

ESTUDO METODOLÓGICO DA SÍNTESE DA FENITOÍNA PARA A ELABORAÇÃO DE UM ROTEIRO EXPERIMENTAL PARA AULAS DE GRADUAÇÃO

José Giovanni Leite de Brito¹

RESUMO

Neste trabalho, a partir de um estudo de definição das condições experimentais otimizadas para a síntese em multi-etapas da fenitoína, foi elaborado um roteiro de aula prática para cursos de graduação que possuem formação em técnicas de laboratório de química orgânica. Para isso, avaliou-se a preparação desse composto que é ampla e reconhecidamente aplicado como agente anticonvulsivante. A síntese foi realizada em 3 etapas, e foi realizado um estudo metodológico de scale-up, variando-se de 1 a 10 mmol as quantidades do material de partida em cada uma das etapas reacionais. O progresso das reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada, com exceção da etapa de oxidação. Todos os compostos foram caracterizados e elucidados por IV, UV, RMN e PF, sendo os dados obtidos adequadamente comparáveis aos de literatura. De uma forma geral, obtiveram-se bons rendimentos para todas as etapas, com destaque para a etapa de oxidação da benzoína, cujos rendimentos foram quantitativos. Adicionalmente, verificou-se que os tempos de refluxo para cada etapa podem ser reduzidos para até 30 minutos. Com relação às quantidades empregadas, observou-se que o aumento de massa do material de partida não gerou respostas significativas em termos do decréscimo dos rendimentos dos produtos. Ao final, foi possível propor um roteiro experimental para a síntese em multi-etapas da fenitoína com execução em batelada única, através do uso mínimo de materiais e reagentes, sendo este adequado para performance em 4 aulas de 50 minutos.

Palavras-chave: Fenitoína, Roteiro experimental, Síntese em multi-etapas, Anticonvulsivante.

INTRODUÇÃO

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

¹Professor do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília/Campus Gama, jose.brito@ifb.edu.br;

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), 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). 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.

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).

Por exemplo, em 2017, Buchynskyy e colaboradores reportaram 1-benzil-3-aryl-2-tiohidantoínas como novos agentes anti-tripanosômicos (BUCHYNSKY et al., 2017). Através de um procedimento de triagem de alto desempenho, vários compostos foram estabelecidos como alvos, e foram sintetizados e avaliados quanto à atividade biológica, sendo observados resultados promissores em testes *in vitro* de atividade antibacteriana e de citotoxicidade.

Mais 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. Conforme os autores, na primeira etapa da reação ocorre a aminação catalisada por prata com adição regioseletiva à ligação N–N em uma série de azocarboxamidas assimétricas. A seguir, a arilação intramolecular 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, compostos os quais apresentam potencial para aplicação na construção de moléculas bioativas.

Um dos compostos hidantóinicos de maior relevância para a pesquisa e desenvolvimento de fármacos, a fenitoína (5,5-difenil-2,4-imidazolidindiona ou 5,5-difenilhidantoína), é um composto pertencente a um grupo de drogas antiepilépticas com uso clínico em casos de convulsões parciais ou generalizadas. Este composto exhibe 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 (BRUNTON et al., 2011).

Vários derivados de fenitoína vêm sendo estudados e muitos deles têm apresentado propriedades farmacológicas relevantes, que incluem; a anticonvulsivante, a antimicrobiana e anti-arrítmica. Recentemente, Andrade 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_2 , foi possível acessar compostos triazólicos que, por sua vez, foram avaliados em atividade antiviral *in vitro* contra o metapneumovírus humano (HMPV). Os compostos avaliados mostraram interessante atividade antiviral nos estágios iniciais de replicação viral e através de ligação junto aos receptores celulares impedindo, assim, a adsorção de partículas virais.

A fenitoína, além de anticonvulsivante, encontra aplicação como agente cicatrizante. Uma concisa revisão sobre a fenitoína atuando em cicatrizações de úlceras, hanseníases, ferimentos, queimaduras, radiodermites, etc, foi realizada por Firmino 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” (FIRMINO et al., 2014).

O tema gerador “Fármacos”, quando abordado em aulas de graduação, aproxima os estudantes das suas realidades, o que torna as aulas mais atrativas e engajadoras. No caso da síntese da fenitoína, o engajamento pode ir além, pois possibilita ao estudante pôr em prática todas as suas habilidades experimentais básicas e avançadas adquiridas ao longo de uma graduação, tais como: as técnicas de preparo de soluções; montagem de sistemas de vidrarias; análises de bancada; realização de destilações e recristalizações.

A fim de visualizar o status quo de propostas para aulas de graduação abordando a síntese da fenitoína, conseguimos resgatar apenas um trabalho sobre o tema. Para isso, realizou-se uma busca no site Publi SBQ (órgão responsável pelas publicações da Sociedade Brasileira de Química) com a palavra-chave “fenitoína”. A publicação encontrada foi publicada em 2012 por um grupo de pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e explora estudos metodológicos sobre a síntese da fenitoína com o objetivo de aprimorar as aulas práticas de graduação (KONRATH, et al., 2012). 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.

Esta relativa escassez de propostas sintéticas aprimoradas para abordar a síntese da fenitoína em cursos de graduação no país nos estimulou a apresentar o presente trabalho. Somado a isso, objetivou-se ainda apresentar uma proposta de aula prática que fosse efetiva para a aplicação de técnicas complexas de um laboratório de química orgânica, tais como: condução de refluxo, monitoramento reacional com técnicas cromatográficas, e análises espectroscópicas. Por fim, assumindo os princípios básicos de química verde, este trabalho objetivou apresentar uma proposta para a realização de aulas práticas sequenciais realizadas em um curto espaço de tempo e com o uso de mínimas quantidades de insumos.

METODOLOGIAS

Roteiro Experimental proposto

a) Preparação da Benzoína. 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.

b) Preparação do Benzil. 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.

c) Preparação da Fenitoína. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 100 mL uma mistura de KOH 70% (0,4–4,0 mL), 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 (entre 30–90 min). A seguir, adicionou-se água destilada gelada ao frasco e descartou-se o precipitado formado. Ao filtrado, adicionou-se uma solução de H₂SO₄ 50% até pH ácido (medido com fita de pH). Filtrou-se o precipitado a 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.

Ressonância Magnética Nuclear. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H , 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 CDCl_3) sendo utilizado como referência interna o tetrametilsilano (TMS, 0,00 ppm).

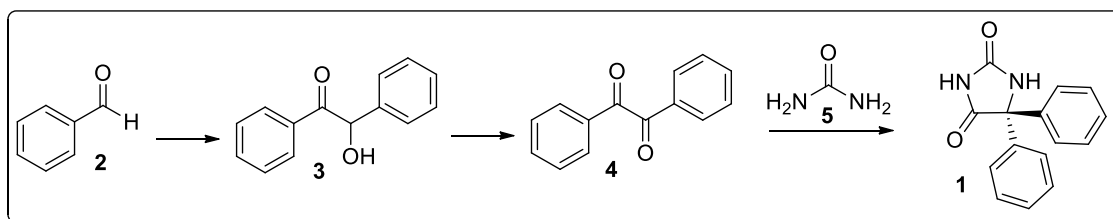
Infravermelho. Os espectros de transmitância no infravermelho (IV) foram obtidos através de um espectrofotômetro FT- IR, Spectrum Two, da Perkin Elmer. As análises foram feitas pelo método de refletância atenuada total (ATR), sendo realizadas 4 varreduras para cada medida. O processamento foi realizado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

Ultravioleta. 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 μl era transferida para um microtubo de polipropileno (por meio de pipeta automática, DIGIPET 0,5–10 μL), 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.

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fenitoína foi sintetizada conforme as etapas descritas no Esquema 1. 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).



Esquema 1. Síntese da fenitoína em 3 etapas.

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. Assim, realizamos o estudo metodológico variando a concentração de benzaldeído (2) de 5 a 50 mmol. De acordo com os dados disponíveis na Tabela 1, a conversão do aldeído em benzoína ocorreu 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.

Tabela 1. 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

A benzoína é um sólido de coloração bege, com ponto de fusão na faixa 134–136 °C. 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 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. No entanto, destacamos 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.

A segunda etapa da síntese da fenitoína é a oxidação da benzoína para gerar o produto **4**, o benzil. 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.

Tabela 2. 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).

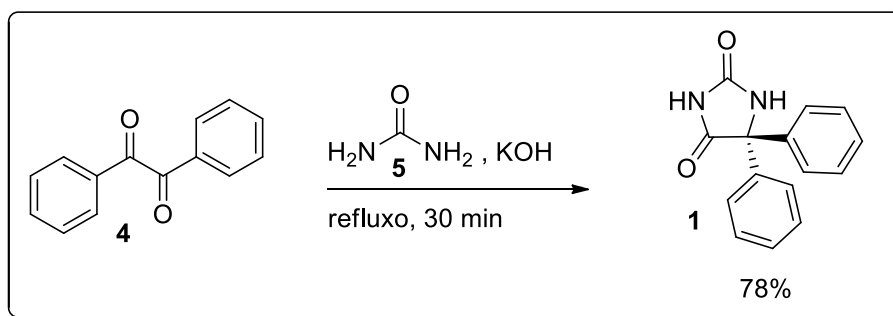
A reação de oxidação da benzoína evolui com intensa formação de óxidos nitrosos, sendo importante manter a saída do condensador desobstruída e a montagem do aparato reacional dentro de uma capela de exaustão (Figura 1). Utilizou-se nesta etapa novamente o aquecimento mediado por banho de óleo mineral, e foi necessário interromper a reação para a avaliação dos rendimentos.



Figura 1. Detalhe do aparato para a síntese do benzil (imagem do autor).

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.

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 2 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 2. 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 3 encontra-se o resumo dos rendimentos obtidos, que variaram de 65 a 78%.

Tabela 3. 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 2 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 coautores (1984).

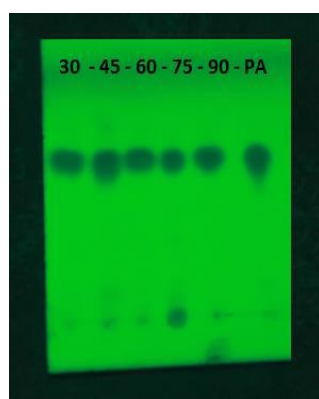


Figura 2. Spots de fenitoína vistas em câmara UV para diversos tempos reacionais (imagem do autor).

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 3).



Figura 3. Fenitoína obtida sem purificação por recristalização (imagem do autor).

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 esses 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 cm^{-1} ; estiramentos de C – H de aromáticos em 3063,4 cm^{-1} ; vibrações de carbonila em 1776,5 e 1719,4 cm^{-1} ; e as vibrações das ligações C = C de aromáticos em 1497,6 e 1450 cm^{-1} (Figura 4). Todos os dados foram consistentes com a espectroscopia de infravermelho obtidas por Ramadhan (2012).

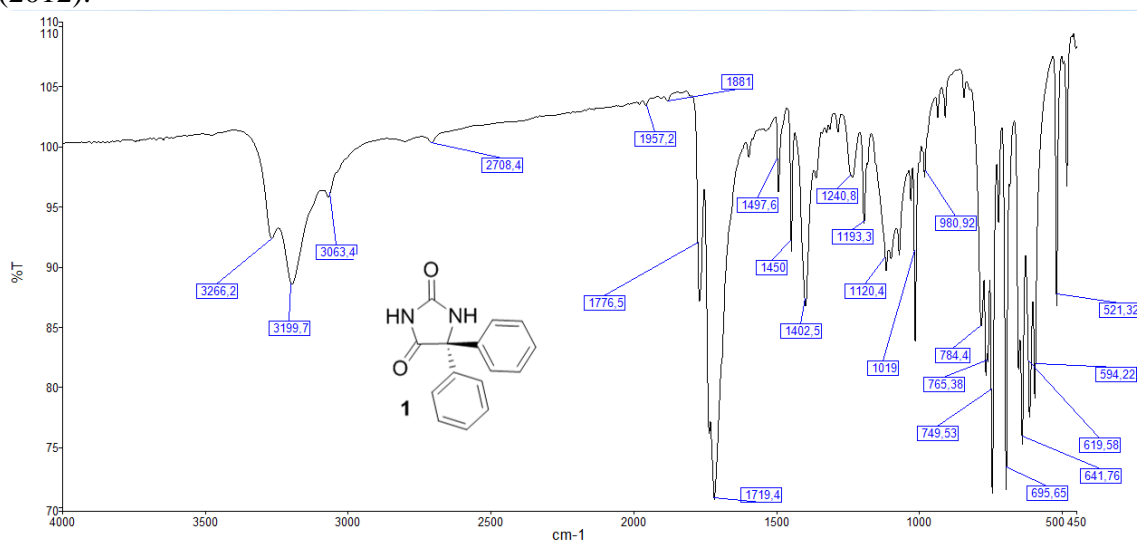


Figura 4. Espectro de IV para a fenitoína (imagem do autor).

Foi possível confirmar a estrutura da fenitoína por meio do seu espectro de RMN de ^1H medidos em $\text{DMSO-}d_6$ (Figura 5). 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 6).

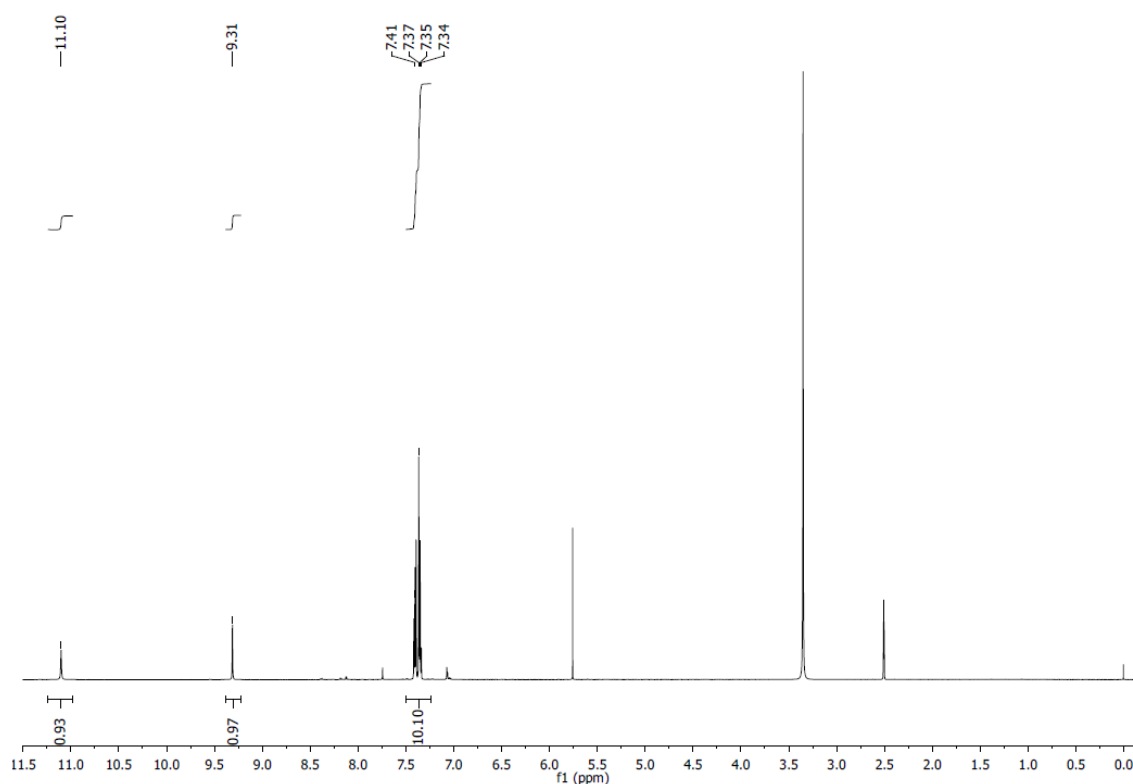


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H para a fenitoína (imagem do autor).

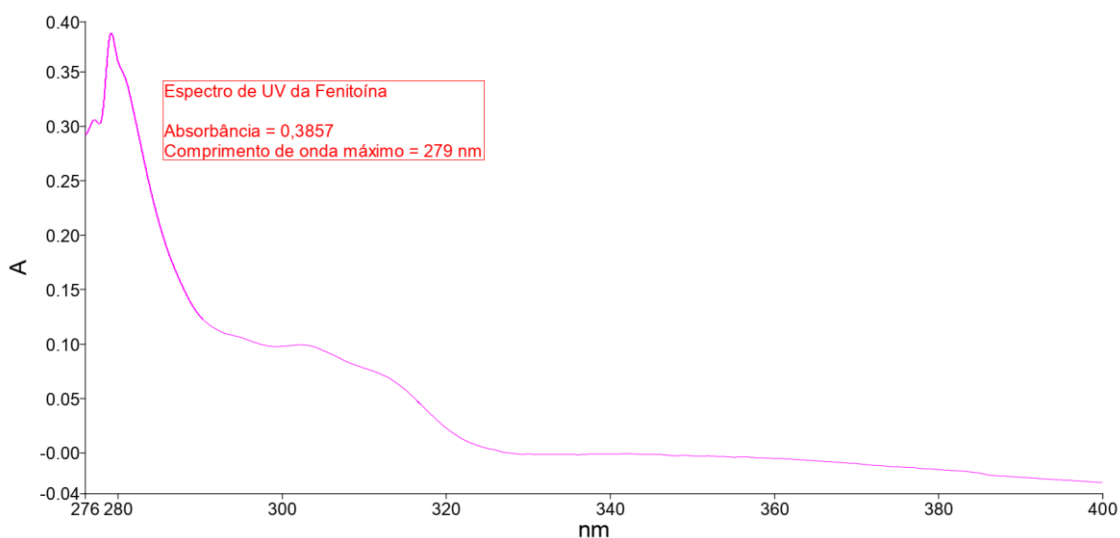


Figura 6. Espectro de UV-Vis para a fenitoína em DMSO (imagem do autor).

De posse dos dados espectroscópicos e após a elucidação estrutural da fenitoína, foi possível passar para a próxima etapa do trabalho, que foi comprovar a viabilidade de realização da prática em multi-etapas, dentro do espaço de tempo padrão geralmente dedicado para aulas de laboratório de química orgânica (4 aulas de 50 minutos). Desta forma, foi executada toda a sequência reacional em batelada única. 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 (excluindo-se o tempo necessário para as análises de caracterização), com um rendimento global igual a 86%, com pureza comprovada por CCD e PF. Com os resultados obtidos foi possível chegar à proposta de que é possível realizar a síntese multi-etapas de um fármaco em uma única manhã, por exemplo.

A síntese da fenitoína pode configurar-se como uma bela alternativa de aula experimental quando comparada, por exemplo, 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 em 3 etapas, porém o protocolo proposto envolve muitas etapas de separação, filtração, acidificação e isolamento. Embora a proposta tenha uma grande relevância, a síntese da 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.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foi possível elaborar um roteiro de aula experimental (disponível na seção de Metodologias) para aplicação em cursos de graduação que possuem a disciplina de laboratório de química orgânica. Para isso, 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, que é um medicamento com ampla e reconhecida aplicação como anticonvulsivo em pacientes epiléticos.

Após a otimização das condições reacionais, foi possível propor um roteiro que pode ser executado dentro de um período de 3 horas, e que contempla várias técnicas experimentais típicas de laboratório. O protocolo desenvolvido sugere o uso mínimo de materiais e reagentes, o que avaliamos ser um aspecto positivo no sentido de economicidade de insumos.

A proposta ora sugerida ainda pode ser alvo de melhorias adicionais, sendo que 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 ultrassom.

REFERÊNCIAS

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.

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.

BRAIBANTE, M. E. F.; BRAIBANTE, H. T. S.; ULIANA, M. P.; COSTA, C. C.; SPENAZZATTO, M. The Use of Benzil to Obtain Functionalized N-Heterocycles. **J.**

Braz. Chem. Soc., Vol. 19, No. 5, 2008, 909-913.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C.; Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed.; **McGraw-Hill**: New York, 2011.

CLAYDEN, J.; RAKESH, K. S.; CORNALL, M. T.; ABRAMS, R.; WARD, J. W. Connective synthesis of 5,5-disubstituted hydantoins by tandem α -amination and α -arylation of silyl ketene acetals. **Chem. Sci.**, 2019, v. 10, ps. 3408-3412.

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.

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

KONRATH, E. L.; PIEDADE, M.; EIFLER-LIMA, V. L. Síntese da fenitoína assistida por micro-ondas: proposta de aula prática para alunos de graduação. **Quim. Nova**, Vol. 35, No. 9, 1887-1890, 2012, 1887-1890.

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. Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas. **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.

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.

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.