

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



SINTESIS DE ALGUNOS DERIVADOS DE LA HIDANTOINA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
JOSE GREGORIO GUADALUPE PEREZ SILVA

1 9 7 9



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1979
H.C. ~~279~~ 279
FECHA _____
PRSC _____
• _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	DR. HELIO FLORES RAMIREZ
VOCAL	Q. GUILLERMO JAMES MOLINA
SECRETARIO	Q. ADRIAN J. MANRIQUEZ GONZALEZ
1er. SUPLENTE	DRA. YOLANDA CABALLERO DE BARRIOS
2do. SUPLENTE	Q. MAURO CRUZ MORALES

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUIMICA EXPERIMENTAL APLICADA
FACULTAD DE QUIMICA
UNAM

SUSTENTANTE: JOSE GREGORIO GUADALUPE PEREZ SILVA
ASESOR DEL TEMA: Q. ADRIAN J. MANRIQUEZ GONZALEZ

A MIS PADRES:

SR. JOSE PEREZ ATEMPA Y

SRA. ASCENCION SILVA DE PEREZ

POR SU CONFIANZA, SACRIFICIO Y EJEMPLO

A MIS HERMANOS:

FRANCISCO Y ASCENCION

POR SU APOYO Y CONSEJOS

A EL PROF. JAVIER MANRIQUEZ GONZALEZ
CON AFECTO Y AGRADECIMIENTO POR SU
ACERTADA DIRECCION EN ESTE TRABAJO

A EL PROF. HECTOR MANUEL LOPEZ HERRERA

A LA FACULTAD DE QUIMICA

A MIS MAESTROS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

INDICE

I. INTRODUCCION

II. ANTECEDENTES

III. PARTE TEORICA

IV. PARTE EXPERIMENTAL

V. ESPECTROS

VI. CONCLUSIONES

VII. BIBLIOGRAFIA

I

INTRODUCCION

En el campo de la medicina, los derivados de hidantoina han tenido un continuo interés debido a la gran aplicación que tienen como anticonvulsivos en el tratamiento de la EPILEPSIA, y además, a que la síntesis de muchos de ellos plantea dificultades especiales. Dentro del grupo de los compuestos pentagonales heterocíclicos con dos heteroátomos, se ha encontrado que los derivados de hidantoina que poseen substituyentes aromáticos en la posición cinco, presentan propiedades biológicas muy diferentes a las observadas en los demás derivados en los que los dos substituyentes son alifáticos. Esta diferencia de comportamiento biológico, es mayor cuando la comparación se hace con los monosubstituidos.

En la actualidad todos están de acuerdo en que la EPILEPSIA no es una entidad patológica, sino un complejo de síntomas que se caracteriza por episodios periódicos y transitorios de alteración en el estado de la conciencia, los cuales pueden asociarse a movimientos convulsivos y trastornos en el sentimiento, en la conducta, o en ambos. La crisis de origen desconocido ha recibido, desde hace mucho tiempo, el nombre de EPILEPSIA IDIOPATICA. Cerca del 77% de todos los epilepticos pertenecen al grupo en el cual no es posible encontrar una causa de la enfermedad. Se conoce como EPILEPSIA SINTOMATICA O ADQUIRIDA, al grupo de crisis en los cuales una lesión cerebral hace manifiesta una desrítmica subclínica, o bien produce ataques en ausencia de desrítmica preexistente.

En general se estima que la frecuencia de la EPILEPSIA es de uno por doscientos que requieren ser internados en una institución, debido al desarrollo que en los años recientes han tenido las nuevas drogas para el tratamiento de la enfermedad.

La frecuencia es un poco mayor en hombres que en mujeres, probablemente a que el hombre está más expuesto a traumatismos en la cabeza. La epilepsia idiopática puede desarrollarse a cualquier edad, pero en la mayoría de los casos aparece entre los 10 y 20 años. La aparición de una crisis después de los 20 años requiere todos los métodos de estudio conocidos antes de llegar a la conclusión de que se trata de una enfermedad idiopática. Dentro del grupo de los compuestos de hidantoína, se ha encontrado en investigaciones realizadas en el laboratorio² que el derivado 5,5 - DIFENILHIDANTOINA tiene mayor eficiencia sobre otros anticonvulsivos, tales como los derivados del ácido barbitúrico (FENOBARBITAL) y los BENZOXAZOLES.

Además de poseer mayor eficiencia los derivados de hidantoína sobre otros anticonvulsivos, se ha encontrado que no producen efectos graves.³

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el presente trabajo pretende establecer las óptimas condiciones de reacción para la síntesis de diferentes derivados de hidantoína a nivel de laboratorio; para lo cual se estudian primero las propiedades físicas y químicas de estos compuestos, en segundo lugar se presentan las técnicas óptimas para sintetizar hidantoínas y por último se discuten las conclusiones obtenidas.

Se espera que los resultados y las conclusiones de este estudio sean las bases para que en México se pueda desarrollar la síntesis de hidantoínas en mayor escala.

II

ANTECEDENTES

Un número de hidantoínas 5,5-disubstituidas han encontrado uso en medicina, como hipnóticos, y más recientemente para el tratamiento de la EPILEPSIA. La primera hidantoína usada en medicina fue la 5-etil-5-fenilhidantoína, conocida con el nombre de NIRVANOL. Esta hidantoína introducida como un hipnótico por Wernecke⁴ en 1916, fue reportada tener casi la misma intensidad de acción que el FENOBARBITAL (ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico) pero es menos tóxica. El nirvanol fue primero usado por Roeder⁵ en 1919, quien reportó que es inofensivo en dosis infrecuentes. Sin embargo pronto fue encontrado que el continuo uso del nirvanol guió a varios síntomas tóxicos⁶, su naturaleza peligrosa fue examinada por Jones y Jacobs⁷ en 1932.

Las hidantoínas 5,5-disubstituidas poseen actividad fisiológica pronunciada, la cual ha sido estudiada extensamente.

El derivado de hidantoína que ha logrado la mayor prominencia en medicina es el 5,5-difenilhidantoína, conocido también con el nombre de DILANTIN Y EPANUTIN. Siendo la sal sódica, la más frecuentemente usada, como es el Difenilhidantoinato de sodio, Dilantin sodio, Fenitoin sodio, o Dipantoína.

También ha sido usado en la forma de su sal de calcio como Difenilhidantoinato de calcio. El uso de DILANTIN en el tratamiento de la EPILEPSIA fue primero recomendado por Merritt y Putnam⁸ en 1938; estos investigadores habían probado un número de derivados fenilo para la acción anticonvulsiva, y encontraron que la Difenilhidantoína fue el anticonvulsivo más efectivo con el mínimo efecto hipnótico entre aquellos probados.⁹

El Dilantin también ha sido recomendado para usarlo en casos de Anoxia que resulta a causa de alturas elevadas.¹⁰

Pruebas hechas con animales de ensayo mostraron que su tiempo de supervivencia fue notablemente incrementado por el tratamiento con DILANTIN antes de exponerlos a la presión de 148 milímetros de mercurio, similar a una altura de 39,000 ft.

Las ventajas de DILANTIN sobre otros anticonvulsivos ha sido enfatizado en artículos reseñados por Blair¹¹ y Cheymol¹²; es un buen antiepileptico, sin la acción hipnótica de los barbituratos. Novelli¹³, estudió una serie de 25 fenilalquilhidantoinas y notó que los derivados etil y propil fueron hipnoticos efectivos, pero que su actividad decrece con aumento en tamaño del grupo alquilo. Lumiere y Perrin¹⁴, también estudiaron una serie de 5,5-dialquilhidantoinas, y encontraron que el compuesto 5,5-dipropilhidantoina fue un buen hipnótico con baja toxicidad, pero que los compuestos 5-etil-5-isobutil- y 5-propil-5-isobutilhidantoinas mostraron menor actividad.

III

PARTE TEORICA

1. NOMENCLATURA.

La hidantoína es un ureido cíclico, que comprende un anillo de cinco miembros. El sistema numérico generalmente aceptado para designar posiciones en el anillo de hidantoína, se muestra en la fig.1.

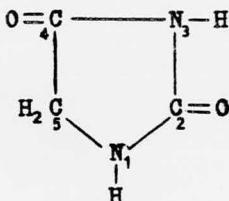


fig.1. Hidantoína.

La hidantoína contiene el sistema de anillo del Imidazol, fig.2. de ahí que presente varios nombres tales como: 2,4-dioxoimidazolidina; 2,4-imidazolinadiona; 2,4-imidazolidinadiona; 2,4-dihidroxiimidazol; 2,4-dicetotetrahidroimidazol y glicolil urea, pero estos son raramente empleados.

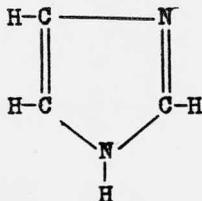
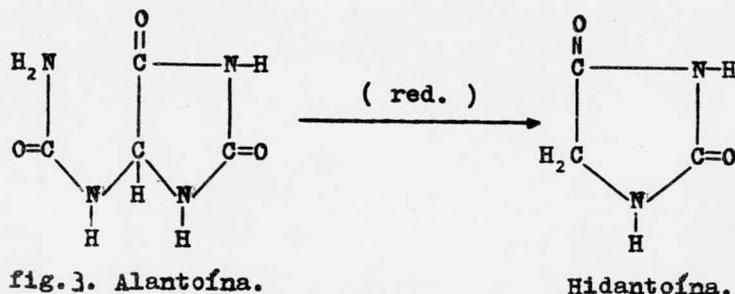


fig.2. Imidazol.

Las hidantoínas han sido aisladas a partir de un número de fuentes naturales. La hidantoína ha sido encontrada en las yemas del árbol oriental plano, y en las descargas de azúcar de remolacha; el núcleo de hidantoína está también presente en el compuesto denominado Xantofterina, que ocurre en los pigmen

tos de las alas de mariposas y en el compuesto denominado Glio-
toxina. La hidantoina fue descubierta por Baeyer¹⁵ en 1861, qui-
en la aisló, por la reducción o hidrogenación de Alantoina
(constituyente de la orina), fig.3. durante el curso de sus
estudios clásicos de ácido úrico, denominando a esta nueva
sustancia hidantoina.

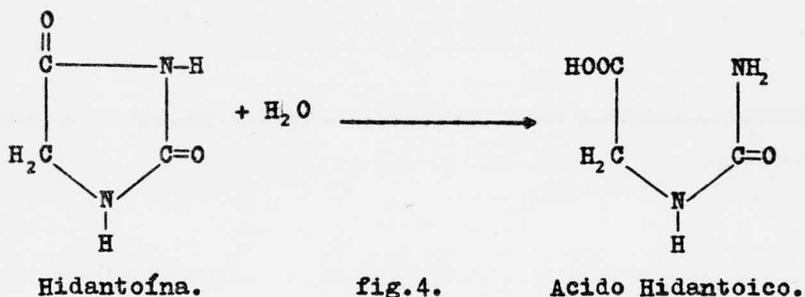


Baeyer por un tiempo clasificó a la hidantoina como un
miembro del ácido parabanico, llamando a el ácido parabanico
Oxalilurea y a la hidantoina como Glicolilurea.

Las primeras fórmulas estructurales de la hidantoina y el
ácido parabanico fueron sugeridas por Kolbe¹⁶ en 1870.

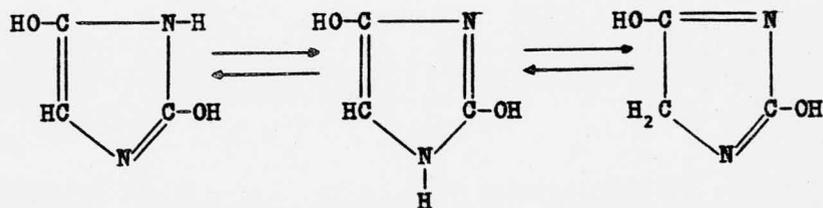
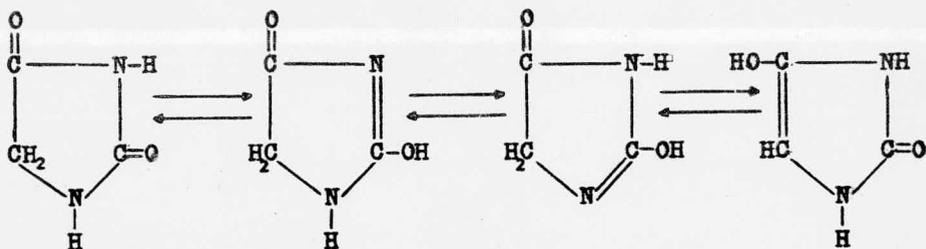


Estas fórmulas fueron inmediatamente criticadas por Stre-
ker,¹⁷ quien propuso las estructuras ahora aceptadas para la hi-
dantoina y el ácido hidantoico. fig.4.



2. ESTRUCTURA ELECTRONICA.

La estructura de ureido cíclico de hidantoina sugiere que el tautomerismo puede ocurrir y ha sido representado como se muestra en las figuras 5 y 6.



Sin embargo, de acuerdo a Albert¹⁸, estas fórmulas no tienen evidencia fisicoquímica apropiada. Más tarde Derkosch¹⁹ concluye sobre las bases de estudios de infrarrojo, que no hay evidencia para una forma enólica de hidantoina. La primera estructura de la fig.5., ha sido con frecuencia licitamente favorecida,

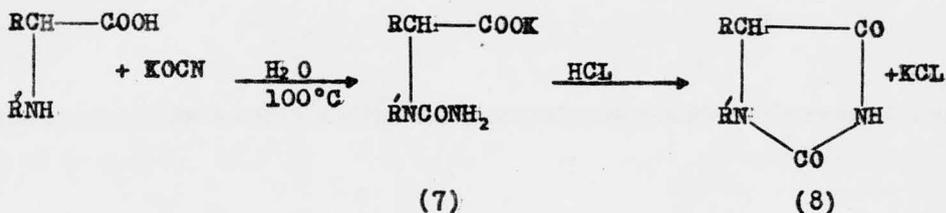
3. PROPIEDADES FISICAS.

- 3.1. La hidantoina, es un sólido cristalino incoloro.
- 3.2. Punto de fusión (depende en el grado de calentamiento), 214-220°C; 216°C; 217-218°C; 218-220°C.
- 3.3. Es un ácido débil, ligeramente más fuerte que el fenol.
- 3.4. Constante de disociación (k) = 7.59×10^{-10} a 25°C., o $p_k = 9.15$ a 25°C.
- 3.5. Calor de combustión = 312.4 kcal/mol.
- 3.6. Soluble en agua caliente (2-3 partes), etanol, ácido acético o alcalis acuosos.
- 3.7. Ligeramente soluble en agua fría, éter, cloroformo, benceno, o acetato de etilo.

4. MÉTODOS DE SÍNTESIS.

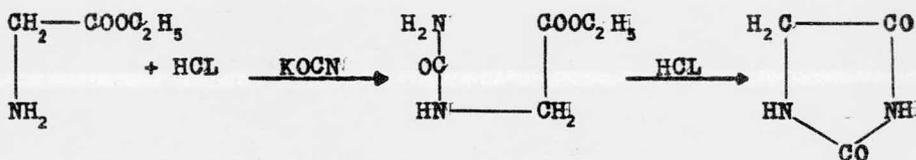
4.1. REACCIÓN DE α -AMINOÁCIDOS CON CIANATOS ALCALINOS.

Un método clásico para la preparación de hidantoinas sustituidas en el C-5 y N-1 comprende la reacción de α -aminoácidos con cianato de potasio; esta reacción es llevada en una solución acuosa caliente.

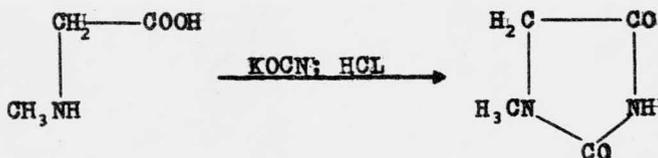


El ácido hidantoico libre (7) puede ser aislado por acidificación de la solución o puede ser convertido en la correspondiente hidantoína (8) tratándolo con ácido clorhídrico al 25 %.

Harries y Weiss²⁰ obtuvieron producciones cuantitativas de hidantoína a partir del ester etilglicina con ácido clorhídrico a través del uso de este método.

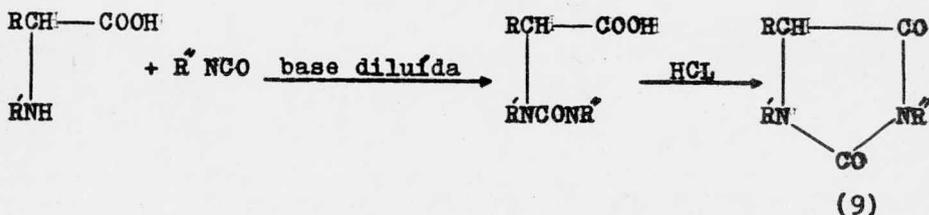


Similarmente una hidantoína substituida en la posición N-1, se obtiene si el α-aminoácido usado en la síntesis tiene un substituyente en el nitrógeno amino.



Este método general de síntesis ha sido usado con un gran número de α-aminoácidos.

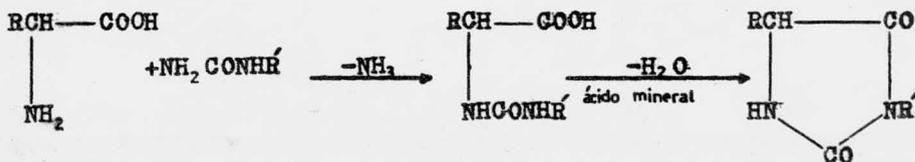
4.2. CON ISOCIANATOS ORGANICOS. Esta reacción es una extensión del método 4.1., y es útil para la síntesis de hidantoinas sustituidas en la posición N-3, las cuales pueden o no tener sustituyentes en las posiciones N-1 y C-5. (9).



Un número apreciable de isocianatos arilos y alquilo han sido empleados en esta reacción. El estado inicial es llevado con una base diluida; obteniéndose en algunos casos la hidantoina directamente, o si no, la ciclización puede ser efectuada con ácido clorhídrico concentrado.

Los α -aminonitrilos, tales como el α -aminobutironitrilo puede ser usado en esta reacción en lugar de α -aminoácidos.

4.3. CON UREA O DERIVADOS DE UREA. La reacción de α -aminoácidos con urea o ureas sustituidas ha sido usada para la síntesis de varias alquilhidantoinas sustituidas en la posición N-3 y C-5.



donde R = alquilo

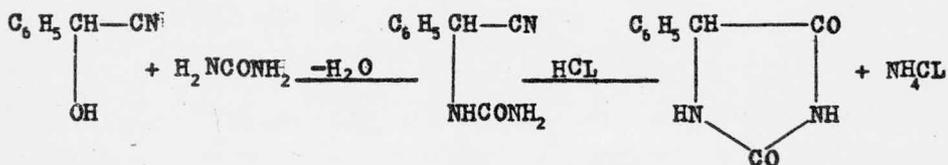
(10)

R' = alquilo, arilo

La reacción puede ser terminada en un sólo paso, si se calientan juntos los reactivos a 120-125°C., mejores rendimientos pueden ser obtenidos en algunos casos por el calentamiento de los aminoácidos en solución de hidróxido de bario con un exceso de urea para dar el ácido hidantoico (10), el cual puede ser ciclizado utilizando ácido mineral.

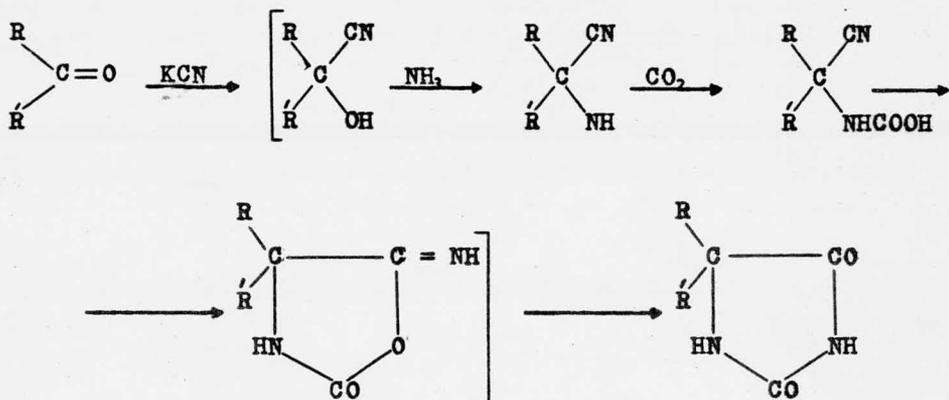
Los derivados de urea los cuales pueden ser usados en esta reacción, en lugar de urea, son nitrourea, guanidina, y cianamida.

4.4. REACCION DE CIANO HIDRINAS CON UREA. Las hidantoínas o ácidos hidantoicos pueden ser obtenidos por la reacción de α-hidroxinitrilos con urea. Los nitrilos han sido más extensamente empleados que los ácidos y como ejemplo típico, tenemos la conversión de cianohidrina del benzaldehído (11) a 5-fenilhidantoína, como se muestra abajo. Las cianohidrinias alifáticas también pueden ser usadas.



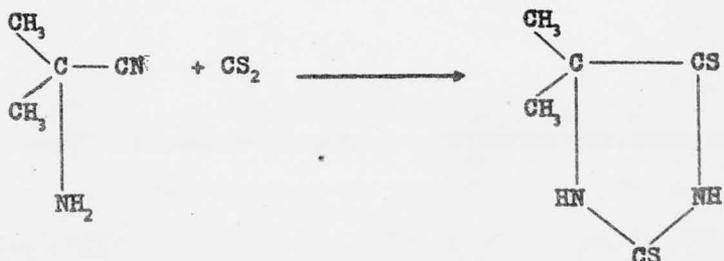
(11)

4.5. SINTESIS DE BUCHERER-BERGS. La reacción de compuestos carbonilo con cianuro de potasio y carbonato de amonio en alcohol acuoso y a la temperatura de 60-70°C., da excelentes rendimientos de hidantoínas.



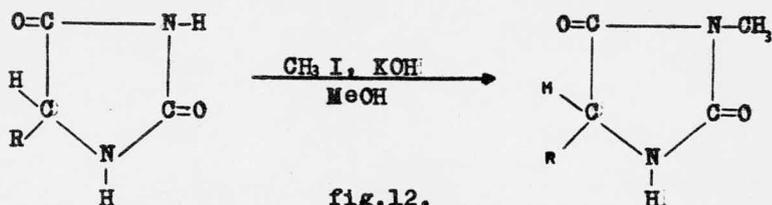
Este método general fue primero descubierto por Bergs²¹ y mejorado por Bucherer²² y sus asociados; es aplicable a muchos aldehidos y cetonas. Fue establecido por Bucherer que las cianohidrinas reaccionan con carbonato de amonio para formar hidantoinas y que los α -aminonitrilos reaccionan con dióxido de carbono para dar los mismos productos. El ácido hidrocianico puede ser usado en lugar del cianuro de potasio y rendimientos cuantitativos de 5,5-dimetilhidantoína pura son obtenidos cuando la acetona es el material inicial.

La reacción de α -aminonitrilos con disulfuro de carbono produce 2,4-ditiohidantoinas.



5. PROPIEDADES QUIMICAS.

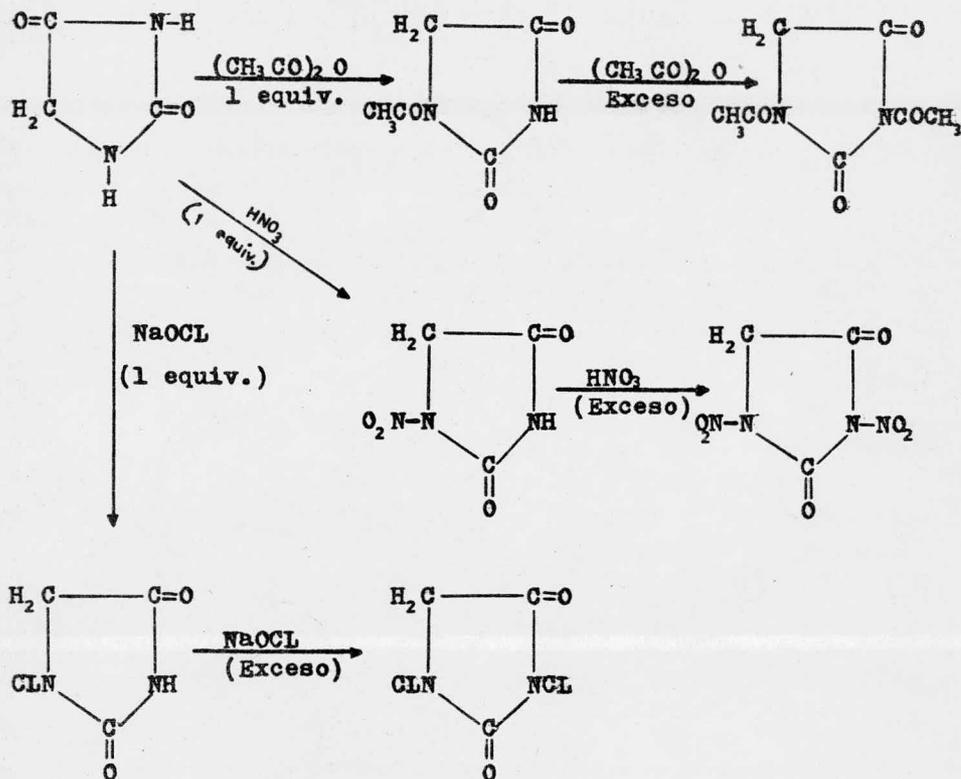
5.1. SUBSTITUCION EN EL ATOMO DE NITROGENO. Las hidantoínas en las cuales (R = H o fenilo), pueden ser alquiladas en la posición tres del nitrógeno, tratandola con halogenuros de alquilo en solución alcalina, por un mecanismo nucleofílico. fig.12.



Entre otros agentes alquilantes favorables, tenemos a el sulfato de dimetilo, diazometano, bromuro de etilo en piridina, cloruro de P-nitrobencilo, bromuro de bencilo con carbonato de potasio, etilenclorohidrina con hidróxido de potasio, o cloruros de alilo con hidróxido de potasio.

La posición tres del nitrógeno es casi siempre el punto de ataque por nucleófilos, debido a su activación por dos grupos carbonilo adyacentes y a su naturaleza ácida.

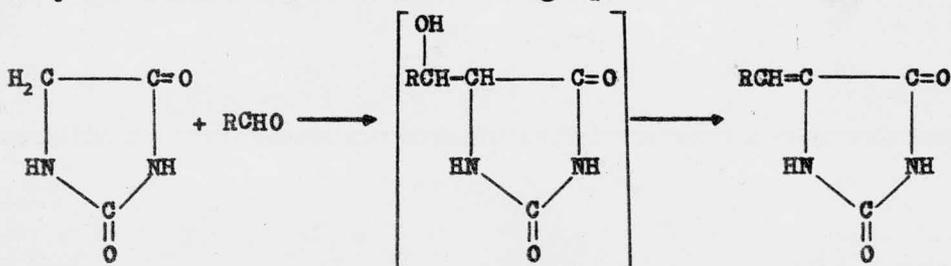
La sustitución a el más básico N-1 es generalmente muy difícil, excepto en casos donde el átomo de carbono cinco esta unido a otro átomo con doble enlace. Por otra parte, cuando las hidantoínas son tratadas con reactivos electrofílicos, tales como anhídrido acético, ácido nítrico, o hipoclorito de sodio; la sustitución tiene lugar primero sobre el más básico N-1., seguida por la formación de una hidantoína 1,3-disustituida.



5.2. SUBSTITUCION EN LA POSICION C-5.

PREPARACION DE DERIVADOS DE HIDANTOINA INSATURADOS EN C-5.

La reacción de hidantoínas con aldehidos aromáticos o heterocíclicos ocurre en la posición cinco del átomo de carbono y da hidantoínas insaturadas. fig.13.



5-(α -hidroxibencil)-hidantoina. fig.13.

donde R = fenilo, fenilsubstituido, furil, pirril, piridil.

En general las hidantoínas insaturadas en la posición cinco del átomo de carbono son los únicos productos que pueden ser aislados. Sin embargo, en unos cuantos casos, involucrando el catalizador piperidina, la condensación de benzaldehído (o sus M-O-P-nitroderivados) con hidantoína, bajo condiciones controladas cuidadosamente, el correspondiente intermedio 5-(α -hidroxibencil)-hidantoína ha sido aislado.

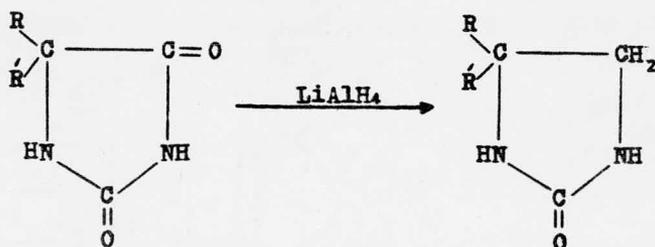
La reacción de hidantoínas con aldehídos alifáticos ha presentado sucesos variables. Así el fenilacetaldehído no reacciona con la hidantoína; mientras que el heptaldehído y ciertos α , β -aldehídos insaturados, tales como cinnamaldehído y α -(hidroximetileno)-fenilacetaldehído, han sido sucesivamente condensados con una hidantoína. Varias cetonas cíclicas o compuestos ceto, incluyendo ciclohexanona, isatina, y ácido parabánico (2,4,5-imidazolidinetriona) han sido sucesivamente condensados con hidantoínas, para obtener productos análogos a la estructura de la fig.13.

5.3. REDUCCION DE DERIVADOS DE HIDANTOINA INSATURADOS EN C-5.

La reacción de las hidantoínas insaturadas en la posición cinco del átomo de carbono, mencionadas anteriormente, a las correspondientes hidantoínas saturadas puede ser acompañado con una gran variedad de agentes reductores, incluyendo ácido yodhídrico y fósforo rojo; amalgama de sodio; amoníaco, sodio, sulfuro de bario; amalgama de aluminio; y ácido sulfhídrico en piridina. La hidrogenación catalítica usando un catalizador de platino a temperatura ambiente y presión atmosférica ha sido también exitosamente empleada.

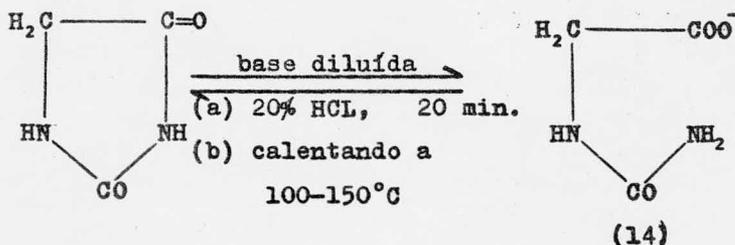
5.4. REACCIONES EN LAS POSICIONES C-2 Y C-4.

La reducción de hidantoinas 5,5-disubstituidas con hidru-ro doble de litio y aluminio, da buenos rendimientos de 2-imida-zolidinonas 4,4-disubstituidas.²³



5.5. HIDROLISIS DE HIDANTOINAS.

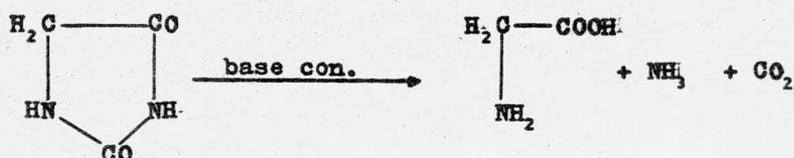
FORMACION DE ACIDO HIDANTOICO. Cuando las hidantoinas son tratadas con solución alcohólica de hidróxido de potasio, hidróxido de bario, o amoníaco, bajo condiciones relativamente suaves, se obtiene el correspondiente ácido hidantóico (14).



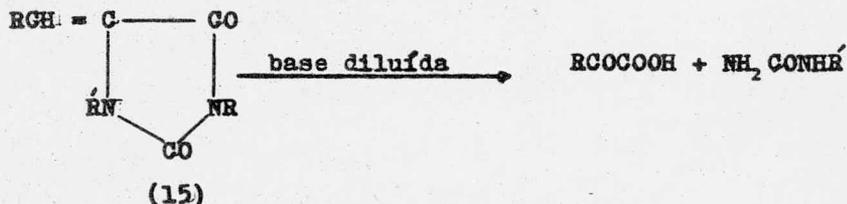
Esta reacción es reversible y la hidantoina original puede ser recuperada por uno u otro de los siguientes pasos:

- (a) por calentamiento del ácido hidantóico con una solución al 20% de ácido clorhídrico.
- (b) calentando a 100-150°C.

FORMACION DE AMINOACIDOS. El tratamiento prolongado de hidantoinas con bases tiene como resultado la formación de α -aminoácidos que es la base de un método importante para la preparación de los mismos, tales como: Alanina, Glicina, Valina, Leucina, Isoleucina, Lisina, Acido Glutámico, Acido Aspartico, Fenilalanina, Tirosina, Triptofano, etc.



FORMACION DE α -CETOACIDOS. La hidrólisis de ciertas hidantoinas insaturadas en la posición cinco del átomo de carbono (15) con una base diluida producen α -cetoácidos.



donde R = H, fenilo, P-hidroxifenil, P-metoxifenil.

R' = H, fenilo.

²⁴
Gaebler y Keltch han demostrado que aproximadamente el 50% de hidantoina es excretada como ácido hidantoinico.

²⁵
Butler demostró que uno de los grupos fenilo en la difenilhidantoina es hidroxilado en la posición para. Este reporte concierne la identidad del producto metabólico denominado

5-(P-hidroxifenil)-5-fenilhidantoina (HPPH).

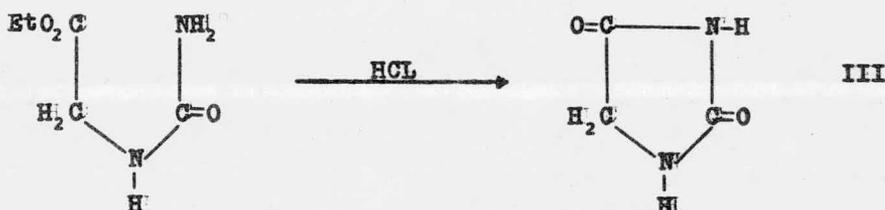
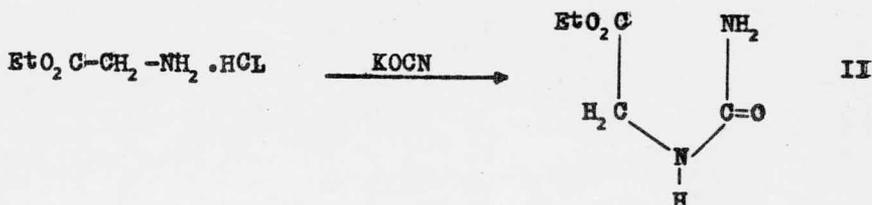
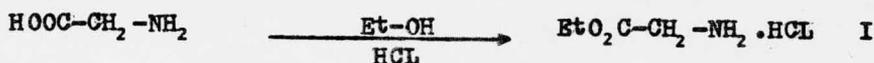
Finalmente Kozelka administró²⁶ Difetilhidantoina a hombres y perros y descubrió que de 1 a 5 % fue excretado como el correspondiente ácido hidantoinico, de 10-15 % como ácido α -aminodifenilacético y un 50% como 5-(P-hidroxifenil)-5-fenilhidantoina (HPPH). Alrededor del 30% de la droga no se pudo explicar.

IV

PARTE EXPERIMENTAL

SINTESIS DE HIDANTOINA.

DIAGRAMA.



PROCEDIMIENTO:

CLORHIDRATO DE ETILAMINOACETATO. (I)

En un matraz pera provisto de dos bocas, se colocaron 7.5g de glicina en 30ml de etanol, la suspensión se mantuvo a reflujo en baño maría y con frecuencia se hizo pasar ácido clorhídrico gaseoso (generado por goteo de ácido sulfúrico con centrado a cloruro de amonio), a una velocidad de tres burbujas por segundo hasta que la disolución fue completa (45 minutos). Al finalizar este tiempo de reacción, la solución fue

enfriada, cristalizando de esta forma el producto, el cual se filtró y se lavó con 15ml. de etanol; más tarde fue secado en un desecador con vacío sobre hidróxido de sodio, obteniéndose un sólido en forma de agujas blancas con punto de fusión de 144-145°C y un rendimiento de 83.4 %.

UREIDOACETATO DE ETILO.

(II)

A una solución de 6.98g de clorhidrato de etilaminoacetato en 7ml. de agua tibia, se le agregó otra solución de 4.05g de cianato de potasio en 8ml. de agua, permitiendo de esta manera que la mezcla resultante reposara a temperatura ambiente durante 20 minutos, al concluir este tiempo, la mezcla fue filtrada y el filtrado se enfrió en baño de hielo durante 15 minutos, obteniéndose así un sólido en forma de prismas incoloros, siendo más tarde recrystalizado a partir de etanol con un punto de fusión de 133-134°C y un rendimiento de 83.6 %.

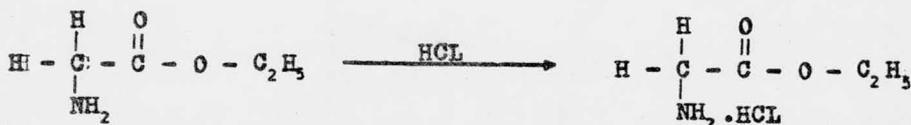
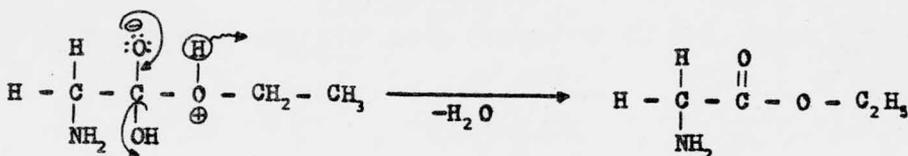
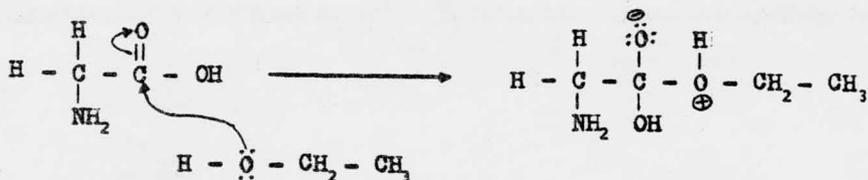
HIDANTOINA.

(III)

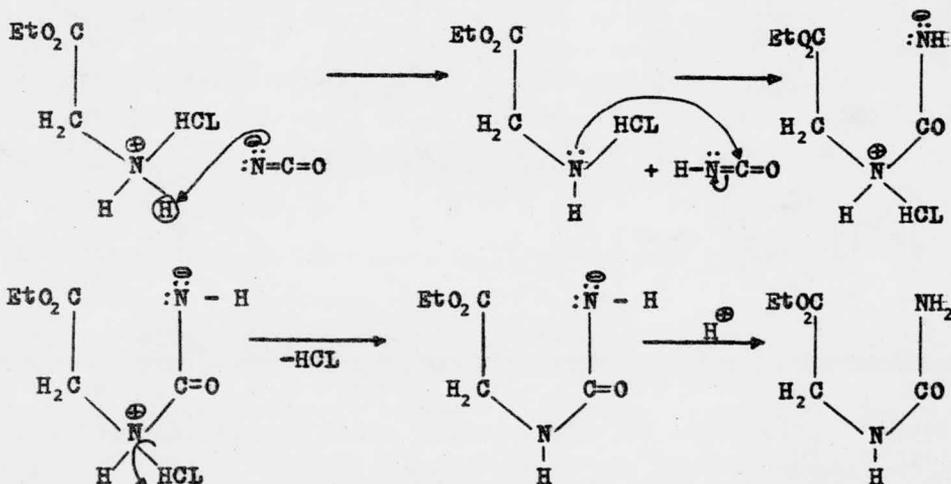
En un matraz de fondo redondo, fue calentada una solución de 5g de ureidoacetato de etilo en 8ml. de ácido clorhídrico concentrado en baño maría durante 15 minutos. Al terminar este tiempo de reacción, la solución se evaporó a sequedad bajo presión reducida, obteniéndose de esta forma un sólido blanco, el cual se recrystalizó de etanol dando prismas blancos con punto de fusión de 220-222°C y un rendimiento de 70 %.

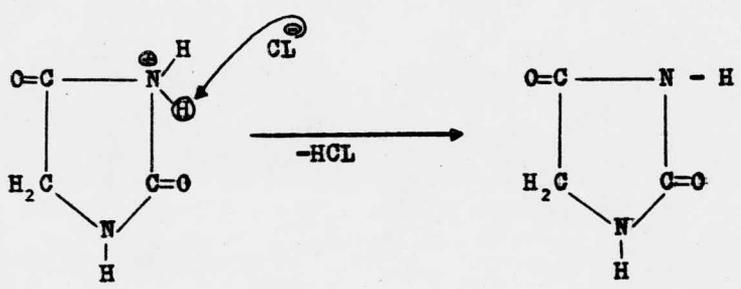
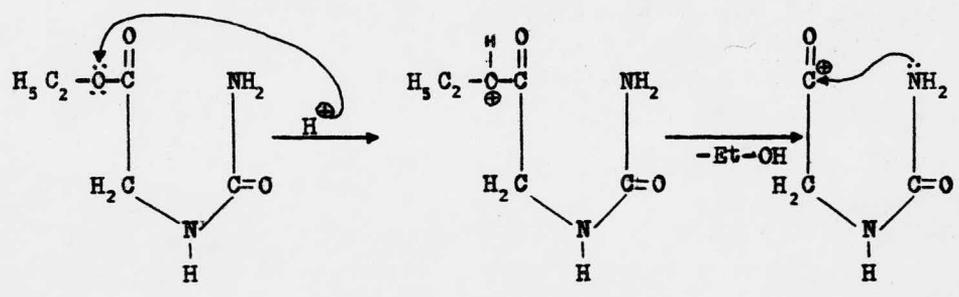
I.R. (KBr) ν máx. 3450-3120 Cm^{-1} (-NH), 1780 Cm^{-1} ($>\text{C}=\text{O}$),
1720 Cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1450-1410 Cm^{-1} ($>\text{C}-\text{H}$).
rnn. [(CH₃)₂SO] δ 3.87 (s, 2H; -CH₂), 2.53 (DMSO), 7.75 (s,
1H; -N₁-H), 10.85 (s, 1H; -N₃-H).

MECANISMO

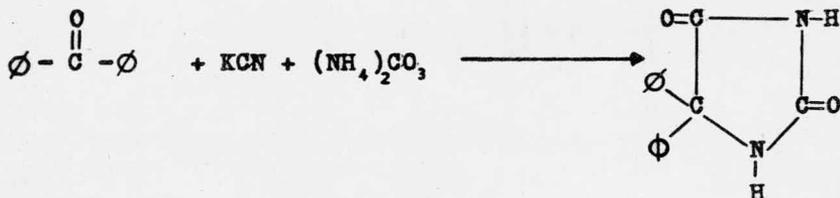


Considerando que el cianato de potasio en solución acuosa puede tener el siguiente equilibrio:





5,5 - DIFENILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

En un matraz bola de tres bocas con capacidad para 500ml, fueron colocados 10g de benzofenona, 4g de cianuro de potasio y 16g de carbonato de amonio en 100ml. de etanol al 60 %.

La mezcla fue calentada por el término de 10 hrs. a 58-62°C

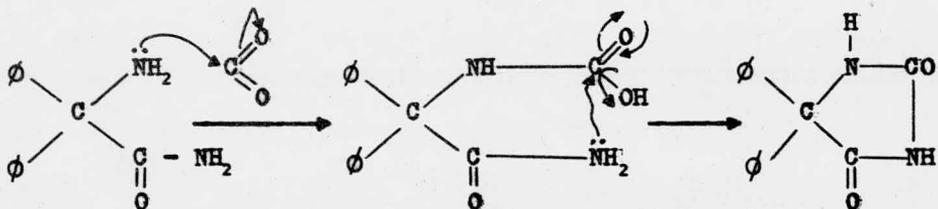
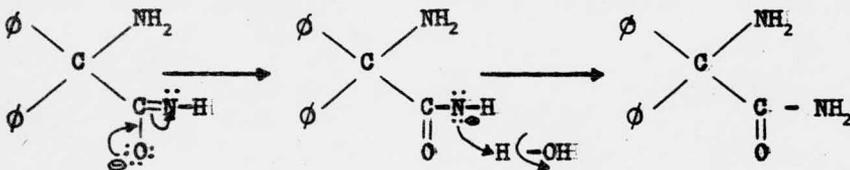
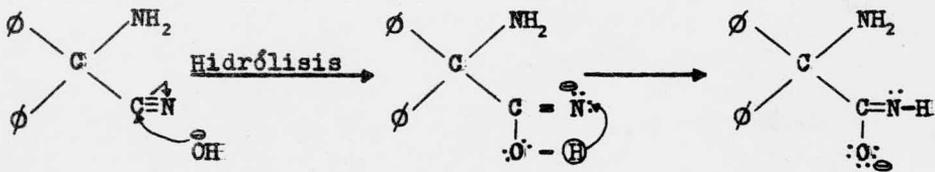
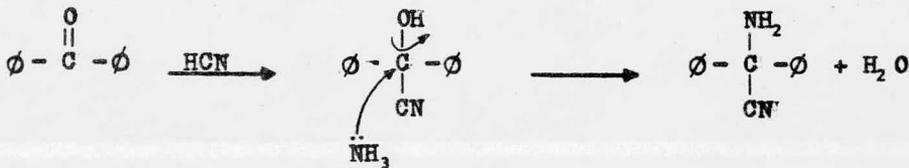
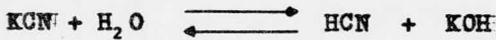
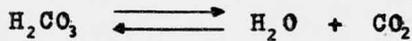
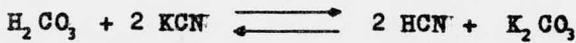
Al finalizar el tiempo de calentamiento, se concentró la solución a las dos terceras partes de su volumen original, se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se extrajo el precipitado con hidróxido de sodio diluido, dando agujas rectangulares incoloras con un punto de fusión de 293-295°C, y un rendimiento del 7 %.

Rendimiento teórico 7 %.

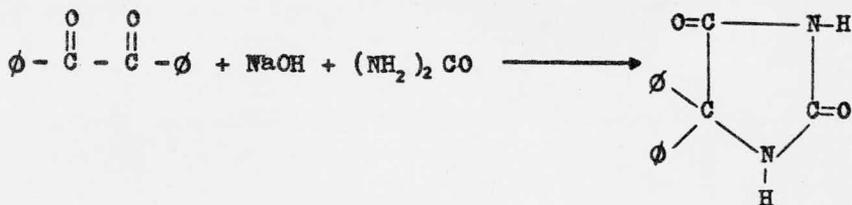
I.R. (KBr) ν máx. 3260-3190 Cm^{-1} (-NH), 1780 Cm^{-1} ($>\text{C}_4=\text{O}$),
 1715 Cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1490-1400 Cm^{-1} ($>\text{C}-\text{H}$),
 1650-1530 Cm^{-1} (Ar-H).

rmn. $[(\text{CH}_3)_2\text{SO}]$ δ 7.5 (s, 10H; Ar-H), 9.45 (s, 1H; -N₁-H),

MECANISMO



5,5 - DIFENILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

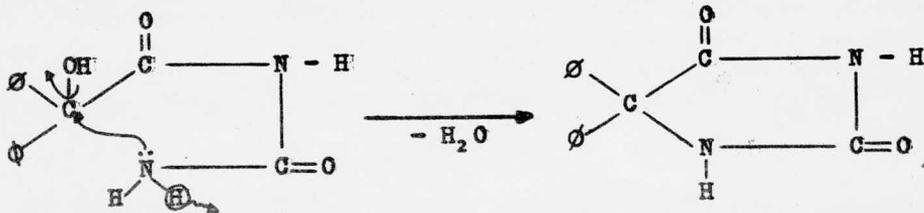
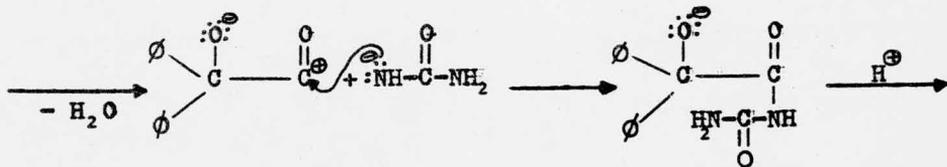
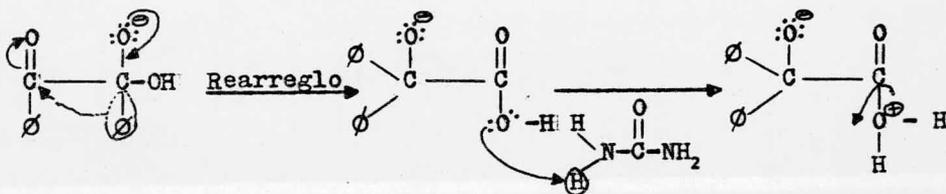
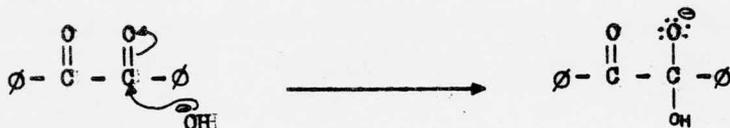
En un matraz bola de 100ml., 15g de bencilo finamente pulverizado fue adicionado a temperatura ambiente a una solución fría de 7.5g de hidróxido de sodio en 38ml. de agua y 30 ml. de alcohol etílico. Después de 10 minutos, 7.5g de urea pulverizada fue adicionada con agitación y la mezcla se mantuvo a reflujo en baño maría por hora y media. La mezcla de reacción fue enfriada y diluida con un gran volumen de agua, separandose una pequeña cantidad de residuo insoluble, la mezcla fue filtrada y el filtrado se enfrió en baño de hielo siendo acidificado con ácido clorhídrico concentrado, obteniendose de esta forma un sólido blanco, el cual fue filtrado y lavado con agua. El producto se recrystalizó de alcohol etílico (utilizando carbon activado), dando agujas rectangulares incoloras con un punto de fusión de 294-295°C, y un rendimiento de 96.5 %.

Rendimiento teórico 90 %.

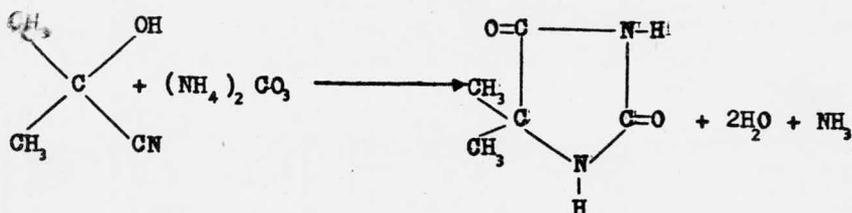
I.R. (KBr) ν máx. 3260-3190 Cm^{-1} (- NH), 1780 Cm^{-1} ($>\text{C}_1=\text{O}$),
 1720 Cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1490-1400 Cm^{-1} ($>\text{C}-\text{H}$),
 1660-1520 Cm^{-1} (Ar-H).

rmn. $[(\text{CH}_3)_2 \text{SO}] \delta$ 7.5 (s, 10H; Ar-H), 9.45 (s, 1H; - N - H).

MECANISMO



5,5 - DIMETILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

En un matraz erlenmeyer de 50ml., fueron mezclados 8.5g de acetonecianhidrina y 15g de carbonato de amonio finamente pulverizado. La mezcla fue calentada a baño maría y agitada con un termómetro. La reacción suave empezó a los 50°C, y continuó durante 30 minutos a 68-70°C., para completar la reacción y descomponer el exceso de carbonato de amonio, la temperatura fue finalmente incrementada a 90°C, y mantenida en este punto hasta que la mezcla líquida dejó de reaccionar (5 minutos). El residuo obtenido presentó un color amarillo pálido, el cual solidificó por enfriamiento. Para la recristalización del producto, éste fue disuelto en 10ml. de agua caliente, digerido con carbon activado, y filtrado rápidamente a través de un buckner caliente. El filtrado fue evaporado sobre una placa caliente hasta que aparecieron los cristales en la superficie del líquido, siendo entonces enfriado en un baño de hielo.

De esta forma se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron filtrados y secados a vacío, dando un punto de fusión de 173°C. y un rendimiento de 56 %.

Rendimiento teórico 51 %.

I.R. (KBr) ν máx. 3250-3100 cm^{-1} (- NH), 1760 cm^{-1} ($>\text{C}_4=\text{O}$),
1740-1710 cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1460-1400 cm^{-1} (
($>\text{C}-\text{H}$), 1290-1215 cm^{-1} ($-(\text{CH}_3)_2$).

rmn. $[(\text{CH}_3)_2\text{SO}]$ δ 1.27 (s, 3H; - CH_3), 2.50 (s, 3H; - CH_3),
7.85 (s, 1H; - $\text{N}_1 - \text{H}$).

ACETONCIANHIDRINA

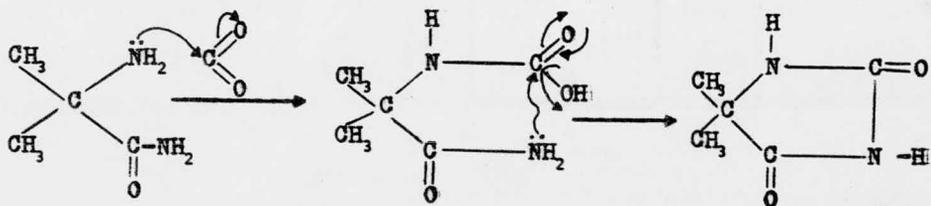
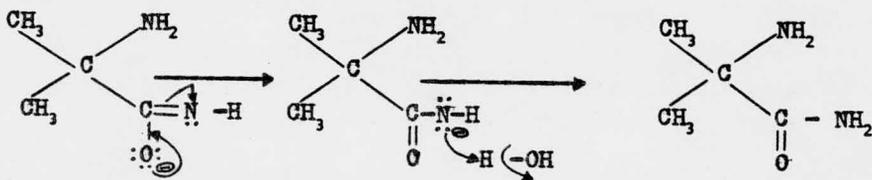
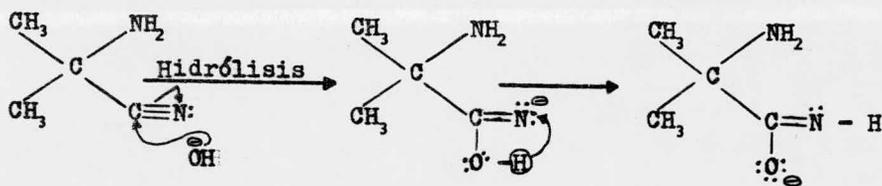
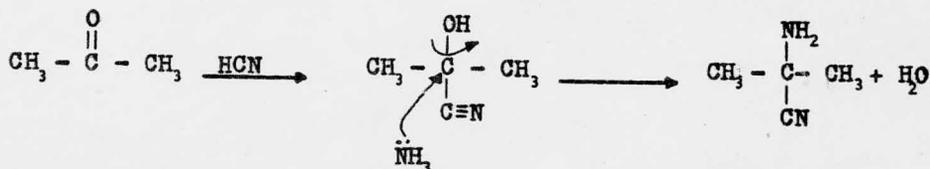
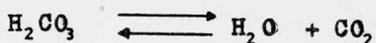
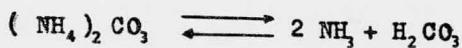


PROCEDIMIENTO

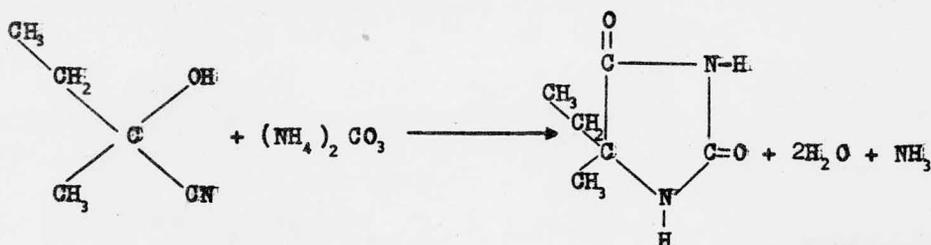
Una solución de 16.5g de bisulfito de sodio en 30ml. de agua fría fue transferida a un matraz erlenmeyer de 150ml., el cual fue enfriado en baño de hielo durante 15 minutos.

Después de este enfriamiento, 8.7g de acetona fue goteada lentamente con rotación del matraz; fue entonces cuando una solución de 7.5g de cianuro de sodio en 30ml. de agua se adicionó gradualmente. De esta manera la acetoncianhídrida fue separada en forma de una capa clara de la superficie del líquido, esta separación es lenta y no es completa hasta que la mezcla adquiere la temperatura ambiente. Una vez separada la acetoncianhídrida, fue secada durante dos horas sobre sulfato de sodio anhidro en un frasco bien tapado de color ambar obteniéndose así con un rendimiento del 70 %.

MECANISMO



5 - METIL - 5 - ETILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

En un matraz erlenmeyer de 50ml. fueron mezclados 8.9g de la cianohidrina correspondiente y 13.48g de carbonato de amonio finamente pulverizado. La mezcla fue calentada en baño maría y agitada con un termómetro. La reacción suave empezó a los 50°C y continuó durante 30 minutos a 68-70°C.

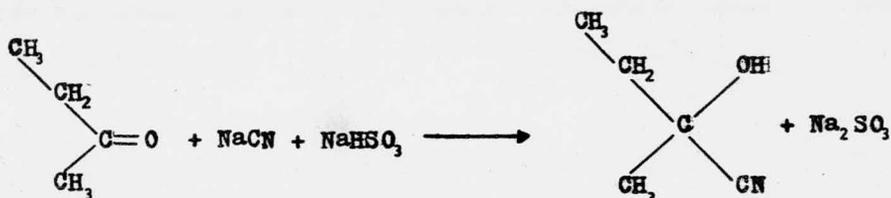
Para completar la reacción y descomponer el exceso de carbonato de amonio, la temperatura fue finalmente incrementada a 90°C y mantenida en este punto hasta que la mezcla líquida dejó de reaccionar (10 minutos), obteniéndose un residuo incoloro el cual solidificó por enfriamiento. Para la recristalización del producto, este se disolvió en 8ml. de agua caliente, digerido con carbon activado, y filtrado rápidamente a través de un buckner caliente hasta que aparecieron los cristales en la superficie del líquido, siendo entonces enfriado en baño de hielo. De esta forma se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron filtrados a vacío, dando un punto de fusión de 141-142°C., y un rendimiento de 80 %.

Rendimiento teórico 75 %.

I.R. (KBr) ν max. 3300-3100 cm^{-1} (-NH), 1755 cm^{-1} ($>\text{C}_1=\text{O}$),
1740-1715 cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1450-1400 cm^{-1}
($>\text{C}-\text{H}$), 1410-1360 cm^{-1} ($-(\text{CH}_2)_2$),
1450 cm^{-1} (- CH₂).

nmr. $[(\text{CH}_3)_2\text{SO}] \delta$ 1.60 (m, 2H; - CH₂-CH₃), 0.84 (t, 3H;
- CH₂-CH₃), 1.5 (t, 3H; - CH₃), 2.59
(DMSO), 7.81 (s, 1H; - N - H).

CIANOHIDRINA DE LA CETONA

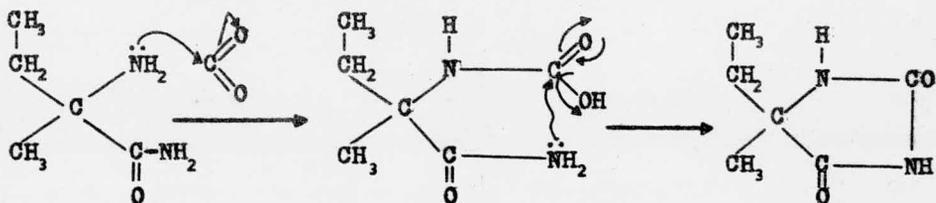
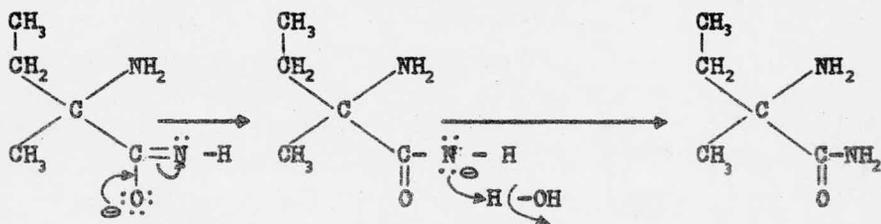
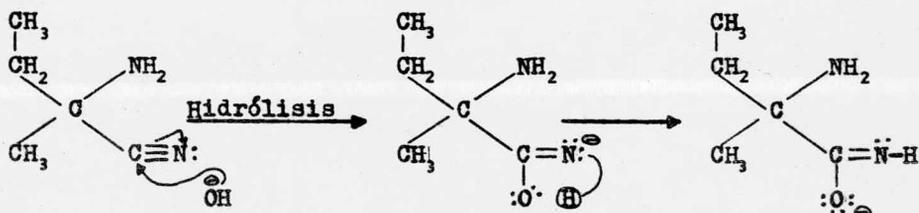
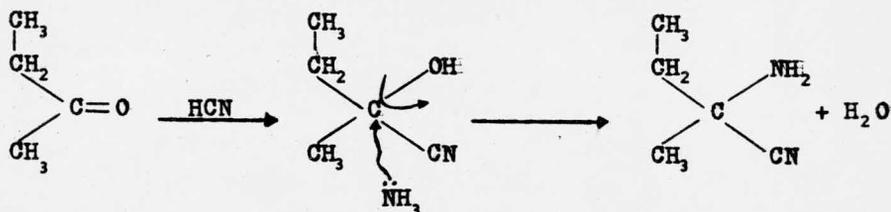
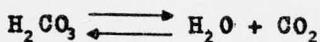
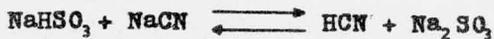


PROCEDIMIENTO

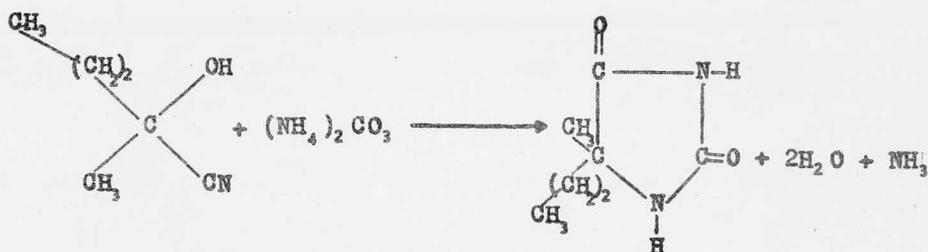
Una solución de 16.5g de bisulfito de sodio en 30ml. de agua fría fue transferida a un matraz erlenmeyer de 150ml., el cual fue enfriado durante 15 minutos en baño de hielo.

Después de este enfriamiento 8.7g de metil-etilcetona fue goteada lentamente con rotación del matraz, fue entonces cuando una solución de 7.5g de cianuro de sodio en 30ml. de agua se adicionó gradualmente. De esta forma la cianohidrina de la cetona fue separada en forma de una capa clara de la superficie del líquido; esta separación es lenta y no es completa hasta que la mezcla adquiere la temperatura ambiente. Una vez separada la cianohidrina de la cetona fue secada durante dos horas sobre sulfato de sodio anhidro en un frasco bien tapado de color ambar obteniéndose así con un rendimiento de 75 %.

MECANISMO



5 - METIL - 5 - PROPILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

En un matraz erlenmeyer de 50ml., fueron mezclados 8.3g de la cianohidrina correspondiente y 11.0g de carbonato de amonio finamente pulverizado, nuevamente la mezcla fue calentada y agitada con un termómetro. La reacción suave empezó a los 50°C, y continuó durante 40 minutos a 68-70°C.

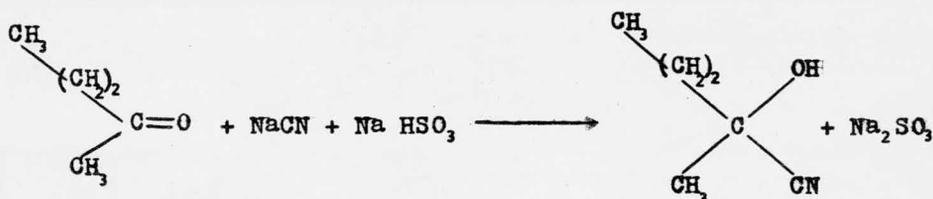
Para completar la reacción y descomponer el exceso de carbonato de amonio, la temperatura fue finalmente incrementada a 90°C, y mantenida en este punto hasta que la mezcla líquida dejó de reaccionar (15 minutos). El residuo obtenido presentó un color ligeramente amarillento el cual también solidificó por enfriamiento. Para la recristalización del producto, éste fue disuelto en 6ml. de agua caliente, digerido con carbon activado, y filtrado rápidamente a través de un buckner caliente.

El filtrado fue evaporado sobre una placa caliente hasta que aparecieron los cristales sobre la superficie del líquido, siendo entonces enfriado en baño de hielo. De esta forma se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron filtrados y secados a vacío, dando un punto de fusión de 120-121°C, y un rendimiento de 65.0 %.

I.R. (KBr) ν max. 3300-3070 cm^{-1} (- NH), 1750 cm^{-1} ($>\text{C}_4=\text{O}$),
1750-1690 cm^{-1} ($>\text{C}_2=\text{O}$), 1475-1400 cm^{-1}
($>\text{C}-\text{H}$), 1460-1400 cm^{-1} $-(\text{CH}_2)_2$, 1360 cm^{-1}
 $-(\text{CH}_3)_2$.

nmn. $[(\text{CH}_3)_2 \text{SO}]$ δ 0.7 (t, 2H; - $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.60 (t, 3H;
- $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.42 (m, 2H; - CH_2-CH_2-
 CH_3), 2.7 (DMSO), 3.51 (s, 3H; - CH_3),
7.9 (s, 1H; - N_1-H).

CIANOHIDRINA DE LA CETONA

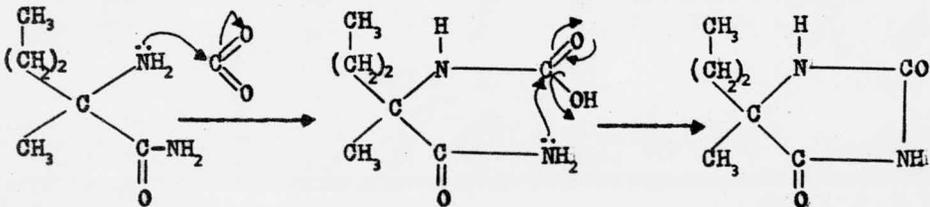
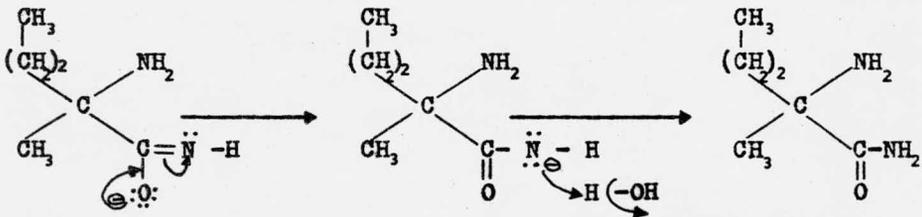
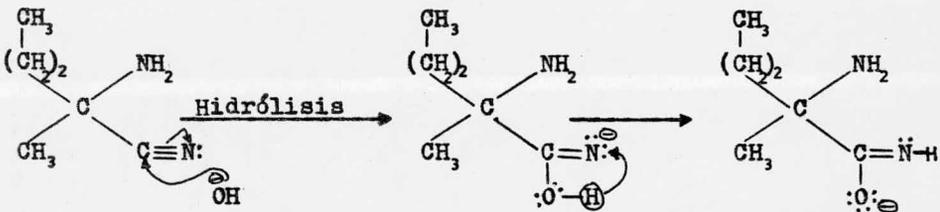
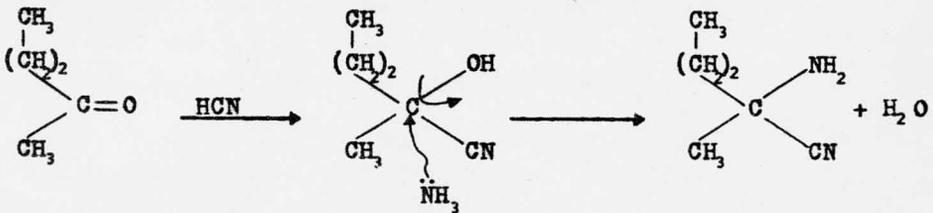
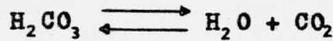
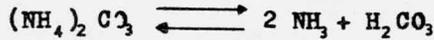
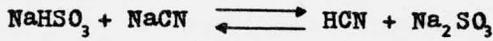


PROCEDIMIENTO

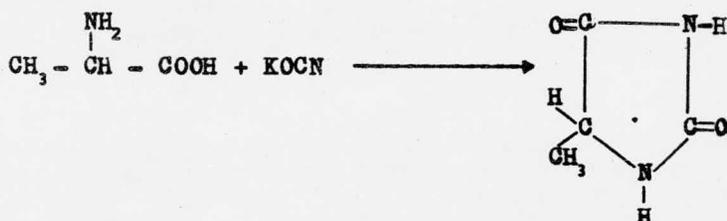
Una solución de 16.5g de bisulfito de sodio en 30ml. de agua fría fue transferida a un matraz erlenmeyer de 150ml., el cual fue enfriado durante 15 minutos en baño de hielo.

Al terminar el enfriamiento 8.7g de metil-propilcetona fue goteada lentamente con rotación del matraz, siendo entonces cuando una solución de 7.5g de cianuro de sodio en 30ml. de agua, se adicionó gradualmente. De esta manera la cianohidrina de la cetona fue separada en forma de una capa clara de la superficie del líquido; esta separación también es lenta y no es completa hasta que la mezcla adquiere la temperatura ambiente. Una vez separada la cianohidrina de la cetona fue seca durante doce horas sobre sulfato de sodio anhidro en un frasco bien tapado de color ambar obteniéndose con un rendimiento del 72.6 %.

MECANISMO



5 - METILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

Una solución de 16.5g de alanina y 8.1g de cianato de potasio en 30ml. de agua fue colocada en un matraz bola de 250ml.

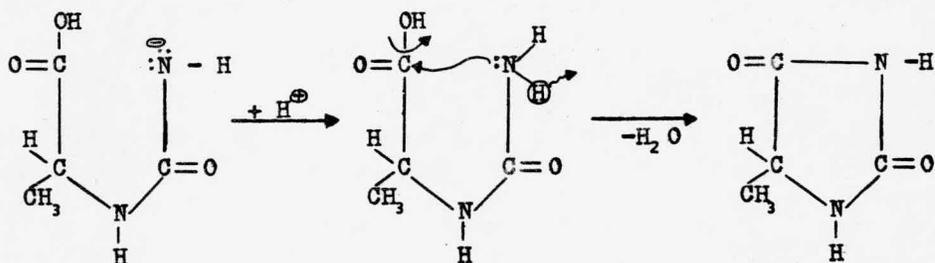
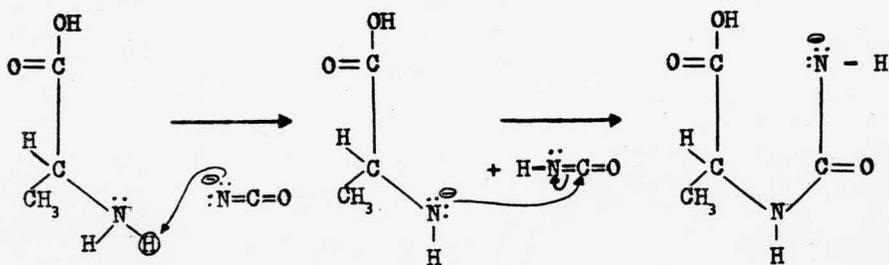
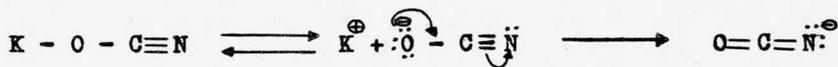
La mezcla se mantuvo a reflujo por el término de una hora, cuando 15ml. de ácido clorhídrico concentrado fueron agregados y la mezcla de reacción fue refluja durante 10 minutos más.

Al finalizar la reacción, la mezcla fue enfriada en baño de hielo, obteniéndose de esta forma unos cristales blancos, los cuales fueron filtrados y recristalizados a partir de benceno-etanol, dando un punto de fusión de 150-152° C, y un rendimiento de 62.5 %. Rendimiento teórico 61.5 %.

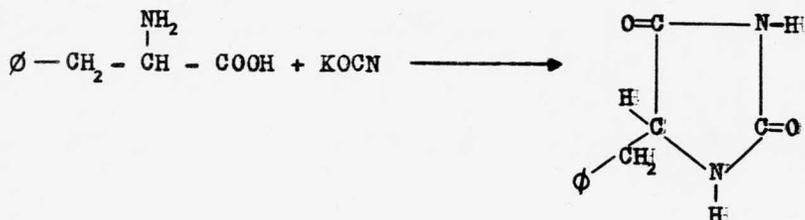
I.R. (KBr) $\nu_{\text{máx}}$. 3450-3250 cm^{-1} (- NH), 1695 cm^{-1} (>C=O),
1640 cm^{-1} (>C=O), 1450-1400 cm^{-1} (>C-H),
1300 cm^{-1} (- CH₃).

rmn. [(CH₃)₂SO] δ 1.25 (d, 3H; - CH₃), 4.12 (m, 1H; C₃-H),
2.55 (DMSO), 5.8 (s, 1H; - N₁-H),
6.45 (d, 1H; - N₃-H).

MECANISMO



5 - BENCILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

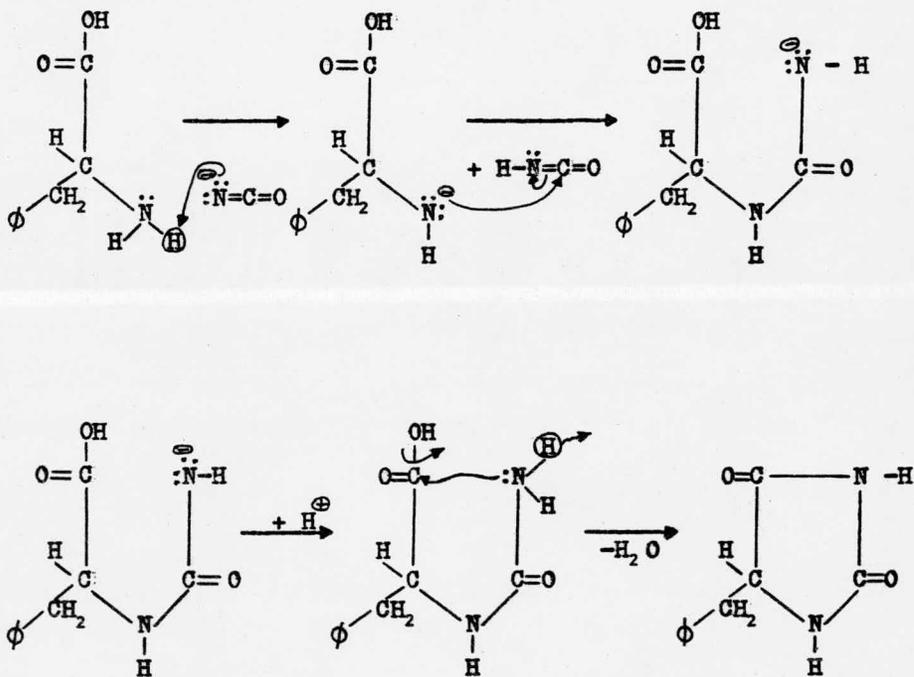
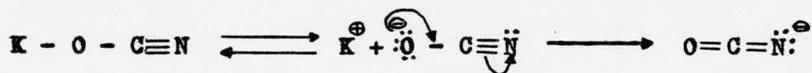
En un matraz bola de 250ml., fue colocada una solución de 16.5g de fenilalanina y 8.1g de cianato de potasio en 30ml. de agua. La mezcla se mantuvo a reflujo por el término de una hora, y al finalizar el tiempo de reflujo, 15ml. de ácido clorhídrico concentrado fueron adicionados y la mezcla de reacción fue refluja durante 10 minutos más. Enfriando en baño de hielo, se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron filtrados y recristalizados de benceno-etanol, con un punto de fusión de 192-193°C, y un rendimiento de 76.84 %.

Rendimiento teórico 68.5 %.

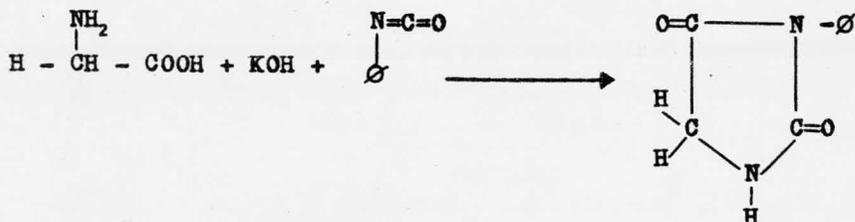
I.R. (KBr) ν máx. 3500-3100 Cm^{-1} (- NH), 1750 Cm^{-1} (>C₄=O),
 1712 Cm^{-1} (>C₂=O), 1470-1400 Cm^{-1} (>C-H),
 1420 Cm^{-1} (- CH₂), 1620-1480 Cm^{-1} (Ar - H).

rmn. [(CH₃)₂SO] δ 2.98 (d, 2H; - CH₂ - \emptyset), 2.48 (DMSO),
 4.29 (t, 1H; C₃ - H), 7.35 (s, 5H; Ar - H),
 7.93 (s, 1H; - N₁ - H), 9.55 (s, 1H; - N₃ - H),

MECANISMO



3 - FENILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

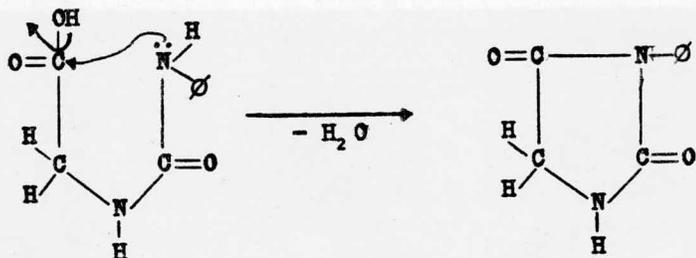
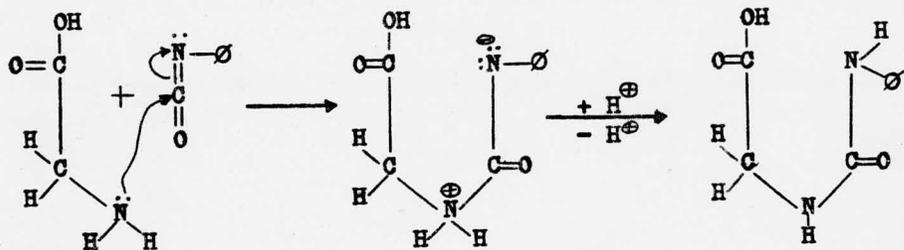
En un matraz erlenmeyer de 125ml., 7.5g de glicina fueron disueltos en 40ml. de agua, conteniendo 6.8g de hidróxido de potasio. Después que la disolución fue completa, 12.2ml. de fenilisocianato se adicionó lentamente (25 minutos), con agitación rápida de la mezcla. Se dejó reposar por la noche, para separar la difenilurea, la cual fue filtrada, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, precipitando de esta forma el ácido fenilhidantoico. Este ácido fue filtrado, secado en un corto tiempo a vacío, y ciclizado a reflujo por una hora con 20ml. de agua y 20ml. de ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalizó por enfriamiento, en forma de agujas blancas, las cuales fueron filtradas y recrystalizadas a partir de etanol-agua, dando un punto de fusión de 156-158°C y un rendimiento de 68.18 %.

Rendimiento teórico 62.0 %.

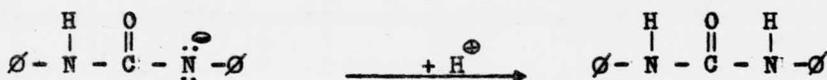
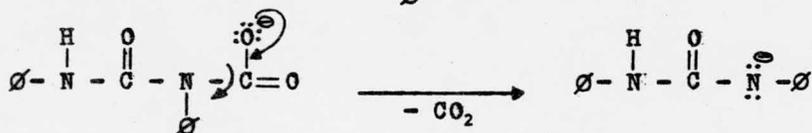
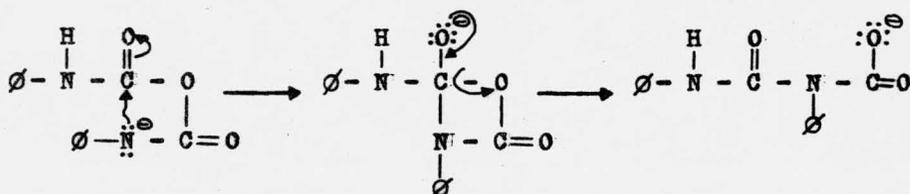
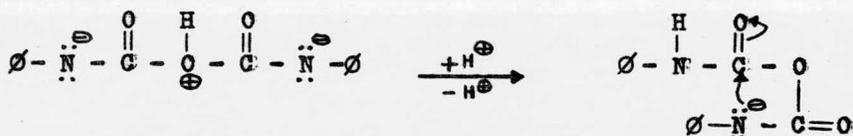
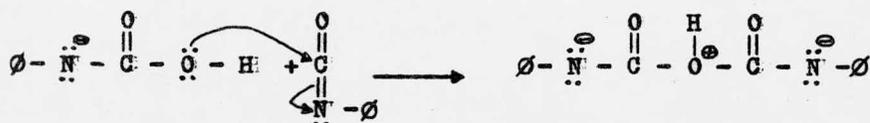
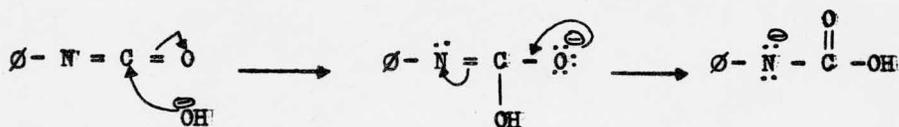
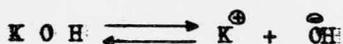
I.R. (KBr) ν máx. 3500-3100 Cm^{-1} (- NH), 1760 Cm^{-1} (>C₄=O), 1720 Cm^{-1} (>C₂=O), 1480-1420 Cm^{-1} (>C - H), 1640-1520 Cm^{-1} (Ar - H), 1420 Cm^{-1} (- CH₂).

rmn. [(CH₃)₂SO] δ 4.08 (s, 2H; - CH₂), 2.5 (DMSO), 7.5 (s, 5H; Ar - H), 8.34 (s, 1H; - N - H).

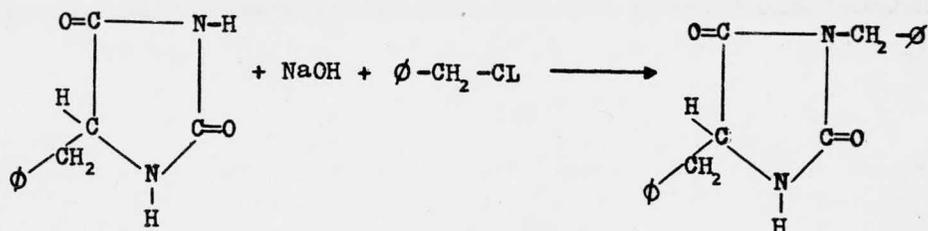
MECANISMO



MECANISMO DE LA DIFENILUREA



3,5 - DIBENCILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

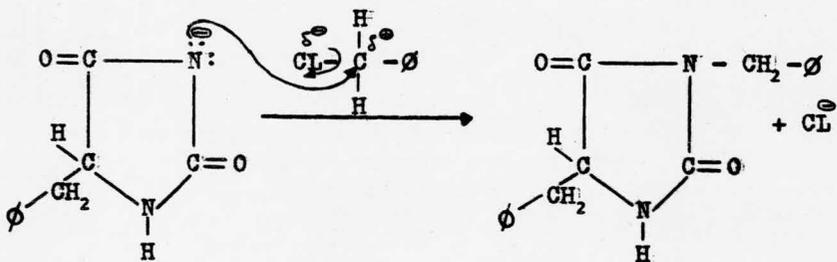
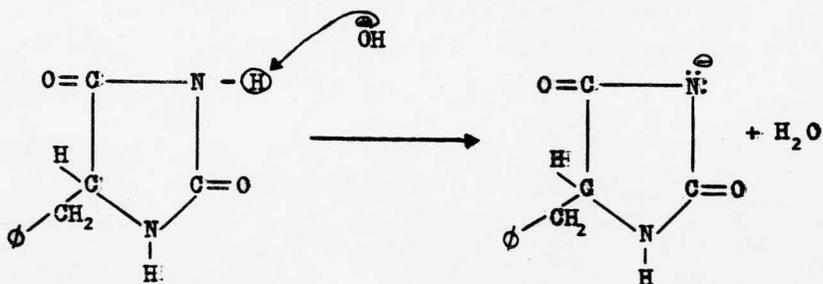
Una muestra de 3.8g de 5-bencilhidantoina, fue adicionada a una solución de 0.8g de hidróxido de sodio en 20ml. de etanol al 50 %. La mezcla fue colocada en un matraz bola de 100ml. cuando 2ml. de cloruro de bencilo fue adicionado y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por el término de 4 horas.

Enfriando en baño de hielo, el producto cristalizó en forma de agujas blancas, las cuales fueron filtradas y recristalizadas de benceno, dando un punto de fusión de 144-146 °C, y un rendimiento de 62.5 %.

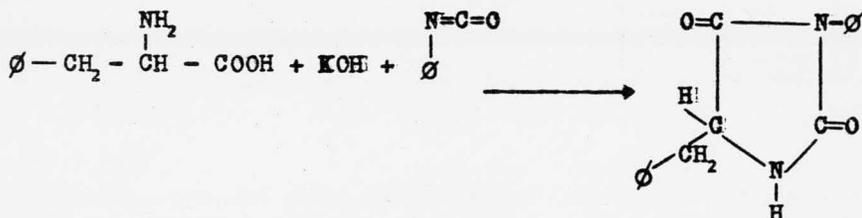
I.R. (KBr) ν máx. 3400-3200 cm^{-1} (- NH), 1770 cm^{-1} (>C=O),
 1710 cm^{-1} (>C=O), 1500-1410 cm^{-1} (>C-H),
 1450 cm^{-1} (C₃ - CH₂), 1430 cm^{-1} (N₃ - CH₂),
 1660-1530 cm^{-1} (Ar - H).

rmn. [(CH₃)₂ SO] δ 3.2 (d, 2H; - CH₂ - \emptyset), 4.49 (t, 1H; C₅-H),
 2.5 (DMSO), 7.3 (s, 10H; Ar - H),
 8.5 (s, 1H; - N - H).

MECANISMO



3 - FENIL - 5 - BENZILHIDANTOINA



PROCEDIMIENTO

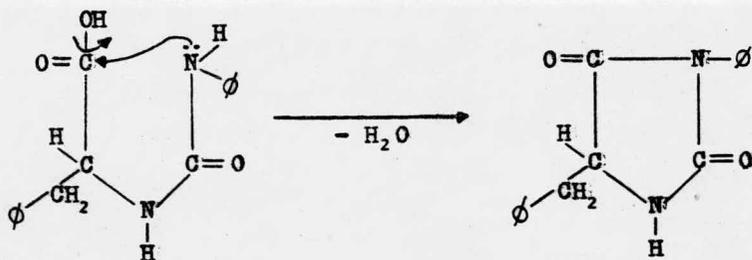
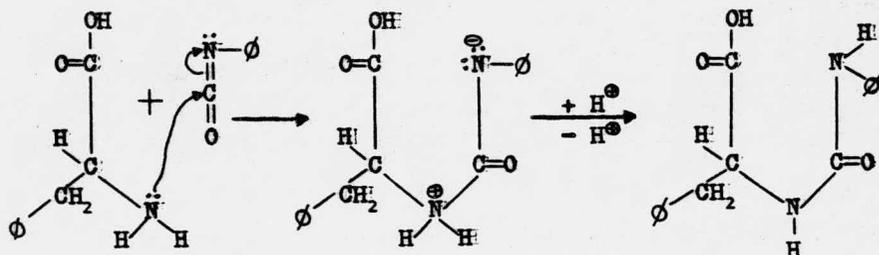
En un matraz erlenmeyer de 125ml., 7.5g de fenilalanina fueron disueltos en 40ml. de agua, conteniendo 6.8g de hidróxido de potasio. Después que la disolución fue completa 12.2ml. de fenilisocianato se adicionó lentamente (25 minutos), con agitación rápida de la mezcla. Se dejó reposar por la noche, separandose de esta forma la difenilurea, la cual fue filtrada, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, precipitando de esta forma el ácido fenilhidantoico. Este ácido, fue filtrado, y secado en un corto tiempo a vacío, siendo después ciclizado a reflujo durante una hora con 20ml. de agua y 20ml. de ácido clorhídrico concentrado. El producto cristalizó por enfriamiento, en forma de agujas blancas, las cuales fueron filtradas y recristalizadas, a partir de etanol-agua, dando un punto de fusión de 168°C, y un rendimiento de 90 %.

Rendimiento teórico 90 %.

I.R. (KBr) ν máx. 3500-3100 Cm^{-1} (- NH), 1760 Cm^{-1} (>C₄=O), 1715 Cm^{-1} (>C₂=O), 1490-1425 Cm^{-1} (>C-H), 1425 Cm^{-1} (- CH₂), 1600-1500 Cm^{-1} (Ar - H).

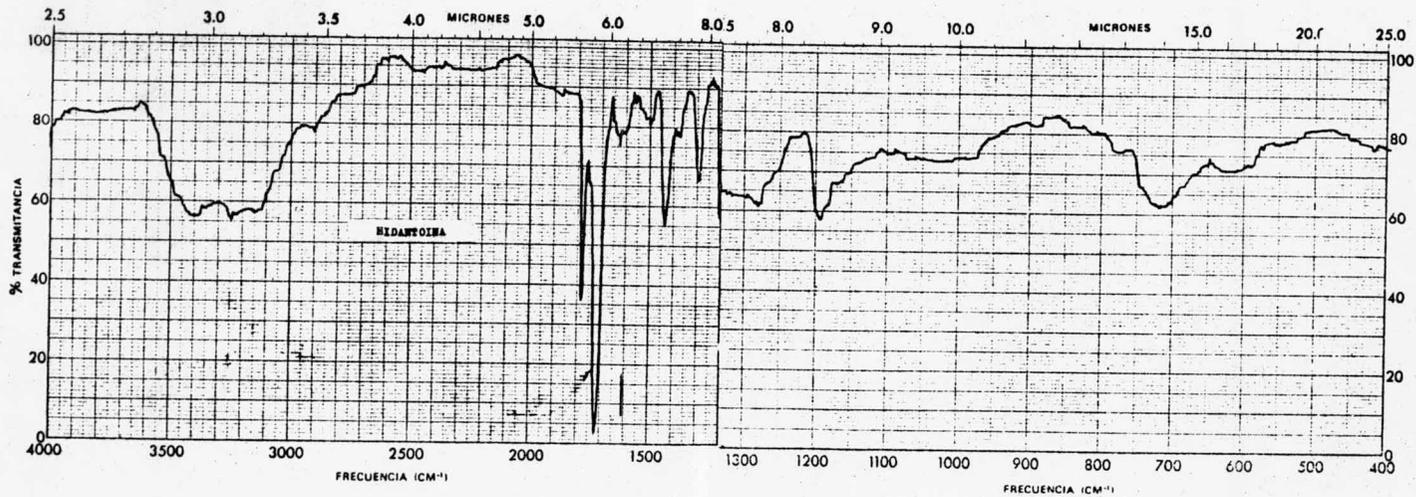
rmn. [(CH₃)₂SO] δ 3.10 (d, 2H; - CH₂-C₆H₅), 4.57 (t, 1H; C₁-H), 2.5 (DMSO), 7.36 (s, 10H; Ar - H), 8.6 (s, 1H; - N₁ - H).

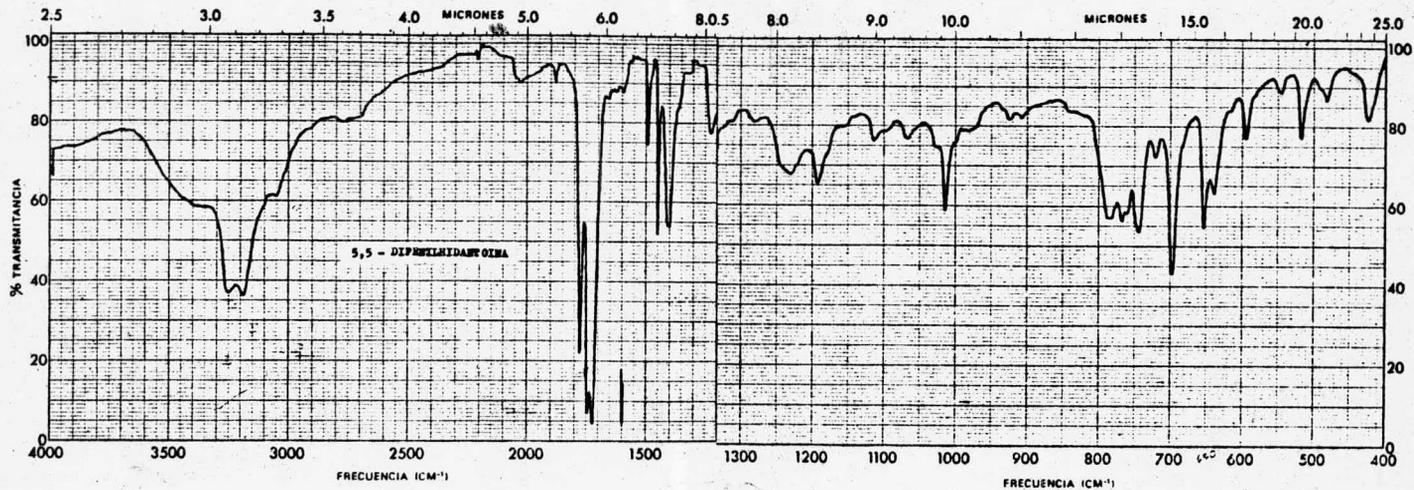
MECANISMO

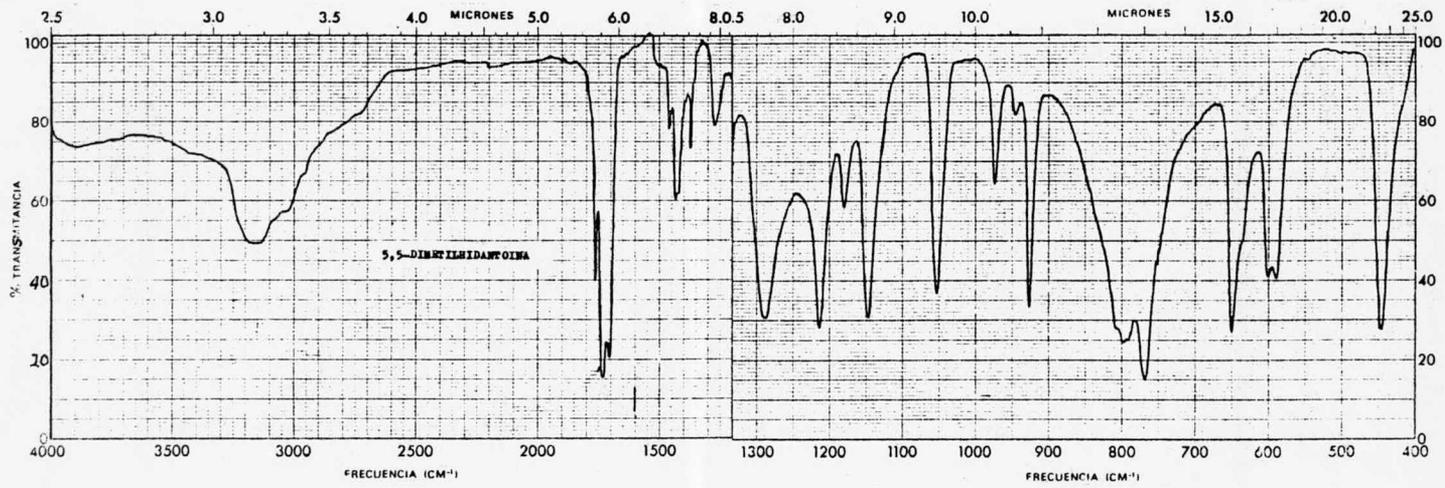


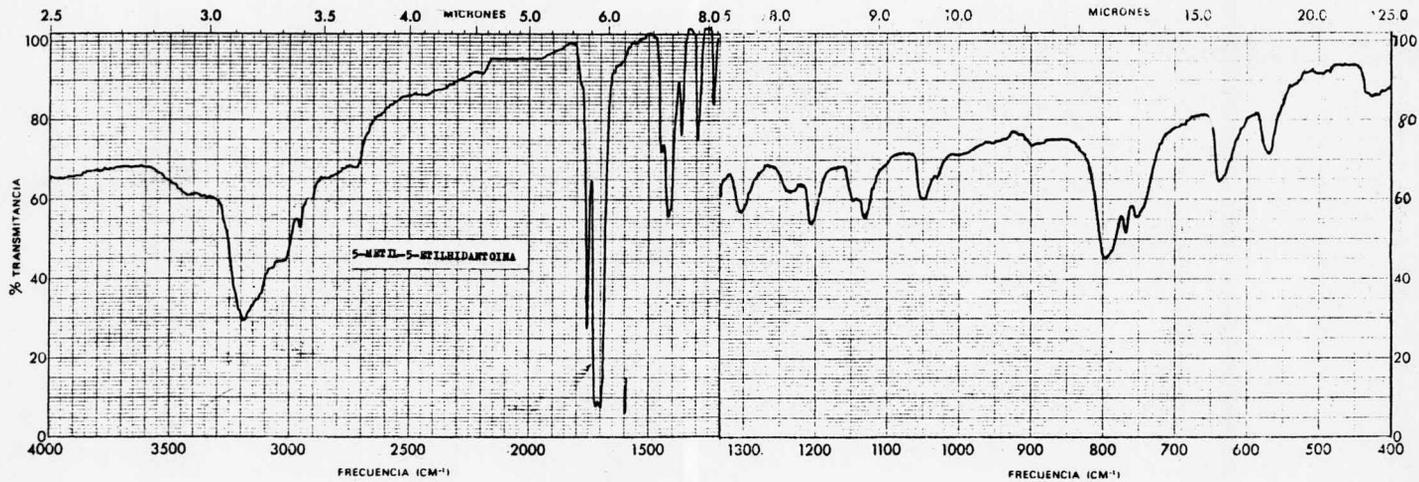
v

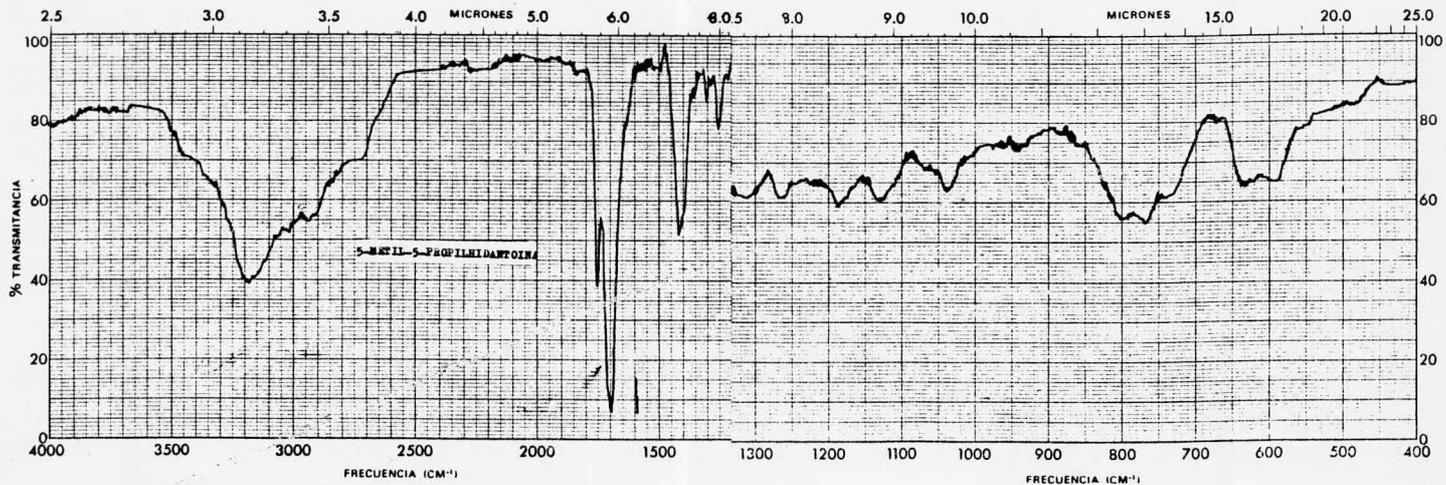
ESPECTROS

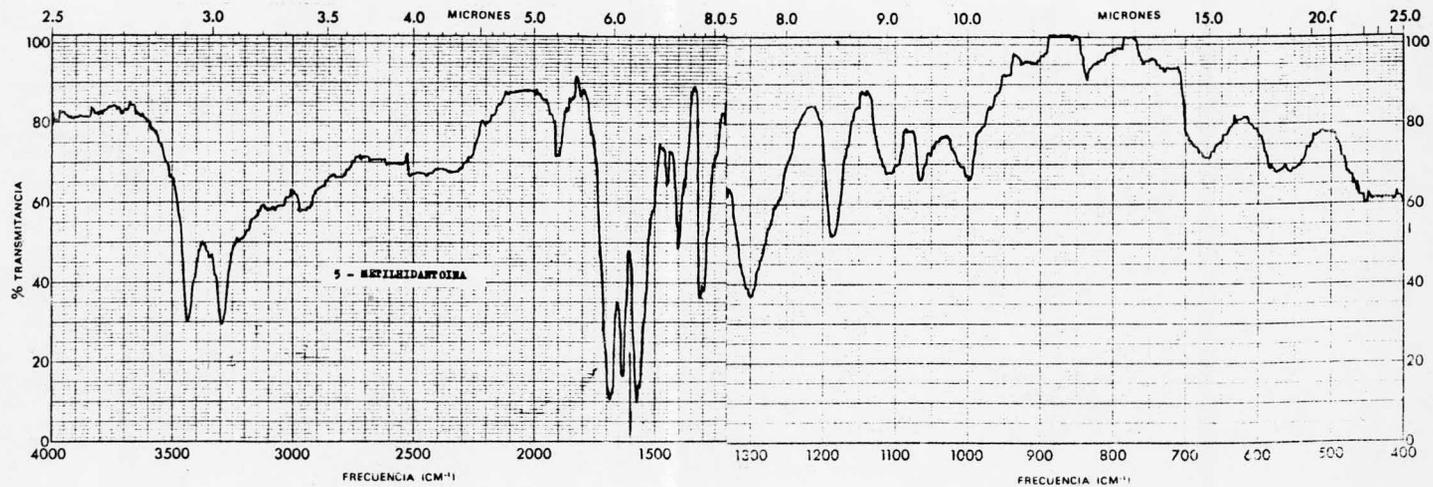


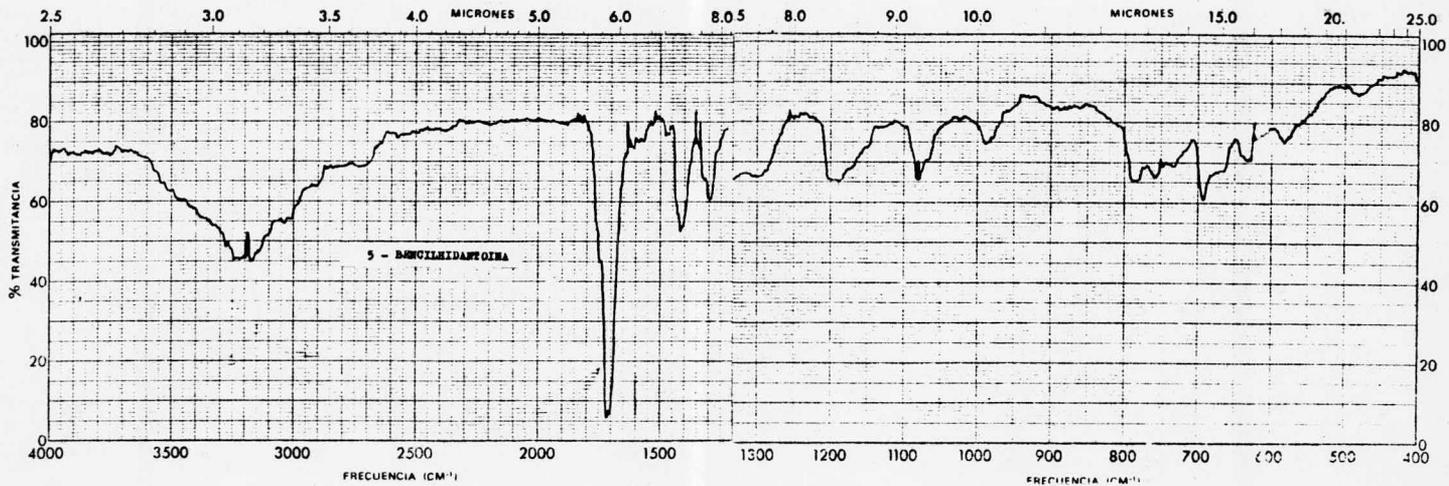


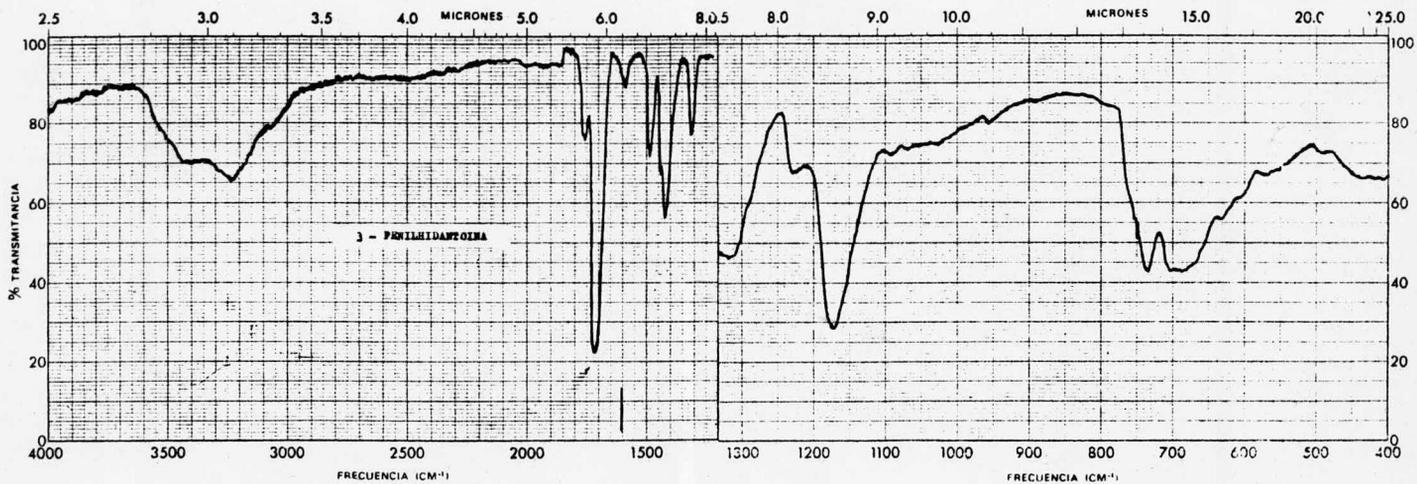




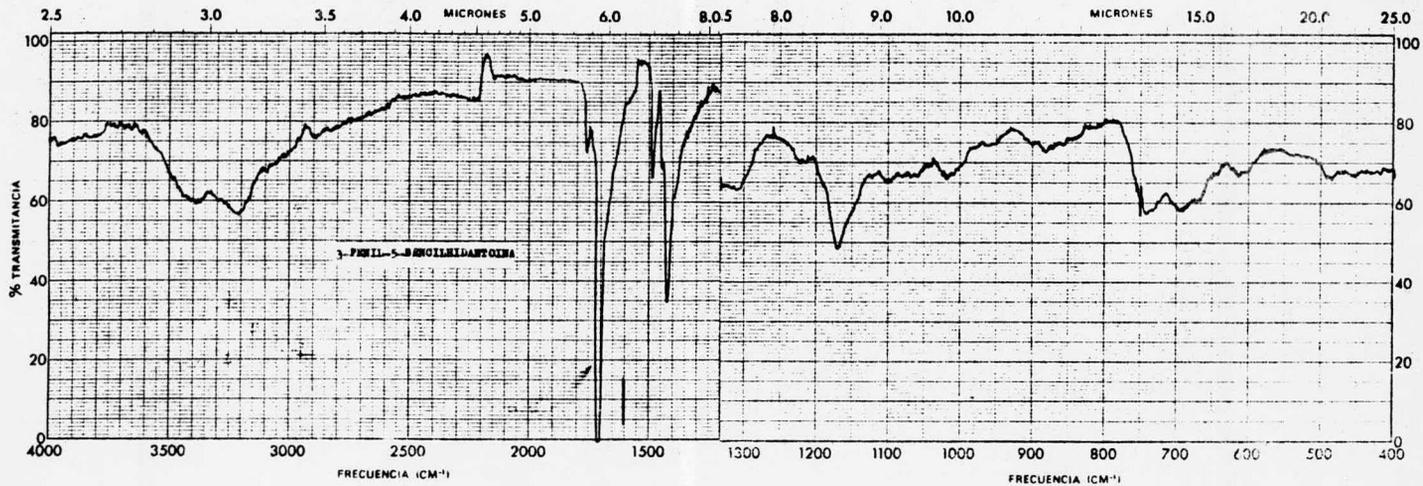




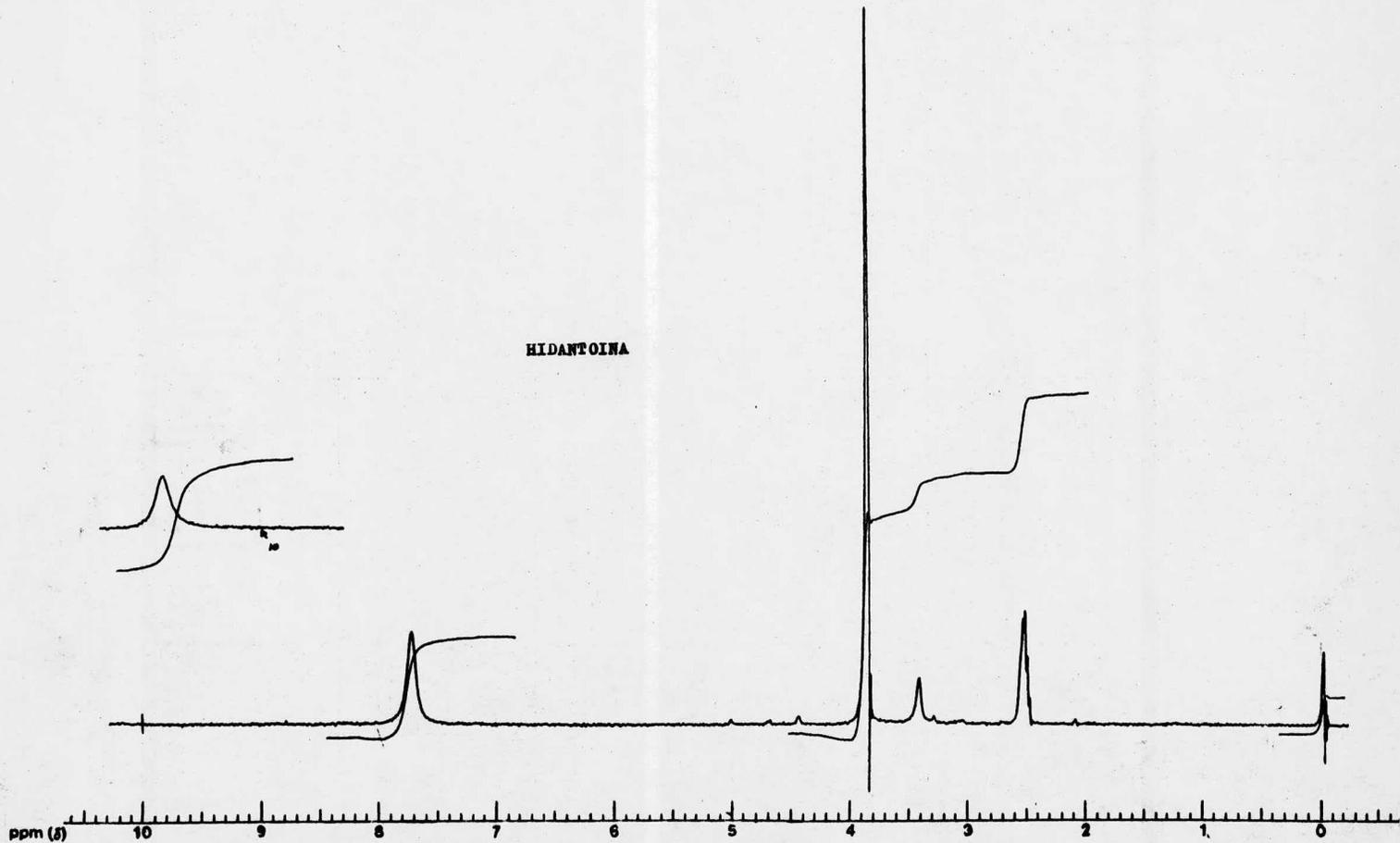




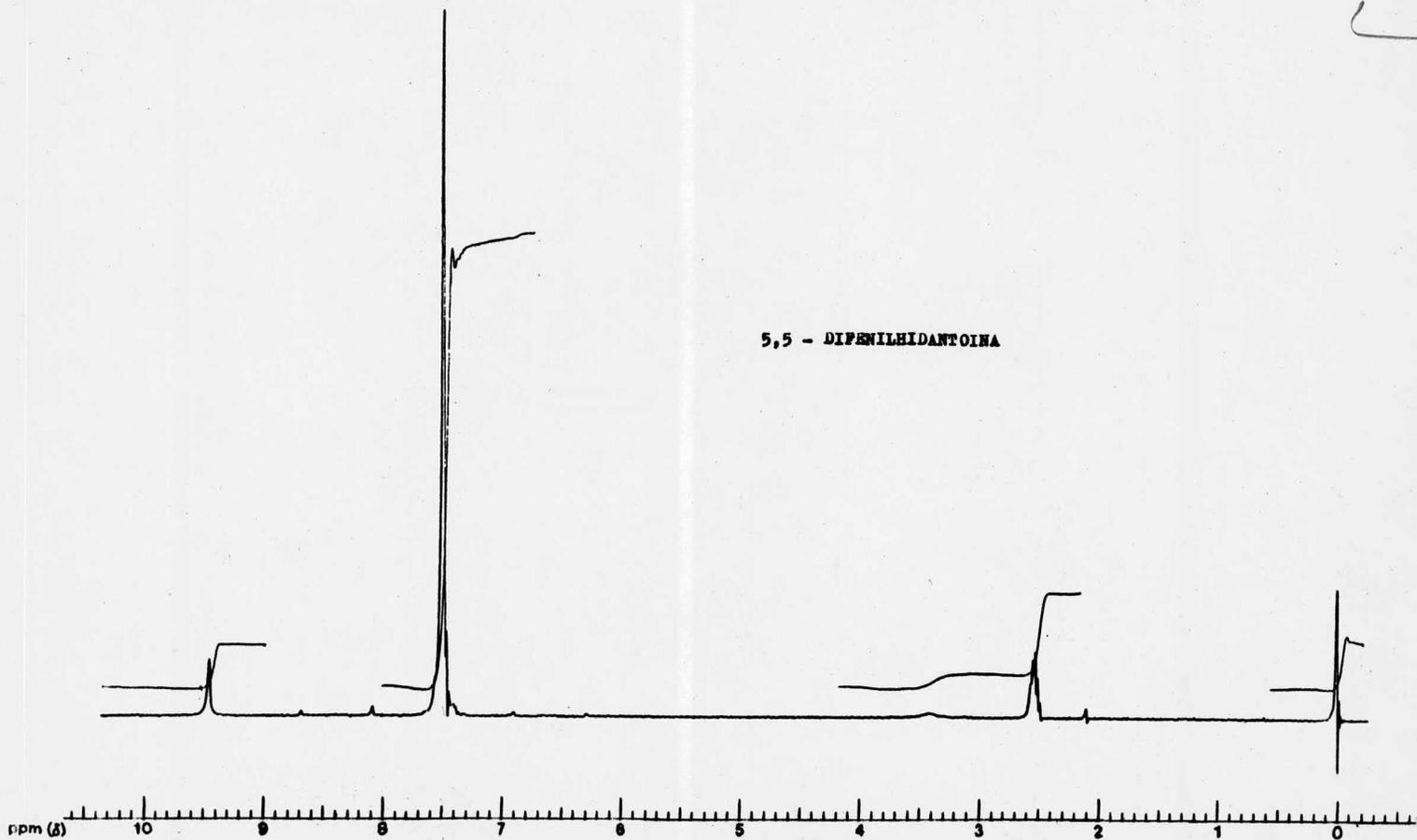




HIDANTOINA

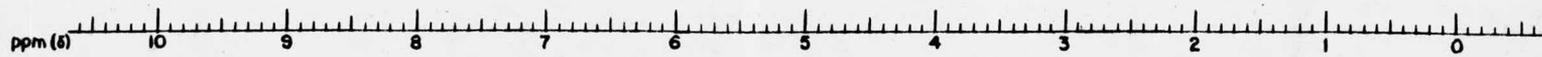


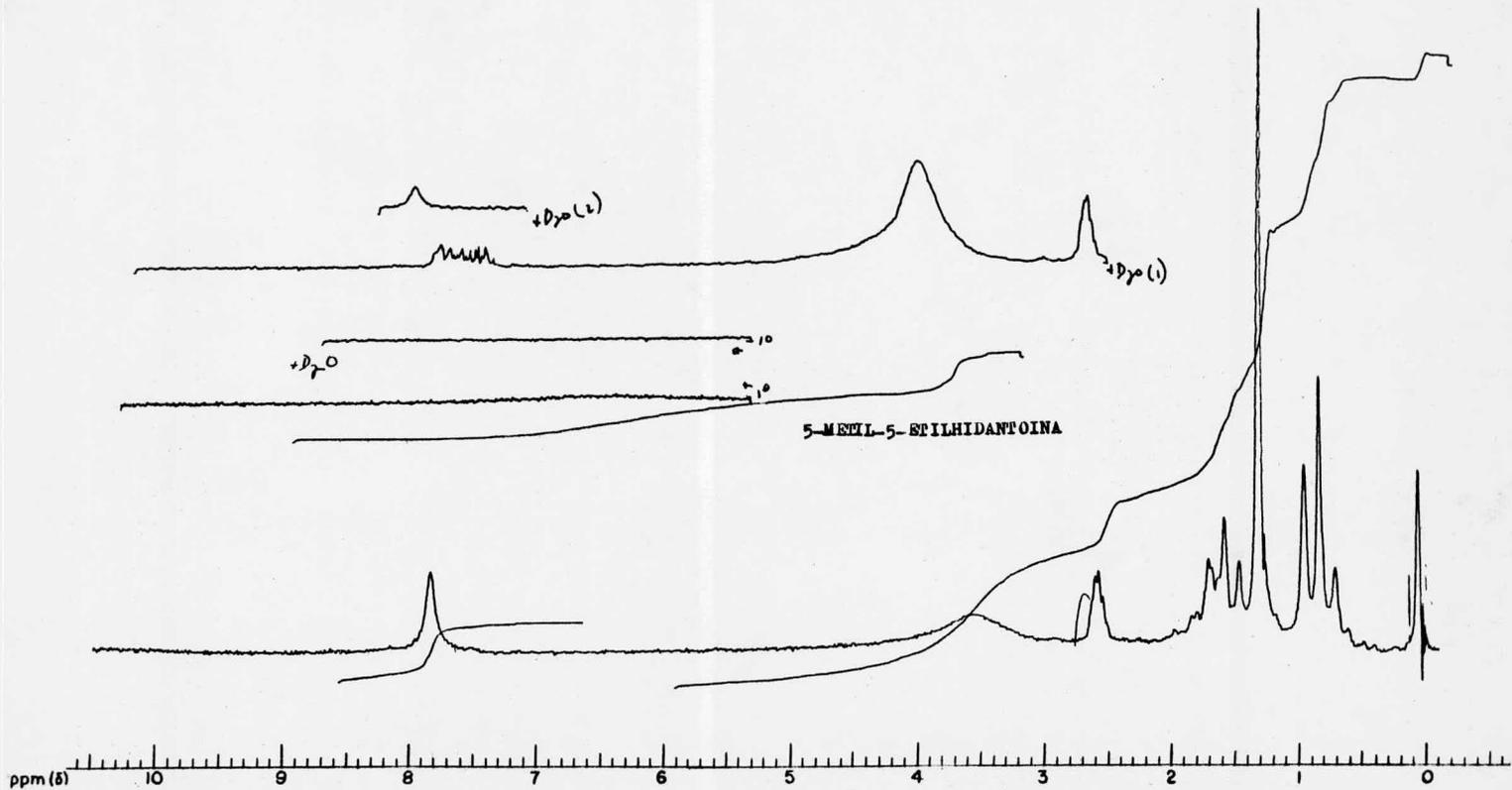
5,5 - DIFENILHIDANTOINA

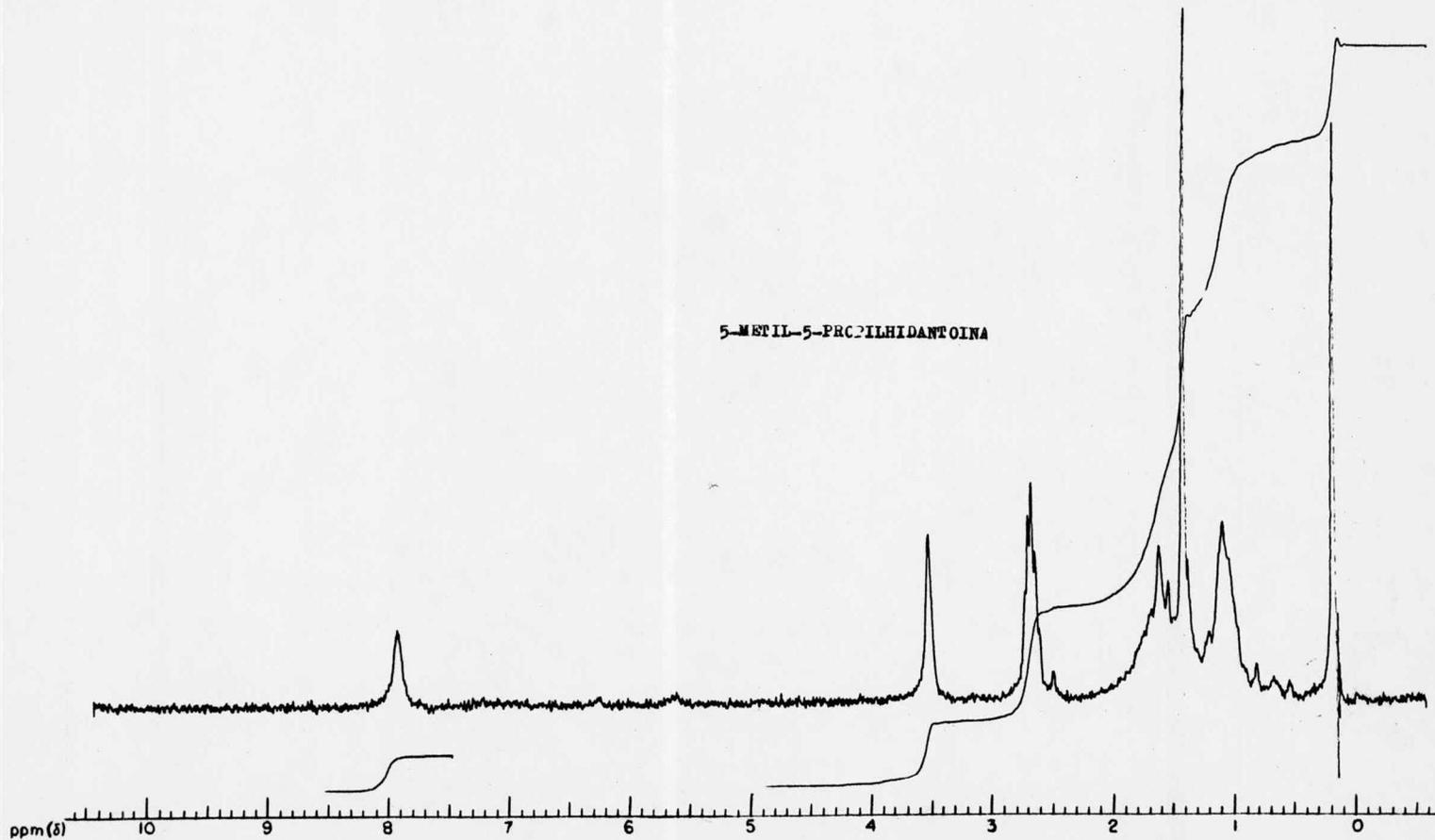


5,5 - DIMETILHIDANTOINA

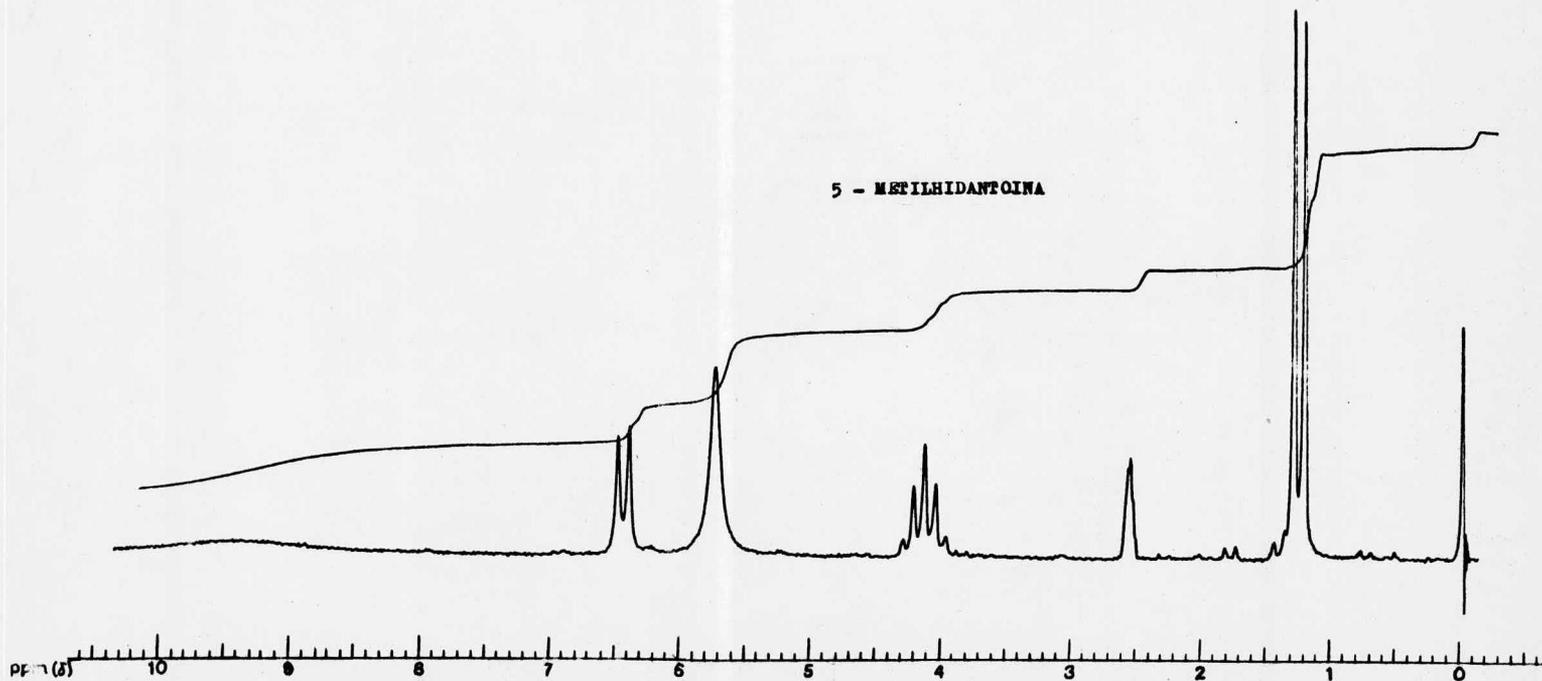
+D₂O



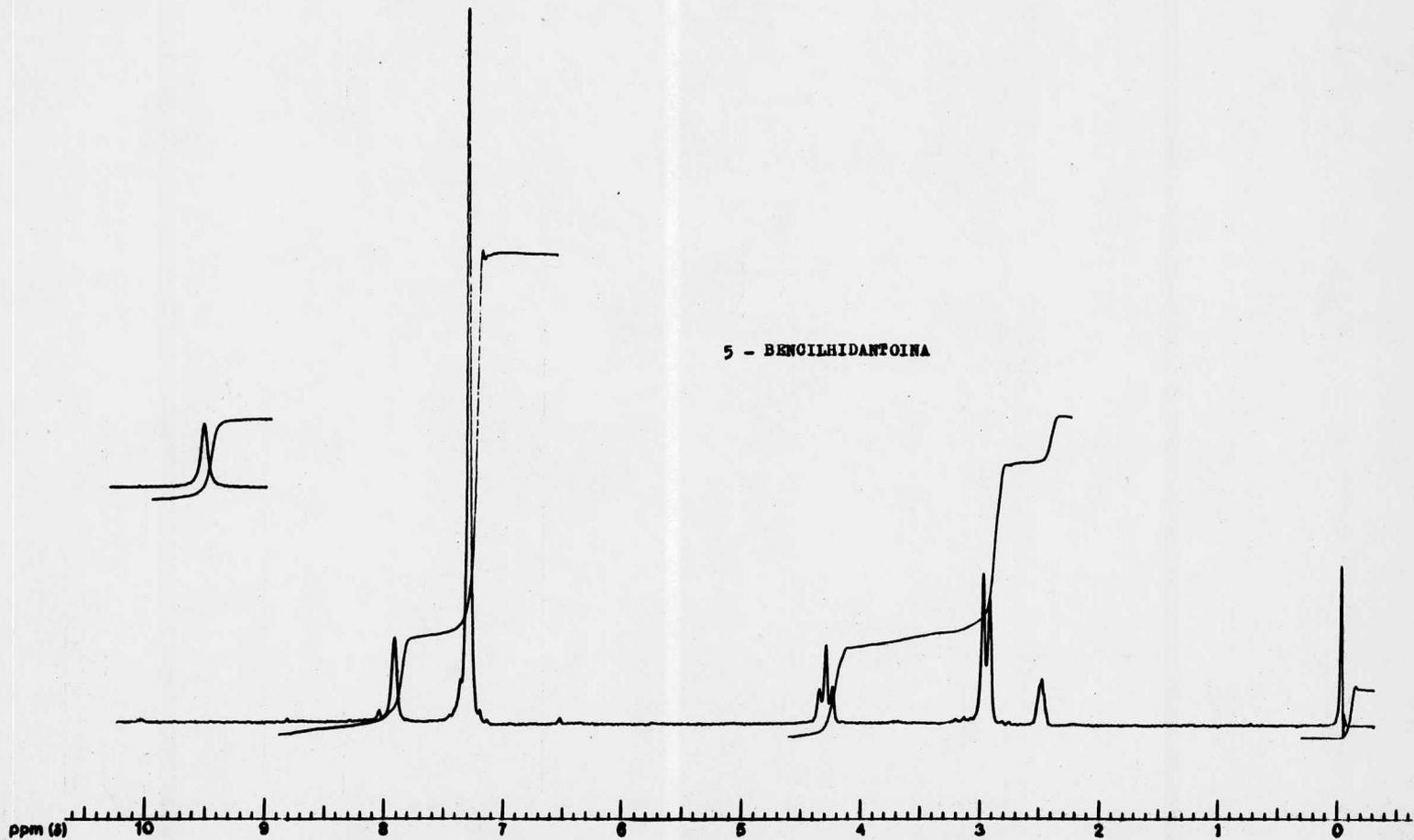


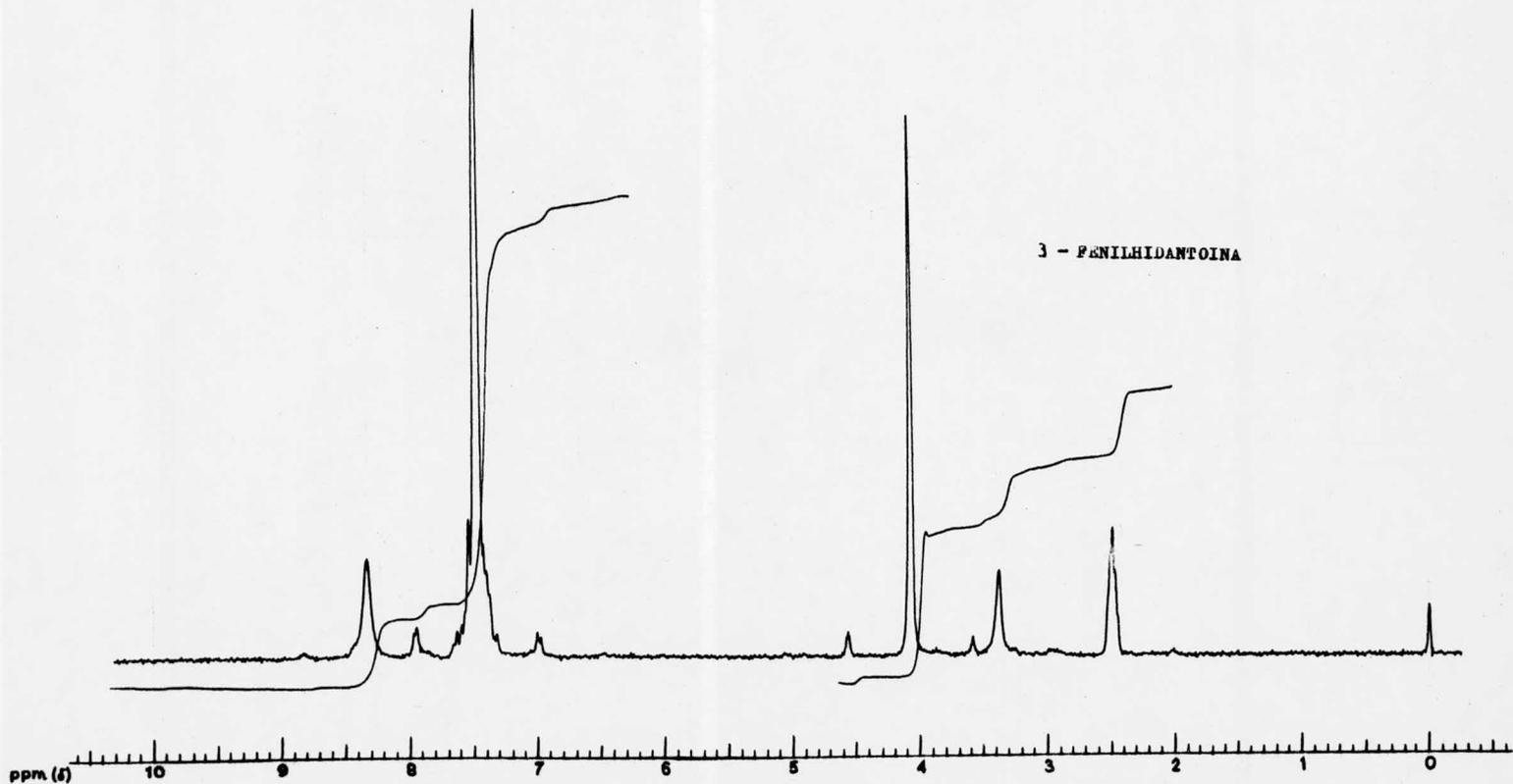


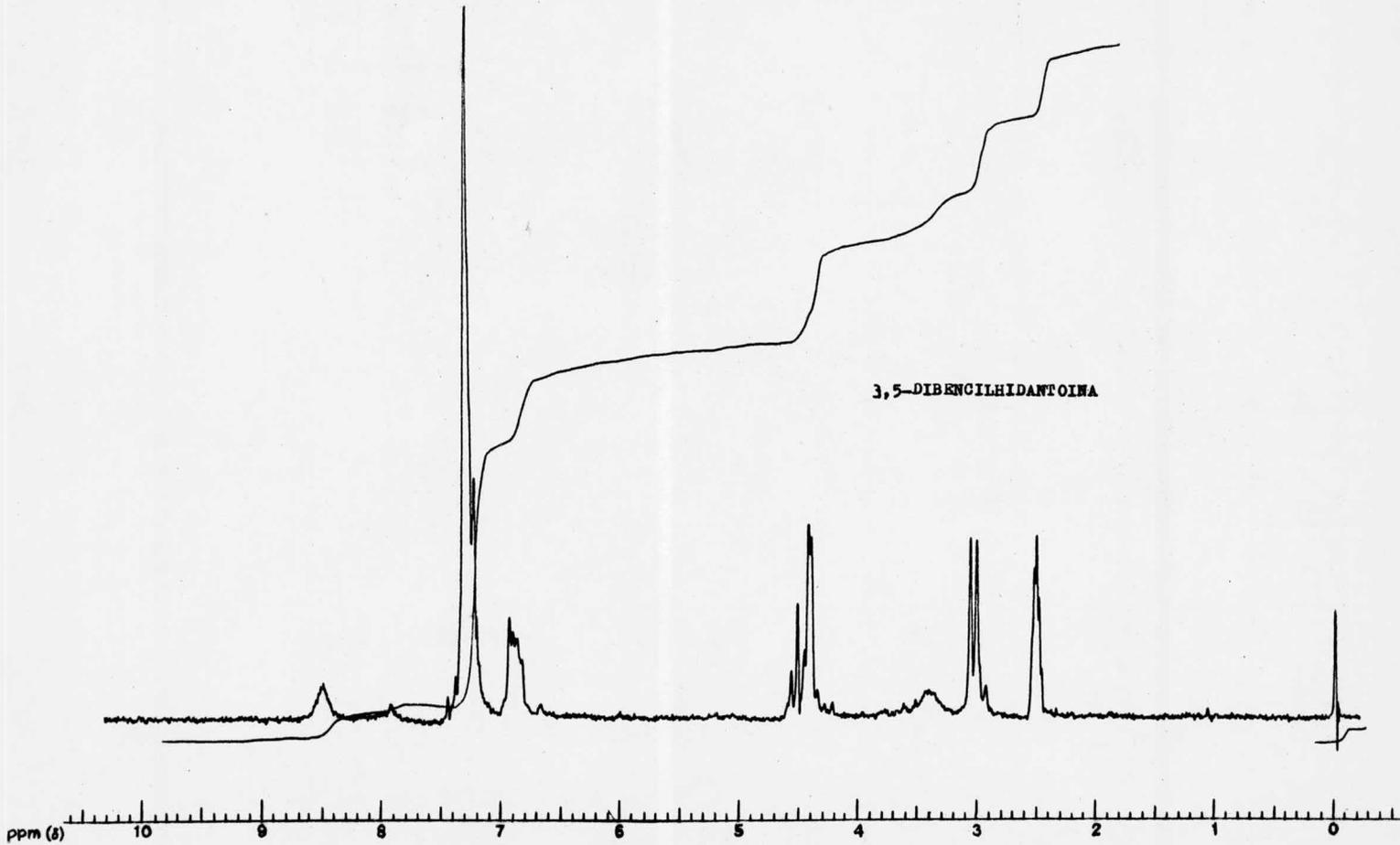
5 - METILHIDANTOINA

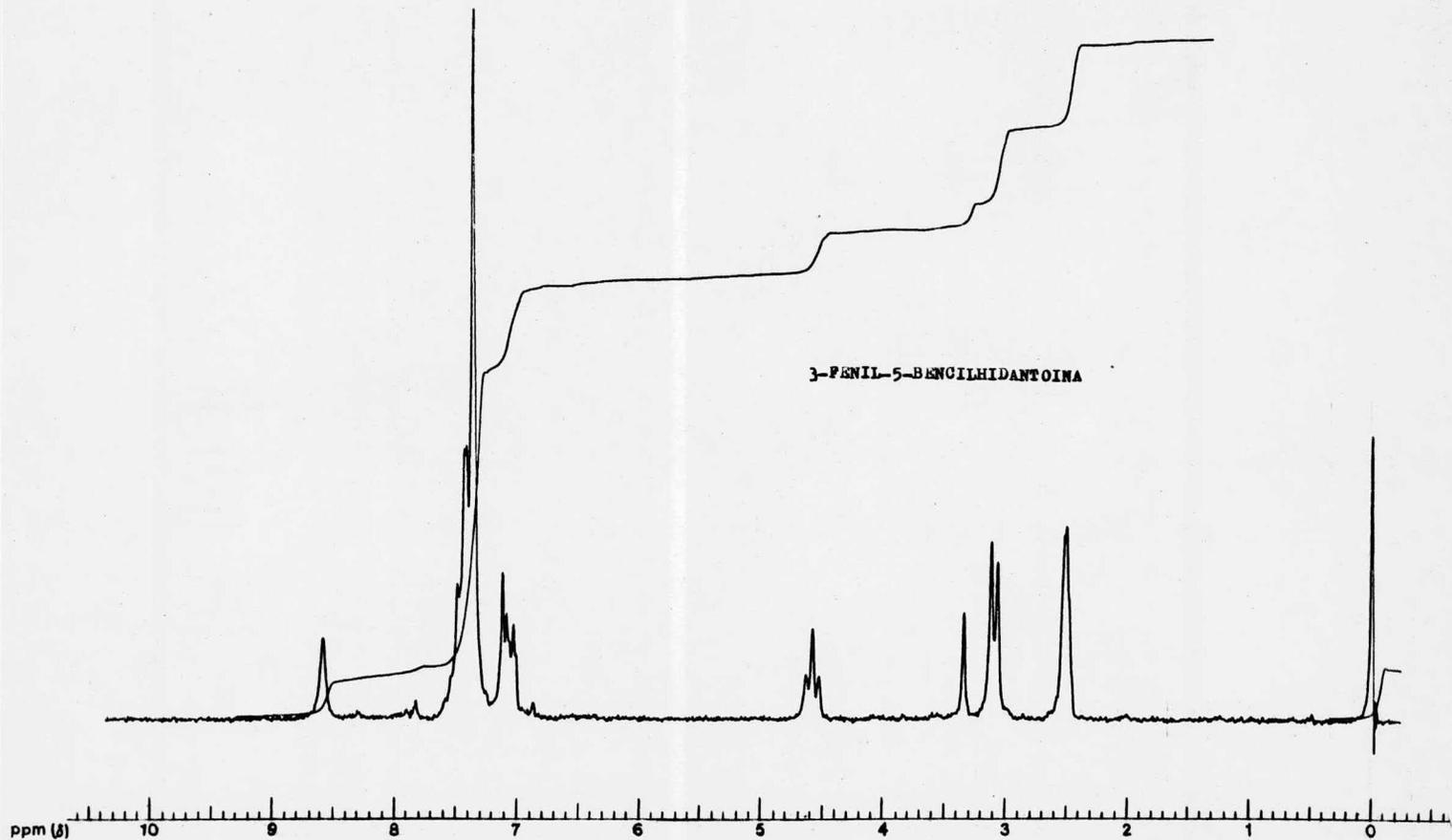


5 - BENZILHIDANTOINA









VI

CONCLUSIONES

1. Se optimizaron las condiciones experimentales, para la obtención de los diferentes derivados de hidantoina descritos en la parte experimental, principalmente substituidos en el C-5.
2. Se hizo el estudio espectroscópico (infrarrojo y resonancia magnética nuclear), de todos los compuestos sintetizados para verificar su estructura.
3. La 5,5-Difenilhidantoina (DILANTIN[®]), se considera en la actualidad como la droga de elección entre las usadas para el tratamiento de la Epilepsia, por ser la más eficaz, la menos tóxica, no produce efecto hipnótico, fácil de digerir, y por su acción prolongada en pequeñas dosis.
4. La 5,5-Difenilhidantoina, fue sintetizada a partir de dos métodos, siendo el mejor método aquel que emplea bencilo²⁷ como materia prima en lugar de benzofenona.

5. Las hidantoínas disubstituidas, en la cual cada substituyen^{te} es un grupo alquilo grande o un grupo fenilo, tienen mayor actividad fisiológica.²⁸

6. La 5,5-Difenilhidantoína, se presenta en dos formas; en forma de suspensión²⁹ la cual es propicia para la Epilepsia en niños y en forma de ampollita,³⁰ recomendable para convulsiones graves.

7. Debido a que el análisis fisiológico no corresponde al panorama de ésta tesis, los datos relativos usando los productos aquí sintetizados no se tienen disponibles.

VII

BIBLIOGRAFIA

1. Kolb, L. C.

PSIQUIATRIA CLINICA MODERNA.

Pp 295 - 317.

5 th. Ed.

La Prensa Medica Mexicana.

México (1976).



2. Delay, J., y Soulairac, A. Compt. rend. soc. biol. 138,
60 - 61 (1944).

3. Cheymol, J., J. pharm. chim. 2 (9) 305 - 9 (1942).

4. Wernecke, E., Deut. med. Wochschr. 42 1192 - 4 (1916).

5. Roeder, F., Therap. Monatsh. 33 54 - 63 (1919).

6. Freund, W., Deut. med. Wochschr. 45 1388 - 9 (1919).

7. Jones, T.D., y Jacobs, J.L., J.Am.Med.Assoc. 99 18-21(1932).

8. Merrit, H.H., y Putnam, T.J., J.Am.Med.Assoc. 111 1068-73
(1938).

9. Putnam, T.J., y Merrit, H.H., Science. 85 525 - 6 (1939).

10. Emerson, G.A., Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 54 252 - 4 (1943).

11. Blair, D., J. Mental sci. 86 888 - 927 (1940).

12. Cheymol, J., J. Pharm. Chim. 2 (9) 305 - 9 (1942).

13. Novelli, A., Lugones, Z.M., y Velasco, P., *Anales asoc. quim. argentina.* 30 225 - 31 (1942).
14. Lumiere, A., y Perrin, F., *Bull. Soc. Chim.* 35 (4) 1022 - 6 (1924).
15. Baeyer, A., *Ann.* 117 178 - 80 (1861).
16. Kolbe, H.J., *Prakt. chem.* 1 (2) 134 - 41 (1870).
17. Strecker, A., *Ann.* 155 177 - 85 (1870).
18. Albert, A.
Heterocyclic Chemistry.
p 153
The Athlone Press.
London (1959).
19. Derkosch, J., *Monatsh.* 92 361 - 64 (1961).
20. Harries, C., y Weiss, M., *Ber.* 33 3418 - 20 (1900).
21. Berghs, H., *Ger.* 566094, Mayo 26, 1929.
22. Bucherer, H.R., y Barsch, H., *J. Prakt. Chem.* 140 151(1934).
23. Marshall, F.J., *J. Am. Chem. Soc.* 78 3696 - 97 (1956).
- 24.
24. Gaebler, O.H., y Keltch, A.K., *J. Biol. Chem.* 70 763 (1926).
25. Butler, T.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 119 1 - 11 (1957).

26. Koselka, F.L., y Hine, C.H., J. Pharmacol. Exp. Ther. 77 175 - 79 (1943).
27. Sikdar, J., y Ghosh, T.N., J. Indian Chem. Soc. 25 109 (1948).
28. Henze, H.R., y Holder, C.B., J. Am. Chem. Soc. 63 1943 (1941).
29. Holowach, J.T., Epilepsy in Children. En Conn, H.F. Current Therapy. Saunders. Phila. (1976).
30. Gutrecht, J.A., Epilepsy in Adults. En Conn, H.F. Current Therapy. Saunders. Phila. (1976).
31. Novelli, A., Anales asoc. quim. argentina. 29 83 - 7 (1941).
32. Wagner, E.C. y Baizer, M., Org. Syn., Coll. III., 323-25 (1955).
33. Finkbeiner, H., J. Org. Chem. 30 (10) 3414 - 19 (1965).
34. Elinor Ware. Chemical Reviews. 46 (3) 403 - 70 (1950).
35. Kirk-Othmer.
Encyclopedia of Chemical Technology.
2nd. Ed.
Vol. 11.
Pp 141 - 164.
John Wiley & Sons, Inc.
N.Y. (1966).
36. SADTLER: Espectros de Compuestos Organicos.