



Instituto Federal de Brasília

*Campus Gama*

Licenciatura em Química

Luiz Fernando de Carvalho Oliveira

SÍNTESE DA FENITOÍNA EM MULTI-ETAPAS: UM ESTUDO METODOLÓGICO  
PARA A ELABORAÇÃO DE UM ROTEIRO EXPERIMENTAL PARA AULAS DE  
GRADUAÇÃO

Brasília

2019

Luiz Fernando de Carvalho Oliveira

**SÍNTESE DA FENITOÍNA EM MULTI-ETAPAS: UM ESTUDO METODOLÓGICO  
PARA A ELABORAÇÃO DE UM ROTEIRO EXPERIMENTAL PARA AULAS DE  
GRADUAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Licenciatura  
Plena em Química do *Campus* Gama  
do Instituto Federal de Brasília como  
requisito parcial para obtenção do título  
de Licenciado em Química.

Orientador: Prof. M. Sc. José Giovanni  
Leite de Brito.

Aprovado em: 12 / 12 / 2019

**BANCA EXAMINADORA**




---

Prof. M. Sc. José Giovanni Leite de Brito – Orientador  
Instituto Federal de Brasília – *Campus* Gama



---

Prof. M. Sc. Thiago Viana de Freitas  
Instituto Federal de Brasília – *Campus* Recanto das Emas



---

Prof. Dr. Rodrigo Alves da Silva  
Instituto Federal de Brasília – *Campus* Gama

Brasília  
2019

CIP — Catalogação na Publicação

542.057

Oliveira, Luiz Fernando de Carvalho

O48s

Síntese da fenitoína em multi-etapas: um estudo metodológico para a elaboração de um roteiro experimental para aulas de graduação / Luiz Fernando de Carvalho Oliveira ; orientação Prof. Me. José Giovanni Leite de Brito — Brasília, 2019.

49 f.

Orientador: Prof. Me. José Giovanni Leite de Brito.

Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação — Licenciatura em Química) — Instituto Federal de Brasília, Campus Gama, 2019.

1. Fenitoína. 2. Roteiro experimental. 3. Síntese em multi-etapas. I. Brito, José Giovanni Leite de, orient. II. Título.

Elaborado com os dados fornecidos pelo(a) autor(a), sob a responsabilidade do  
bibliotecário Daniel R. Guimarães  
— CRB/1ª 2961.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

A esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

Ao meu querido orientador José Giovanni Leite de Brito, pelo enorme suporte e dedicação no ensino, pelas suas orientações, incentivos e pela sua enorme camaradagem para comigo.

Aos meus amados pais Doralice e Durval Oliveira, a minha namorada e futura esposa Geovana Henrique Passos, meus irmãos Luiz Felipe e Louise Oliveira e cunhado Danilo Fernandes, meu padrasto Ronaldo Fernandes, meus queridos amigos, Luiz Guilherme Barros, Carlos André Vieira, Mayara Fernanda, Felipe de Jesus, Adrienne Arcanjo, Samuel Arantes, Sthefanny Ferreira e Vinicius Barros, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

E a todos que direta e indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ar	Grupo arila
Boc	Grupo butoxicarbonil
CC <sub>50</sub>	Quantidade de droga que produz a metade da resposta relativa à eficácia dessa droga
CCD	Cromatografia por camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DCC	Diciclocoarboxi
DMF	Dimetilformanamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EC <sub>50</sub>	Concentração do fármaco que induz metade do seu efeito máximo
Et	Grupo etil
EtOH	Etanol
GABA	Neurotransmissor ácido gama-amino butírico
IV	Infravermelho
INPT	Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia
Me	Grupo metil
Otf	Grupo triflato
PF	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenil
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SBQ	Sociedade Brasileira de Química
SNC	Sistema Nervoso Central
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Estrutura genérica para os derivados hidantoínicos	1
Figura 2. Arquiteturas estruturais com propriedades medicinais	2
Figura 3. Algumas drogas contendo o módulo estrutural hidantoínico (em azul) e suas respectivas ações farmacológicas	2
Figura 4. Hidantoínas comercializadas mundialmente	3
Figura 5. Moléculas testadas <i>in vitro</i> contra o metapneumo-vírus humano	14
Figura 6. Capa da obra indicada pelo PPC da licenciatura para laboratório de química orgânica	19
Figura 7. Aspecto físico da benzoína	27
Figura 8. CCD para a benzoína	28
Figura 9. Detalhe do aparato para a síntese da benzoína	29
Figura 10. Espectro de IV para a benzoína	30
Figura 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para a benzoína	30
Figura 12. Detalhe do aparato para a síntese do benzil	32
Figura 13. Avaliação da pureza do benzil em câmara UV	33
Figura 14. Aspecto físico do benzil	33
Figura 15. Espectro de IV para o benzil	34
Figura 16. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o benzil	35
Figura 17. Espectro de UV-Vis para o benzil em CHCl <sub>3</sub>	35
Figura 18. Spots de fenitoína vistas em câmara UV para diversos tempos reacionais	37
Figura 19. Fenitoína obtida sem purificação por recristalização	38
Figura 20. Espectro de IV para a fenitoína	39
Figura 21. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H para a fenitoína	40
Figura 22. Espectro de UV-Vis para a fenitoína em DMSO	40
Figura 23. Fenitoína obtida em 180 minutos	41
Tabela 1. Atividade antibacteriana e citotóxica <i>in vitro</i> de 1-benzil-3-aryl-2-tiohidantoínas	6
Tabela 2. Efeito do solvente (percentual de rendimento) na síntese de Biltz da fenitoína	13
Tabela 3. Rendimentos obtidos de benzoína com a variação mássica de benzaldeído	26
Tabela 4. Rendimentos obtidos de benzil com a variação mássica de benzoína	31
Tabela 5. Rendimentos obtidos para a fenitoína com a variação mássica de benzil	36

## LISTA DE ESQUEMAS

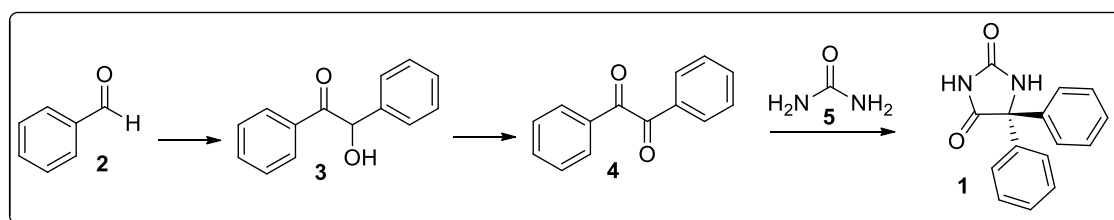
Esquema 1. Síntese genérica da fenitoína em multi-etapas	ix
Esquema 2. Derivados de fenitoína bioativos com grupos fenila 4-substituídos	4
Esquema 3. Síntese de hidantoínas N3 substituídas como agentes anti-tumorais	5
Esquema 4. Protocolo <i>tandem one-pot</i> na síntese de derivados hidantoínicos	6
Esquema 5. Preparação clássica da Fenitoína	7
Esquema 6. Proposta mecanística para a síntese da benzoína racêmica	8
Esquema 7. Proposta mecanística para a conversão de benzil em fenitoína	10
Esquema 8. Proposta de intermediários para a ocorrência de 23	11
Esquema 9. Proposta de outros produtos pela ocorrência de 23	12
Esquema 10. Conjugação de aminoácidos com o fragmento fenitoína	15
Esquema 11. Conjugação de aminoácidos com o fragmento fenitoína na síntese	16
Esquema 12. 1ª etapa da síntese da fenitoína	25
Esquema 13. 2ª etapa da síntese da fenitoína	31
Esquema 14. 3ª etapa da síntese da fenitoína	36

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	ii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	v
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	vi
LISTA DE ESQUEMAS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Derivados hidantoínicos	1
1.2 Fenitoína	7
1.2.1 Propostas mecanísticas para a síntese da fenitoína	8
1.2.2 Aplicações da fenitoína	13
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	21
3.1 Objetivo Geral	21
3.1 Objetivos Específicos	21
4. METODOLOGIAS	22
4.1 Preparação da Benzoína	22
4.2 Preparação do Benzil	22
4.3 Preparação da Fenitoína	22
4.4 Análises Espectroscópicas	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	43
REFERÊNCIAS	44
ANEXO I	47

## RESUMO

Neste trabalho, realizou-se a elaboração de um roteiro de aula prática compreensivo para disciplinas de graduação que possuem formação em técnicas de laboratório de química orgânica. A abordagem sobre fármacos com propriedades anti-epilépticas foi usada como tema gerador para a elaboração do roteiro. Para isso, foi realizado um estudo metodológico da síntese em multi-etapas da fenitoína (**1**). Este composto possui ampla e reconhecida aplicação como um medicamento anticonvulsivo em pacientes epiléticos. A síntese foi realizada em 3 etapas, conforme o Esquema 1. Um estudo metodológico de *scale-up* foi feito usando-se de 1 a 10 mmol do material de partida de cada uma das etapas, e condições clássicas para a reação de Biltz da fenitoína. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada, com exceção da etapa de oxidação, e não houve necessidade de purificação por recristalização. Todos os compostos foram caracterizados por IV, UV, RMN e PF, sendo os dados obtidos adequadamente comparáveis aos da literatura. De uma forma geral, obteve-se bons rendimentos para todas as etapas, com destaque para a etapa de oxidação da benzoína (**3**), cujos rendimentos foram quantitativos. Adicionalmente, verificou-se que os tempos de refluxo para cada etapa podem ser reduzidos para 30 minutos. Para cada uma das etapas, observou-se que o aumento de massa do material de partida não gerou respostas significativas em termos do decréscimo dos rendimentos dos produtos. Todos os compostos tiveram suas estruturas elucidadas por RMN, cujos sinais foram perfeitamente comparáveis aos dados disponíveis em literatura para amostras autênticas. Ao final, foi possível elaborar um roteiro experimental multi-etapas com uma proposta de execução em batelada única com duração total de 180 minutos para a obtenção da fenitoína, ou seja, adequado para a aplicação em 4 aulas de 50 minutos. Ainda, foi possível desenvolver um protocolo de reações com a proposta de uso mínimo de materiais e reagentes, o que avaliamos ser um aspecto positivo no sentido de economicidade de insumos.

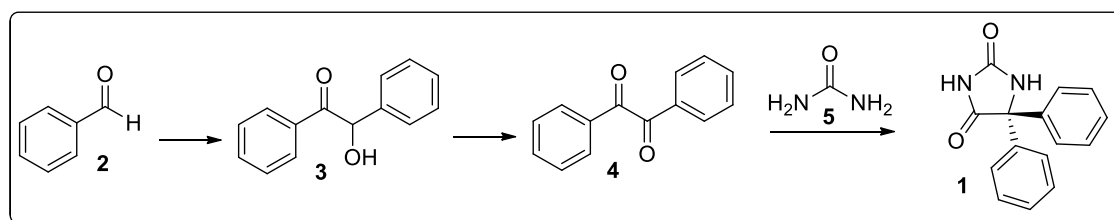


Esquema 1. Síntese genérica da fenitoína em multi-etapas.

**Palavras-chave:** fenitoína, roteiro experimental, síntese em multi-etapas.

## ABSTRACT

In this work, we developed a comprehensive laboratory class protocol intended to undergraduate courses in which there is teaching on organic chemistry techniques. Antiepileptic drugs and its pharmaceuticals properties were chosen as the theme to the conception of the teaching class. For the purpose of goal-achievement, a methodological study on the multistep synthesis of the well-known antiepileptic drug phenytoin (**1**) was carried. This compound features wide and known application as an anti-seizure drug for epileptic patients. The three-step synthesis was carried accordingly to what is displayed in Scheme 1. A scaling-up study was investigated by using 1 to 10 mmol of the starting materials in each one of the three steps, and by using the classical reaction conditions for the Biltz synthesis of phenytoin. The progress of the reactions was monitored with TLC plates, except for the oxidation step. All products were purified by recrystallization, when mentioned. All compounds were elucidated by applying MP, IR, UV and NMR, being the data perfectly comparable to that of specialized literature. In general, high yields were achieved to all three steps, with special regards to benzoin oxidation steps, where the yields were all quantitative. In addition, we verified that refluxing times can be reduced to 30 minutes to each step. We also observed that scaling-up didn't lead to decreasing in yields. All compounds were structure-elucidated by using NMR techniques and data were comparable to those of specialized literature. Moreover, by doing this study it was made possible the development of a multistep experimental protocol for the obtention of phenytoin within 180 minutes, being this duration time suitable to execution in four 50-minutes class. Lastly, our protocol proposes the minimum use of starting materials and inputs, which is a positive aspect with regards to economic matter.



**Scheme 1.** Generic multistep phenytoin synthesis.

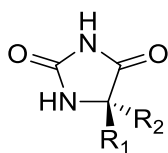
**Keywords:** phenytoin, experimental procedures, multistep synthesis.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Derivados hidantoínicos

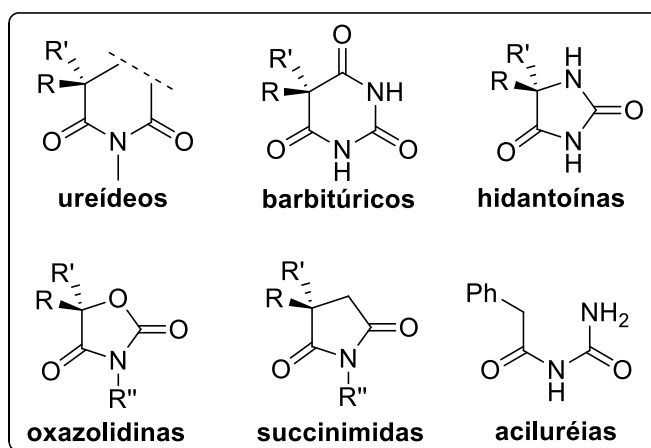
A síntese de compostos heterocíclicos vem se tornando um importante campo de investigação em Química Orgânica, sendo de interesse não apenas para químicos, mas para bioquímicos e biólogos, devido à vasta presença desses compostos na natureza. Estes compostos são conhecidos por participarem dos processos metabólicos de organismos vivos no desempenho de variadas funções biológicas e, conseqüentemente, são amplamente usados e estudados pela comunidade científica. A literatura descreve que aproximadamente 60% dos fármacos usados em sistemas terapêuticos são heterocíclicos (KAUSHIK, *et. al.*, 2013).

Dentre a gama de compostos heterocíclicos, destacam-se os derivados hidantoínicos (derivados da imidazolidina-2,4-diona, Figura 1), os quais apresentam atividades farmacológicas (anticonvulsante, antifúngica, antibacteriana e antiparasítica) relacionadas com substituintes presentes nas posições 3 ou 5 do anel imidazólico (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).



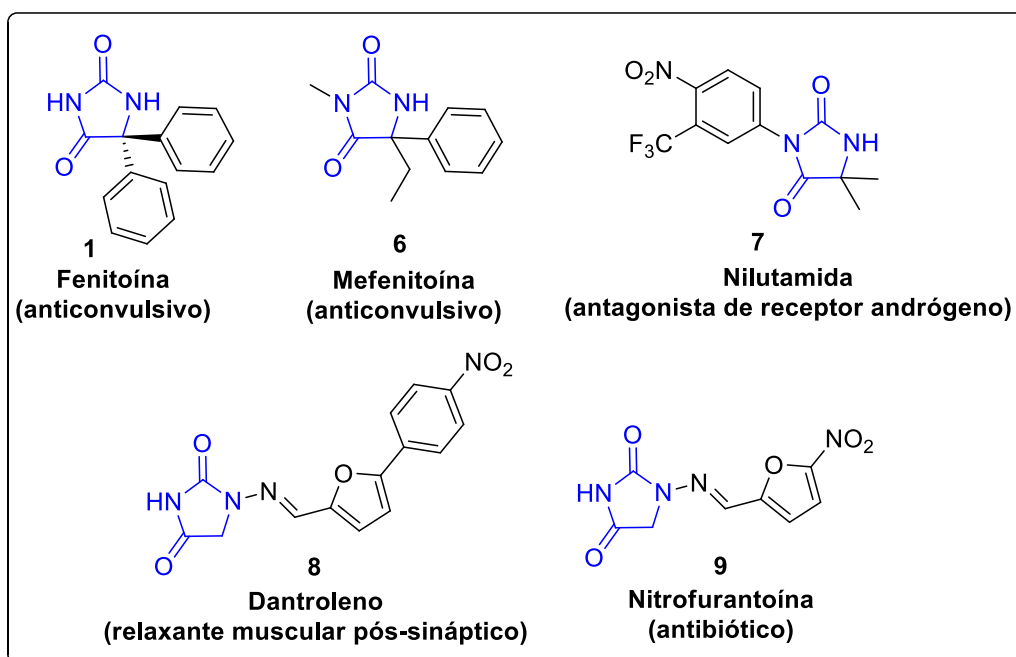
**Figura 1.** Estrutura genérica para os derivados hidantoínicos.

As hidantoínas fazem parte de uma família de drogas que, por sua vez, estão compreendidas dentro de uma arquitetura estrutural mais ampla, o grupo dos ureídeos. Muitas destas drogas são utilizadas no tratamento de vários tipos de epilepsia. Formalmente, anéis hidantoínicos podem ser compreendidos como os produtos de ciclo-carbonilação de aminoácidos, podendo ser encontrados em diversas moléculas com grande importância medicinal. Alguns exemplos dessas relações estruturais são exibidos na Figura 2 (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).



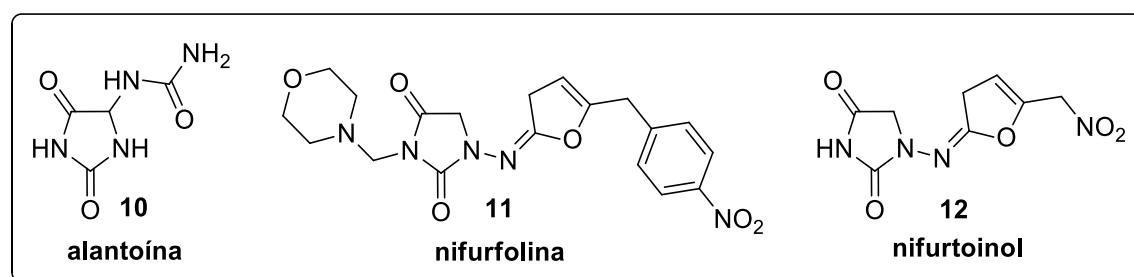
**Figura 2.** Arquiteturas estruturais com propriedades medicinais.

Na Figura 3, são destacados alguns exemplos mais específicos da possibilidade de aplicação de compostos que contém o fragmento hidantoínico. Os sais de sódio da fenitoína (**1**) e mefenitoína (**6**) possuem propriedades antiarrítmicas e anticonvulsivantes; a nilutamida (**7**) é um antagonista de receptor andrógeno para o tratamento do câncer de próstata avançado; o dantroleno (**8**) é usado como relaxante muscular e na prevenção da hipertermia maligna; a nitrofurantoína (**9**) é uma droga antibacteriana. Ainda, hidantoínas substituídas são usadas como importantes intermediários na síntese de aminoácidos onde se aplicam as hidantoínas e outros biocatalisadores congêneres (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).



**Figura 3.** Algumas drogas contendo o módulo estrutural hidantoínico (em azul) e suas respectivas ações farmacológicas.

Para além das moléculas apresentadas na Figura 3, os compostos hidantoínicos têm causado um grande impacto na indústria farmacêutica, especialmente porque há um número crescente de fármacos que contêm o anel característico em suas estruturas e que são comercializados em todo o planeta. Por exemplo, a alantoína ou 5-ureído-hidantoína (Figura 4) possui propriedade cicatrizante, sendo largamente empregada na clínica em vários países, como na Polônia (Alantan<sup>®</sup>, Septalan<sup>®</sup>), na Austrália (Egopsoryl<sup>®</sup>) e nos Estados Unidos (Alphosyl<sup>®</sup>, Sebical<sup>®</sup>). Os genéricos nifurfolina e nifurtoinol apresentam propriedades antibacteriana e anti-séptica. A nitrofurantoína, mais utilizada como anti-séptico, devido a sua capacidade de inibir a desidrogenase bacteriana, provocando a inibição da síntese protéica, é outro composto hidantoínico amplamente comercializado em diversos países no mundo (Berkfurin<sup>®</sup>, Furadantin<sup>®</sup>, Nitrex<sup>®</sup>). No Brasil, a fenitoína é fabricada e comercializada na forma de comprimidos com 100 mg do princípio ativo. Um dos principais laboratórios aqui é o Teuto<sup>®</sup> (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).

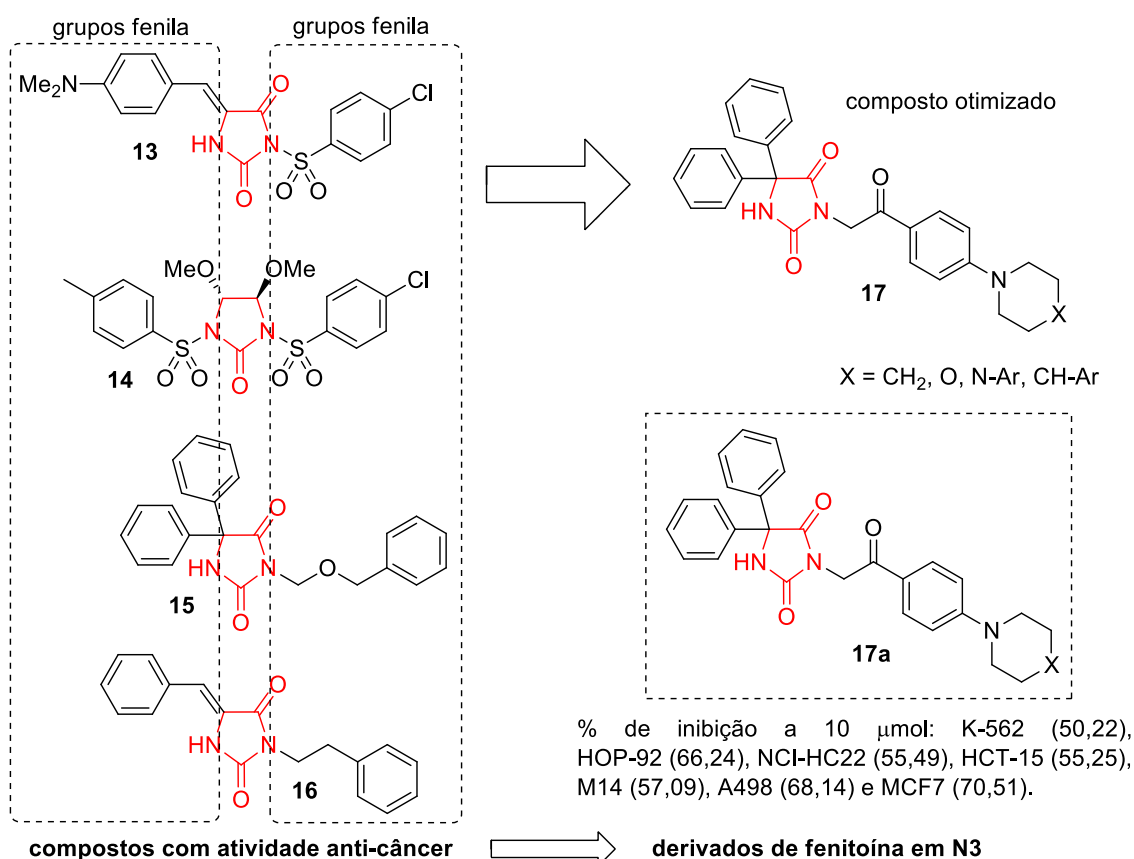


**Figura 4.** Hidantoínas comercializadas mundialmente.

Além das importantes atividades biológicas apresentadas por moléculas derivadas da hidantoína, vários outros aspectos relevantes acerca dessas substâncias têm sido abordados na literatura, cujos esforços são em maioria relacionados à reatividade do anel imidazolidínico, à aplicação de novas metodologias de síntese, à caracterização estrutural dos compostos, ou ainda, à temas relacionados a ensaios biológicos e estudos de relação quantitativa estrutura-atividade (Meusel e Gütschow, 2004). As hidantoínas apresentam também uma ampla reatividade em síntese orgânica, podendo, dentre outras reações: atuarem como eletrófilos e/ou nucleófilos; sofrerem desprotonação e hidrólise; sofrerem N-alquilações; reagirem com ácidos de Lewis (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).

A hidantoína é um anel heterocíclico anti-aromático e possui cinco sítios com potencial para comportar substituintes, incluindo dois pontos aceptores de elétrons e dois pontos doadores de ligações de hidrogênio. Estes compostos apresentam ainda duas funcionalidades bastante atrativas, quais sejam: a viabilidade sintética para o estabelecimento de módulos estruturais através das reações de ciclização, e; a facilidade do anel para aceitar variados substituintes. Devido a estas características, muitos derivados hidantoínicos com diferentes substituintes têm sido desenvolvidos e sintetizados com atividades farmacológicas contra cânceres, infecções microbianas, doenças metabólicas e epilepsia (OLIVEIRA, *et. al.*, 2008).

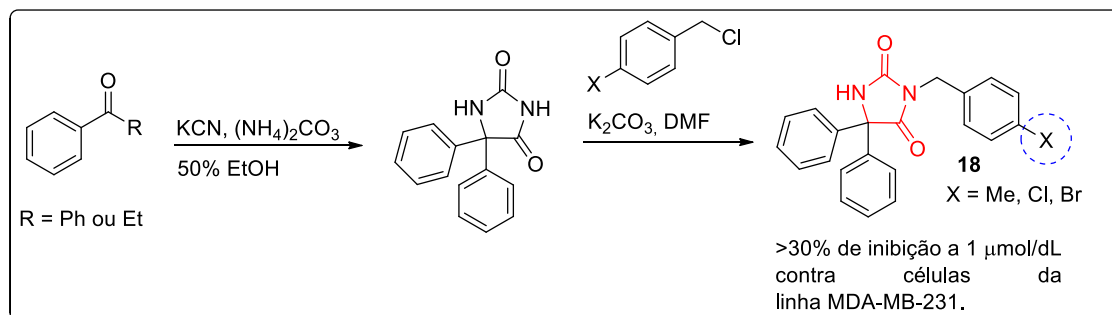
**Esquema 2.** Derivados de fenitoína bioativos com grupos fenila 4-substituídos.



Em 2013, Alanazi *et. al.* Reportaram uma série de 3-aminoalquil/benzil fenitoínas e 3-(4-piperidino/piperazino/morfolino)fenacil fenitoínas, as quais foram sintetizadas com base em reconhecidas hidantoínas e oxazolinonas anticâncer (**13-16**), todas contendo grupos fenil substituídos nas posições N1 e N3 (Esquema 2). A partir da estrutura dos agentes e retendo-se o fragmento hidantoína como

esqueleto básico, dois substituintes contendo grupos fenila foram introduzidos, após otimização, nas posições N1 e N3. Os derivados fenitoínicos foram sintetizados e avaliados quanto às suas atividades antiproliferativas contra diversas linhas de câncer, como exemplo a leucemia K-562, câncer de pulmão HOP-92 e NCI-HC22, câncer no cólon, HCT-15, câncer de pele, M14, câncer renal, A-498 e câncer de mama MCF7. De acordo com os autores, o composto **17a** foi o que apresentou a mais relevante atividade.

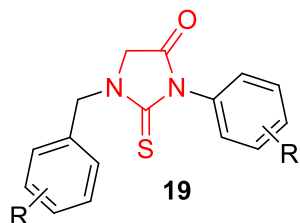
Em 2014, Hmuda et al. reportaram um novo tipo de hidantoínas substituídas como agentes tumorais. As hidantoínas 5,5-dissubstituídas foram sintetizadas como uma mistura racêmica através da reação de Bucherer-Bergs partindo da benzofenona ou da propiofenona. Então, os grupos benzila 4-substituídos foram introduzidos na posição N3 das hidantoínas (Esquema 3). A atividade antiproliferativa foi avaliada contra linhas do câncer de mama (MDA-MB-231) e de colo (HCT-116). A maioria dos compostos exibiu boa atividade, em especial os derivados **18**, que inibiram o crescimento da linhagem MDA-MB-231 em mais de 30% a 1  $\mu\text{mol/mL}$ .



**Esquema 3.** Síntese de hidantoínas N3 substituídas como agentes anti-tumorais.

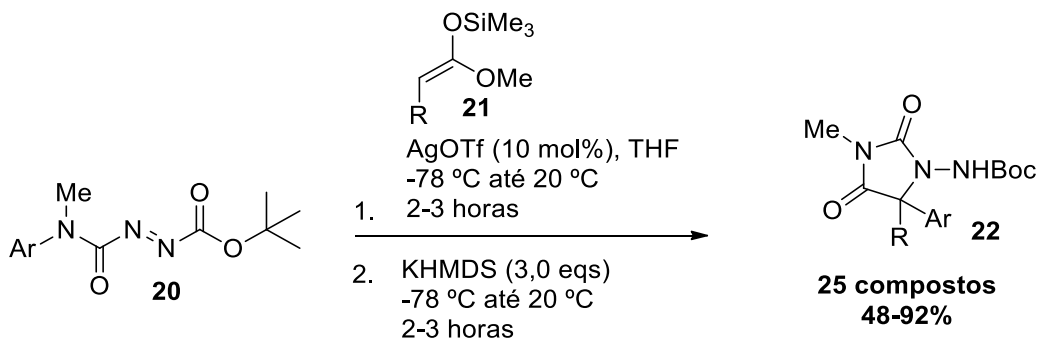
Em 2017, Buchynskyy e colaboradores reportaram 1-benzil-3-aryl-2-tiohidantoínas como novos agentes anti-tripanosômicos (Buchynskyy et al.; 2017). Através de um procedimento de triagem de alto desempenho, os compostos (**19a-h**) foram estabelecidos como alvos, foram sintetizados, e avaliados quanto à atividade biológica. Na tabela 1, encontram-se os principais resultados para os testes *in vitro* de atividade antibacteriana e de citotoxicidade.

**Tabela 1.** Atividade antibacteriana e citotóxica in vitro de 1-benzil-3-aryl-2-tiohidantoínas.



Composto	R	R'	EC <sub>50</sub> (nM), <i>T. brucei</i>	CC <sub>50</sub> (x 10 <sup>3</sup> nM)
<b>19a</b>	2-Cl, 4-F	3-Cl, 4-N(Me) <sub>2</sub>	2	>50
<b>19b</b>	4-F	3-Cl, 4-N(Me) <sub>2</sub>	3	39
<b>19c</b>	2-F, 4-F	3-Cl, 4-N(Me) <sub>2</sub>	4	>50
<b>19d</b>	3-F, 4-F	3-Cl, 4-N(Me) <sub>2</sub>	13	>50
<b>19e</b>	2-Cl, 4-F	3-OMe, 4-N(Me) <sub>2</sub>	2	>50
<b>19f</b>	4-F, 4-H	3-OMe, 4-N(Me) <sub>2</sub>	7	>50
<b>19g</b>	2-F, 4-F	3-OMe, 4-N(Me) <sub>2</sub>	6	>50
<b>19h</b>	2-Cl, 4-F	3-Cl, 4-pirrolidona	9	>50

Recentemente, Clayden e colaboradores (2019) sintetizaram diversos derivados hidantoínicos através de um protocolo do tipo *tandem one-pot* (reações realizadas em sequência e sem isolamento de intermediários em um único frasco reacional). Os autores acessaram diversos compostos através de uma sequência aminação → arilação intramolecular (Esquema 4). Conforme os autores, na primeira etapa ocorre a aminação catalisada por prata com adição regioseletiva à ligação N–N em uma série de azocarboxamidas assimétricas. A seguir, a arilação ocorre via migração N → C mediada por base no fragmento de uréia. As hidantoínas então se formaram diretamente a partir do produto de arilação. A metodologia desenvolvida permitiu o acesso à uma variedade de hidantoínas 5,5-dissubstituídas contendo substituintes diversos (**22**), compostos os quais apresentam potencial para aplicação na construção de moléculas bioativas.

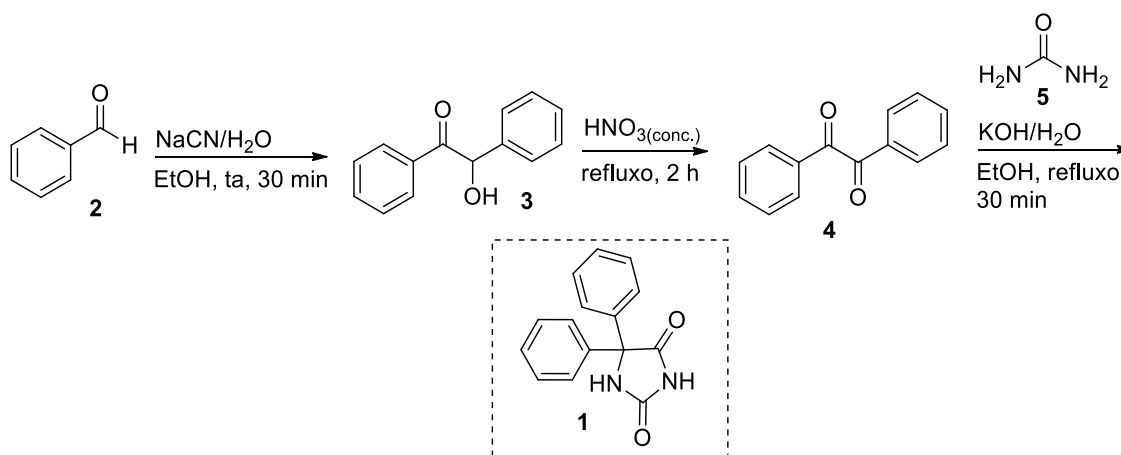


**Esquema 4.** Protocolo *tandem one-pot* na síntese de derivados hidantoínicos.

Métodos verdes também já foram empregados para a síntese de hidantoínas. Lijing e coautores (2012), por exemplo, conseguiram evitar o uso do cianeto de sódio e usaram tiamina (vitamina B1) como catalisador na etapa de autocondensação do benzaldeído, com o pH ajustado para 9 e 70 °C de temperatura reacional. Para a etapa de oxidação da benzoína, os autores empregaram  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como agente oxidante em condições reacionais brandas. Nesse trabalho, os autores empregaram sonicação em todas as etapas reacionais, conseguindo, assim, diminuir os tempos reacionais e aumentar os rendimentos para cada uma das etapas.

## 1.2 Fenitoína

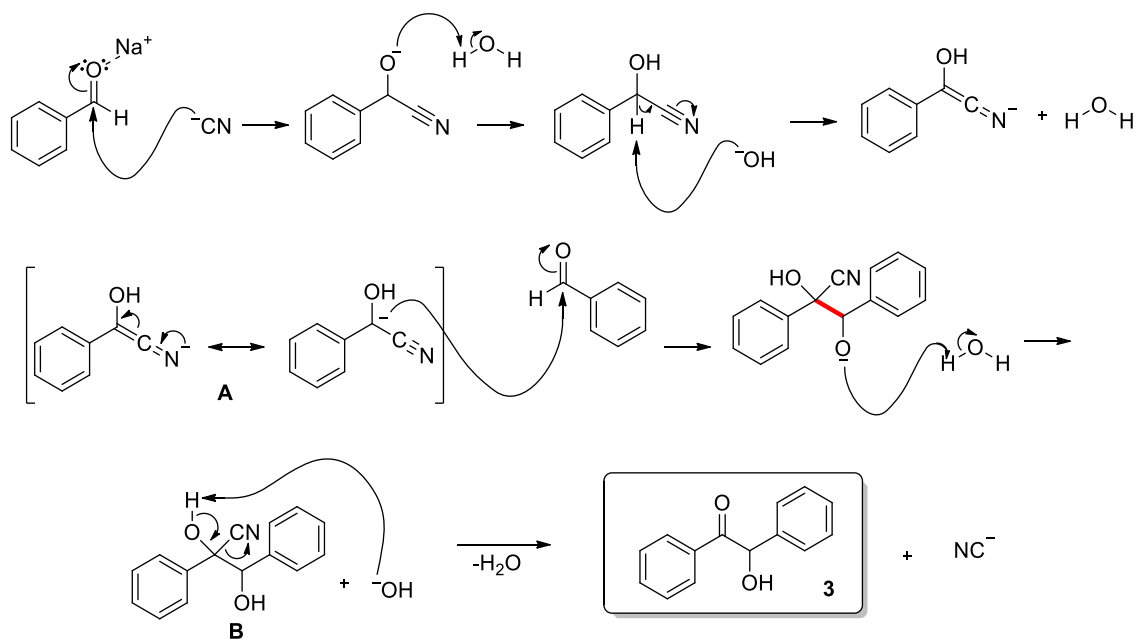
A fenitoína (5,5-difenil-2,4-imidazolidindiona ou 5,5-difenilhidantoína), um dos compostos hidantoínicos de maior relevância para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos, é um composto pertencente a um grupo de drogas antiepilépticas com uso clínico em casos de convulsões parciais ou generalizadas. Este composto exibe diversos efeitos tais como inibição dos canais de sódio, potássio e cálcio na membrana neuronal, mudanças nas concentrações locais de neurotransmissores como GABA, acetilcolina e noradrenalina, e é capaz ainda de diminuir a excitação neuronal de uma forma geral. Vários derivados de fenitoína vem sendo estudados e muitos deles têm apresentado propriedades farmacológicas relevantes, que incluem; a anticonvulsivante, a antimicrobiana e anti-arrítmica. A preparação da fenitoína, está resumida no Esquema 5.



A fenitoína é empregada no tratamento de vários tipos de convulsões, no controle de arritmias (batimento cardíaco irregular) e no tratamento de enxaquecas e dores dos nervos faciais. Sua descoberta como controladora dos sintomas de convulsão remonta aos anos 30, onde foi também observado que o composto não possui os efeitos sedativos associados com os barbitúricos. Existem ainda algumas indicações de que a fenitoína pode ser aplicada no controle da ansiedade e como estabilizadora do humor. Algumas publicações indicam ainda que a fenitoína está envolvida com propriedades neuro e cardioprotetivas (Taylor e Taylor, 1996; Reagan et al., 1999).

### 1.2.1 Propostas mecanísticas para a síntese da fenitoína

A primeira etapa da rota sintética envolve a formação da benzoína (**3**), uma alfa-hidroxicetona, através da autocondensação do benzaldeído com o uso de um catalisador adequado. O procedimento clássico desta etapa envolve uma reação promovida em meio alcalino com a presença de íons cianeto, formando um carbânion **A** estável por ressonância com um grupamento nitrila. O carbânion é a espécie nucleofílica que ataca um segundo equivalente de benzaldeído para originar o aduto tetraédrico **B** após prototropia. O aduto **B** então sofre colapso para restaurar a carbonila do produto racêmico **3**, juntamente com o catalisador cianeto.



**Esquema 6.** Proposta mecanística para a síntese da benzoína racêmica (**3**).

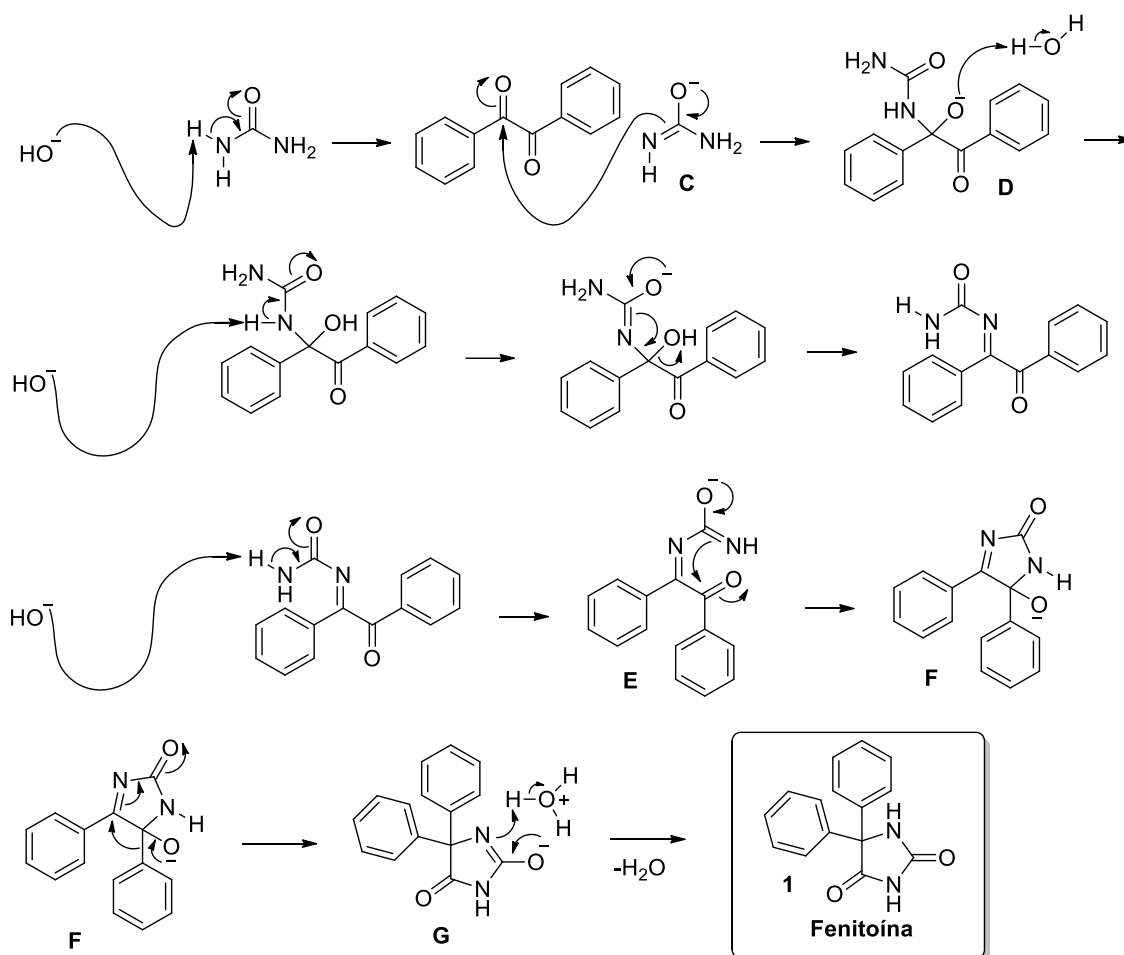
Devido à toxicidade desta etapa e de seus reagentes, essa reação é sempre realizada sob capela de exaustão, e o resíduo gerado é tratado com sulfato de ferro (II), com o intuito de gerar um complexo menos tóxico e passível de tratamento posterior, o hexacianoferrato (II) de ferro (III). Na busca de catalisadores menos tóxicos, como alternativas já descritas anteriormente para os íons cianeto, estão a tiamina, bem como sais de tiazol em meio alcalino, carbenos heteroazólios e metalofosfitos. São encontradas ainda reações de condensação para a formação de benzoína sem o uso de solventes e com o uso de micro-ondas, empregando-se líquidos iônicos de sais de imidazol.

Na próxima etapa, ocorre a oxidação da benzoína à sua respectiva alfa-dicetona, o benzil (ou benzila). É um método que se executa com relativa simplicidade e que possui ampla descrição na literatura com o uso de diversos agentes oxidantes, como ácido nítrico, solução de Fehling e sais de cromo com alumina ácida. Mais recentemente, foi relatada uma reação de oxidação para a benzoína empregando-se hidreto de sódio, resultando em um rendimento elevado e sem o emprego de reagentes tóxicos. Segundo Joo (2010), nesse trabalho destaca-se a busca por um processo sintético mais limpo e seguro do ponto de vista ambiental.

A reação correspondente à etapa de oxidação da benzoína pelo método convencional envolve o uso de ácido nítrico concentrado, devendo ser realizado em capela de exaustão devido à formação de vapores nitrosos tóxicos. Mesmo tratando-se de uma etapa com riscos em potencial, devido às características corrosivas e tóxicas do ácido nítrico, o resíduo gerado nesta reação pode ser facilmente descartado através de alcalinização posterior do filtrado ácido obtido após a separação do benzil.

A etapa determinante da reação é o ataque do ânion originado a partir da monodesprotonação da uréia em um dos grupos carbonila do benzil, (como demonstra o esquema 7) seguida por rápida ciclização e, finalmente, o lento rearranjo para formar o aduto aniônico. Assim como ocorre no rearranjo benzílico, é provável que a formação deste último ânion (o ânion imida) seja a força motriz para a migração intramolecular do anel arila para a posição  $\alpha$ .

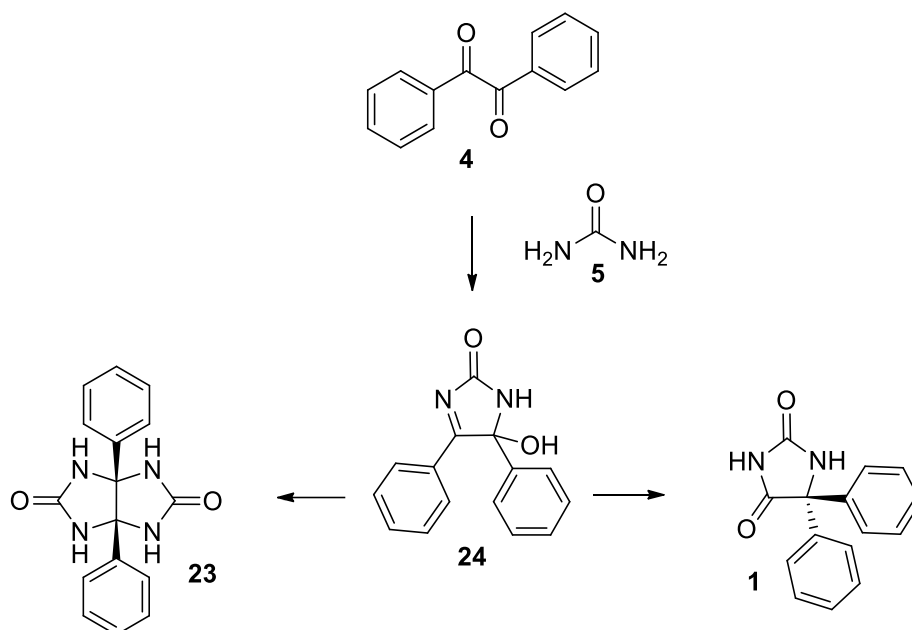
Ao contrário do que é geralmente aceito, a fenitoína foi primeiramente sintetizada por Michael no ano de 1887, embora sua estrutura só tenha sido corretamente elucidada por Biltz em 1908. A versão de preparação de fenitoína catalisada por base usando-se como método a condensação do benzil com uréia é comumente referendada como a síntese de Biltz da fenitoína (Hayward, 1983).



**Esquema 7.** Proposta mecanística para a conversão de benzil (4) em fenitoína (1).

Após algum tempo sem inovações, a síntese da fenitoína foi reinventada por Dumavant et al. (1956), os quais demonstraram que esta transformação procede via um rearranjo benzílico da 4,5-dihidroxi-4,5-difenilimidazolidin-2-ona (24), um intermediário que, de acordo com esses autores, explica a produção concomitante de uma quantidade quase equivalente de 1 e do aduto simétrico 23 como produtos da reação. Esses autores estudaram em detalhe a proporção relativa dos compostos 4:5 com o objetivo de minimizar a ocorrência do aduto 23, sendo

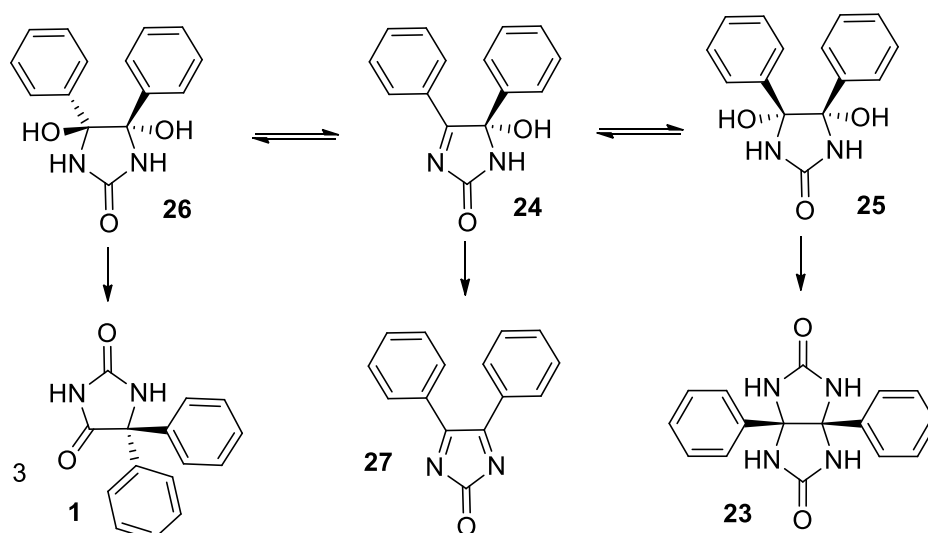
encontrada a proporção 1:1,75 como aquela que leva aos maiores rendimentos de **1** e menores taxas de formação de **23**.



**Esquema 8.** Proposta de intermediários para a ocorrência de **23**.

A síntese de Biltz foi mais uma vez revisitada em 1968 por Dietz e Mayer (1968), os quais descreveram a relação estrutura/reactividade desta reação, dando ênfase ao efeito passivo dos substituintes doadores de elétrons nos grupos fenila do benzil. Foi reportado, por exemplo, que o composto 4-hidroxibenzil não foi reativo sob as condições-padrão da síntese de Biltz. O mecanismo proposto por Dunnivant e James (1956) foi revisado por Butler e Leicht (1977), os quais postularam, com base na cinética e em estudos espectroscópicos, a existência de **24**.

Em 1984, foi demonstrado que a reação pode ser realizada em condições multi-fásicas usando-se PEG 600 como catalisador de transferência de fase em um sistema de solventes aquosos de KOH/*n*-butanol (Poupaert et al., 1984). Com esta metodologia, a quantidade do subproduto **23** foi reduzida dramaticamente e substancial aumento de rendimento de fenitoína. Em 1989, foi demonstrada ainda a existência das duas formas diastereoisoméricas para o composto **24**. Através da captura desses intermediários no meio reacional na forma de boronatos de ésteres cíclicos foi possível a elucidação da estrutura de **23** com técnicas de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>11</sup>B e estudos de HPLC (Mergen et al., 1989).



**Esquema 9.** Proposta de outros produtos pela ocorrência de **23**.

Evidências para a existência dos dióis **25** e **26** também são encontradas, pois tais compostos já foram isolados na forma dos boronatos de ésteres para cada uma das espécies diastereoisoméricas. Dessa maneira, é concebível que haja um equilíbrio termodinâmico entre **25** e **26**, que opera via reações de hidratação–desidratação do intermediário **24**. A literatura já apresenta discussões sobre esta observação (Schwenker et al., 1992). Para o intermediário **25** (que apresenta arranjo cis dos grupos fenila), é provável que este reaja com uma segunda molécula de uréia para gerar **23**, enquanto que **26** sofre o rearranjo benzílico catalisado por base para originar a fenitoína. Se **25** e **26** apresentam conteúdos energéticos similares, é razoável esperar que ambos irão acumular similares proporções energéticas para formarem **1** e **23**.

Um ponto crucial na síntese de Biltz da fenitoína é a formação concomitante de **1** e **23**. Em condições reacionais homogêneas, quando etanol absoluto é empregado como solvente, o rendimento de **1** não é maior que 50%. Em misturas de água/etanol, o rendimento da fenitoína analiticamente pura nunca excede 55%. Uma mudança na força da base não altera significativamente a razão 3:4, mas tão somente afeta a cinética da reação. Com o objetivo de incrementar o rendimento na etapa de síntese da fenitoína, Poupaert e coautores (2011) examinaram a influência de solventes polares sobre a reação, usando ainda a assistência por micro-ondas. Na tabela 1 estão os principais resultados encontrados pelos pesquisadores.

**Tabela 2.** Efeito do solvente (percentual de rendimento) na síntese de Biltz da fenitoína.

<b>Solvente</b>	<b>Micro-ondas(%)</b>	<b>Aquecimento clássico</b>
DMSO	80	37
Sulfolano	78	57
DMF	56	36
dioxano/água (40:100)	80	25
etanol/água (95:5)	nd*	54

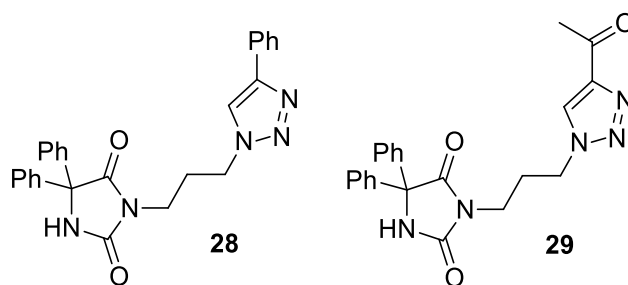
\*não-definido.

Inicialmente, os autores avaliaram combinações de DMSO e água, e obtiveram ligeiros aumentos no rendimento. Um maior incremento no rendimento foi obtido quando houve assistência por irradiação de micro-ondas, inclusive com diminuição nos tempos reacionais de 2 horas (aquecimento convencional) para 40 minutos (aquecimento por micro-ondas). Quando apenas DMSO foi usado como solvente sob condições de micro-ondas, o rendimento para a reação atingiu 80%. Sulfolano e uma mistura de dioxano/água também levou a rendimentos incrementados de 78% e 80%, respectivamente. É marcante que em todos os sistemas de solventes o aquecimento de micro-ondas foi superior ao aquecimento por convecção.

### 1.2.2 Aplicações da fenitoína

A fenitoína têm sido empregada como *template* para o design de bibliotecas em química combinatorial (El-Sherbeny et al., 2000). O anel fenitoínico, por exemplo, já encontrou aplicação na síntese de ligantes serotoninérgicos (Maloney et al., 1999). Já Kanyonyo et al. (1999), usaram a fenitoína como composto principal em um programa medicinal tendo-se como alvo o desenvolvimento de ligantes do receptor CB1/CB2.

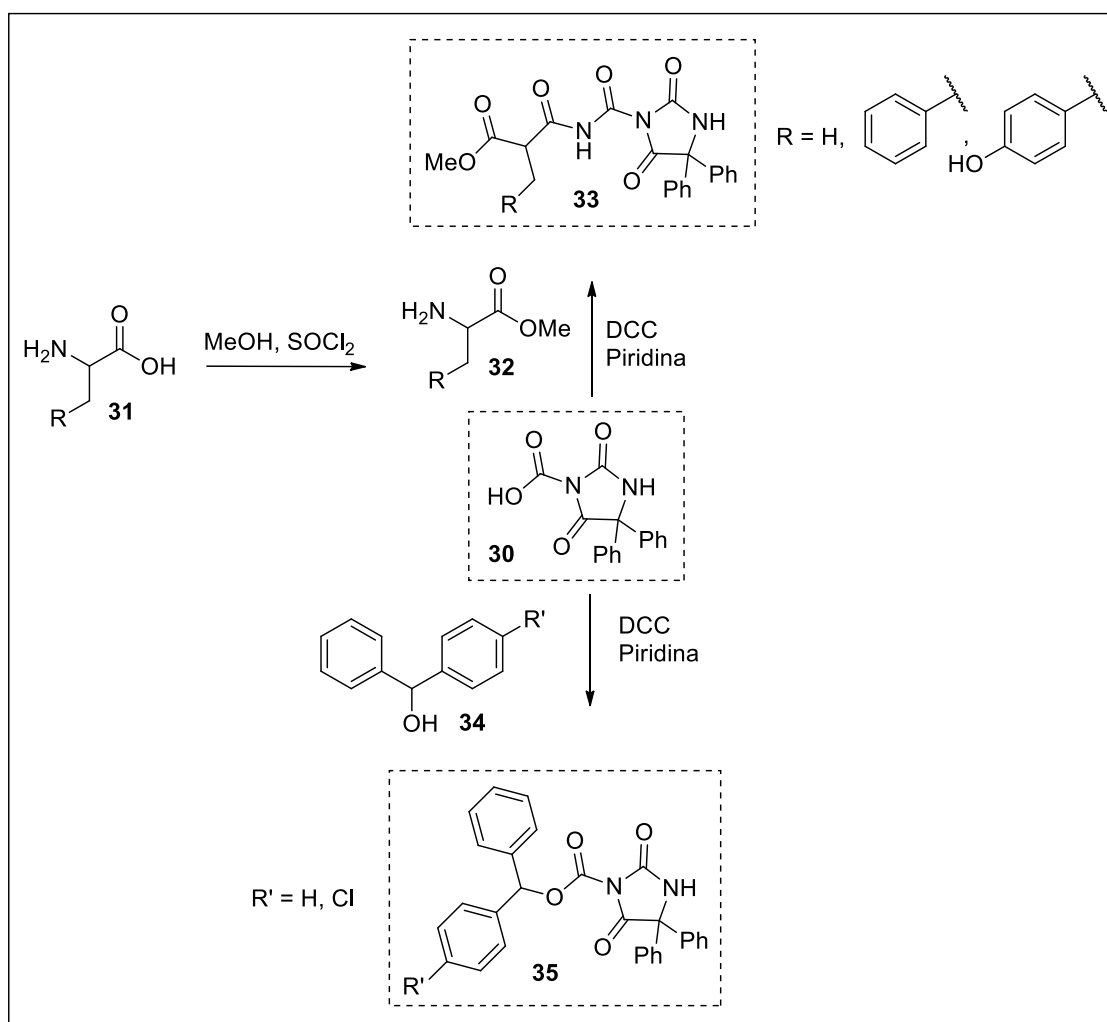
Recentemente, Mendes e colaboradores (2016) sintetizaram derivados de fenitoína por meio de N-alquilação com 1,3-dibromopropano. Após tratamento com azida de sódio, reação “click” com fenilacetileno e 2-hidróxi-3-butino e oxidação com MnO<sub>2</sub>, foi possível acessar compostos triazólicos que, por sua vez, foram avaliados em atividade antiviral *in vitro* contra o metapneumovírus humano (HMPV) (Figura 5). Os compostos avaliados mostraram atividade antivírus nos estágios iniciais de replicação viral e através de ligação junto aos receptores celulares impedindo, assim, a adsorção de partículas virais.



**Figura 5.** Moléculas testadas *in vitro* contra o metapneumo-vírus humano.

Em mais uma abordagem sintética envolvendo o heteroanel da fenitoína, Deodhar et al. (2007) sintetizaram diversos compostos contendo o núcleo fenitoína através da condensação de derivados de ácidos carboxílicos fenitoínicos (**30**) com metil-ésteres da alanina (**31a**), fenilalanina (**31b**) e tirosina (**31c**) e também com o benzidrol (**34a**) e cloro-benzidrol (**34b**). O hidrocloreto do metil éster dos aminoácidos ou os benzidróis e o ácido 2,5-dioxo-4,4-difenil-imidazolidina-1-carboxílico (**30**) foram adicionados à piridina, e o conjunto reacional foi colocado em um frasco cônico de 100 mL. A seguir, N,N dicicloexil carbodiimida (DCC) foi adicionada à esta solução com agitação contínua a 0 °C (Esquema 10).

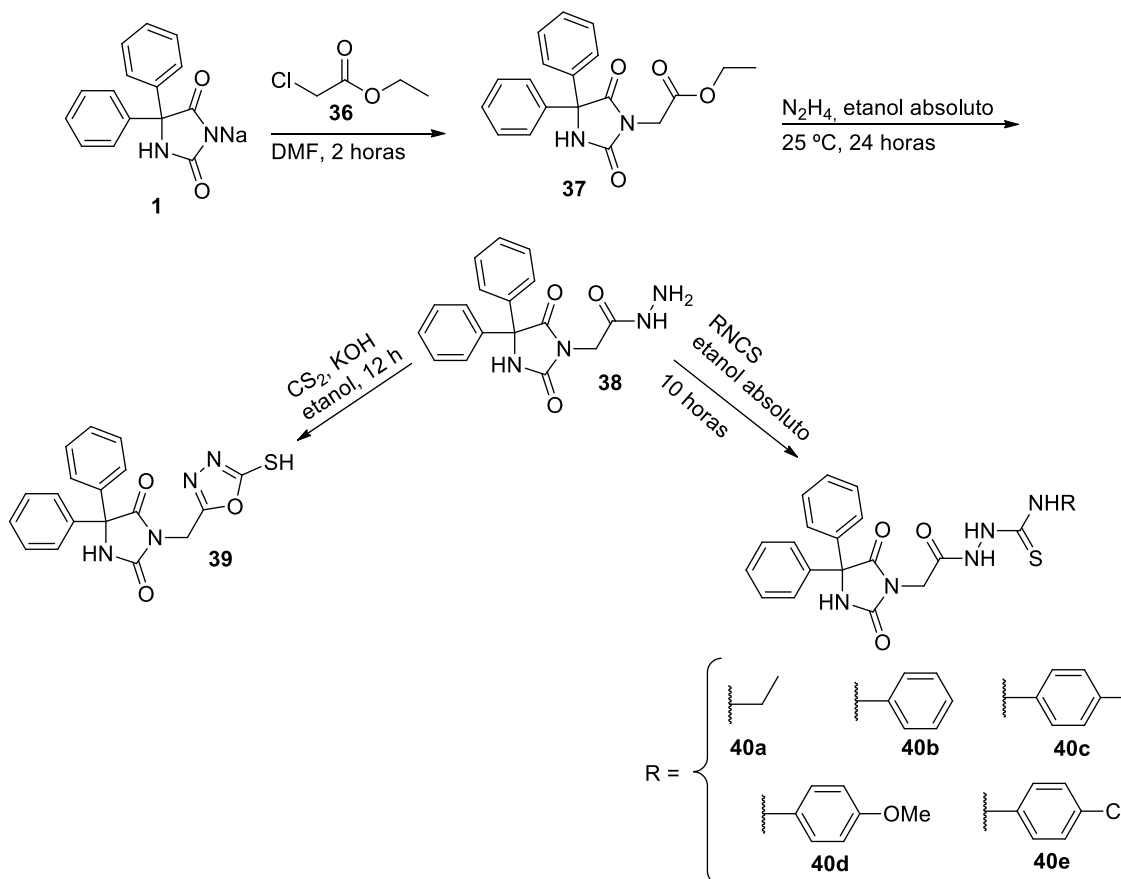
Os principais resultados encontrados pelos autores dão conta que após a varredura farmacológica dos compostos sintetizados os aminoácidos (especialmente fenilalanina e alanina) e benzidrol, quando ligado ao fragmento fenitoína, são capazes de aumentar a atividade anticonvulsivante da fenitoína com respectivo decréscimo em neurotoxicidade.



**Esquema 10.** Conjugação de aminoácidos com o fragmento fenitoína.

Levando em consideração as propriedades anticonvulsivas em potencial observadas em certas tiosemicarbazidas, oxadiazóis, tiadiazóis e triazóis, Botros *et al.* (2013) sintetizaram híbridos entre a fenitoína e alguns desses farmacóforos, e realizaram ainda a avaliação dos produtos como agentes controladores de convulsão. O acetato de etil 2-(2,5-dioxo-4,4-difenilimidazolidin-1-il) **37** foi sintetizado pela alquilação da fenitoína com etil cloroacetato em DMF anidro como solvente (Esquema 11). A seguir, a reação de **37** com o hidrato de hidrazina em etanol absoluto resultou na formação da correspondente hidrazida **38**. O alvo **39** foi obtido em 66% de rendimento através da ciclização da hidrazida **38** com dissulfeto de carbono em etanol na presença de hidróxido de potássio. Através da reação de **38** com diferentes tiocianatos em etanol absoluto, os autores conseguiram ainda preparar os intermediários semicarbazidas **40a-e**, na faixa de rendimento entre 60–

90%. Uma particularidade dos compostos **40a-e** que foi destacada pelos autores é a presença do resíduo tiouréia (NH–CS–NH), o qual pode ser prontamente identificado pela técnica de infravermelho. Destacou-se ainda o composto **40b**, que apresentou um efeito anticonvulsivo promissor nos ensaios de eletroconvulsoterapia.



**Esquema 11.** Conjugação de aminoácidos com o fragmento fenitoína na síntese.

A fenitoína, além de anticonvulsivante, encontra ampla aplicação como agente cicatrizante. Uma concisa revisão sobre a fenitoína atuando em cicatrizações de úlceras, hanseníases, ferimentos, queimaduras, radiodermites, etc, foi realizada por Penna e colaboradores (2014). Na compreensiva publicação, os autores destacam os benefícios decorrentes do uso da fenitoína, associando-os ao aumento do tecido de granulação, da angiogênese, e diminuição do tamanho das feridas que receberam intervenção. Foi destacado ainda que, apesar de os mecanismos de cicatrização em tecidos humanos ainda não estarem totalmente esclarecidos, “estudos in vitro, em animais de laboratório, e histopatológico em

humanos, trouxeram algumas informações que contribuem para o entendimento deste fenômeno ao demonstrarem ação estimuladora do fármaco sobre os fibroblastos e a síntese de colágeno, remodelação celular, inibição da colagenase” (Penna et al., 2014).

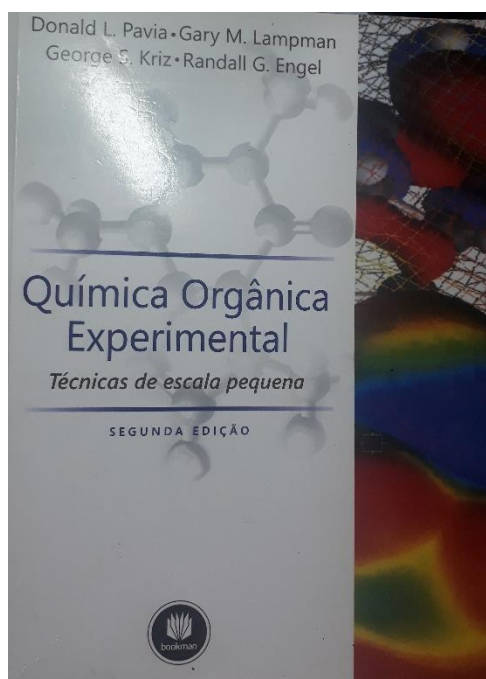
## **2. JUSTIFICATIVA**

De acordo com todo o arcabouço teórico apresentado na seção anterior fica evidente a importância da fenitoína como um fármaco promissor para vários tipos de doenças. A aplicação da síntese desse composto em aulas de graduação pode ser de grande valia, pois permite o desenvolvimento de uma aula prática onde o estudante possa pôr em prática todas as suas habilidades experimentais adquiridas ao longo da graduação, tais como: as técnicas de preparo de soluções; montagem de sistemas de vidrarias; análises de bancada; realização de destilações e recristalizações; etc.

Através de uma pesquisa nas principais revistas virtuais da área de química indexadas do Brasil (Journal of Brazilian Chemical Society, Química Nova, Química Nova na Escola, Química Nova Interativa, Revista Virtual de Química e Editora SBQ) foi possível encontrar apenas 1 trabalho compreensivo explorando a fenitoína como tema gerador para aulas de graduação. Usando a palavra-chave “fenitoína” na barra de buscas do site Publi SBQ (órgão responsável pelas publicações da Sociedade Brasileira de Química), é encontrado um total de 27 resultados disponíveis (alguns repetidos), sendo que apenas o trabalho intitulado “Síntese da fenitoína assistida por micro-ondas: proposta de aula prática para alunos de graduação”, publicado por um grupo da Universidade Federal do Rio Grande do Sul em 2012, explora estudos metodológicos na síntese da fenitoína para o aprimoramento de aulas práticas de graduação. Nesse trabalho, os autores objetivaram introduzir os alunos à prática da síntese em micro-ondas, de forma que a rota proposta levasse os alunos a realizarem todas as etapas em uma apenas uma aula. As atividades interdisciplinares que foram desenvolvidas envolvendo síntese orgânica, análise espectroscópica, cromatografia e controle de qualidade contribuíram no processo ensino–aprendizagem na disciplina de Síntese Orgânica.

Na proposta aqui apresentada, é explorado com grande convicção o pressuposto de que nos cursos de graduação devem ser trabalhados temas atuais e de relevância na formação do estudante. Nesse sentido, considerando todo o arcabouço teórico apresentado nas seções anteriores, e em vista do considerável interesse em química medicinal acerca do módulo estrutural da fenitoína, propomos neste trabalho a realização de um estudo metodológico para a elaboração de um roteiro de aula experimental para a disciplina “Laboratório de Química Orgânica” do Curso de Licenciatura Plena em Química do Instituto Federal de Brasília, ou quaisquer outros cursos de graduação e/ou de ensino técnico que ofereçam formação em técnicas laboratoriais de química orgânica, tais como: farmácia, biologia, engenharia química, química tecnológica etc.

Das obras indicadas no Projeto Pedagógico de Curso da Licenciatura em Química do IFB para a disciplina “Laboratório de Química Orgânica”, o mais robusto e completo é o título “Química Orgânica Experimental: técnicas de escala pequena”, 2ª edição, de autoria de Pavia e outros (PAVIA *et. al.*, 2009) (Figura 6). Na obra, a síntese do ácido benzílico é proposta como um experimento para ilustrar uma sequência de reações (Experimento 34, p. 250). Essa reação envolve a sequência reacional benzaldeído → benzoína → benzil → ácido benzílico e, similarmente ao proposto neste trabalho, exemplifica o rearranjo benzílico. No experimento, os autores propõem uma metodologia verde para a conversão do benzaldeído em benzoína. Na obra, os autores propõem a utilização da tiamina (vitamina B1) como catalisador, e 2 dias de repouso até a completude da reação.



**Figura 6.** Capa da obra indicada pelo PPC da licenciatura para laboratório de química orgânica.

A proposta apresentada pelos autores é muito relevante, uma vez que trabalha os princípios da química verde. No entanto, o almoxarifado de reagentes químicos do *campus* Gama não dispõe de tiamina, o que inviabilizaria seguir a metodologia proposta pelo livro. Adicionalmente, os autores propõem o término da 1ª etapa reacional após dois dias de reação, situação inversa ao proposto neste trabalho, que é a realização de uma reação com menores intervalos de tempo.

Segundo Simoni e colaboradores (2011), os experimentos de química podem ser classificados em 4 categorias, a saber: conceituais (C), os quais envolvem conceitos fundamentais da Química; metodológicos (M), que possuem como objetivo fundamental o desenvolvimento das habilidades técnicas e experimentais do estudante; fundamentais (F), que envolve as medidas de quantidades fundamentais para a caracterização de sistemas químicos, e; quantitativos (Q), que são experimentos que estão relacionados à determinações quantitativas de parâmetros experimentais. De acordo com a publicação, os experimentos podem ainda ser classificados em mais de uma categoria, inclusive recebendo as 4 classificações, sendo sugerido que esta é uma proposta desejável.

Assim, acredita-se que a proposta deste trabalho pode englobar as 4 classificações. Por exemplo, a execução da síntese da fenitoína em multi-etapas envolve tarefas conceituais (C) como: discussão sobre os mecanismos de síntese, discussão sobre a estereoquímica de produtos, estudos interdisciplinares para a

busca de informações farmacológicas do produto, análise de informações de risco em fichas de segurança, etc. A prática envolve diversas tarefas metodológicas (M) como: montagem de aparatos experimentais de refluxo, filtração, pesagem, secagem, pipetagem, medidas de ponto de fusão, análises espectroscópicas, análises por cromatografia em camada delgada, etc. Para o experimento aqui proposto, há a necessidade de execução de atividades fundamentais (F), tais como: cálculos estequiométricos, conversão de unidades, cálculos de rendimento, cálculos para o preparo de soluções, cálculos de diluição, cálculos de proporção, representação de estruturas químicas, etc. Com relação à classificação quantitativa (Q), o proposto neste trabalho poderá ser aplicado no desenvolvimento de métodos analíticos de aplicação e na construção de curvas de calibração.

Para atingir os objetivos aqui propostos, foi realizado um estudo metodológico de avaliação do aumento de escala (*scale-up*) e de influência do tempo a fim de se verificar as condições ideais para realizar uma síntese em multi-etapas com essas variáveis otimizadas. Por conseguinte, as informações levantadas serviram para a elaboração de um roteiro de aula prática para cursos de laboratório de química orgânica.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

✓ Elaborar um protocolo experimental (roteiro de aula prática) para aplicação em cursos de graduação que oferecem formação em técnicas de laboratório de química orgânica.

#### **3.1 Objetivos Específicos**

✓ Avaliar o efeito do aumento de escala sobre o rendimento de cada uma das etapas de preparação da fenitoína a partir do benzaldeído;

✓ Avaliar o efeito do tempo sobre o rendimento de cada uma das etapas de preparação da fenitoína a partir do benzaldeído;

✓ Avaliar o efeito do solvente sobre o rendimento de cada uma das etapas de preparação da fenitoína a partir do benzaldeído;

✓ Caracterizar os produtos por meio de propriedades físicas e espectroscópicas;

✓ Estabelecer um procedimento otimizado para a síntese da fenitoína;

✓ Estimular a interdisciplinaridade por meio do desenvolvimento de aulas com temas multidisciplinares e contextualizados;

## **4. METODOLOGIAS**

### **4.1 Preparação da Benzoína (3)**

A uma solução de benzaldeído (5 – 50 mmol) em etanol PA (1 – 10 mL) adicionou-se por gotejamento uma solução de cianeto de sódio (1 – 10 mmol) em água destilada (1 – 10 mL). A mistura foi refluxada durante 30 minutos. A seguir, o conjunto reacional foi resfriado em banho de gelo, e o produto bruto filtrado, lavado com água destilada gelada. A benzoína racêmica purificada foi seca em estufa, seu  $R_f$  e gradiente de concentração foram determinados. Calculou-se o rendimento obtido, mediu-se o PF e adquiriu-se o espectro de IV do produto puro. Propriedades: cristais brancos com PF = 137 °C.

### **4.2 Preparação do Benzil (4)**

Na capela, uma mistura de benzoína (1 – 10 mmol) foi mantida sob refluxo em ácido nítrico concentrado (1 – 10 mL) até o fim da evolução de NO gasoso. A mistura reacional foi vertida em água destilada gelada (50 mL), agitada e deixada durante 5 minutos no refrigerador para cristalização. O sólido foi filtrado a vácuo, e os cristais foram lavados vigorosamente com água destilada gelada para a remoção completa do ácido nítrico. Secou-se o produto purificado em estufa, determinou-se o  $R_f$  e o gradiente de concentração, calculou-se o rendimento obtido, mediu-se o PF e adquiriu-se o espectro de IV e UV do produto. Propriedades: cristais amarelo-claros com PF = 93–95 °C.

### **4.3 Preparação da Fenitoína (1)**

Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 100 mL uma mistura de KOH 70% (faixa de volume), uréia (2 – 20 mmol) e benzil (1 – 10 mmol) em etanol (2,50 – 25 mL). Refluxou-se a suspensão até que ela se tornasse límpida (aproximadamente 30 min – 90 min). A seguir, adicionou-se água destilada gelada ao frasco e descartou-se o precipitado formado. Ao filtrado, adicionou-se uma solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50% até pH ácido (medido com fita de pH). Filtrou-se o precipitado sob condições de vácuo, e lavou-se o sólido vigorosamente com água destilada gelada. Secou-se o material em estufa, determinou-se o seu  $R_f$  e gradiente

de concentração, calculou-se o rendimento obtido, mediu-se o PF e adquiriu-se o espectro de IV e UV do produto. Propriedades: cristais brancos com PF = 297–300 °C.

#### 4.4 Análises Espectroscópicas

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 600 MHz) foram adquiridos em um aparelho Bruker Avance III HD 600 MHz, 14,1 T. As amostras analisadas foram dissolvidas em 0,5 mL de solvente deuterado (DMSO- $d_6$  ou  $\text{CDCl}_3$ ) sendo utilizado como referência interna o tetrametilsilano (TMS, 0,00 ppm).

As multiplicidades das absorções de  $^1\text{H}$  foram indicadas seguindo a nomenclatura padrão definida segundo a convenção: singlete (s), dubleto (d), e multiplete (m). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hertz (Hz). Os dados espectroscópicos estão organizados segundo a convenção AUREM:  $\delta$  deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hertz, número de hidrogênios integráveis).

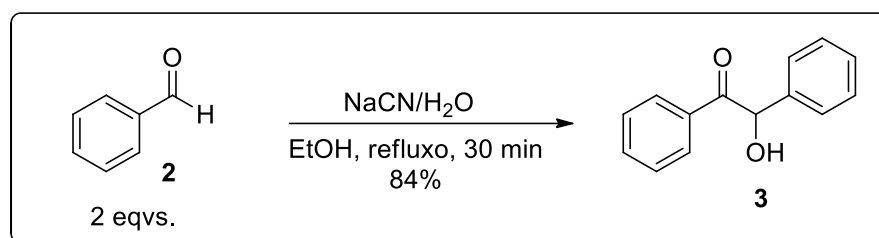
Os espectros de transmitância no infravermelho (IV) foram obtidos através do espectrofotômetro FT-IR, Spectrum Two, da Perkin Elmer. As análises foram feitas pelo método de refletância atenuada total (ATR), sendo realizadas 4 varreduras para cada medida. O processamento foi realizado no software Spectrum Two, sendo que apenas a correção da linha de base foi feita.

Os espectros de Ultravioleta-Vísivel (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro de feixe duplo LAMBDA Scan 35 da Perkin Elmer. Foi feita varredura na janela de 200 a 400 nm, com abertura de fenda igual 1,0 nm, e lâmpada de deutério operando a 356 nm. Para as leituras de absorção, partiu-se de solução estoque dos compostos na concentração de  $1,0 \cdot 10^{-3}$  mol/L em clorofórmio (composto **3**) e DMSO (composto **1**). A seguir, uma alíquota de 1  $\mu\text{L}$  era transferida para um microtubo de polipropileno (por meio de pipeta automática, DIGIPET 0,5-10  $\mu\text{L}$ ), e então era realizada a diluição até a marca de 1 mL. A solução era então transferida para a cubeta, obtendo-se pôr fim uma concentração igual a  $1,0 \cdot 10^{-7}$  mol/L para aquisição dos espectros.

O ponto de fusão não corrigido dos compostos foi determinado no aparelho de ponto de fusão PF II, MS TECNOPON, Instrumentação.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa de síntese da fenitoína envolve a reação de autocondensação do aldeído (**2**) para originar o produto racêmico **3**, a benzoína. Neste trabalho, foram empregadas as condições reacionais clássicas de Biltz para esta etapa, e cujo procedimento aqui utilizado segue o estabelecido por Andrade e colaboradores (2016). No Esquema 12 encontra-se o resumo para o melhor rendimento encontrado para esta etapa.



Esquema 12. 1ª etapa da síntese da fenitoína.

Para todas as etapas reacionais envolvidas neste trabalho realizamos estudos metodológicos para verificar a capacidade das reações em reproduzirem rendimentos com a variação da quantidade de material de partida utilizada em cada etapa. Nesse sentido, aplicamos a técnica de *scale-up*, que consiste em aumentar gradualmente a escala mássica do reagente principal.

Além disso, cabe destacar que fizemos este estudo pois em muitas aulas de química orgânica experimental existe um desperdício enorme de insumos para exemplificar técnicas e conceitos simples que poderiam ser explorados com quantidades mínimas dos materiais de partida e demais reagentes. Em outras palavras, vislumbramos que, caso a reação apresentasse uma resposta linear – em termos de rendimento – para quantidade menores de reagentes e materiais, então a proposição de aulas práticas com o mínimo de quantidade de matéria passaria a tornar-se um elemento motivador do trabalho.

Para isso, realizamos o estudo metodológico variando a concentração de benzaldeído de 5 a 50 mmol. De acordo com os dados disponíveis na Tabela 3, a conversão do aldeído em benzoína ocorre com altos rendimentos, destacando-se o rendimento igual a 84% (entradas 3 e 4), o qual foi encontrado quando se utilizou de 15 a 20 mmol de benzaldeído. 15 mmol, por exemplo, equivale a aproximadamente 1,60 g deste material de partida, o que é uma quantidade

razoável para uso em aulas de graduação, principalmente se existem muitas equipes e pouco material disponível para as aulas. Mesmo quando se utiliza 5 mmol de benzaldeído (a menor quantidade avaliada neste trabalho) o rendimento da reação mostra-se satisfatório para um contexto de aprendizado em cursos de graduação. Destacamos que a montagem de reações com escalas milimétricas demanda vidrarias adequadas às proporções. Para o caso dos ensaios realizados neste trabalho, um balão de fundo redondo de 10 mL foi utilizado quando as massas de benzaldeído estavam entre 530 mg e 1591 mg.

**Tabela 3.** Rendimentos obtidos de benzoína com a variação mássica de benzaldeído.

Entrada	Composto 2 (mmol)	Composto 3 (mmol)	Rendimento (%)
1	5	2,07	83
2	10	3,93	79
3	15	6,27	84
4	20	9,65	84
5	25	10,07	81
6	30	11,67	78
7	35	14,49	83
8	40	16,47	82
9	45	18,19	81
10	50	19,85	79

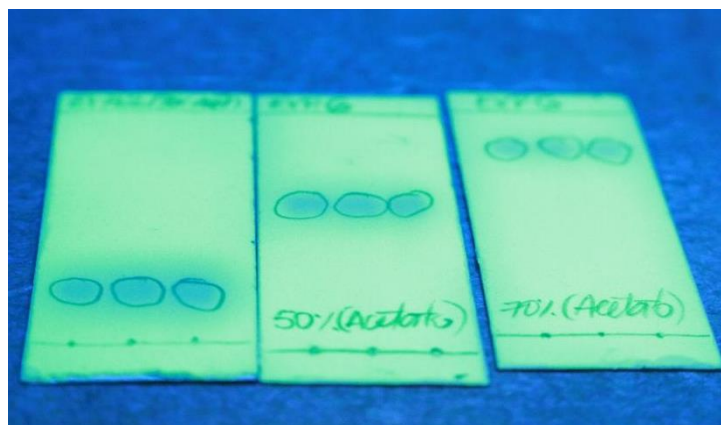
Ressalta-se uma informação relevante para o cálculo de rendimento nesta primeira etapa. Pela estequiometria da reação, são necessários 2 mol de benzaldeído para produzir 1 mol de benzoína, ou seja, a reação tem estequiometria 2:1 (reagente:produto). Destacamos esta informação, pois o estudante poderia se equivocar, e proceder com cálculos incorretos para aferir o rendimento. Por exemplo, quando se usa 5 mmol de benzaldeído (entrada 1), a quantidade de matéria esperada para benzoína é 2,5 mmol, e não 5 mmol como se poderia erroneamente supor ao se olhar para o esquema reacional.



**Figura 7.** Aspecto físico da benzoína.

A benzoína é um sólido de coloração bege, com ponto de fusão na faixa 134–136 ° C (Figura 7). Um aspecto importante deste composto diz respeito à sua estereoquímica. Nota-se, em sua estrutura em barras, a existência de um carbono quiral. No entanto, é relevante mencionar que o que está sendo produzido é, na verdade, uma mistura racêmica. Para o caso de uma aula prática, é importante fazer esses esclarecimentos para o estudante, bem como é importante esclarecer que a separação envolve a aplicação de técnicas mais complexas, com o uso de equipamentos caros e que demandam conhecimentos mais sofisticados.

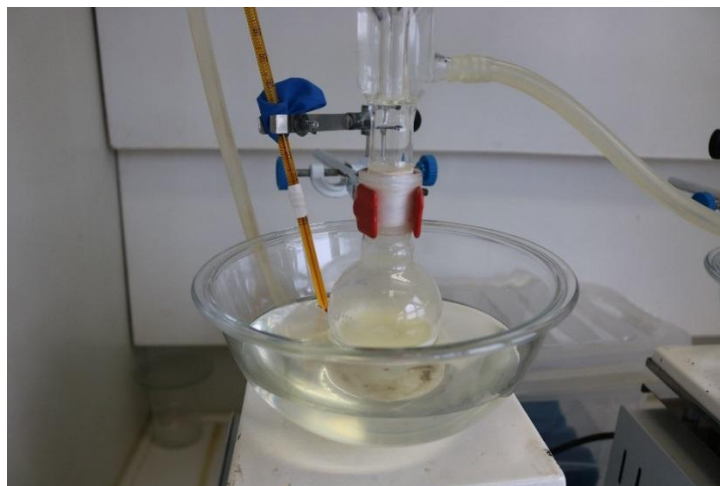
A pureza da benzoína foi verificada por meio da técnica de cromatografia em camada delgada (CCD), através do emprego de placas laminadas recobertas com sílica, e impregnada com marcadores fluorescentes. Como sistema de solvente, utilizou-se misturas de hexano e acetato de etila em diferentes proporções. Na Figura 8, tem-se representadas as placas cromatográficas quando se utilizou os gradientes nas proporções 70:30, 50:50 e 30:70 (hexano: acetato de etila), e todas demonstram que o produto obtido está com um grau de pureza satisfatório, considerando que não houve etapa de purificação por recristalização.



**Figura 8.** CCD para a benzoína.

A técnica de CCD é um dos principais métodos utilizados para monitorar o consumo de reagentes, bem como para avaliar a pureza de compostos orgânicos. A introdução desta técnica em uma aula experimental é de grande relevância, pois através de sua aplicação algumas propriedades físicas importantes para os compostos orgânicos podem ser exploradas. Por exemplo, a Figura 8 ilustra o efeito do aumento de polaridade dos solventes sobre a substância analisada. No caso da benzoína, seu  $R_f$  sofreu forte variação indo de 0,20 em 30% de acetato de etila em hexano para 0,56 em 50% de acetato de etila em hexano, e 0,67 em 70% de acetato de etila em hexano.

A síntese da benzoína demanda um procedimento experimental de baixa dificuldade para estudantes previamente capacitados com técnicas básicas de laboratório. A técnica de aquecimento empregada na reação foi o refluxo, cujo sistema utiliza banho de óleo mineral, condensador e termômetro (Figura 9). Destacamos apenas o cuidado que se deve ter para o manuseio do cianeto de sódio, substância que, conforme sua Ficha de Informações de Seguranças, apresenta altas taxas de risco e mortalidade por contaminação aguda. Sendo assim, sugerimos fortemente o manuseio destas substâncias sempre com luvas e dentro da capela de exaustão. Além disso, a reação produz resíduos aquosos de ácido nítrico de fácil tratamento, e que foram acondicionados em frascos dedicados para posterior neutralização.



**Figura 9.** Detalhe do aparato para a síntese da benzoína.

Além do ponto de fusão (PF), a caracterização do composto foi feita por meio das técnicas espectroscópicas de infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN). No espectro de IV para a benzoína, destacam-se os seguintes sinais: banda forte e larga na faixa  $3500\text{--}3050\text{ cm}^{-1}$ , que corresponde ao alongamento causado pela vibração de OH; os sinais em  $3066,5$ ,  $3031,7$  e  $2927,0\text{ cm}^{-1}$ , que representam as vibrações do sistema conjugado; o sinal agudo em  $2927,0\text{ cm}^{-1}$ , que representa a vibração da carbonila; e o sinal agudo em  $755,9\text{ cm}^{-1}$ , que representa o estiramento das ligações  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$  (Figura 10). Os espectros obtidos correspondem aos do catálogo de padrões internacionais medidos com amostras autênticas.

Com relação ao espectro de RMN de hidrogênio, são encontrados os principais sinais esperados para a benzoína. Destacam-se os dupletos em  $5,99\text{--}5,99\text{ ppm}$  referente ao H ligado ao centro assimétrico, e  $4,59\text{--}5,58\text{ ppm}$  referente ao H da hidroxila (ambos com constante de acoplamento igual a  $J^3 = 5,8\text{ Hz}$ ), e os multipletos na faixa de  $7,97\text{--}7,30\text{ ppm}$ , que referem-se aos 10 hidrogênios aromáticos.

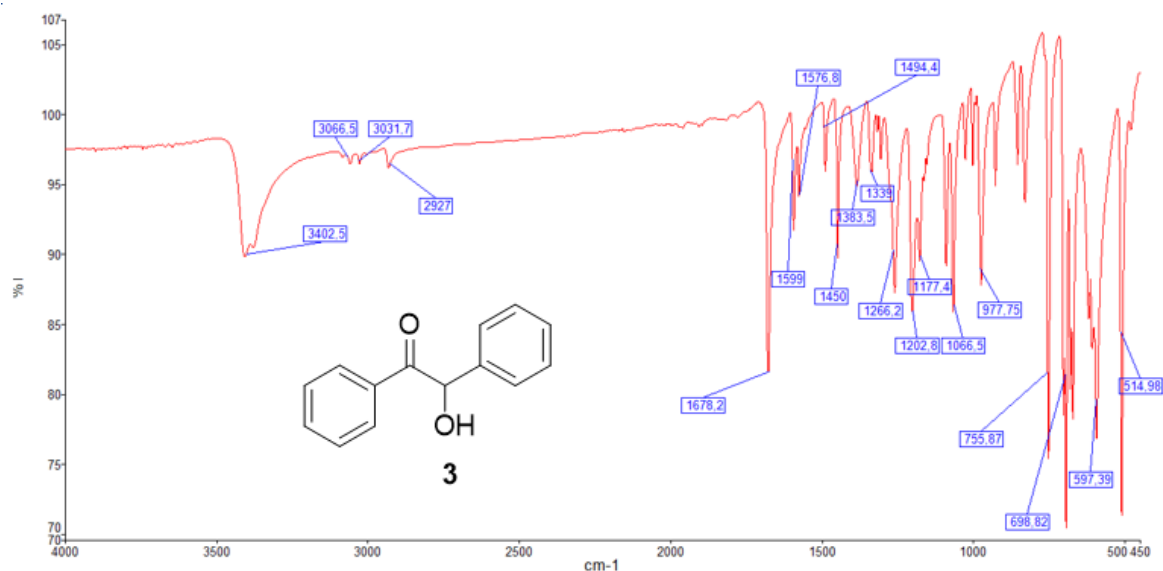


Figura 10. Espectro de IV para a benzoína.

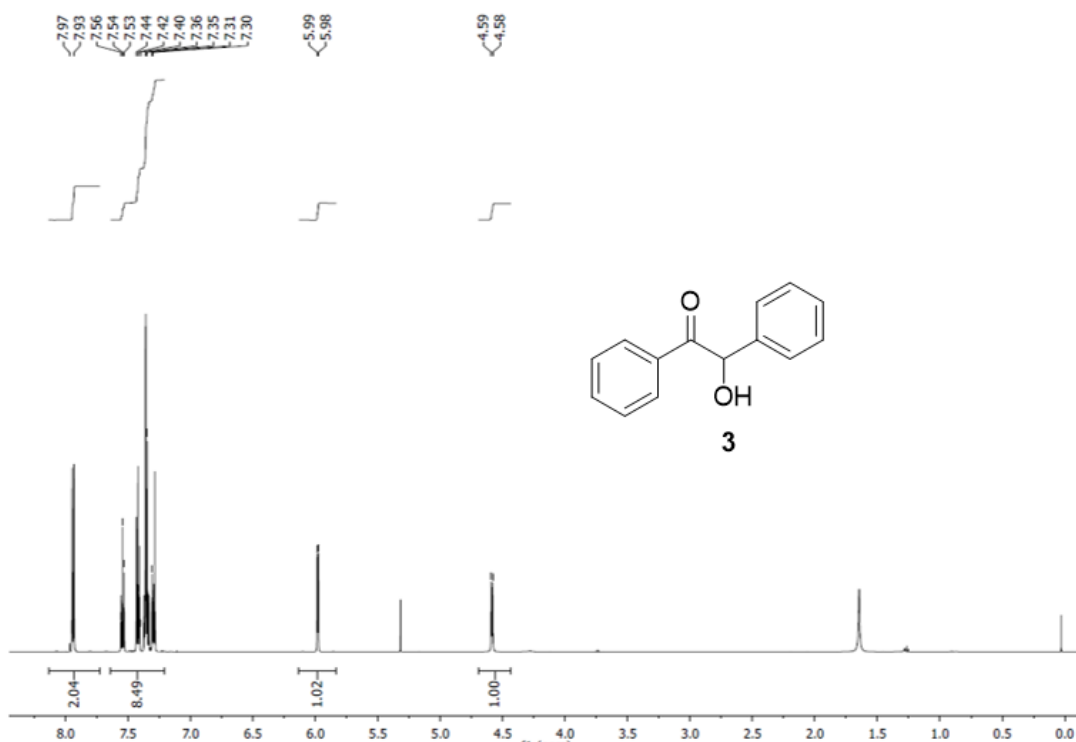
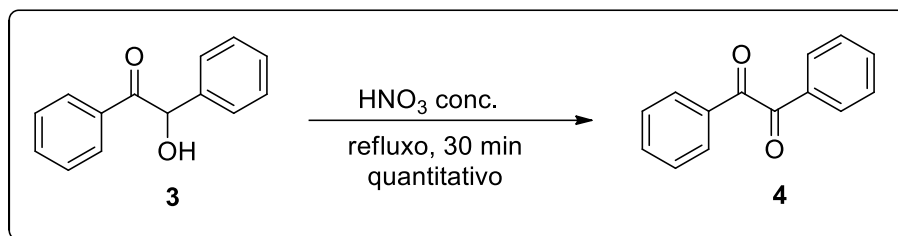


Figura 11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a benzoína.

A segunda etapa da síntese da fenitoína é a oxidação da benzoína para gerar o produto **4**, o benzil (Esquema 13). Esta é mais uma reação clássica de experimentos em química orgânica que foi explorada com novas propostas. Diversos protocolos para esta reação já foram relatados na literatura, e decidimos empregar como agente oxidante o ácido nítrico concentrado, naquele que é

considerado o método clássico. O ácido foi usado com quantidades variáveis de 1 a 10 mL, de acordo com as quantidades avaliadas do material de partida. Nesta etapa de oxidação, buscou-se analisar as variações no rendimento, pureza e o tempo mínimo necessário para executar esse processo.



**Esquema 13.** 2ª etapa da síntese da fenitoína.

**Tabela 4.** Rendimentos obtidos de benzil com a variação mássica de benzoína.

Entrada	Composto 3 (mmol)	Composto 4 (mmol)	Rendimento (%)
1	1	1,09	quantitativo
2	2	2,37	quantitativo
3	3	3,17	quantitativo
4	4	4,07	quantitativo
5	5	5,02	quantitativo
6	6	5,90	quantitativo
7	7	7,58	quantitativo
8	8	8,03	quantitativo
9	9	9,67	quantitativo
10	10	10,93	quantitativo

A etapa de preparação do benzil foi aquela onde se obteve maior sucesso para o quesito rendimento, pois em todos os tempos de refluxo e quantidade de reagentes avaliadas atingiu-se quantitativamente o produto, mesmo em tempos reacionais menores aos propostos por Andrade e colaboradores (2016). O resumo dos rendimentos encontra-se disponível na Tabela 4.

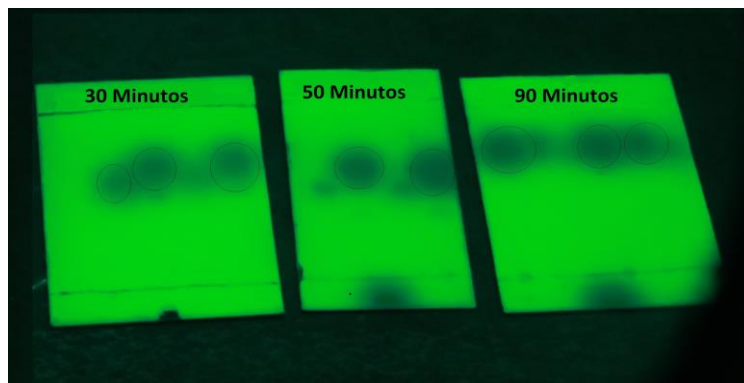
A reação de oxidação da benzoína evolui com intensa formação de óxidos nitrosos, sendo importante manter a saída do condensador desobstruída e a montagem do aparato reacional dentro de uma capela de exaustão (Figura 12). Utilizou-se nesta etapa novamente o aquecimento mediado por banho de óleo mineral, e foi necessário interromper a reação para a avaliação dos rendimentos.



**Figura 12.** Detalhe do aparato para a síntese do benzil.

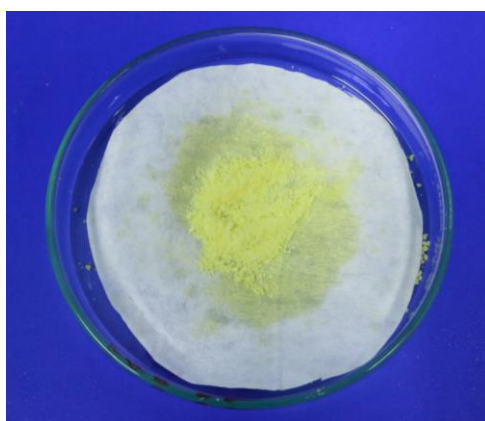
A maioria dos procedimentos experimentais destaca que a reação de oxidação da benzoína acaba com o fim da liberação de vapores nitrosos. No entanto, decidimos fazer uma avaliação do consumo de benzoína em diversos tempos reacionais, através da utilização da técnica de CCD como ferramenta de monitoramento do consumo do reagente. Na Figura 13 tem-se as placas cromatográficas sob luz ultravioleta para os tempos de 30, 50 e 90 minutos, as quais demonstram que no *spot* referente ao benzil a amostra encontrava-se pura em todos os tempos avaliados. É possível notar ainda a ausência de material de partida quando se compara com os pontos de aplicação do controle (benzoína). A partir desta observação, sugerimos que a etapa de oxidação seja realizada durante

aproximadamente 30 minutos. Esta é uma vantagem a ser considerada, especialmente no contexto de aulas de graduação.



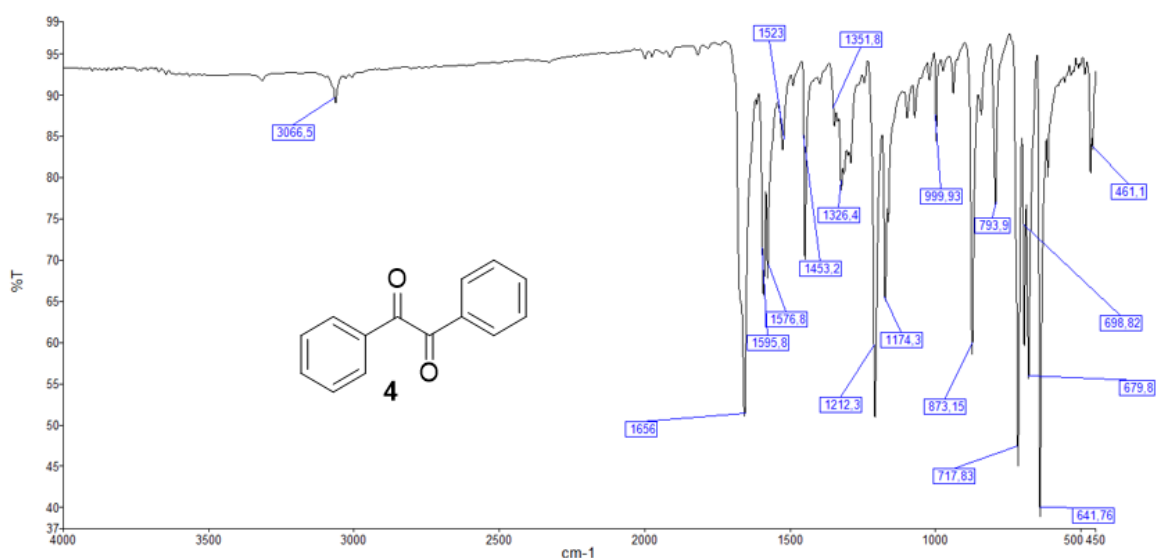
**Figura 13.** Avaliação da pureza do benzil em câmara UV nos tempos 30, 50 e 90 minutos.

O benzil é um composto altamente versátil, podendo ser convertido em diversas outras moléculas orgânicas em estratégias que buscam sua funcionalização. Em busca de convertê-los em heterociclos polifuncionalizados, Braibante e coautores (2008) empregaram metodologias de oxidação utilizando irradiação de micro-ondas e suportes sólidos como *Clayfen* e *Claycop*. Esses autores conseguiram alcançar, sob irradiação de micro-ondas, 70% de rendimento para uma reação com duração de 21 minutos e o sistema oxidante  $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , e 90% de rendimento para reações com 3 minutos quando o agente oxidante foi o *Claycop*. Apesar dos rendimentos aqui encontrados terem sido maiores que os dos autores, a proposta do grupo possui grande destaque, pois os procedimentos possuem um grande potencial para a diminuição dos tempos de reação.



**Figura 14.** Aspecto físico do benzil.

O benzil é um sólido de coloração amarela, com ponto de fusão na faixa 93–95 °C, a qual está compreendida dentro da faixa de temperatura relatada no banco de dados INPT (Figura 14). A caracterização do composto foi feita por PF, IV, UV e RMN. No espectro de IV é possível identificar os sinais característicos, com destaque para o sinal forte e agudo em  $1656\text{ cm}^{-1}$ , referente às vibrações das carbonilas, e os sinais em  $1595,8$ ,  $1576,8$  e  $1453,2\text{ cm}^{-1}$ , referentes aos estiramentos na região de aromáticos (Figura 15). Todos os dados foram consistentes com a espectroscopia de infravermelho padrão para o benzil.



**Figura 15.** Espectro de IV para o benzil.

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , também são encontrados todos os sinais esperados para o benzil, ou seja, os 10 hidrogênios aromáticos, que se desdobraram como multipletos em regiões de baixo campo na faixa  $7,98 - 7,52\text{ ppm}$  (Figura 16). O composto **4** foi caracterizado ainda pela técnica de ultravioleta na faixa visível, sendo possível visualizar na faixa de  $250 - 400\text{ nm}$  um pico máximo de absorbância em  $283\text{ nm}$ , cuja absorbância foi igual a  $0,7774$  quando se utilizou clorofórmio como solvente (Figura 17).

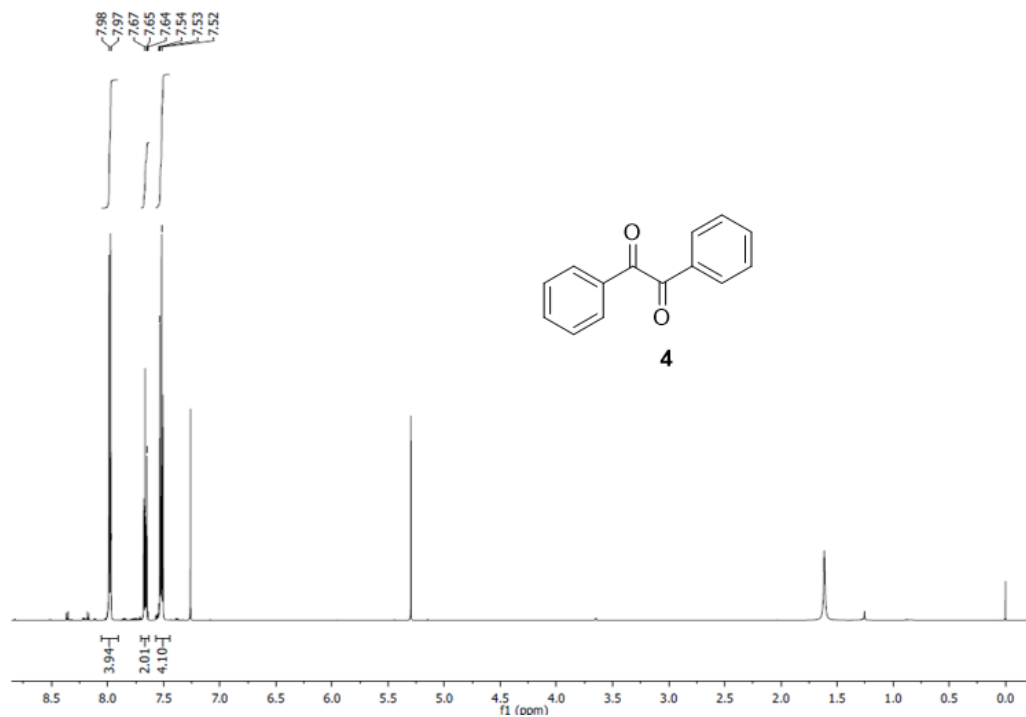


Figura 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o benzil.

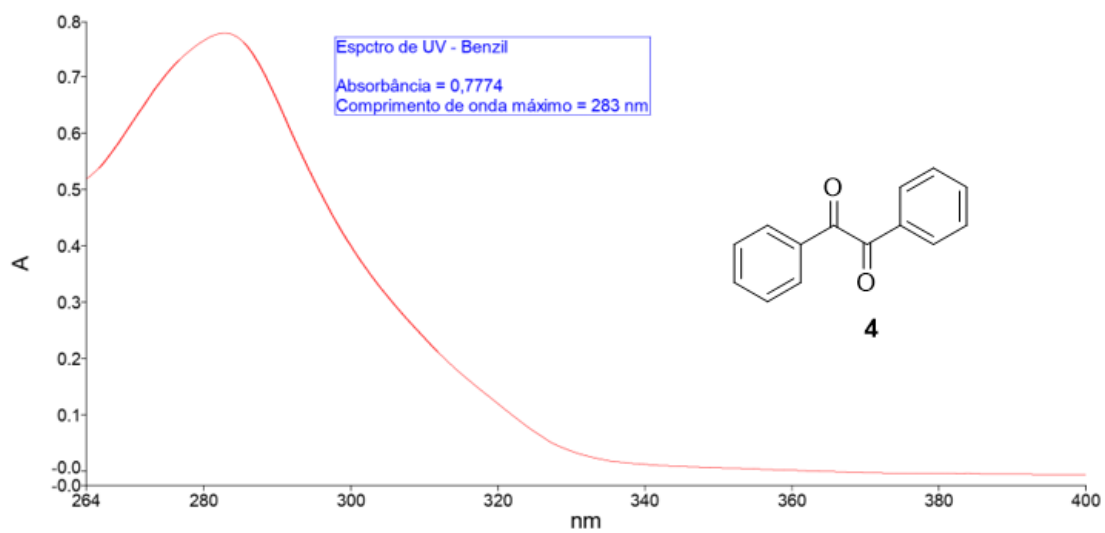
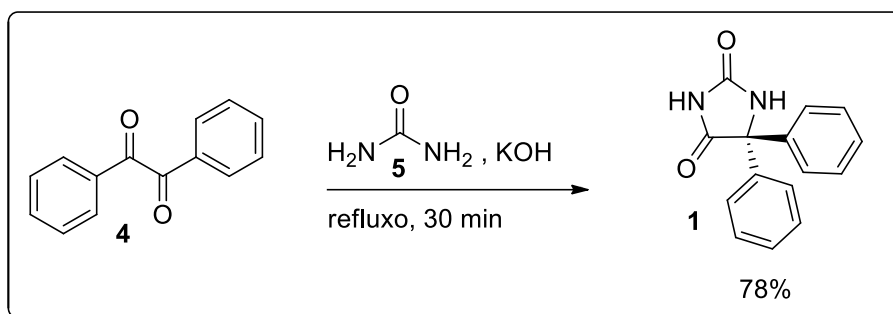


Figura 17. Espectro de UV-Vis para o benzil em  $\text{CHCl}_3$ .

A última etapa da síntese da fenitoína envolve um ataque nucleofílico da uréia às carbonilas do benzil. A reação procede com uma ciclização, seguida da migração 1,2 de um grupamento fenila. No Esquema 14 está representada a reação que foi conduzida quando se utilizou 2 mmol de uréia, 1,6 mL de KOH, e um tempo de refluxo igual a 30 minutos.



**Esquema 14.** 3ª etapa da síntese da fenitoína.

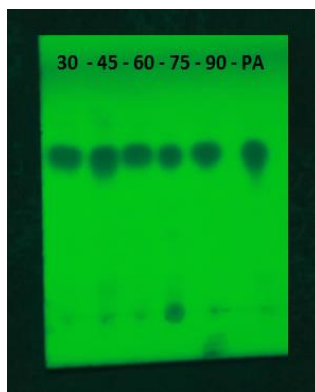
Para esta etapa também foi realizado um estudo metodológico de *scale-up*, variando-se a quantidade de benzil de 1 a 10 mmol. A fenitoína foi obtida com rendimentos de moderados a bons, sendo possível obter um composto cromatograficamente puro, sem a necessidade de uma etapa de purificação. Vários autores sugerem ainda uma etapa de filtração em Celite®, embora em nossa estratégia não foi aplicado este procedimento. Na tabela 5 encontra-se o resumo dos rendimentos obtidos, que variaram de 65 a 78%.

**Tabela 5.** Rendimentos obtidos para a fenitoína com a variação mássica de benzil.

Entrada	Composto 4 (mmol)	KOH (mL)	Rendimento (%)
1	1	0,4	78
2	2	0,8	71
3	3	1,2	76
4	4	1,6	78
5	5	2,0	70
6	6	2,4	69
7	7	2,8	72
8	8	3,2	65
9	9	3,6	74
10	10	4,0	70

Para esta etapa, realizou-se ainda a avaliação de consumo do benzil variando-se os tempos reacionais, onde se observou que com 30 minutos de reação foi possível a síntese de um produto com alto grau de pureza. Na figura 18 tem-se

a placa cromatográfica da fenitoína sob irradiação ultravioleta, demonstrando que de 30 a 60 minutos o produto formado é puro, surgindo subprodutos de reação a partir de 75 minutos de reação. O  $R_f$  do composto é 0,56 quando se utiliza o sistema de solventes clorofórmio-éter dietílico-metanol-hidróxido de amônio (75:25:5:1), conforme descrito por Philip e outros (1984).



**Figura 18.** Spots de fenitoína vistas em câmara UV para diversos tempos reacionais.

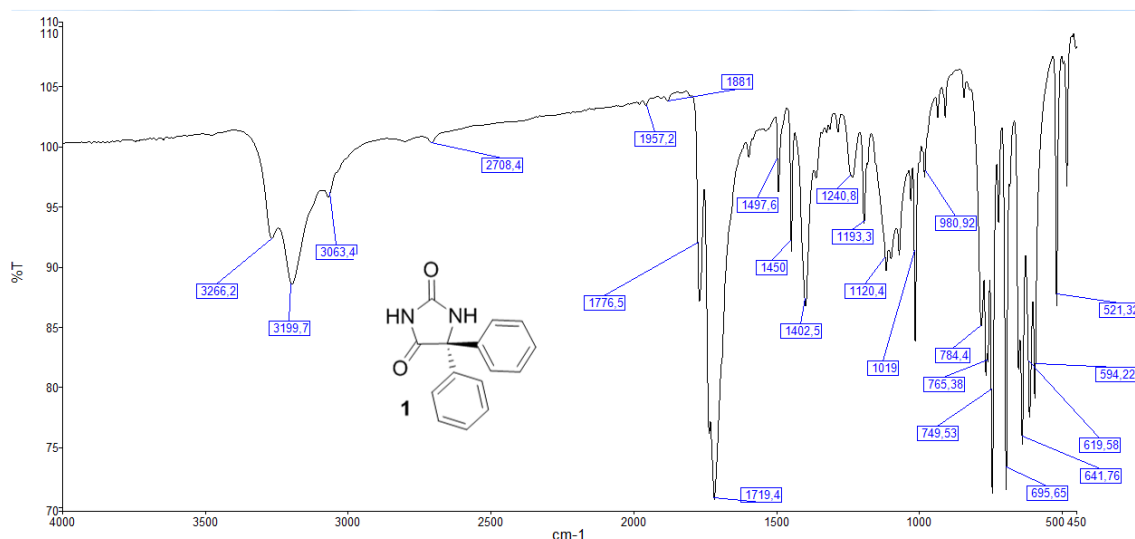
Com relação aos procedimentos experimentais necessários para esta etapa, destacamos que a uréia precisa estar bem pulverizada, do contrário ela poderá não se dissolver durante a reação. A técnica de aquecimento usada no refluxo foi banho de óleo mineral, assim como nas etapas anteriores. Após o refluxo, o conteúdo reacional é submetido a um procedimento de “*quench*”, ou seja, a reação foi vertida em água gelada, sendo observada a formação de subprodutos não solúveis (difenilacetileno diureína). Estes foram então descartados, e a solução resultante foi acidificada com ácido sulfúrico a 50% para gerar o produto hidantoínico. O produto obtido foi, inicialmente, caracterizado pelo seu ponto de fusão, apresentando-se como um sólido de coloração bege (Figura 19).



**Figura 19.** Fenitoína obtida sem purificação por recristalização.

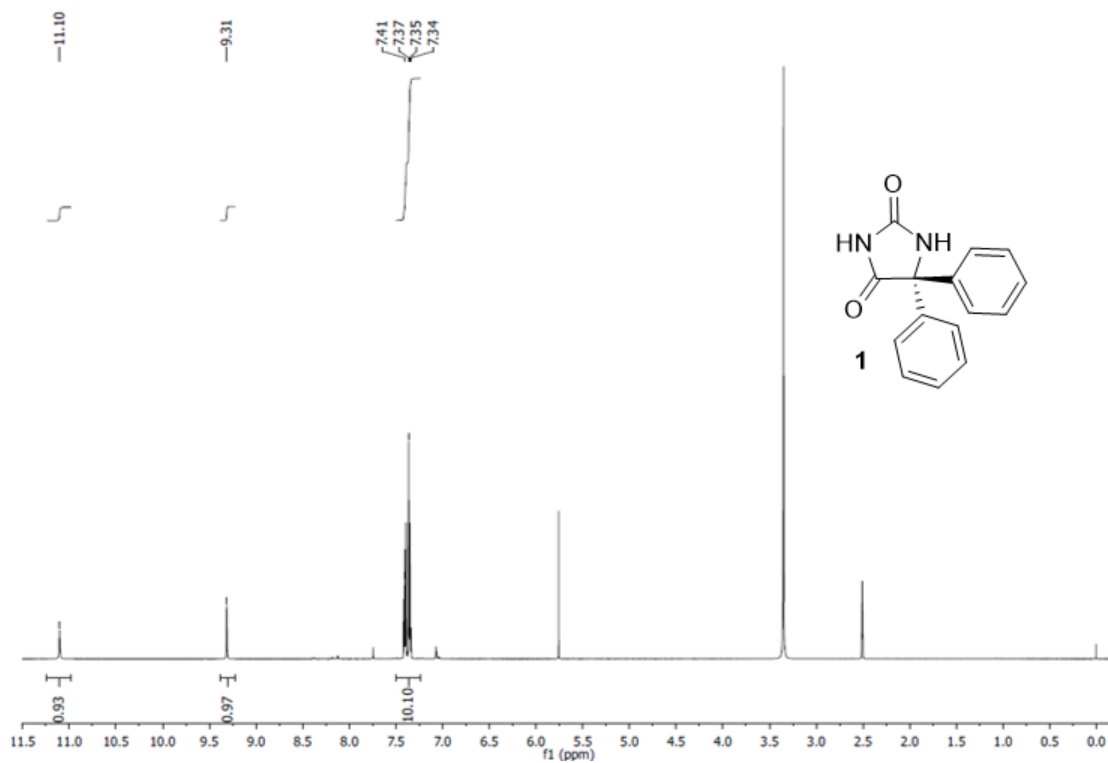
Destacamos que a metodologia usada foi aquela proposta por Andrade e coautores (2016), embora com algumas alterações. A principal mudança que trazemos neste trabalho em comparação com essa publicação é o tempo de refluxo. Enquanto os autores relatam um rendimento de 65% após 3 horas de refluxo, neste trabalho encontramos rendimentos entre 65 e 78% com apenas 30 minutos de refluxo.

A caracterização da fenitoína também foi feita por PF, IV, UV e RMN. No espectro de IV é possível identificar os sinais característicos, com destaque para: o estiramento das ligações N – H em 3266,2 e 3199,7  $\text{cm}^{-1}$ ; estiramentos de C – H de aromáticos em 3063,4  $\text{cm}^{-1}$ ; vibrações de carbonila em 1776,5 e 1719,4  $\text{cm}^{-1}$ ; e as vibrações das ligações C = C de aromáticos em 1497,6 e 1450  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 20). Todos os dados foram consistentes com a espectroscopia de infravermelho obtidas por Ramadhan (2012).

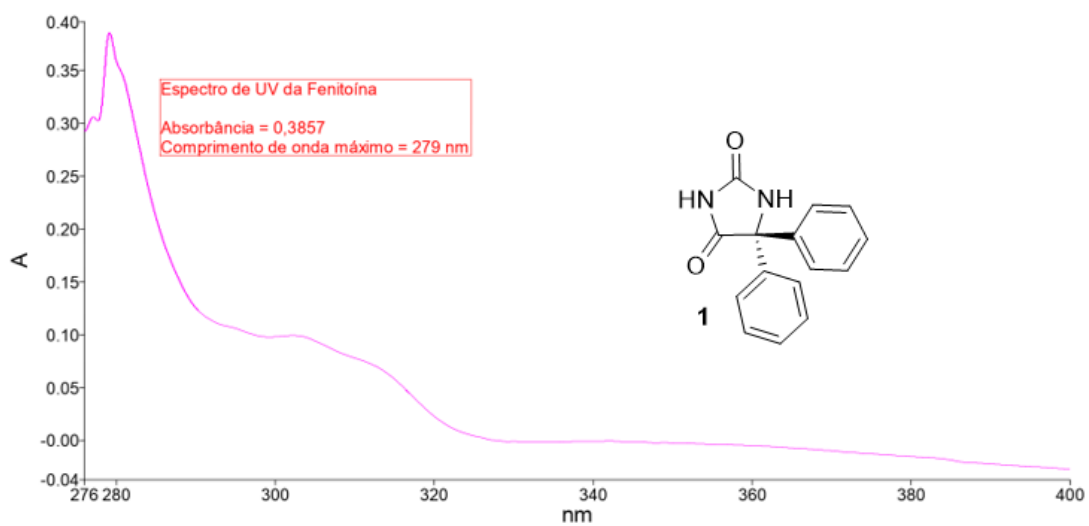


**Figura 20.** Espectro de IV para a fenitoína.

Foi possível confirmar a estrutura da fenitoína por meio do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  medidos em  $\text{DMSO-}d_6$  (Figura 21). Os prótons da molécula se desdobram em 3 regiões, sendo que: os 10 hidrogênios aromáticos originam multipletos na região de 7,34 a 7,41 ppm; Dos prótons amídicos, aquele que encontra-se no nitrogênio entre carbonilas origina um singlete em 11,10 ppm, e o outro próton origina um singlete em 9,31 ppm. Todas estas informações espectroscópicas foram completamente equivalentes às encontradas por Andrade e coautores (2016). Foi realizada ainda a caracterização do composto através da técnica de UV-Vis. Quando fez-se a varredura de 276 nm a 400 nm, observou-se uma banda com máximo de absorção em 279 nm em DMSO, com absorvância igual a 0,3857 (Figura 22).



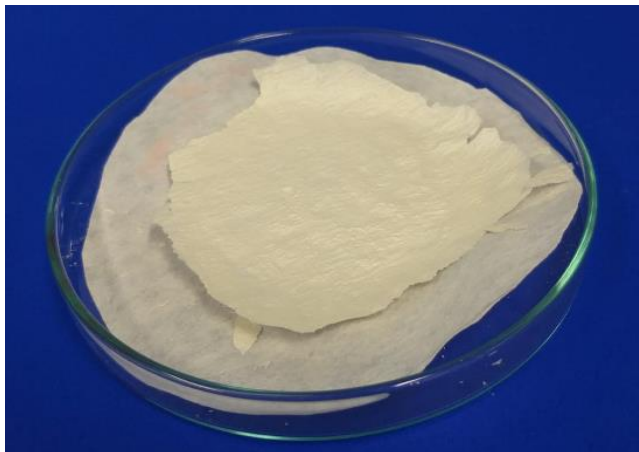
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a fenitoína.



**Figura 22.** Espectro de UV-Vis para a fenitoína em DMSO.

De posse dos dados espectroscópicos e após a elucidação estrutural da fenitoína, foi possível passar para a próxima etapa do trabalho, que foi a produção de um roteiro experimental para estudantes de graduação. Sendo assim, apresentamos na forma do Anexo I, uma proposta de roteiro experimental para a síntese multi-etapas da fenitoína, que pode ser executadas em 4 aulas de 50 minutos, excluindo-se o tempo necessário para as análises de caracterização.

Para comprovar a viabilidade de realização da prática dentro do tempo proposto, realizou-se a síntese de maneira ininterrupta. Em outras palavras, realizou-se toda a sequência reacional em uma única batelada. Para isso, partiu-se de 3 mmol de benzaldeído, quantidade que possibilitou o acesso à benzoína em 81% de rendimento sem etapas de purificação. A seguir, 1,5 mmol da benzoína obtida foi oxidada a benzil com rendimento quantitativo. Na etapa final, empregou-se 1 mmol de benzil para a síntese da fenitoína, sendo esta obtida com 76% de rendimento. O composto foi obtido em 180 minutos, com um rendimento global igual a 86%, com pureza comprovada por CCD e PF. Na Figura 23 observa-se o aspecto visual do sólido obtido.



**Figura 23.** Fenitoína obtida em 180 minutos.

A síntese da fenitoína pode configurar-se em uma bela alternativa de aula experimental em comparação com a proposta de síntese em multi-etapas da obra “Química Orgânica Experimental” (PAVIA *et. al.*, 2009). No livro, os autores propõem a síntese do ácido benzílico, e o protocolo abordado envolve muitas etapas de separação, filtração, acidificação e isolamento. Embora a proposta tenha uma

grande relevância, a fenitoína, além de constituir-se como um sólido de mais fácil obtenção em laboratório, pode ainda sofrer modificações posteriores e envolver o delineamento de etapas adicionais para enriquecer as aulas de graduação.

## 7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, foi possível elaborar um roteiro de aula experimental para aplicação em cursos de graduação que possuem a disciplina de laboratório de química orgânica. Nesse sentido, usou-se a abordagem sobre fármacos com propriedades anti-epilépticas como tema gerador para a elaboração do roteiro. Foi proposta a síntese em multi-etapas da fenitoína (1), que é um medicamento com ampla e reconhecida aplicação como anticonvulsivo em pacientes epiléticos.

Para subsidiar a proposta de roteiro, realizou-se um estudo metodológico para a otimização das quantidades de reagentes a serem utilizados em cada etapa, e dos tempos reacionais. Ao final, foi possível propor um roteiro que pode ser executado dentro de um período de 3 horas, e que contempla várias técnicas experimentais, tais como: montagem de reações químicas, montagem de sistema de refluxo, filtração, preparo de soluções, análises químicas, análises de bancada, análises espectroscópicas, etc.

Durante as sínteses, não se fez necessária a purificação dos compostos, haja vista que os produtos foram obtidos com pureza cromatográfica, e suas estruturas foram confirmadas pelas técnicas de PF, IV, UV e RMN. O protocolo desenvolvido sugere o uso mínimo de materiais e reagentes, o que avaliamos ser um aspecto positivo no sentido de economicidade de insumos.

Considerando não ter sido possível atingir alguns objetivos propostos, deixamos como perspectivas para a síntese da fenitoína: a possibilidade de realização de estudos de efeito dos solventes sobre cada etapa da síntese; estudo do efeito de diferentes métodos de oxidação para a 2ª etapa; estudos das reações através de assistência por irradiação de micro-ondas e técnicas de ultrassom.

Por fim, até onde nossas buscas permitem concluir, ainda não existem livros-texto abordando a síntese da fenitoína orientada para aulas de graduação com as quantidades otimizadas dos materiais de partida. Além disso, trata-se de uma proposta inovadora de aula prática quando comparada com a síntese em multi-etapas proposta pela obra de química orgânica experimental indicada no Projeto Pedagógico de Curso da licenciatura do *campus* Gama.

## REFERÊNCIAS

- ALANAZI, A. M.; EL-AZAB, A. S.; AL-SWAIDAN, I. A.; MAAROUF, A. R.; EL-BENDARY, E. R.; ABU ELENIN, M. A.; ABDEL-AZIZ, A. A. M. **Synthesis, single-crystal, in vitro antitumor evaluation and molecular docking of 3-substitued 5,5-diphenylimidazolidine-2,4-dione derivatives.** *Medicinal Chemistry Research*, vol. 22, 2013, ps. 6129-6142.
- ANDRADE, C. K. Z.; MENDES, G.; ASPESI, G. H.; ARRUDA, A. L. A.; ROMANOS, M. T. V. **In vitro Anti-HMPV Activity of New Synthetic Phenytoin Derivatives.** *J. Braz. Chem. Soc.* vol. 27, nº. 1, 2016, ps. 2-9.
- ARAUJO, D. R.; PAULA, E.; FRACETO, L. L. **Anestésicos locais: Interação com membranas biológicas e com o canal de sódio voltagem-dependente.** *Quim. Nova*, vol. 31, nº. 7, 2008, ps. 1775-1783.
- BOSCH, J.; ROCA, T.; DOMÈNECH, J.; SURIOL, M. **Synthesis of water-soluble phenytoin prodrugs.** *Bioorg Med Chem Lett.* v. 13, 1999, ps.1859-1862.
- BOTROS, S.; KHALIL, N. A.; NAQUIB, B. H.; EI-DASH, Y. **Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives.** *Eur. J. Med. Chem.* 2013. p. 57-63.
- BUCHYNSKY, A.; GILLESPIE, J. R.; HERBST, Z. M.; RANADE, R. M.; BUCKNER, F. S.; GELB, M. H. **1-Benzyl-3-aryl-2-thiohydantoin Derivatives as New Anti-Trypanosoma brucei Agents: SAR and in Vivo Efficacy.** *ACS Medicinal Chemistry Letters*, vol. 8, 2017, ps. 886-891.
- BUTLER, A. R.; LEITCH, E. **Mechanistic studies in the chemistry of urea. Part 2. Reaction with benzil, 4,4'-dimethylbenzil, and 4,4'- dimethoxybenzil.** *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* 1972.
- BUTTERWORTH, J. F.; STRICHARTZ, G. R. **Molecular mechanisms of local anesthesia: A review.** *Anesthesiology*, v. 72, 1990, p. 711.
- CLAYDEN, J.; RAKESH, K. S.; CORNALL, M. T.; ABRAMS, R.; WARD, J. W. **Connective synthesis of 5,5-disubstituted hydantoins by tandem  $\alpha$ -amination and  $\alpha$ -arylation of silyl ketene acetals.** *Chem. Sci.*, 2019, v. 10, ps. 3408-3412
- DEODHAR, M.; SABLE, P.; BHOSALE, A.; JUVALE, K.; DUMBARE, R.; SAKPAL, P. **Synthesis and evaluation of phenytoin derivatives as anticonvulsant agents.** *Turkey Journal of Chemistry*, vol. 33, 2009, ps. 367-373.
- DIETZ, W.; MAYER, R. Organic sulfur compounds. XCV. **Basecatalyzed reaction of substituted benzils with urea and thiourea to give glycolurils, hydantoins, imidazolidinones, and dithioglycolurils and thiohydantoins, respectively.** *J. Prak. Chem.*, 1968, v. 37, p. 78.
- DUNNAVANT, W. R. JAMES, F. L. **Molecular rearrangements. I. The base-catalyzed condensation of benzil with urea.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, v. 78, p. 2740.

EL-SHERBENY, M. A. Combinatorial chemistry in drug design. *Saudi Pharm. J.*, 2000, v. 8, p. 65.

FIRMINO, F.; ALMEIDA, A. M. P.; GRIJÓ E SILVA, R. J.; ALVES, G. S.; GRANADEIRO, D. S.; PENNA, L. H. G. **A produção científica acerca da aplicabilidade da fenitoína na cicatrização de feridas.** *Rev Esc Enferm USP*, vol. 48, ed. 1, 2014, ps. 166-73.

GBAGUIDI, F. A.; KPROVIESSI, S. S. D.; KAPANDA, C. N.; MUCCIOLI, G. G.; LAMBERT, D. M.; ACCROMBESSI, G. C.; MANSOUROU, M.; POUPAERT, J. H. **A high yield synthesis of phenytoin and related compounds using microwave activation.** *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, vol. 5, ed. 7, 2011, ps. 168-175.

HAYWARD, R. C. **Synthesis of the anticonvulsant drug 5,5-diphenylhydantoin: an undergraduate organic chemistry experiment.** *J. Chem. Educ.*, 1983, v. 60, p. 512.

HMUDA, S.; TRISOVIC, N.; ROGAN, J.; POLETI, D.; VITNIK, Z.; VITNIK, V.; VALENTIC, N.; BOZIC, B.; USCUMLIC, G. **New derivatives of hydantoin as potential antiproliferative agents: biological and structural characterization in combination with quantum chemical calculations.** *Monatshefte Fur Chemie*, 2014, v. 145, ps. 821-833.

JOO, C.; KANG, S.; KIM, S. M.; HAN, H.; YANG, J. Y. **Oxidation of benzoin to benzil using sodium hydride.** *Tetrahedron Letters*, vol. 51, 2010, ps. 6006–6007.

KANYONYO, M.; GOVAERTS, S. J.; HERMANS, E.; POUPAERT, J. H.; LAMBERT, D. M. **3-Alkyl-(5,5'- diphenyl) imidazolidineiones as new cannabinoid receptor ligands.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 9, ed. 15, 1999, ps. 2233-2236.

KAUSHIK, N. K.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C. H.; VERMA, A. K.; CHOI, E. H. *Molecules* 2013, 18, 6620.

MALONEY, J. P.; MARTIN, G. R.; MATHEWS, N.; MILNE, A.; HOBBS, H.; DODWORTH, S.; SANG, P. Y.; KNIGHT, C.; WILLIAMS, M.; MAXWELL, M.; GLEN, R. C. *J. Med. Chem.*, 1999, v. 42, p. 2504.

MERGEN, F.; POUPAERT, J. H.; DE KEYSER, J. L.; DUMONT, P. **The stereochemical course of the Biltz reaction.** *Pharm.*, 1989, v. 44, p. 110.

MEUSEL, M.; GÜTSCHOW, M. *Org. Prep. Proced. Int.*, 2004, v. 36, p. 391.

OLIVEIRA, S. M.; SILVA, J. B. P.; HERNANDES, M. Z.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R. *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 3, 614-622, 2008.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; ENGEL, R. G. **Química Orgânica Experimental: Técnicas de Pequena Escala**, 2ª ed., Bookman: Porto Alegre, 2009.

PHILIP, J.; HOLCOMB, I. J.; FUSARI, S. A. **Phenytoin**. *Analytical Profiles of Drug Substances*, v. 13, 1984, ps. 417–445.

POUPAERT, J. H.; DE KEYSER, J. L.; VANDERVORST, D.; DUMONT, P. **Phasetransfer catalysis by poly(ethyleneglycol) 600 in the Biltz synthesis of phenytoin**. *Bull Soc. Chim. Belg.*, 1984, v. 93, p. 49.

RAMADHAN, U. H. **The Synthesis of New Phenytoin Derivative and the Study of Its Inhibition Activity to Cyclooxygenase-2 (COX-2)**. *Journal of Basrash Researches*, v. 4, 2012, p. 38.

REAGAN, L. P.; MCKITTRICK, C. R.; MCEWEN, B. S. **Corticosterone and phenytoin reduce neuronal nitric oxide synthase messenger RNA expression in rat hippocampus**. *Neuroscience*, 1999, v. 91, n.1, ps. 211-219.

SAITO, T.; HAYAMIZU, K.; YANAGISAWA, M.; YAMAMOTO, O.; WASADA, N.; SOMENO, K.; KINUGASA, S.; TANABE, K.; TAMURA, T.; TANABE, K.; HIRAISHI, J.; NIST - National Institute of Standards, AIST – Institute of Advanced Industrial Science and Technology, SDBS – Integrated Spectral Data Base System for Organic Compounds, disponível em [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=eng](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng), acessado em dezembro de 2019.

SCHWENKER, G.; GUO, H.; BERNHART, S. **Concerning the reaction mechanism of the hydantoin synthesis according to Biltz. I. Proof of the Intermediates**. *Arch. Pharm.*, 1992, v. 325, p. 779.

SIMONI, D. A.; ANDRADE, J. C.; SIMONI, J. A. **Montagem de uma disciplina experimental: contribuição para a química geral**. *Quim. Nova* 2011, v. 34, ps. 1818-1824.

TAYLOR, C. P.; VARTANIAN, M. G.; CORDON, J. J.; KUPINA, N. C.; SCHIELKE, G. P.; POSNER, A.; RASER, K. J.; WANG, K. K. W. **Phenytoin pretreatment prevents hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats**. *Developmental Brain Research*, 1996, v. 95, ed. 2, ps. 169-175.

TINGTING, D.; JINGFEN.; LIJING. M. *Advanced Materials Research*, 2012, vs. 518-523, ps. 3917-3920.

## ANEXO I

### ROTEIRO EXPERIMENTAL PARA A SÍNTESE DA FENITOÍNA

#### PARTE EXPERIMENTAL

##### Materiais

Para a execução da prática, cada grupo de alunos deverá ter um balão de fundo redondo de 10 mL com boca 12/40, pipeta graduada de 1, 2 e 5 mL, 3 Erlenmeyer de 25 mL, 2 termômetros um com escala de 100 °C e outro com escala de 310°C, óleo mineral, algodão, 1 funil de separação, 1 funil de Buchner, papel filtro, vidro de relógio, espátulas, pêra, aquecedor com agitador magnético, macaco, vasilha de vidro de 5L, condensador com boca 12/40, balão, garra, bomba de aquário, mangueira, suporte universal e cromatoplaças de sílica gel 60 F254 e uma cuba cromatográfica.

##### Reagentes

Os reagentes e solventes a serem usados são: aldeído benzóico, álcool etílico PA, hexano, acetato de etila, ácido nítrico PA, cianeto de sódio, hidróxido de potássio 70%, uréia, ácido sulfúrico 50%, dimetilsulfóxido, clorofórmio, éter dietílico, hidróxido de amônio, metanol e água destilada.

##### Equipamentos

Serão usados uma balança analítica, uma bomba a vácuo, uma câmara com lâmpada UV, um aparelho para determinação de ponto de fusão, equipamento de infravermelho, UV Vis e RMN.

##### 1ª parte: Preparação da Benzoína

Adicionar, por gotejamento, uma solução de cianeto de sódio (4 mmol) em água destilada (4 mL) a uma solução de benzaldeído (20 mmol) em etanol PA (4 mL). Refluxar a mistura durante 30 minutos. A seguir, resfriá-la em banho de gelo, filtrar a vácuo o produto bruto, e lavar com água destilada gelada. Secar a benzoína racêmica em estufa, determinar seu  $R_f$  em gradiente de concentração (50:50)

hexano/acetato de etila. Calcular o rendimento obtido, medir PF e adquirir os espectros de IV e UV do produto.

### **2ª parte: Preparação do Benzil**

Na capela, refluxar a mistura de Benzoína (2,0 mmol) em ácido nítrico concentrado (2 mL) por 30 minutos. Verter a mistura reacional em água destilada gelada (50 mL), agitar e deixar durante 5 minutos no refrigerador para cristalização. Filtrar o sólido a vácuo, lavar vigorosamente os cristais com água destilada gelada para remover completamente o ácido nítrico. Secar o produto em estufa, determinar seu R<sub>f</sub> em gradiente de concentração 70:30 (hexano/acetato de etila), calcular o rendimento obtido, medir PF e adquirir os espectros de IV e UV do produto.

### **3ª parte: Preparação do Fenitoína**

Adicionar a um balão de fundo redondo de 10 mL uma mistura de KOH 70% (0,4 mL), uréia (2 mmol) e benzil (1 mmol) em etanol (2,50 mL). Refluxar a suspensão por 30 minutos. A seguir, adicionar água destilada gelada ao frasco, filtrar o produto (filtração simples) e descartar o precipitado formado. Ao filtrado, adicionar lentamente uma solução de ácido sulfúrico 50% até pH ácido (medir com fita de pH). Filtrar este precipitado sob vácuo e lavá-lo vigorosamente com água destilada gelada. Secar o material em estufa, determinar o seu R<sub>f</sub> em gradiente de concentração de clorofórmio/éter dietílico/metanol/hidróxido de amônio (75/25/5/1). Calcular o rendimento obtido, medir o PF, e adquirir os espectros de IV e UV do produto.