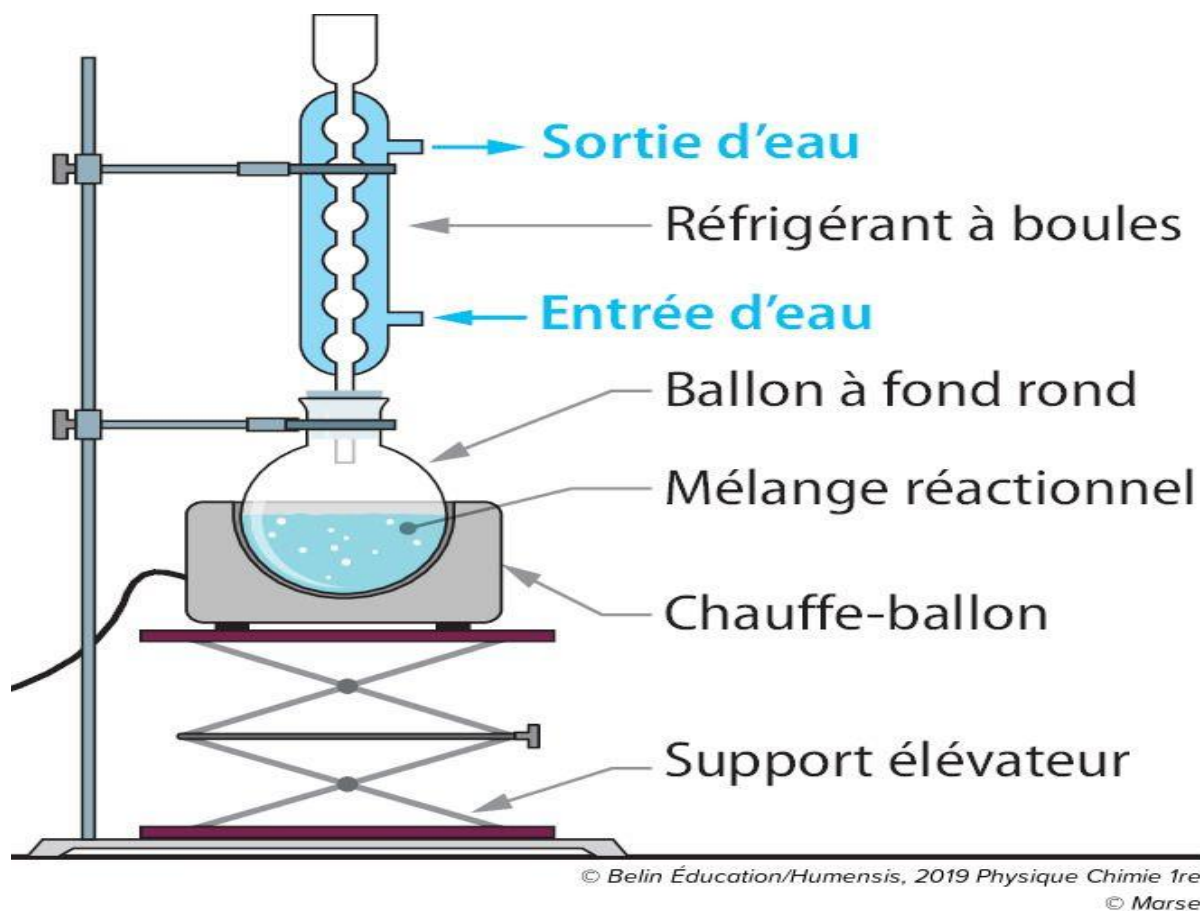


Figure 39 : Montage d'un chauffage à reflux.

1.2 Principe de la cristallisation

La cristallisation est le procédé de formation de cristaux solides par précipitation à partir d'une solution en modifiant les conditions de solubilité du soluté dans le solvant.

Le principe de la cristallisation est la sursaturation du soluté, que l'on peut obtenir par évaporation ou par refroidissement. Aux cas où la solubilité dépend dans une mesure négligeable de la température, l'évaporation représente le choix optimal ; si au contraire la solubilité dépend fortement de la température, le choix du refroidissement est plus approprié.

Cette technique permet de récupérer ou d'éliminer une substance d'une solution, en contrôlant le niveau de pureté et de rendement [100] .

1.3 Principe de recristallisation

La recristallisation est une technique de purification d'un solide. Son principe repose sur la différence de solubilité, à chaud et à froid, du solide et de ses impuretés dans un ou plusieurs solvants. La solubilité d'un solide augmente généralement avec la température. Ainsi, lorsqu'il est solubilisé dans un solvant chaud, sa recristallisation peut être provoquée par le refroidissement de la solution et permettre d'obtenir des cristaux bien formés du produit purifié. La pureté du composé pourra alors être déterminée grâce à la mesure du point de fusion [101], [102] .

1.4 Principe du chauffage micro onde

L'effet thermique du aux micro-ondes est fondé sur l'absorption de l'énergie par un diélectrique. Il s'exerce instantanément dans toute la masse de la matière (et non par diffusion progressive à partir de la surface). Seules les molécules polaires, typiquement celles de l'eau mais aussi de nombreux composés chimiques renferment un groupement polaire (fonctions oxygénée, azotée,...) sont concernées. Chaque alternance de sens du champ électrique, de haute fréquence, entraîne un changement d'orientation des dipôles et donc un «frissonnement » des molécules induisant un échauffement de la matière c'est à dire les micro-ondes vont pénétrer dans le mélange réactionnel et lorsqu'elles sont absorbées cette énergie va se transformer en chaleur. Cet effet dipolaire s'accompagne d'un effet de conduction, lié au déplacements des charges électriques (électrons ou ions) [103] .

1.5 Principe de la CCM

Le principe de la CCM est la séparation des composés d'un mélange et leurs l'identification rapide. En contre partie, l'analyse est uniquement qualitative et ne permet pas le dosage d'un composé.

La chromatographie sur couche mince s'effectue généralement sur une fine couche de silice (phase stationnaire) déposée sur un support. Le mélange à étudier est ensuite posé à l'aide d'un capillaire (pipette Pasteur par exemple ou micropipette) à environ 1 cm du bord puis placé dans une cuve contenant l'éluant. Le niveau de l'éluant devant être en dessous du produit déposé. La cuve de chromatographie est ensuite refermée par un couvercle. L'éluant migre sur la plaque de silice par capillarité et entraîne les composés du mélange étudié (voir figure 30). Si les vitesses de migration des composés sont différentes, ils seront séparés, Il y a plusieurs façons d'identifier les endroits où se trouvent les produits ainsi séparés : La plaque de chromatographie est lue directement si les composés sont visibles (colorés), ou placée sous une lumière UV si ils sont fluorescents. Ils peuvent également être révélés en pulvérisant un révélateur qui réagira chimiquement avec les produits (en les détruisant) et dont le résultat sera coloré. (ex : une solution d'acide sulfurique puis chauffé dans une étuve) [104] .

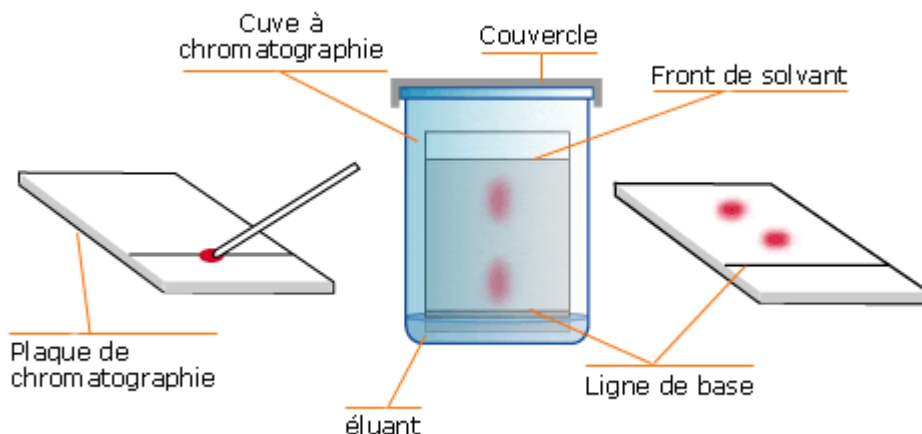


Figure 40 : Schéma de la CCM [105].

1.6 Principe du la spectroscopie d'absorption dans l'ultra violet (UV)

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (160 à 665 kJ·mol⁻¹). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois

provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules. L'absorption de photons se traduit par des transitions d'électrons engagés dans les orbitales moléculaires (les électrons des liaisons σ et π ainsi que les non liants n) de l'état fondamental et les niveaux non occupés des états excités (σ^* et π^*). Chaque transition est caractérisé à la fois par sa longueur d'onde $\lambda_{\max}$ et par son coefficient d'absorption molaire: $\epsilon_{\max}$ à cette longueur d'onde [106] .

La spectrophotométrie ultraviolet-visible est une méthode spectroscopique qui met en jeu des photons dont les longueurs d'onde sont comprises dans le domaine du visible et de l'ultraviolet (400-750nm et 100-400nm respectivement). Elle permet une analyse qualitative et quantitative d'une substance en solution. Certaines molécules possèdent la particularité d'absorber les photons à ces longueurs d'onde. Cette technique repose sur l'étude de cette absorption en exploitant la loi de Beer-Lambert [107].

Lorsqu'un rayonnement I_0 est projeté sur une substance, une partie sera absorbée et une autre partie sera transmise. La loi de Beer-Lambert exprime la relation entre ces deux grandeurs, suivant la relation suivante : $A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \lambda . c . l$ [107].

A = L'absorbance.

$\epsilon \lambda$ = La coefficient d'extinction molaire.

C = Concentration des espèces absorbantes.

l = La distance traversée par le faisceau lumineux.

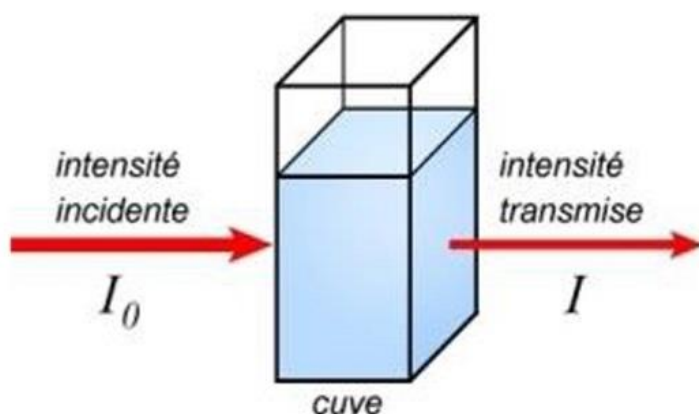


Figure 41 : Principe de la spectrophotométrie UV [107].

1.7 Principe de la spectroscopie d'absorption dans l'infra rouge (IR)

La spectroscopie infrarouge est l'une des méthodes spectroscopiques les plus utilisées pour l'identification de la matière [108] .

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge du spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule [109] .

La région du spectre IR s'étend de 0,75 à 300 μm , mais la majorité des applications se situe entre 2,5 et 15 μm soit en nombre d'onde de 4000 cm^{-1} à 670 cm^{-1} ce qui correspond à des énergies plus faibles variant de 2 kJ.mol^{-1} à 40 kJ.mol^{-1} [108] .

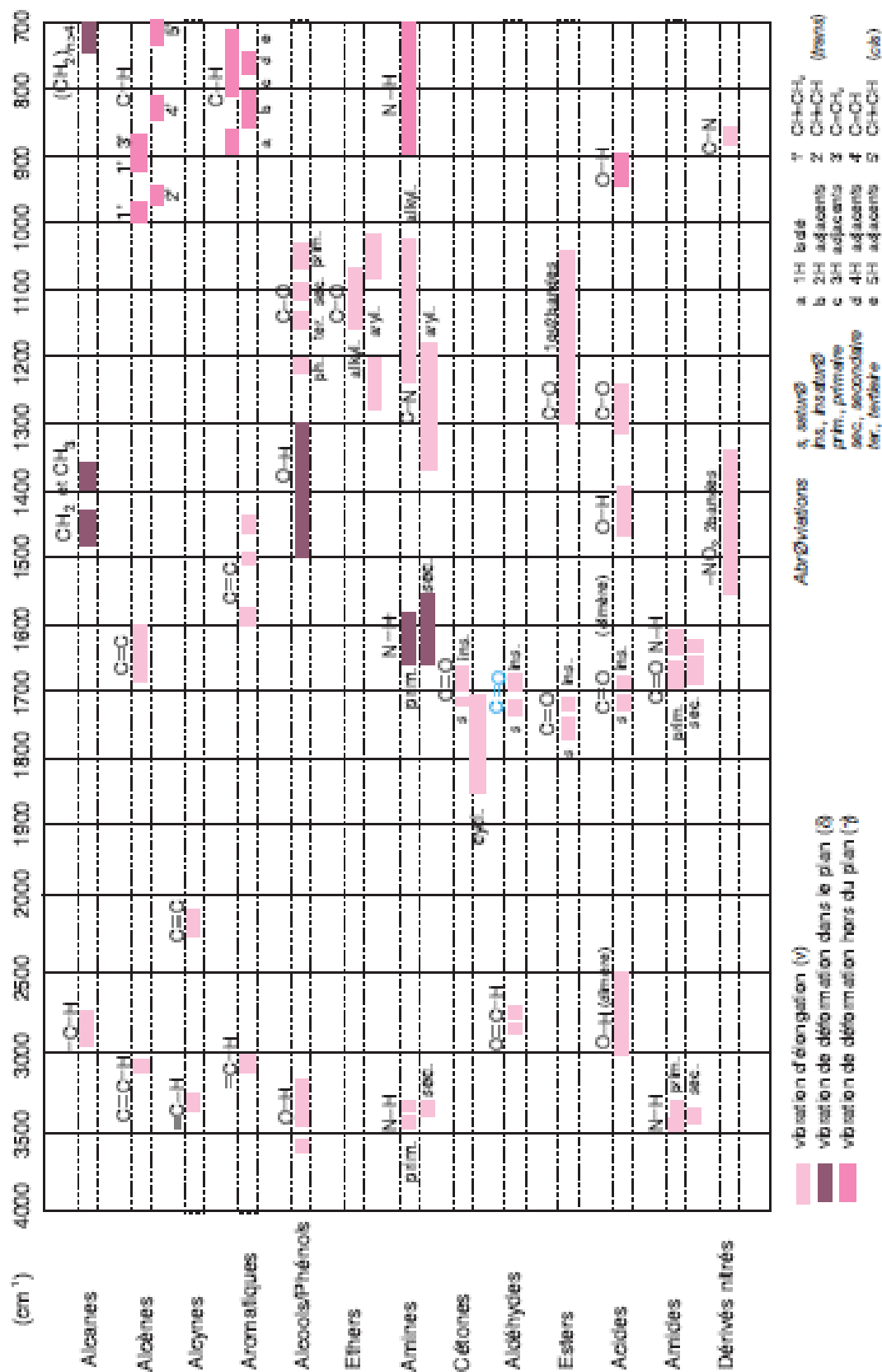
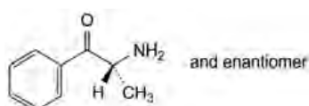
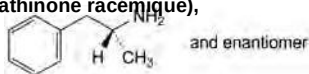


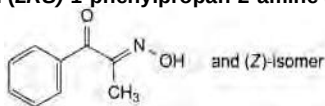
Figure 42 : Bandes d'absorption IR des liaisons chimiques.



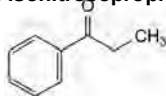
B. (2RS)-2-amino-1-phénylpropan-1-one
(cathinone racémique),



C. (2RS)-1-phénylpropan-2-amine (amfétamine),



D. (2EZ)-2-(hydroxyimino)-1-phénylpropan-1-one
(α-isonitrosopropiophénone),



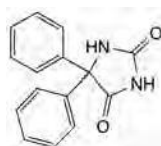
E. 1-phénylpropane-1-one (propiophénone).



01/2019:1253

PHÉNYTONE

Phénytoïne



$C_{15}H_{12}N_2O_2$

[57-41-0]

DÉFINITION

5,5-Diphénylimidazolidine-2,4-dione.

Contenu : 98,0 pour cent à 102,0 pour cent (substance séchée).

PERSONNAGES

Apparence : poudre cristalline blanche ou presque blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol (96 %), très légèrement soluble dans le chlorure de méthylène. Il se dissout dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

IDENTIFICATION

Spectrophotométrie d'absorption infrarouge (2.2.24).

Comparaison : phénytoïne SCR.

ESSAIS

Apparence de la solution. La solution est claire (2.2.1) et pas plus intensément coloré que la solution de référence BY₆ (2.2.2, méthode II).

Dissoudre 1,0 g dans un mélange de 5 ml de hydroxyde de sodium 1M et 20 ml de eau R.

Acidité ou alcalinité. À 1,0 g ajouter 45 ml de eau R et faire bouillir pendant 2 min. Laisser refroidir et filtrer. Lavez le filtre avec eau sans dioxyde de carbone R et diluer le filtrat et les lavages combinés à 50 ml avec le même solvant. A 10 ml de solution ajouter 0,15 ml desolution de rouge de méthyle R. Pas plus

plus de 0,5 ml de 0,01 M d'acide chlorhydrique est nécessaire pour changer la couleur de l'indicateur en rouge. A 10 ml de solution ajouter 0,15 ml desolution de bleu de bromothymol R1. Pas plus de 0,5 ml de hydroxyde de sodium 0,01 M est nécessaire pour changer la couleur de l'indicateur en bleu.

Substances apparentées. Chromatographie liquide (2.2.29).

Solution d'essai (a). Dissoudre 50,0 mg de la substance à examiner dans la phase mobile et diluer à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution d'essai (b). Diluer 1,0 ml de solution d'essai (a) à 20,0 ml avec la phase mobile.

Solution de référence (a). Diluer 1,0 ml de solution d'essai (a) à 100,0 mL avec la phase mobile. Diluer 1,0 mL de cette solution à 10,0 mL avec la phase mobile.

Solution de référence (b). Dissoudre 2 mg de 2,2-diphénylglycine R (impureté C) dans 100 mL de la phase mobile.

Solution de référence (c). Dissoudre 10 mg de phénytoïne pour l'adéquation du système CRS (contenant les impuretés D et E) dans la phase mobile, ajouter 1 mL de solution témoin (b) et diluer à 10 mL avec la phase mobile.

Solution de référence (d). Dissoudre 50,0 mg de phénytoïne SCR dans la phase mobile et diluer à 50,0 mL avec la phase mobile. Diluer 1,0 mL de la solution à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne:

— taille : l = 0,25 m, Ø = 4,6 mm ;

— phase stationnaire : gel de silice octadécylsilylé coiffé pour chromatographie compatible avec les phases mobiles aqueuses à 100 % R (5 µm).

Phase mobile : mélanger 20 volumes de méthanol R2, 35 tomes de acétonitrile R1 et 45 volumes d'une solution à 5,75 g/L de dihydrogénophosphate d'ammonium R ajusté à pH 2,5 avec acide phosphorique R.

Débit : 1,5 ml/min.

Détection: spectrophotomètre à 220 nm.

Injection: 20 L de solution à tester (a) et de solutions de référence (a) et (c).

Durée : 4 fois le temps de rétention de la phénytoïne.

Identification des impuretés : utiliser le chromatogramme fourni avec phénytoïne pour l'adéquation du système CRS et le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (c) pour identifier

M_r 252,3 les pics dus aux impuretés C, D et E.

Rétention relative en référence à la phénytoïne (temps de rétention = environ 4 min) : impureté C = environ 0,5 ; impureté D = environ 0,6 ; impureté E = environ 0,8.

Adéquation du système : solution de référence (c) :

— résolution: minimum 3,5 entre les pics dus aux impuretés D et E.

Limites :

— facteurs de correction : pour le calcul de la teneur, multiplier les surfaces des pics des impuretés suivantes par le facteur de correction correspondant : impureté D = 1,7 ; impureté E = 1,4 ;

— impureté E : pas plus de 3 fois l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,3 %) ;

— impureté C : pas plus de deux fois l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,2 %) ;

— impureté D : pas plus que l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,1 %) ;

— impuretés quelconques : pour chaque impureté, pas plus que l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,10 %) ;

— le total : pas plus de 5 fois l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,5 %) ;

- *limite d'exclusion* : 0,5 fois l'aire du pic principal du chromatogramme obtenu avec la solution témoin (a) (0,05 %).

Perte au séchage (2.2.32) : au maximum 0,5 pour cent, déterminé sur 1.000 g par séchage à l'étuve à 105 °C.

Cendres sulfatées (2.4.14) : au maximum 0,1 pour cent, déterminé le 1,0 g.

ESSAI

Chromatographie liquide (2.2.29) comme décrit dans le test des substances apparentées avec la modification suivante.

Injection: solution d'essai (b) et solution de référence (d).
Calculer la teneur en pourcentage de $C_{15}H_{12}N_2O_2$ en tenant compte du contenu assigné de *phénytoïne SCR*.

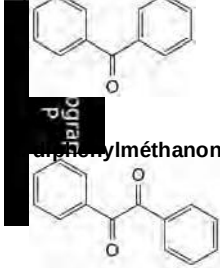
IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : C, D, E.

Autres impuretés détectables (les substances suivantes, si elles sont présentes à un niveau suffisant, seraient détectées par l'un ou l'autre des tests de la monographie. Ils sont limités par le critère d'acceptation générale pour les impuretés autres/non spécifiées et/ou

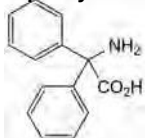
par la monographie générale *Substances à usage pharmaceutique* (2034). Il n'est donc pas nécessaire d'identifier ces impuretés pour la démonstration de la conformité. Voir également 5.10. *Contrôle des*

impuretés dans les substances à usage pharmaceutique) : A, B, F.

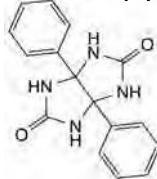


A. benzophénone (benzophénone),

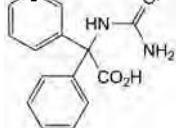
B. diphényléthanedione (benzil),



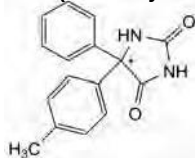
C. acide amino(diphényl)acétique (2,2-diphénylglycine),



D. 3a,6a-diphényltétrahydroimidazo[4,5-*ré*]imidazole-2,5(1*H*,3*H*)-Dioné,



E. acide (carbamoylamino)diphénylacétique,



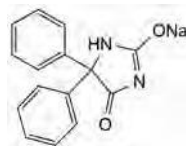
F. (5)-5-(4-méthylphényl)-5-phénylimidazolidine-2,4-dione.



01/2019:0521

PHÉNYTONE SODIQUE

Phenytoinum natricum



$C_{15}H_{11}N_2 NaO_2$

M_r 274,3

[630-93-3]

DÉFINITION

Sodium 4-oxo-5,5-diphényl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-olate.

Contenu : 98,0 % à 102,0 % (substance anhydre).

PERSONNAGES

Apparence : poudre cristalline blanche ou presque blanche, très hygroscopique.

Solubilité : soluble dans l'eau et dans l'éthanol (96 %), pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène.

IDENTIFICATION

Première identification : A, C.

Deuxième identification : B, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge (2.2.24).

Préparation: suspendre 0,1 g dans 20 mL de eau R. Acidifier avec acide chlorhydrique dilué R et agiter avec 3 quantités, chacune de 30 ml, de acétate d'éthyle R. Laver les couches d'acétate d'éthyle combinées avec eau R, évaporer à sec et sécher le résidu à 100-105°C (résidu d'essai). Renouveler les opérations avec 0,1 g de SRC *phénytoïne sodique* (résidu de référence). Examinez les disques préparés en utilisant *bromure de potassium R*.

Comparaison : SRC *phénytoïne sodique*.

B. Chromatographie sur couche mince (2.2.27). *Mélange de*

solvants : acétone R, méthanol R (50:50 V/V).

Tester la solution. Dissolvez 20 mg de la substance à examiner dans le mélange de solvants et complétez à 10 mL avec le mélange de solvants.

Solution de référence. Dissoudre 20 mg de *phénytoïne sodique CRS* dans le mélange de solvants et diluer à 10 mL avec le mélange de solvants.

Plaque : CCM gel de silice F₂₅₄ planche R.

Phase mobile : ammoniac concentré R, toluène R, 2-propanol R (10:40:50 V/V/V).

Application: 10 L sous forme de bandes de 8 mm.

Développement : sur les 2/3 de l'assiette.

Séchage : à 80°C pendant 5 min ; laisser refroidir.

Détection: examiner en lumière ultraviolette à 254 nm.

Résultats : la zone principale du chromatogramme obtenu avec la solution d'essai est similaire en position et en taille à la zone principale du chromatogramme obtenu avec la solution de référence.

C. Enflammer 1 g et refroidir. Ajouter 2 ml de eau R au résidu et neutraliser la solution avec acide chlorhydrique R. Filtrer et diluer le filtrat à 4 mL avec eau R. 0,1 mL de la solution donne la réaction (b) du sodium (2.3.1).

Résumé

L'amélioration de voies de synthèse est une application prépondérante dans plusieurs secteurs industriels, cependant elle se fait souvent sans égard à leur effet sur l'environnement et la santé humaine, ceci a entraîné l'émergence de la chimie verte pour développer des techniques et des procédés chimiques plus efficaces et moins nocifs.

C'est dans ce cadre global que s'inscrit l'essentiel de ce travail, avec comme cible principale la synthèse d'un antiépileptique qui est la phénytoïne par deux méthodes différentes et dans des conditions de la chimie verte ; pour ensuite évaluer l'aspect vert des deux procédés.

Dans ce contexte, nous avons synthétisé notre molécule suivant deux protocoles. Le premier protocole est un procédé à trois étapes, il s'agit d'une synthèse linéaire de différents intermédiaires pour enfin aboutir à la phénytoïne. Le second est une synthèse en une seule étape à partir de la benzophénone et en utilisant un catalyseur. Après l'identification du produit synthétisé, nous avons mis au point une étude comparative en calculant les métriques de la chimie verte pour les deux procédés.

Les différents paramètres calculés pour la synthèse en une seule étape sont plus optimaux comparés à ceux de la synthèse de trois étapes, surtout en termes d'économie atomique et le facteur environnemental.

Les résultats de notre étude ont montré que le procédé en une seule étape correspond plus à une démarche compatible avec les principes de la chimie verte. Par conséquent cette voie de synthèse présente un bon compromis, spécialement pour ce qui est économie atomique, gain de temps et minimisation de déchets.

Mots clés

Chimie verte, développement durable, phénytoïne, synthèse verte.

Abstract

The improvement of synthetic pathways is a preponderant application in several industrial sectors; however, it is often done without regard to their effect on the environment and human health, this has led to the emergence of green chemistry to develop techniques and more efficient and less harmful chemical processes.

It is within this global framework that most of this work falls, with as main target the synthesis of an antiepileptic which is phenytoin by two different methods and under green chemistry conditions; to then assess the green aspect of the two processes.

In this context, we synthesized our molecule following two protocols. The first protocol is a three-step process, it is a linear synthesis of different intermediates to finally lead to phenytoin. The second is a one-step synthesis starting from benzophenone and using a catalyst. After identifying the synthesized product, we set up a comparative study by calculating the green chemistry metrics for the two processes.

The various parameters calculated for the one-step synthesis are more optimal compared to those for the three-step synthesis, especially in terms of atomic economy and the environmental factor.

The results of our study have shown that the one-step process is more like an approach compatible with the principles of green chemistry. Consequently, this synthetic route presents a good compromise, especially as regards atomic economy, time saving and waste minimization.

Key words

Green chemistry, sustainable development, phenytoin, green synthesis.