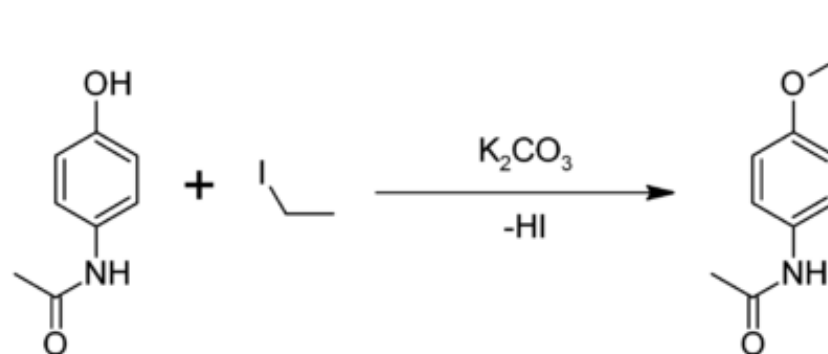


Preparazione della Fenacetina

Etossifenilacetanilide



Sintesi della fenacetina a partire dal paracetamolo

Avvertenza: Tutta la vetreria necessaria deve essere accuratamente pulita e asciugata.

In un pallone da 250 ml, a più colli, munito di refrigerante a bolle e di valvola a $CaCl_2$, si mettono 40 ml di etanolo assoluto. Da un collo laterale, rapidamente, si fanno cadere 1,55 g di sodio (67,4 m. Moli), tagliato in piccoli pezzi. La reazione di formazione dell'alcolato sodico è esotermica e provoca l'ebollizione dell'alcol. Solo quando tutto il sodio si è consumato la soluzione dell'alcolato deve essere raffreddata a temperatura ambiente, ed in tale soluzione sono sciolti 10 g. di paracetamolo (66,15 m. Moli), aggiunti in un'unica operazione da un collo laterale. La soluzione ottenuta è poi riscaldata con agitazione magnetica dopo aver aggiunto 8 ml (100 m. Moli) di ioduro di etile con una pipetta, attraverso uno dei colli laterali. La soluzione è tenuta a riflusso per un'ora, e quindi, lavorando sotto cappa con lo schermo abbassato, versata ancora calda, in un beker da 250 ml. Si raffredda il becker con ghiaccio per completare la precipitazione della fenacetina grezza, che è successivamente isolata per filtrazione su imbuto di Buchner. La purificazione del prodotto ottenuto si realizza sciogliendo la fenacetina grezza in circa 50 ml di etanolo (più o meno, a seconda della quantità di prodotto grezzo ottenuto), trattandola con carbone decolorante all'ebollizione e filtrando via il carbone con il filtro a pieghe. Se la cristallizzazione tarda ad avvenire, si versano nella soluzione alcolica alcuni ml di acqua calda. Per lento raffreddamento della soluzione si separano i cristalli bianchi di fenacetina pura, che è quindi filtrata su imbuto di Buchner e seccata in stufa.

La fenacetina (p-etossiacetanilide) è un farmaco introdotto nel 1887, avente funzione antipiretica ed analgesica. Le proprietà farmacologiche, così come per l'acetanilide, sono dovute al paracetamolo suo principale metabolita attivo. Attualmente non viene utilizzata per i danni che provoca sia a livello ematologico che renale. Per le sue proprietà chimico-fisiche, la fenacetina è spesso usata come sostanza da taglio della cocaina. Il paracetamolo fu sintetizzato per la prima volta nel [1878](#) da [Harmon Northrop Morse](#) per riduzione di [p-nitrofenolo](#) con [stagno](#) in [acido acetico](#) glaciale, secondo la seguente reazione

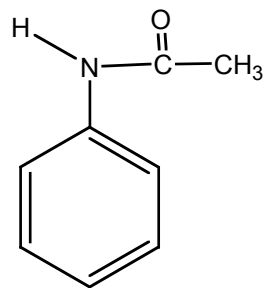


dove l'azione riducente di metallo e acido converte il [p-nitrofenolo](#) a [p-amminofenolo](#), che viene immediatamente acetilato. Si iniziò ad utilizzarlo per fini medici solo a partire dagli [anni cinquanta](#) del [XX secolo](#).

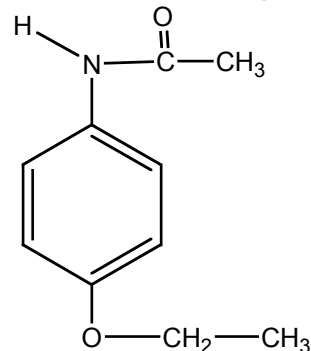
Inizialmente si usavano [acetanilide](#) e [fenacetina](#), derivati dell'[anilina](#), come antipiretici di elezione, ma essi avevano forti conseguenze tossiche sul paziente. In realtà, molti anni dopo si scoprì che i benefici effetti prodotti dall'assunzione di acetanilide o di fenacetina erano determinati dal fatto che l'organismo trasformava entrambe queste molecole in [paracetamolo](#). Era quindi il paracetamolo la sostanza che realmente determinava l'analgesia e il calo della temperatura. Il paracetamolo era dunque il metabolita attivo sia dell'acetanilide, sia della fenacetina.

Rispetto ai suoi precursori, oggi non più usati in [farmacologia](#), il paracetamolo presentava due vantaggi importanti: 1) non è tossico; 2) è più facile da sintetizzare.

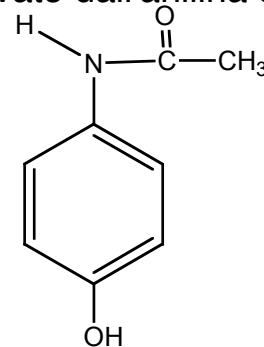
Rispetto ai [FANS](#), inoltre, non presenta gastrolesività e nefrotossicità. Dal [1949](#) il paracetamolo ha iniziato ad essere usato come farmaco. E' l'unico analgesico derivato dall'anilina che si continua ad u



Acetanilide



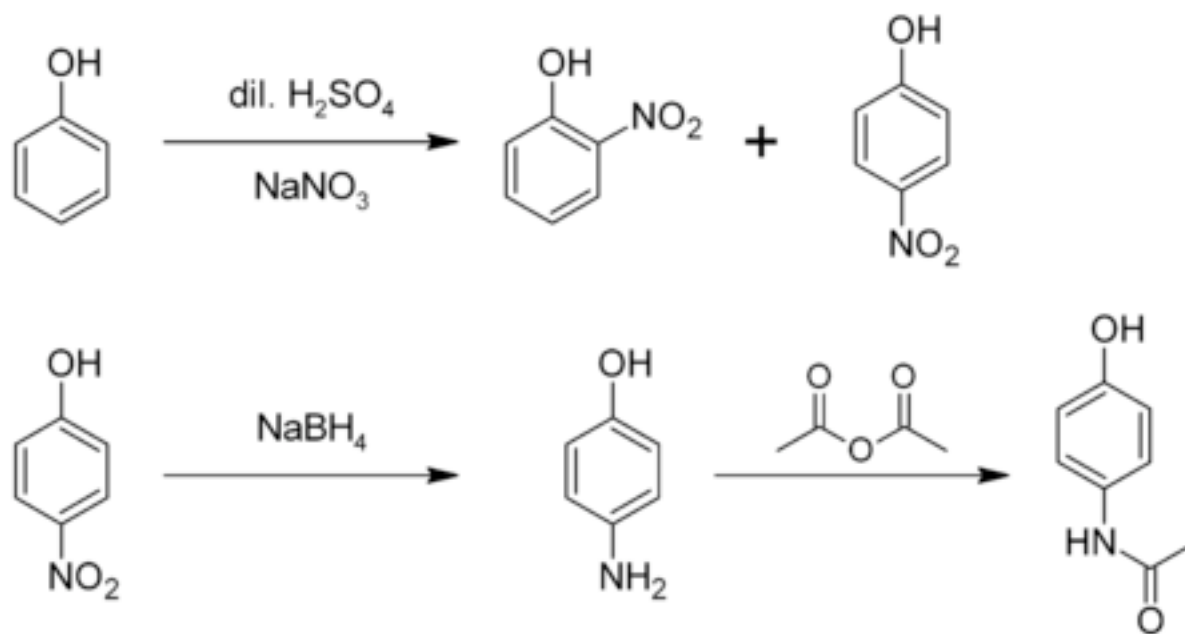
Fenacetina



Acetaminofene



La sintesi industriale può partire anche dal fenolo che viene nitrato e poi ridotto a **4-amminofenolo** o **para-amminofenolo**, successivamente acetilato e quindi alchilato sull'O. La fenacetina è una classica reazione sintetica degli eteri secondo Williamson ioduro di etile, paracetamolo, e carbonato di potassio anidro, a refluxo in 2-butanone danno il prodotto grezzo che può essere ricristallizzato in acqua



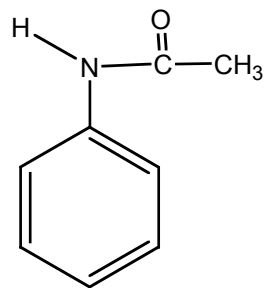
Meccanismo di azione:

La fenacetina e il paracetamolo sono farmaci antinfiammatorio non steroidei (FANS) "sui generis". Infatti non possiede attività antiaggregante e la sua attività antinfiammatoria è molto debole. L'azione antinfiammatoria è attribuibile ad una inibizione debole della via di sintesi delle [prostaglandine](#).

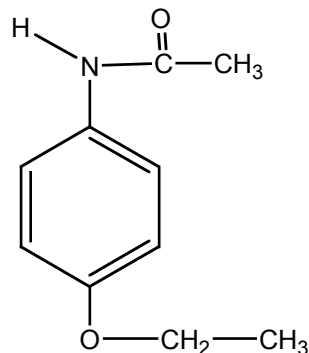
In vivo quando la concentrazione di [acido arachidonico](#) è bassa (<5 µmol/L) la produzione di prostaglandine è determinata in maggior parte dalla [COX-2](#) e in minor parte dalla COX-1.

In condizioni fisiologiche e a dosi terapeutiche di paracetamolo, la sua debole azione inibitoria sulla COX-2 che catalizza la biosintesi predominante a bassa velocità diventa quindi significativa e produce gli effetti di blanda riduzione dell'infiammazione osservati *in vivo*.

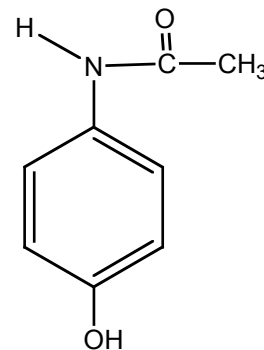
Al di fuori dell'inibizione della COX-2, esiste una terza [isoforma](#) di ciclo-ossigenasi espressa a livello cerebrale (COX-3) che potrebbe essere il bersaglio preferenziale del paracetamolo e di altri [antipiretici](#). L'inibizione di questo [enzima](#), che è stato dimostrato essere una variante molecolare della COX-1, potrebbe dar conto di una parte degli effetti analgesici e antifebbrili centrali mediati dal paracetamolo nell'uomo, dato che nel ratto non sembrano essere importanti!



Acetanilide



Fenacetina



Acetaminofene

