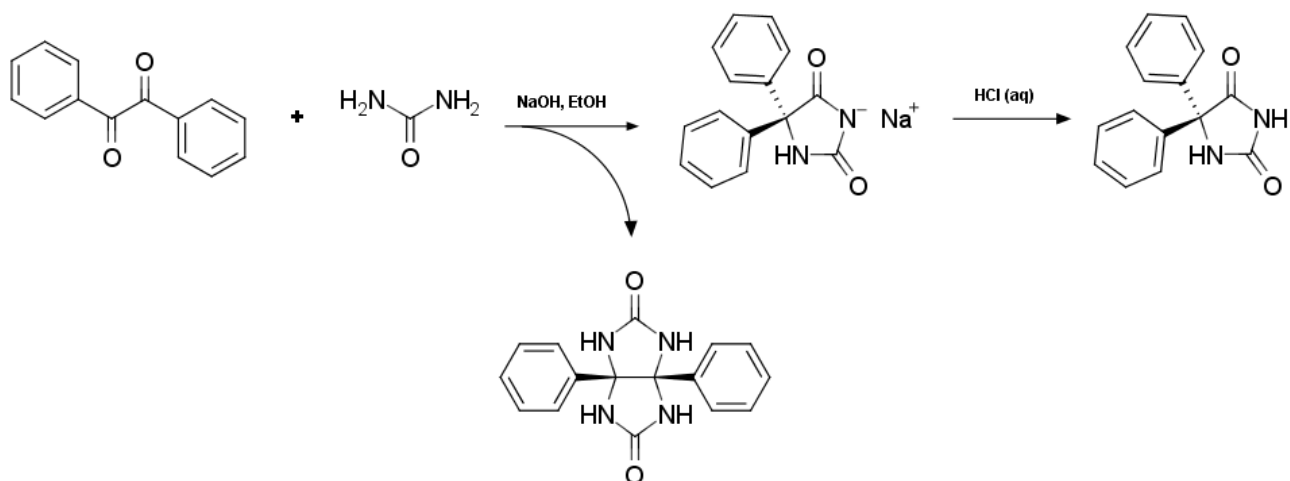


4a FENYTOIN (5,5-difenyylimidazolidin-2,4-dion; 5,5-difenylyhydantoin)

Pro účely praktických cvičení se fenytoin připravuje Biltzovou reakcí, kterou objevil v roce 1908 německý lékař H. Biltz. Jedná se o kondenzaci benzilu s močovinou v alkalickém prostředí za vzniku 5,5-difenylyhydantoinu (fenytoinu). Při této reakci vzniká jako vedlejší produkt difenylglykoluril, který se musí separovat zvlášť – ještě před vysrážením fenytoinu. Podle staršího postupu se připravoval bezvodou syntézou v prostředí alkoholu (ethanolu, isopropanolu) za katalýzy alkoholátem sodným. Novější postup počítá s použitím alkalického roztoku ethanolu.



Chemikálie:

Benzil	[210,23]	9,51 mmol	2,0 g
Močovina	[60,06]	16,65 mmol	1,0 g
Hydroxid sodný	[40,00]	45,00 mmol	1,8 g
Ethanol	30 ml		
Destilovaná voda	6 ml		
Kyselina chlorovodíková	q. s.		

Příprava:

Do baňky s magnetickým míchadlem se naváží 2 g benzilu a k němu se přidá 30 ml ethanolu. Následně se pomocí pipety přidá 6 ml vody a 1,8 g hydroxidu sodného. Směs se chvíli míchá krouživými pohyby do rozpuštění hydroxidu. Jako poslední se do reakční směsi přidá 1 g močoviny a směs se zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem v olejové lázni do varu za stálého míchání magnetickou míchačkou.

Po ukončení zahřívání se baňka nechá volně schladit a následně se do ní přileje 40 ml vody a vloží se do ledové lázně. Po ochlazení reakční směsi začne vypadat vedlejší produkt reakce – difenylglykoluril, který se odsaje na Büchnerově nálevce. Filtrát se přeleje do kádinky a okyselí se kyselinou chlorovodíkovou do kyselého pH (do červena na pH papírek). Současně s okyselením se vyloučí bílá sraženina fenytoinu, která se opět odsaje na Büchnerově nálevce a po filtraci se rekrystaluje z ethanolu s přidávkem aktivního uhlí.

Rekrystalizace:

Produkt reakce se kvantitativně přenesse zpět do baňky, přidá se minimální množství ethanolu (cca 50 ml) a 1 – 2 kopistky aktivního uhlí. Takto připravená směs se za stálého míchání magnetickou míchačkou přivede do varu pod zpětným chladičem na několik minut a následně se za horka zfiltruje přes skládaný filtr v nahřáté nálevce do kádinky. Filtrát se ochladí v ledové lázni, přičemž se tře skleněnou tyčinkou o stěny kádinky, aby se iniciovala krystalizace. Pokud ke krystalizaci nedojde, přidá se stejné množství ledové vody, kolik se použilo ethanolu, opět vypadne bílá sraženina, která se odsaje na Büchnerově nálevce a kvantitativně přenesse do Petriho misky, kde se nechá sušit do příštího cvičení.

Po vysušení se produkt zváží a vyjádří se praktický a procentuální výtěžek (na benzil). Na závěr se produkt charakterizuje.

Vlastnosti a využití:

Fenytoin je bílý mikrokrytalický prášek s teplotou tání 293 až 296 °C, nerozpustný ve vodě, benzenu a chloroformu. Rozpouští se v roztocích alkalických hydroxidů za vzniku soli. Roztok jeho sodné soli se používá v praxi jako injekční antiepileptikum u záchvatů grand mal a někdy také k léčbě některých typů srdečních arytmií, jako jsou život ohrožující ventrikulární arytmie nebo sekundární arytmie po intoxikaci kardenolidy. Volný fenytoin se zas používá ve formě tablet v stejné indikaci jako nesedativní antiepileptikum/antikonvulzivum, i když dnes je jeho použití omezené a je pomalu nahrazován novějšími antiepileptiky. Prodává se pod obchodními názvy Epanutin[®], Epilan D Gerot[®], Dilantin[®] a dalšími.

Ověření identity:

Totožnost připraveného fenytoinu (a podle pokynů vedoucího cvičení i difenylglykolurilu) se ověří ¹H a ¹³C NMR a taky stanovením teploty tání na vhodném bodotávku (až po vysušení).

Stanovení pK_a fenytoinu je jednou z variant úlohy č. 6.