

**UNIVERSIDAD MOTOLINIA**  
INCORPORADA A LA  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
ESCUELA DE QUIMICA

**OBTENCION Y PROPIEDADES DE LAS HIDANTOINAS**

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**  
**P R E S E N T A**

**MA. ELENA ESTELA TENA MARTINEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. José Suárez Isla  
VOGAL: Prof. Ma. del Consuelo Hidalgo M.  
SECRETARIO: Prof. Lucila Elías Durán.  
1er. SUPLENTE: Prof. Ma. de los Angeles Rodríguez.  
2do. SUPLENTE: Prof. Fabiola Díaz B.

SITIO DONDE SE DEBEN PRESENTAR EL TEMA:

REPLICAS.

SUSTENTANTE:

Ma. Elena Estela Tena Martínez.

ASESOR DEL TEMA:

R.F.B. Ma. del Consuelo Hidalgo M.

A mis padres.

A quien tanto debo, con cariño y agradecimiento.

A Sergio.

Con mi cariño y devoción.

A la Srta. I.F.P. Ma. del Consuelo Hicalco M.

Con mi gratitud por su valiosa dirección  
y ayuda en la realización de esta tesis.

## C O N T E N I D O

### INTRODUCCION

### CAPITULO:

#### I.- GENERALIDADES DE LA HIDATOXINA

#### II.- SINTESIS DE HIDANTOINAS

1).- Formación del anillo hidantóico.

2).- Introducción de sustituyentes al anillo ya formado.

#### III.- PROPIEDADES FISICAS Y QUÍMICAS DE LAS HIDANTOINAS

#### IV.- PROPIEDADES QUÍMICAS DE LAS HIDANTOINAS

1).- Estructura electrónica.

2).- Formas tautómeras.

3).- Reacciones.

#### BIBLIOGRAFIA.

## INTRODUCCION

Las hidroxinas son compuestos que han adquirido mucha importancia en los últimos años, no sólo por sus usos racionales sino también como intermediarios en las síntesis de otros compuestos.

Sus características estructurales ya que tienen dos grupos NH - y dos grupos carboxilo las hace muy versátiles y su anillo puede romperse en varias posiciones originando compuestos de interés variable.

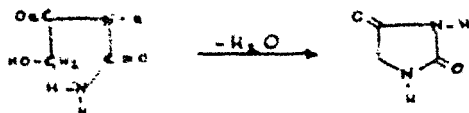
Consideramos conveniente hacer una revisión de los trabajos que aparecen en la literatura de los últimos años referentes, tanto a los métodos de síntesis de las hidroxinas y sus derivados, como de las propiedades que tienen esos compuestos a causa de la posición que en su anillo pueden ocupar los sustituyentes.

Creemos que esta revisión deberá ser continuada por una posterior referente a compuestos muy relacionados con las hidroxinas, así como las aplicaciones farmacológicas e industriales que estos compuestos puedan tener.

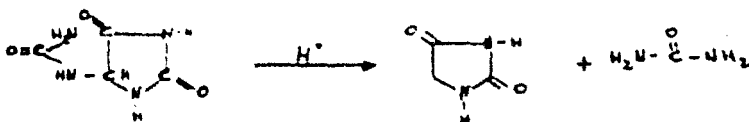
## 1.- NOMENCLATURA DE LA HIDANTOINA

La forma de nombrar a las hidantoinas se ha ido modificando a través del tiempo de acuerdo con el Sistema Oficial de Nomenclatura que se usa y de ahí los diferentes nombres con que los autores designan a las hidantoinas (22;30;41;3).

Witt (22), nombra "Hidantoina", al anillo cíclico del ácido glicóico sobre el anillo de imidazol del ácido del ácido glicólico:



Witt (22), le da el nombre de "Diacetil urea", y añade que el nombre de hidantoina es una contracción de: HIDrogenada-ALANTOINA, porque procede de la hidrogenación de la alantoína con separación de urea:



La "hidantoina", es una glicolal urea, 2,4-diceto tetrahidroimidazol, (46).

Se llaman imidazolidinodionas, a los derivados dioxo; los derivados 2,4-dioxo de las imidazolidinodionas, se les conoce con el nombre de "hidantoinas" (3).



## II.- SINTESIS DE HIDANTOINAS

Debido a la gran importancia de las hidantoínas y de sus derivados en la industria y en la terapéutica, se ha tomado un gran interés para obtenerlas, lo que se refleja en el gran número de métodos propuestos para este fin.

A continuación, se describen brevemente los principales, detallando aquellos que posean una técnica más depurada o los que den mejores rendimientos.

Se dividen los métodos para la obtención de las hidantoínas en dos grupos:

- 1.- Formación del anillo hidantóico.
- 2.- Introducción de sustituyentes al anillo ya formado.

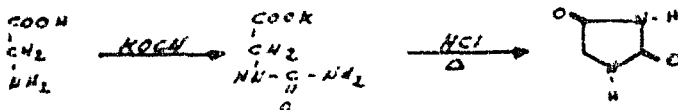
Con respecto al orden que se sigue en la exposición de los métodos de síntesis, es de explicar primero la obtención de los compuestos más simples, y después de los más complicados, aunque a veces se sigue un orden cronológico.

## 1.- FORMACION DEL ANILLO HIDANTOICO

A partir de:

a).- Cianato de potasio (21;3;27;14;27;36;9;29;5;48;49).

Las hidantoínas (1)\* pueden obtenerse (21;27;36) a partir de la glicina y cianato de potasio, en presencia de ácido clorhídrico y bajo la acción del calor:



Harries (3), hace una aplicación más general de este método: -- parte de los alfa-aminoácidos, que los convierte en hidantoínas sustituidas en la posición 5:

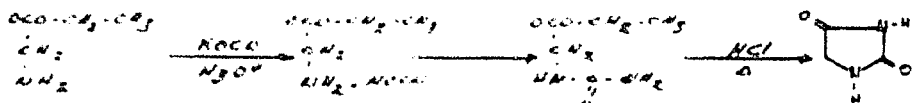


También se pueden obtener hidantoínas sustituidas en la posición 1. Así, la sarcosina (23), (N-metil glicina), produce la 1-metil hidantoína:

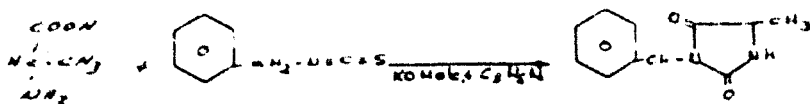


\* Ver cuadro.

Dakin (14), sustituye el aminoácido por éster, que condensa -- con cianato de potasio, para dar un producto intermedio lineal acíclico (hidantato de etilo), que al calentárselo con un ácido mineral diluido, se cicla y forma la hidantoina (I)\*:

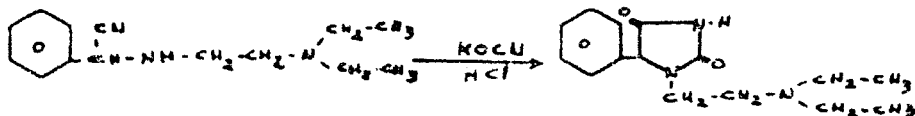


Cherbuliez y col. (9), obtienen hidantoinas partiendo de aminoácidos, que los hace reaccionar con isocianatos: así, para obtener la bencil-hidantoina-L-alanina, hace reaccionar una mezcla formada -- por 0.67 g de alanina, 7.5 ml de solución normal de hidróxido de potasio, 1.27 g de isocianato de bencilo y 50 ml de piridina. La mezcla se deja en reposo durante la noche a una temperatura de 25°C, y -- se evapora posteriormente al vacío; el residuo se suspende en 20 ml -- de agua, se le añaden 50 ml de éter etílico y 15 ml de solución normal de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrae dos veces con -- éter etílico y se evapora. El residuo se seca y se trata con 15 ml -- de etanol y con 15 ml de ácido clorhídrico durante diez horas; obteniéndose de esta manera la bencil-hidantoina-L-alanina (XII)\* en un -- 89% de rendimiento:



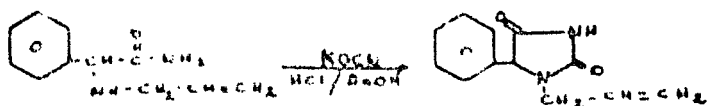
\* Ver cuadro.

Kawabara (29), en lugar de partir de alfa-aminoácidos, emplea alfa-amino nitrilos que condensan con cianato de potasio para obtener hidantoinas con sustituyentes aromáticos en la posición 5. Obtiene -- por este método la 1-(diutilaminoetil)-5-fenil hidantoina, al tratar -- una solución fría (0°C) que contiene 1 g de alfa [(beta-dicutilamino)-etil] amino, fenil acetnitrilo, 50 ml de agua, 0.5 ml de cianato de po-- tasio; con 20 ml de ácido clorhídrico C.P. añadido lentamente. Esta -- mezcla se agita durante una hora a una temperatura de 100°C, posterior-- mente se enfría y se lava con éter etílico para separar la capa acuosa que se encuentra, el residuo que se obtiene se extrae con etanol para de esta manera obtener la 1-(diutilaminoetil)-5-fenil hidantoina, en -- un 12.6% de rendimiento;

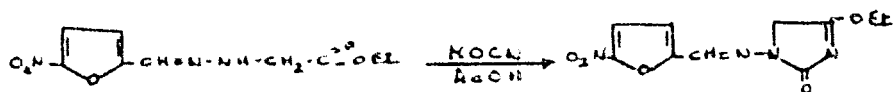


Una alteración semejante es la de Sobranski (5), que utiliza -- alfa-amino amidas sustituidas en el grupo amino para obtener hidantoin-- nas con sustituyentes en las posiciones 1 y 5. Entre los compuestos -- que se obtienen por este método, está la 1-alil-5-fenil hidantoina. -- El método consiste en preparar una solución conteniendo 1 g de alil--- acetamido fenil amina, 4 ml de ácido acético, y añadirle lentamente -- cianato de potasio, dicha mezcla se calienta durante unos minutos a -- 70°C, se acidifica con 1.6 moles de ácido clorhídrico; se repite el ca-- lentamiento durante una hora más. La mezcla se diluye con 7 ml de -- agua, se enfría y se deja reposar durante doce horas, para así formar

la 1-allyl-5-fenil hidantoina (XXV):



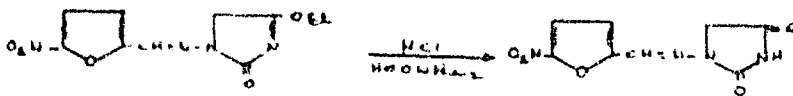
Portelli (42), utiliza ésteres alfa-cidrazínicos, los cuales - los condensa también con cianatos y descompone el producto intermedio con ácido acético. Así, para la obtención de la  $N_2$  [(5-nitro-2-furfurilideno)-1-aldim] hidantoina de etilo (XXVI)\*, se hacen reaccionar - 40 g de N- [(5-nitro-2-furfurilideno)-1-hidrazino] acetato de etilo, - con 16.7 g de cianato de potasio en 50 ml de ácido acético, que se agitan durante cinco horas a una temperatura de 10°C, la mezcla se vacía en un recipiente con agua fría para precipitar el compuesto deseado, se lava durante una hora más a 2°C, y el precipitado se lava con agua y éter anhidro, el producto se recrystaliza tres veces en alcohol absoluto, formando así el éster:



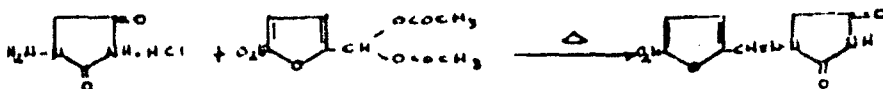
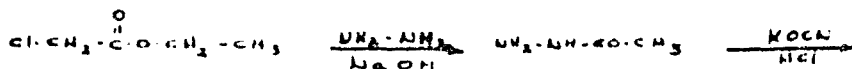
Al éster que se obtuvo en la reacción anterior, se le añaden - 62 ml de ácido clorhídrico 5N, y se lava durante 30 min a una temperatura de 95-100°C, se enfría y filtra a 0°C para precipitarlo, el precipitado obtenido se lava, neutraliza y se deseca, y se le añaden 10 ml de dimetil formamida a 50°C y 14 ml de agua, la mezcla obtenida se fil

\* Ver cuadro.

tra a 0°C para formar la N<sub>1</sub>- [(5'-nitro-2'-furfurilideno)-1-amino] hidantoína (VII)\* :



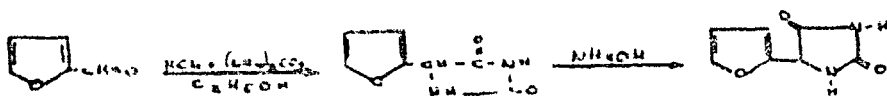
Con posterioridad, Fortelli (29), obtiene el clorhidrato de la - N<sub>1</sub>- [(5'-nitro-2'-furfurilideno)-1-amino] hidantoína, al mezclar 80 g de hidróxido de sodio, 250 g de hidrazinohidratada al 80% y con alfa-cloro acetato de etilo en 240 ml de agua; dicha mezcla se agita durante --- 30 min a una temperatura de 20°C. Se deja reposar durante dos horas y se procede a evaporar la solución al vacío a una temperatura de 60°C, el residuo que se forma se disuelve en 200 ml de agua formándose así la acil hidrasona, la cual se ajusta a un pH de 3-3.5 con ácido clorhídrico. Una vez ajustado el pH a la solución, se le añaden 51 g de cianato de potasio agitando durante cinco horas a 20°C y realizando el ajuste del pH a 6-6.5 para ser sobre 20% ml de ácido clorhídrico; se lentar la mezcla a 85-100°C durante 30 min. El compuesto que se forma es el clorhidrato de la 1-amino hidantoína, el cual se trata posteriormente con 81.3 g de cloracetato de 5-nitro furfuraldehído, se agita y calienta durante 30 min a 85-100°C después se enfría a 0°C. De esta manera se obtienen 70.8 g del clorhidrato de la N<sub>1</sub>- [(5'-nitro-2'-furfurilideno)-1-amino] hidantoína (VIII)\* :



\* Ver cuadro.

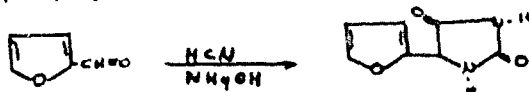
b).- Ácido Cianhídrico (42;43).

Murakami (42), obtiene la furil hidantoína al tratar una solución alcohólica de furfural con ácido cianhídrico líquido y con carbonato de amonio a  $-5^{\circ}\text{C}$ , bajo presión de dióxido de carbono. A dicha mezcla se le deja reaccionar durante dos horas para agregarle después hidróxido de amonio, se agita durante diez horas a una temperatura de  $60^{\circ}\text{C}$  bajo presión de dióxido de carbono. Se concentra la solución a la mitad de su volumen, se enfría y filtra para de esta manera obtener la furil hidantoína (III)\*;



Similantemente Masuro (43), obtiene la furil hidantoína, a partir de un aldehído aromático alcohólico al cual lo trata con ácido cianhídrico bajo corriente de dióxido de carbono a temperaturas bajas, se deja en reposo y después se añade un compuesto de amonio.

El procedimiento para la obtención de la furil hidantoína, consiste en tratar una solución de 10 g de furfural y 200 ml de alcohol etílico al 50% enfriado a  $-5^{\circ}\text{C}$ , con ácido cianhídrico bajo corriente de dióxido de carbono; la mezcla se deja reaccionar durante 30 min se le agregan 10 ml de amoníaco, se calienta durante diez horas a  $60^{\circ}\text{C}$  y por último se evapora la solución y de esta manera se obtienen 12 g de furil hidantoína (III)\* :



\* Ver cuadro.

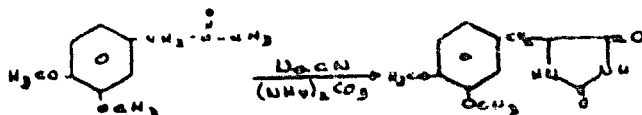
c).- Cianuros (24;6;30;28;32;10)

Las hidantoínas no pueden obtenerse también al reaccionar un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) con cianuro de sodio o de potasio, o en su defecto cianato de potasio; y carbonato de amonio o con una amina, en condiciones especiales que varían según la clase de compuesto que se desea obtener.

Los métodos de obtención de las hidantoínas, a partir de cianuros, se han agrupado de acuerdo con la hidantoína sustituida que se obtenga. Así se colocan primero las obtenciones de las hidantoínas sustituidas en la posición 5, también, las hidantoínas con sustituyentes en las posiciones 1,5; en 1,3; y por último las hidantoínas con sustituyentes en las posiciones 3,4.

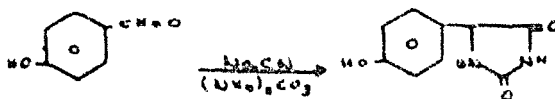
Para la obtención de hidantoínas con sustituyentes en la posición 5, se emplean varios métodos; entre éstos pueden citarse los siguientes:

Johnson y col. (24), obtienen la alfa-metil-(3,4-dimetoxi-bencil)hidantoína, al calentar una mezcla formada por 146 g de 3,4-dimetoxi-bencil metil cetona, 213 g de carbonato de amonio y 48 g de cianuro de sodio en solución etanol-agua; a una temperatura de 55-60°C durante diez horas. El producto se deja reposar durante diez horas, al cabo de las cuales se filtra y se lava con agua, se le ajusta el pH a 6 con ácido clorhídrico, para de esta manera precipitar la alfa-metil-(3,4-dimetoxi-bencil)hidantoína, que se obtiene con 88% de rendimientos:





Por un método semejante al anterior, pero sin utilizar el ca---lor, Hognar (6), obtiene la p-hidroxi fenil hidantoina, al tratar 15 g de p-hidroxi benzaldeido, con 9.35 g de cianuro de sodio, 125 ml de etanol, 43 g de carbonato de sodio y 125 ml de agua; se agita la mezcla en un agitador mecánico durante siete días. De esta manera se obtiene con un 56.6% de rendimiento la p-hidroxi fenil hidantoina:

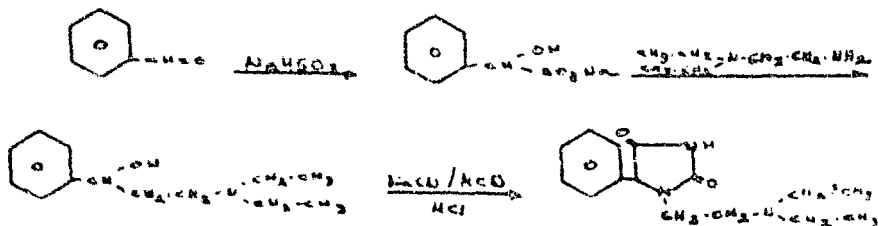


Los métodos para las síntesis de hidantoinas 1,5 disustituidas, requieren procedimientos más complicados que varían de un compuesto a otro.

Kawahara (30), obtiene las 1-(beta-dietilaminoalquil)-5-(R-fenil) hidantoinas.

Así, para la obtención del clorhidrato de 1-(beta-dietilaminoetil)-5-fenil hidantoina, se hace reaccionar 12.5 g de bisulfito de sodio, 20 ml de agua y 11 g de benzaldeido, agitando en frío durante 15 min, asegurada se le añaden 12 g de beta-dietil amino etil amina, se repite la agitación durante 15 min. al cabo de los cuales se interrumpe ésta, para agregarle 5 g de cianuro de sodio, se continúa la agitación 10 min más. Se le adicionan 100 ml de agua y se extrae con éter, el extracto étereo, se evapora y el residuo se enfría a -5°C. A una pequeña cantidad de la mezcla anterior se le agregan 10 ml de ácido clorhídrico, 40 ml de agua y 9 g de cianuro de potasio; se enfría durante una hora a 0°C y se le adicionan 20 ml de ácido clorhídrico.

Se calienta una hora, se lava con éter y se concentra al vacío; el residuo se extrae con etanol para precipitar el clorhidrato de 1-(2<sup>o</sup> etanodietilaminopropil)-5-fenil hidantoína (XIVII)\* :



Por este mismo método se pueden obtener las siguientes hidantoínas 1,5 disustituidas:

1-(beta-diethylaminopropil)-5-(p-toloxil fenil)hidantoína

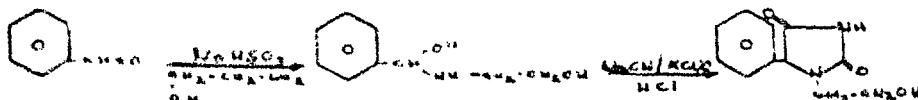
1-(beta-morfolinopropil)-5-fenil hidantoína.

El mismo autor (29), obtiene las 1-(alcohol etil)-5-aril hidantoínas, por un método parecido al anterior difiriendo únicamente en el cianato de potasio.

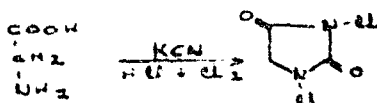
El método para la obtención de la 1-(2<sup>o</sup>hidróxi etil)-5-fenil hidantoína, consiste en preparar una mezcla de 38 g de bisulfito de sodio en 60 ml de agua y 33 g de benzaldehído, se agita durante 15 min, se le adicionan 22 g de etanolamina, se agita nuevamente 20 min, se le agregan 15 g de cianuro de s. dic en 200 ml de agua, se repite la agitación durante 15 min más. Se extrae el producto con éter, y se remueve de la solución, se enfría el extracto y se trata con una solución formada por 30 ml de ácido clorhídrico, 120 ml de agua y 27 g de cianato de potasio, se enfría la mezcla a 0°C durante una hora y se le agregan

\* Ver cuadro.

60 ml de ácido clorhídrico, se calienta durante una hora y posteriormente se enfría para así formar la 1-(2'-hidroxi-etil)-5-fenil hidantoína -- (XVI)\* :



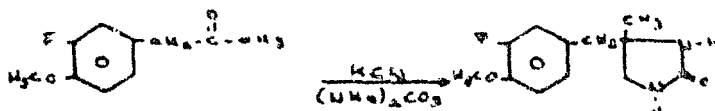
Por el método de Konev y col. (32), se pueden obtener compuestos hidantoínicos 1,2' disustituídos. El procedimiento es el siguiente: se hace una mezcla de 15 g de cianuro de potasio en 50 ml de agua, 10 g de glicina, 60 ml de ácido clorhídrico, se calienta a 50°C durante 20 ó 30 min, se evapora y se pone a. Al residuo que se obtiene se disuelve en 40 ml de agua, se calienta a un calentamiento suave, se enfría después, y, se le burbujea a la solución cloro, hasta que desaparezca el color amarillo verdoso de ésta. El precipitado que se obtiene se filtra y se seca, formándose la N,N'-dicloro hidantoína (XVII)\* :



Los compuestos hidantoínicos 1,4 disustituídos (10), se pueden obtener también, haciendo reaccionar en caliente, cianuro de potasio y carbonato de amonio con el compuesto carbonílico respectivo. Entre los compuestos hidantoínicos 1,4 disustituídos que se obtienen por este procedimiento, está la N-metil-1-(2'-fluoro-etil-metoxi-bencil)hidantoína. El método para la obtención de dicho compuesto consiste en agregarle a una

\* Ver cuadro.

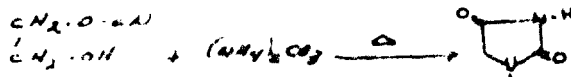
solución que contiene 300 ml de agua (50°C), 10 g de cianuro de potasio, y 100 g de carbonato de amonio; 21.5 g de 3-fluoro-2-metoxi fenil acetona en 300 ml de etanol. Dicha mezcla se calienta a 60°C durante dos horas, formándose así la 2-metil-4-(3'-fluoro-2'-metoxi-benilo)imidazolina (XXXIV)\*:



d).- Nitrilos (56347).

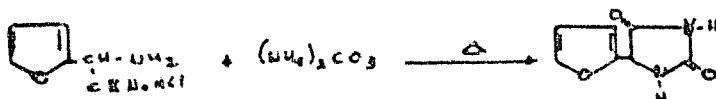
Las imidazolinas, se pueden obtener también, haciendo reaccionar mediante la acción del calor, nitrilos con carbonato de amonio.

Tadashi y col. (56), obtienen la imidazolina mediante un procedimiento detallado y sencillo, que consiste en preparar a 100 ml de una solución acuosa que contiene 40.5 g de carbonato de amonio y 21.5 g de solución acuosa de glicolil nitrilo al 50%; la mezcla de soluciones se introduce en un tubo herméticamente cerrado que contenga Dowex-50 (forma H<sup>+</sup>), se calienta a 60°C durante dos horas (para eliminar el exceso de amoníaco), se procede a concentrar la solución y posteriormente se pone a hervir a reflujó con ácido sulfúrico al 20% durante tres horas. Formándose de esta manera 20.4 g de imidazolina (I)\*:



\* Ver cuadro.

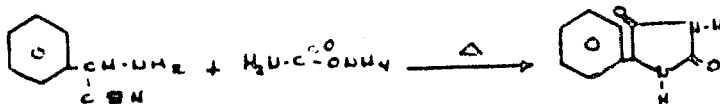
Nassau (43), obtiene la furil hidantoína, (III)\*, haciendo reaccionar 0.5 g de clorhidrato de alfa-amino furfuril acetonitrilo con 0.5 g de carbonato de amonio en etanol al 50%, y la mezcla se calienta durante seis horas a una temperatura de 60°C :



(e).- Carbamato (47)

Los alfa-amino nitrilos, pueden transformarse en hidantoínas al reaccionar con carbonato de amonio.

Así Nassau y col. (43), condensan el alfa-amino fenil acetonitrilo con carbonato de amonio en solución alcohólica, calentando a 60°C durante seis horas, para formar la 5-fenil hidantoína:

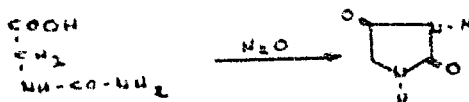


\* Ver cuadro.

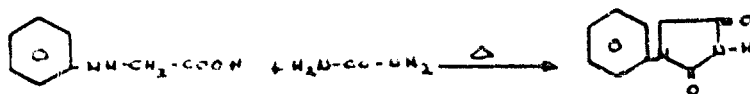
f).- Urea (39;51;47;57;11;65;2)

Condensando la urea o bien alguno de sus derivados con compuestos carbonílicos, se pueden obtener hidantoinas. Los métodos para la obtención de éstas, son varios en relación con compuesto que se desea obtener.

Uno de los métodos más antiguos, (pues fue propuesto en 1773), para la obtención de la hidantoína (II)<sup>4</sup>, es el de Wrech (39), en el que se obtiene la hidantoína al deshidratar la alfa-carboxil alcohol urea:



Posteriormente, en el año de 1906, Frerichs (51), obtuvo la N-fenil hidantoína (II)<sup>5</sup> al condensar la N-fenilalicina con urea, a una temperatura de 144°C :

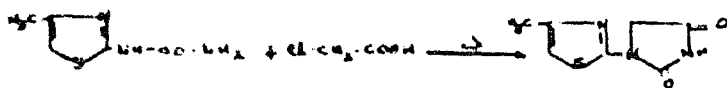


Las hidantoinas l-sustituídas, también se pueden obtener (57), por condensación de las ureas p-sustituídas monoarílicas con ácido alfa-oxalo acético y en presencia de piridina.

Para la obtención de la N-(4-metil tiazol)hidantoína (53), se

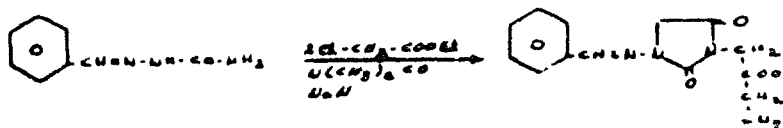
\* Ver cuadro.

condensan 0.1 mols de 4-alcetil tiazol urea, con 0.1 mols de ácido -  
 alfa-cloro acético en 50 ml de piridina anhidra; se hierve a reflujo -  
 con etanol para formar la N-(4'-etil tiazol)hidantoína (IX)\*.



Las hidantoínas 1,3 disustituidas, requieren métodos más complicados.

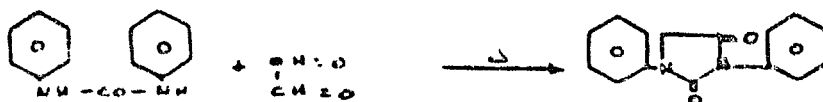
Para la obtención de la 1-(benzimidazolino)hidantoína-3-acetato de etilo (XII), se prepara una solución fría de 32.6 g de N-benzimidazolino urea y 300 ml de N,N-dimetil formamida; a esta mezcla se le agregan 2.0 g de hidruro de sodio al 95% (disueltos en aceite) y enseguida alfa-cloro acetato de etilo. Se deja en reposo a 25°C durante cuatro horas, se repite la adición de 3.6 g de hidruro de sodio y 10.0 g de alfa-cloro acetato de etilo y se deja reposar a 25°C durante cuatro horas; posteriormente la mezcla se calienta durante dieciocho horas y de esta manera se forma la 1-(benzimidazolino)hidantoína-3-acetato de etilo (XII)\*, con un rendimiento del 95%.



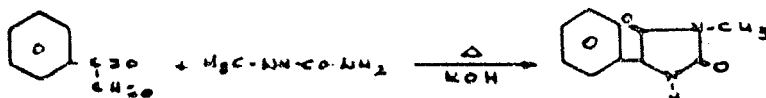
Nemstolinski y col. (45), obtienen la 1,3 difenil hidantoína --  
 (XIX)\*, poniendo a hervir a reflujo durante sesenta horas una mezcla -

\* Ver cuadro.

formada por 10.6 g de 1,3 difenil urea, 3.6 g de glicoxal y 400 ml de e  
tanoli



Para la obtención de hidantoinas 3,3 disustituidas, Aspelund (2) describe el método de la 3-metil-5-fenil hidantoina, que consiste en -- calentar durante 10 min en baño maria una solución de 5 g de fenil -- glicoxal, 3.3 g de metil urea y 40 ml de agua, después de calentar se le adicionan 11.2 ml de hidróxido de potasio al 50% y se repite la opera-- ción anterior durante 5 min más, se enfría y se extrae con éter la sus-- tancia objeto de la reacción. La capa alcalina se neutraliza a un -- pH de 6.5 para precipitar la 3-metil-5-fenil hidantoina (XCVII)\* :



g).- Semicarbazonas y Semicarbazidas (36;4;31;24)

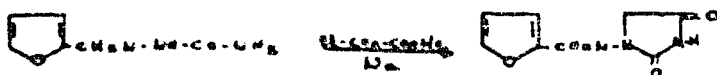
Las semicarbazonas se condensan, bajo la acción del calor, con alfa-cloro acetato de etilo para formar A estofinas.

La N<sub>2</sub>-(2'-furfuriliden)-l-amino hidantoina (36), se obtiene al hacer reaccionar una mezcla de 14 g de urea en 300 ml de etanol y -- 300 ml de isopropanol, con 33 g de 2-furfural semicarbazona. Se hier--

\* Ver cuadro.

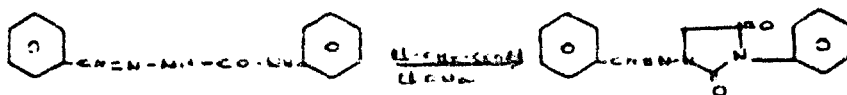


se a reflujó durante 15 min y se le agregó alfa-cloro acetato de etilo, se repite la operación anterior una hora más y se le ajusta el pH a 1 para precipitar la N<sub>2</sub>- [ (2-furfurilidén)-1-amino ] hidantoina - (V)\* en un 66.5% de rendimiento.

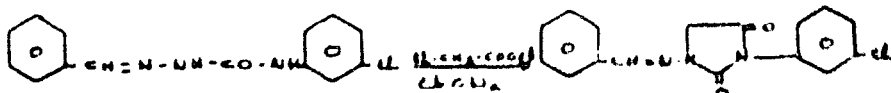


Según y col. (4), obtener hidantoinas 1,3 disustituidas, tratan de las semicarbazonas no ále con alfa-cloro acetato de etilo, sino que también con óxido de sodio.

De esta manera la benzalóxido-N-fenil semicarbazona al tenerse a refluir con óxido de sodio y después con alfa-cloro acetato de etilo, forma la 1-(benzilidénamino)-3-(fenil)hidantoina (VI)\* :



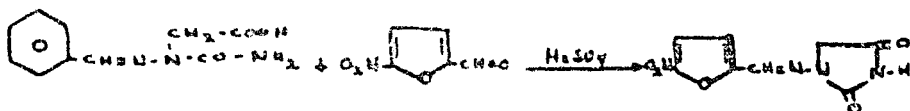
Haciendo reaccionar la benzalóxido-N-(3'-cloro fenil)semicarbazona con alfa-cloro acetato de etilo con óxido de sodio, se forma la 1-(benzilidénamino)-3-(3'-cloro fenil)hidantoina :



\* Ver cuadro.



El método de obtención de la 1-[(5'-nitro-2'-furfuriliden)amino]-hidantoína, consiste en calentar a ebullición una mezcla que contenga 3 g de ácido benziliden-2-semicarbazida acético, 3.5 g de 5-nitro furfural y 50 ml de ácido sulfúrico. Destilar el benzaldehído, enfriar y diluir con 100 ml de agua; formándose así 2.6 g de 1-[(5'-nitro-2'-furfuriliden)amino]-hidantoína (VII)\* :



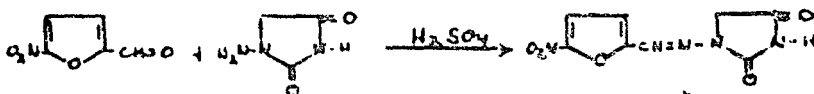
\* Ver cuadro.

2.- INTRODUCCION DE SUSTITUYENTES AL ANILLO YA FORMADO

a).- Introducción de sustituyentes en el anillo hidanteico en la posición 1 (33;17).

Al condensar una hidanteína 1-amino sustituida con un aldehído aromático, en presencia de ácido, se formará el derivado hidanteico - 1-(R-alcohidiliden)-1-amino hidanteína.

El procedimiento para la obtención de la 1- [ (5-nitro-2-furfuriliden)-1-amino ] hidanteína (17), (VII)\* es el siguiente: a partir de una solución acuosa que contiene 0.5 moles de 1-amino hidanteína en solución de ácido acético (12%) - ácido sulfúrico (8%), se le adiciona un exceso del 10% de 5-nitro-2-furaldehído y 100 ml de etanol. Se calienta la solución durante 30 min a 85°C, se enfría y se colectan las agujas formadas de color amarillo naranja, se desecan a 55-60°C durante tres a cinco horas, hasta que se tornen a amarillo transparente:



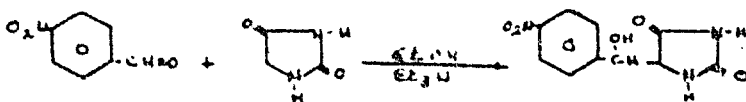
Mediante una degradación catalítica de la 1- [ (5-nitro-2-furfuriliden)-1-amino ] hidanteína (17), se obtiene la 1- [ (5-amino-2-furfuriliden)-1-amino ] hidanteína (VI)\* :



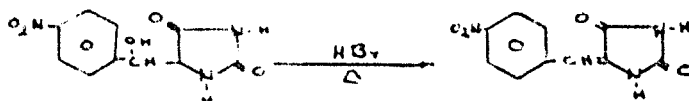
\* Ver cuadro.

b).- Introducción de sustituyentes en el anillo hidantico en la posición 5 (19;26;1;7;42).

Debido a la gran importancia de la 5-(p-nitro-alfa-hidroxi-bencil)hidantoina, en la industria farmacéutica para la síntesis del clo-ranfénicol, se han propuesto varios métodos para obtenerla: entre éstos está el de Foldi y col. (19), y consiste en poner a hervir a reflujo du-rante dos horas una mezcla formada por 20 g de p-nitro-benzaldehído, -- 20 g de hidantoina, 200 ml de etanol, 200 ml de agua y unas gotas de -- trietilamina. Se deja reposar la mezcla durante la noche y se filtra, obteniéndose así 24.1 g de la 5-(p-nitro-alfa-hidroxi-bencil)hidantoina (X)\* :

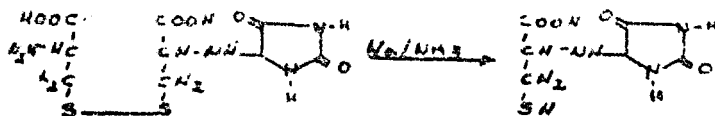


Haciendo reaccionar el compuesto anterior, la 5-(p-nitro-alfa-hidroxi-bencil)hidantoina (2.51 g) con 2.5 g de ácido bromhídrico al -- 59.6%, calentar a 120-14°C durante seis horas, y dejar reposar la mez-cla durante la noche para después filtrarla, se obtendrá la 5-(p-nitro-bencilideno)hidantoina:



\* Ver cuadro.

Karabinos (24), obtienen la L-cistein-5-hidantoína (XII)\*, haciendo reaccionar 20 g de cistin-5-hidantoína con 200 ml de amoníaco y la cantidad de sodio suficiente para mantener la solución de un color azul durante 10 min :



Un derivado hidántico de gran importancia es la triptofanil hidantoína (1), (XIII)\* que se sintetiza haciendo reaccionar mediante la acción del calor la fenil hidrazona de la beta-(5-hidantoinil)propionaldehído con ácido clorhídrico.

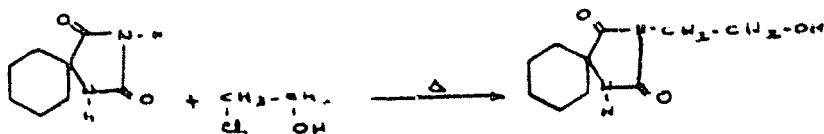
Cashin y col. (2), obtienen ciclo-hexan espiro hidantoínas sustituidas en la posición 5', que tienen aplicaciones terapéuticas muy importantes.

\* Ver cuadro.

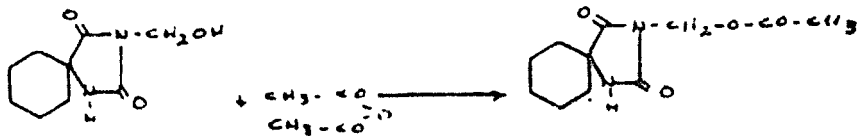
El procedimiento para sintetizar la ciclo-hexan espiro-5'-(3'-hidroximetil)hidantoina, consiste en hacer reaccionar mediante la acción del calor durante 3 min, 24.6 g de ciclo hexan espiro-5'-hidantoina con 85 ml de formalina, después se enfría para que se separe la ciclo hexan espiro-5'-(3'-hidroximetil)hidantoina (XIV)\*



Si se hacen reaccionar 10.21 g de ciclo hexan espiro-5'-hidantoina con 20 ml de 2-cloro etanol a una temperatura de 100°C durante cuatro horas, evaporando el exceso de 2-cloro etanol y extrayendo el residuo con cloro metano para después concentrar el extracto y redisolverlo con tetracloruro de carbono; se formará la ciclo hexan espiro-5'-(3'-alfa-hidroxi etil)hidantoina (XV)\* :

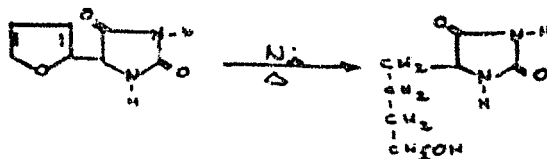


Si se calienta durante 30 min 5 g de ciclo hexan espiro-5'-(3'-hidroximetil)hidantoina con 40 ml de anhídrido acético, y se verte en un recipiente que contenga 200 ml de agua fría; se obtendrá la ciclo hexan espiro 5'-(3'-acetoximetil)hidantoina (XVI)\*



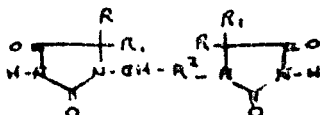
\* Ver cuadro.

Al reducir con níquel Raney la 5-furil hidantoina (42), se obtiene la 5-(4'-hidroxibutil)hidantoina. El método consiste en tratar la 5-furil hidantoina en el autoclave a 135°C durante dos horas, con níquel Raney y posteriormente filtrar y desecar el residuo para así obtener la 5-(4'-hidroxibutil)hidantoina (XI)\* :



c). - Introducción de sustituyentes en el anillo hidantoinico en las posiciones 1,1' (25)

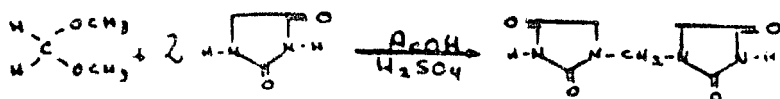
Johnson (25), obtiene las 1,1'-alcoholiden bis(hidantoina) haciendo reaccionar la hidantoina con un acetal, en presencia de un ácido orgánico (ácido acético) o de un inorgánico (ácido sulfúrico) mediante la acción del calor (50°C) durante cuatro horas. La fórmula general de estos compuestos es la siguiente:



Para la obtención de la 1,1'-acetilen bis(hidantoina), se hacen reaccionar 19 g del diacetal acetal del formaldehído, 550 g de hidantoina, 1500 ml de ácido acético y 100 ml de ácido sulfúrico; la mezcla se calienta durante cuatro horas a 50°C, formándose de esta manera 520 g



de la 1,2'-etileno bis(hidantoína) (VIII)\* :



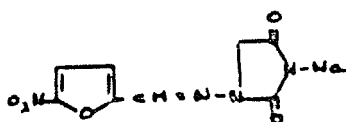
Siguiendo este mismo método, pero partiendo de las correspondientes aldehídos, se obtienen los siguientes compuestos:

1,2'-etileno bis(hidantoina).

1,2'-cloro etileno bis(hidantoina).

d).- Introducción de sustituyentes en el anillo hidantóico en las posiciones 2,3 (56).

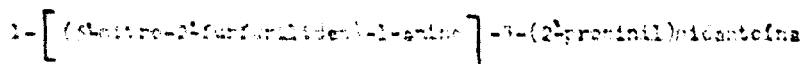
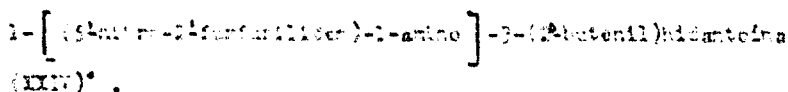
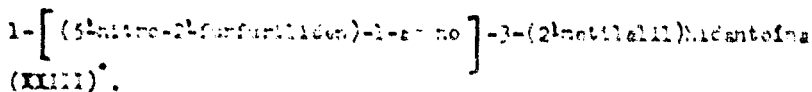
Al reaccionar (54), el 1-[(5'-nitro-2'-furfuriliden)-1-amino]-hidantoinato de sodio, con halógenos de alquilo (derivados de alcanos o de alquenos) se formarán las 1-[(5'-nitro-2'-furfuriliden)-1-amino]-2-3-alcóxil hidantoinas respectivas, cuya fórmula general es:



El método para la obtención de estos compuestos, consiste en hacer reaccionar (55) con el derivado 1-[(5'-nitro-2'-furfuriliden)-1-amino] hidantoinato de sodio y  $\text{SOCl}_2$  el de dimetil formamida, con 31 g de bromuro de alquilo, calentar en baño de vapor durante dos horas y dejar reposar.

\* Ver cuadro.

Entre las compuestas que se han obtenido por este método están:



●).- Introducción de sustituyentes en el anillo hidantóico en las posi-  
ciones 1,5 (37:37).

Se obtienen derivados de la hidantoína en las posiciones 1,5 al tratar la 1- $\left[ (5^{\text{a}}\text{-nitro}-2^{\text{a}}\text{-furfurilideno})-1\text{-amino} \right]$ -hidantoína con formaldehído en acetato formaldehídico y en presencia de una base como la piperidina, morfolina, pirrolidina de sodio o de potasio. De esta manera se obtuvo la 1- $\left[ (5^{\text{a}}\text{-nitro}-2^{\text{a}}\text{-furfurilideno})-1\text{-amino} \right]$ -5-(hidroximetil)hidantoína (37).

Tiwari (37), obtiene hidantoínas 1,5 sustituidas, al hacer reaccionar mediante el reflujó, hidantoínas 1 sustituidas con  $\gamma$ -dimetil amino benzaldeo, acetato de sodio fundido y ácido acético glacial con unas gotas de anhídrido acético.

De acuerdo con la hidantoína 1 sustituida de que se parte, se obtendrán las correspondientes 1- $\left[ (5^{\text{a}}\text{-R}-2^{\text{a}}\text{-furfurilideno})-1\text{-amino} \right]$ -5-( $\gamma$ -dimetil amino benzilideno)hidantoínas, cuya fórmula general será

\* Ver cuadro.

Entre los compuestos hidantóicos que se han obtenido por este método, están:

1-(p-fenil)-5-(p-dimetilamino benciliden)hidantofina (XXIX)\*

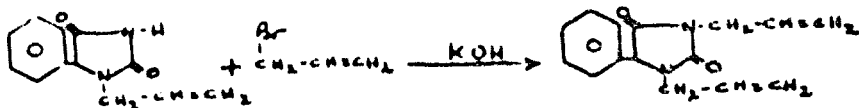
1-(p-tolil)-5-(p-dimetilamino benciliden)hidantofina (XXX)\*

1-(p-fenoxidretil)-5-(dimetilamino benciliden)hidantofina.

f).- Introducción de sustituyentes en el anillo hidantóico en las posiciones 1,3 y 5 (5).

Robrandy (5), parte de una hidantofina 1,5 disustituída y la trata con un halogenuro de alquilo, el cual se inserta en el anillo hidantóico en la posición 3.

El método para la síntesis de la 1,3-dialil-5-fenil hidantofina es el siguiente: se prepara una mezcla que contiene 1.35 g de hidróxido de potasio, 3.0 g de alcohol etílico, 7.5 g de agua, 5 g de 1-alil-5-fenil hidantofina y 3.25 g de bromuro de alilo. El solvente se evapora, y el residuo se disuelve en éter; se filtra a través de carbón, - el filtrado se evapora, formándose así la 1,3-dialil-5-fenil hidantofina (XXV)\*



\* Ver cuadro.

Quadro No. 1

III.- FARMACOS ANTIBIÓTICOS DE USO ORAL - USO EM TERAPIA DA TUBERCULOSE

CLASSIFICAÇÃO	APRESENTAÇÃO	COMERCIO (R\$)	INDICADO PARA	INDICADO PARA	P.O.S. (R\$)	P.O.S. (R\$)	USOS
I.- Nicotina	Cristais em frasco ampola	100000	Resol	Amarelado por oxidação	200-21		
II.- Nicotina hidrotina	21				100		
III.- Nicotina hidrotina	20483				100		
IV.- 1-(N-acetil)nicotina	24				200-22		
V.- N-(2)-nicotina	26				200-23		
VI.- 1-(2-amino-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina)	1798				200-24		Antibacteriano do trato urinário.
VII.- N-(2)-nicotina	Cristais ampola frasco ampola frasco ampola	100000 200000 200000 200000	Resol		200-25		Antibacteriano do trato urinário.
VIII.- Cloreto de	20		Alta		200-26		Antibacteriano do trato urinário.

NOMBRE	ASPECTO	OBTENIDO POR:	CRISTALIZADO EN:	DETERMINACION	P.F. (°C)	P. eb. (°C)	DENSIDAD	USOS
IX.- N-(4'-metil fenil)hidantoína.		52	Metanol		172			Analítico
X.- 5-(3'-metil-alfa-hidroxiacetil)hidantoína.		19			206			Síntesis del Clorofenicol
XI.- 5-(4'-acetilfenil)hidantoína		42			132-34			
XII.- L-Leucilhidantoína		26			144-46			
XIII.- Triptofanil hidantoína.	Cristales.	1	Etol alcohol al 90%		214-15			
XIV.- Ciclo hexan oxiro-5'-(3'-alfa-hidroxi metil)hidantoína.		7	Eter de petróleo.		177			Analítico, antiinflamatorio.
XV.- Ciclo hexan oxiro-5'-(3'-alfa-acetoximetil)hidantoína.		7	Eter etílico.		156			Analítico, antiinflamatorio.
XVI.- Ciclo hexan oxiro-5'-(3'-acetoximetil)hidantoína.		7	Eter etílico.		140-42			Analítico, antiinflamatorio.
XVII.- N,N'-dicloro hidantoína.		32						Antibiótico, analgésico.
XVIII.- 1,1'-metileno bis (1 hidantoína)		25			207-208			Analítico, antibiótico, analgésico.
XIX.- 1,3-difenil hidantoína.		45			170-71			

ALFABETICO	ASPECTO	FORMULA	COMUNICACION	PLANTILLA	P. r. (°C)	P. s. (°C)	DESCRIPCION
VI.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (1)							Antihisté- rica.
VII.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (2)					110-111		En vitro en estas reacciones de inhibición
VIII.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (3)					117-118		Antihisté- rica del tipo de promedios.
IX.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (4)					147		Parasitocida, antihisté- rica.
X.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (5)					110-112		Parasitocida, antihisté- rica.
XI.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (6)					95-96		Actividad de- sinté- tica de S.M.
XII.- 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (7)					155-57		
XIII.- Clorhidrato de 1-(2-metiloxifenil)-3-(2-feniloxifenil)propano (8)				Etanol		210-12	Antihisté- rica.



ASBESTO	CORRUBIO	INSTRUMENTAL	ESTRUCTURAL	P.C.(%)	P. de. (%)	INSTRUMENTAL	DECS
PLATE - 2 - (Aluminum) - 100%	90			100			
PLATE - 3 - (Aluminum) - 50%	50			75-79	15-20	1.5-2.0	
PLATE - 4 - (Aluminum) - 100%	90	Normal		100-60			



## IV.- PROPIEDADES QUÍMICAS DE LAS HIDANTOINAS

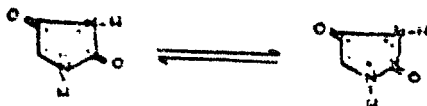
Las propiedades químicas de las hidantoinas se pueden clasificar en:

- I.- Estructura electrónica.
- II.- Formas tautómeras.
- III.- Reacciones:
  - a).- Derivados funcionales en los grupos amino: halogenación; alcoholación; nitración y acilación.
  - b).- Sustitución en el grupo metileno activo.
  - c).- Formación de complejos.

Es de hacerse notar que muchas de las propiedades químicas no se mencionan en este capítulo, porque se incluyen entre las síntesis de hidantoinas sustituidas.

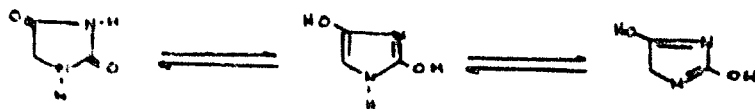
## 1.- ESTRUCTURA ELECTRONICA

La estructura electrónica de las hidantoinas debe ser muy semejante a la del imidazol (3), en donde cada átomo de carbono contribuye con un electrón; uno de los átomos de nitrógeno también contribuye con un electrón y al otro átomo de nitrógeno cede o contribuye con dos electrones al sexteto aromático:



## 2.- FORMAS TAUTOMERAS

La hidantoina, al estar en solución, presenta la tautomería ceto-enólica, siendo más frecuente la cetónica (42,60):

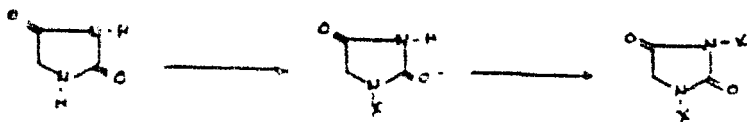


### 3.- REACCIONES

#### a).- Derivados funcionales en los grupos amino.

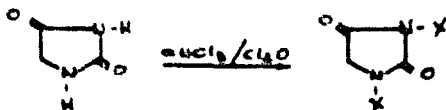
##### Halogenación: cloración y bromación.

La halogenación de las hidantoinas no sustituidas, con diferentes agentes, se efectúa de preferencia en la posición 1 del anillo; si se continúa la halogenación, se formará el compuesto hidantóico 1,3-dihalogenado (12) :



##### Cloración (15):

Al reaccionar la hidantoina con una mezcla de cloroformo y monóxido de dicloro a una temperatura de 20-25°C con agitación continua, se obtienen derivados hidantóicos 1,3-diclorados ó N,N'-diclorados. El compuesto que se obtiene, la N,N'-dicloro hidantoina (XVII)\*, contiene --- 38.26 de cloro (16) :

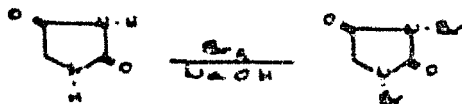


\* Ver cuadro.

Bromación (47)(13):

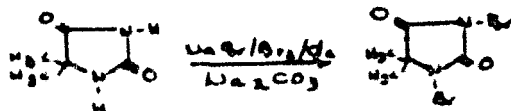
Al tratar los compuestos hidantoína no sustituidos con bromo na  
ciente en solución alcalina, se obtendrá primero el compuesto N-bromado  
y si se continúa la bromación, se obtendrá el compuesto hidantoico N,N'  
dibromado ó 1,3-dibromado (47) :

Se obtiene la N,N'-dibromo hidantoína (13), al hacer reaccionar  
1 mole de hidantoína, 2 moles de hidróxido de sodio, con 2 moles de bro  
no; se enfría la mezcla para obtener así el compuesto con un rendimien  
to del 72% :



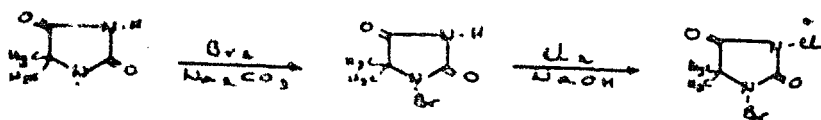
La obtención de la N,N'-dibromo-3,5-dimetil hidantoína (47), con  
siste en hacer reaccionar 128 g de 3,5-dimetil hidantoína en 900 ml de  
agua, con 103 g de bromuro de sodio y 106 g de carbonato de sodio; se  
enfía la mezcla a 10°C para añadirle 80 g de bromo, se agita y se le  
burbujea cloro, hasta obtener un color oscuro en la mezcla --

(XXXVI)\* :



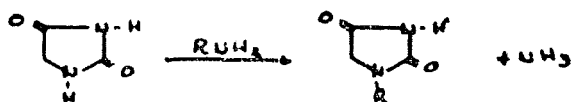
\* Ver cuadro.

El método de obtención de la N-bromo-N'-cloro-5,5-dimetil hidantoina (47), consiste en hacer reaccionar 128 g de 5,5-dimetil hidantoina en 500 ml de agua, con 55 g de carbonato de sodio, enfriar la mezcla a 5°C para estabilizarla con agitación continua, 10 g de bromo cuando egrese el bromo haya reaccionado se le adicionan 200 g de una solución al 20% de hidróxido de sodio y se le burbujea cloro a la mezcla, para formar así 200g de N-bromo-N'-cloro-5,5-dimetil hidantoina:



#### Alcohlación (35;46;52).

Las hidantoínas no sustituidas, al reaccionar con una alcoholamina, intercambian su átomo de hidrógeno de la posición 3 por el radical alcohólico de la amina (35):



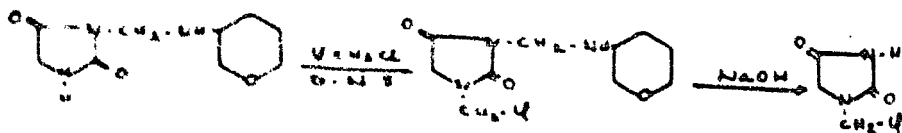
Para la alcohlación de las hidantoínas-3-insustituidas-1-alcohólicas (46), se requiere una nueva ruta, que consiste en:

1.- Bloqueo de la posición 3 ó de la más activa por una guinonetilación.

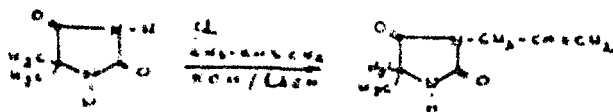
2.- Alcohlación de la posición 1, utilizando métodos y condicioes

des apropiadas.

1.- Remover el bloque de la posición 3, con una base o bien por hidrólisis.



Al reaccionar la 5,6-dimetil hidantoína (32), con cloruro de alilo, hidróxido de potasio, etanol y agua, en caliente durante siete horas, se formará la 3-allyl-5,6-dimetil hidantoína (XXXVIII)\* :



### Nitración (40).

Las hidantoínas al reaccionar con ácido nítrico (40), forman el compuesto hidantoico N-nitrado:

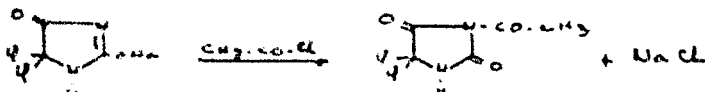


\* Ver cuadro.

Acilación: acetilación; etilación.

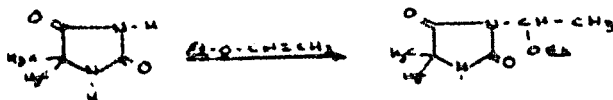
Acetilación (59):

Se puede acetilar la sal sódica de la 5,5-difenil hidantoina (59) hidantoina a razón de 13.4 g de ésta sal en 100 ml de benceno con 4 g de cloruro de acetilo; formándose de esta manera la 3-acil-5,5-difenil hidantoina (XXIX)<sup>+</sup>:



Etilación (60):

Las hidantoinas 5,5-disustituidas (60) al reaccionar con éter - etil-vinílico, forman la 3-(alfa-etoxietil)-5,5-dietil hidantoina (XL)<sup>+</sup>



+ Ver cuadro.

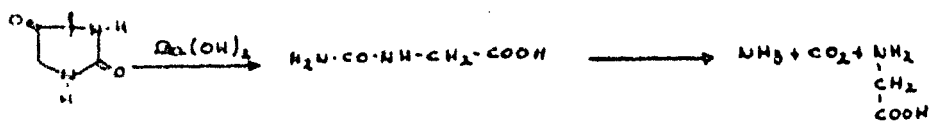
b).- Sustitución en el grupo univalente activo.

Condensación con aldehidos (40;61;6.;8;18;10;37;57;44).

La condensación de aldehidos tanto alifáticos, aromáticos como heterocíclicos, con la hidantoína, ha sido muy útil para la síntesis -- de aminoácidos, tales como la alanina, tirocína, triptófano, etc., y de otros derivados hidantoina de gran interés farmacéutico.

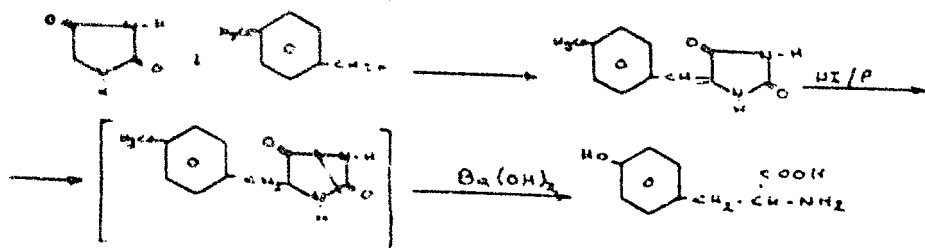
Tal condensación se lleva a cabo en presencia de un catalizador o agente condensante, entre los que están la mezcla de acetato de sodio-ácido acético-amoniaco, contenida en una base, (piperidina, piridina, hidróxido de sodio o potasio o bien en morfolina).

En algunos casos (40;61;6.;8), y bajo condiciones especiales, es necesario romper la doble ligadura con sulfuro de amonio o bien con -- sulfuro catalítico y usar el amilo hidantoinico para obtener aminoácidos, para lo cual se hi hierve en caliente con hidróxido de bario o bien con un ácido el producto intermedio, formándose amoníaco, dióxido de carbono y el aminoácido respectivo; en el caso de la hidrólisis de la hidantoína se obtendrá glicina:

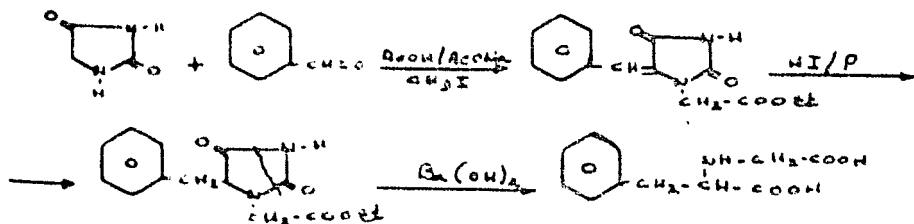




La tirzina (18), se obtiene con buenos rendimientos tratando la hidantoína con amilalérido, reducción de la doble ligadura con ácido yodhídrico y fósforo e hidrólisis con hidróxido de bario:

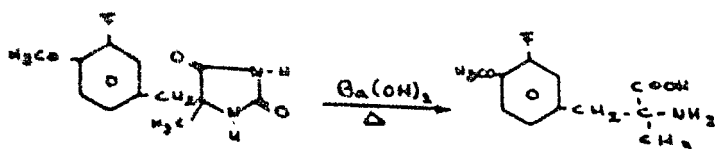


El éster del ácido beta-amilo alfa-metil alanina-N-oxotino (29), se obtiene al condensa con la hidantoína con benzalacido y tratar el producto formado con ácido yodhídrico, acetato de etilo, óxido de sodio y con yoduro de etilo para poder obtener un derivado alfa-ácido con radicales de amilo, al cual se reduce con ácido yodhídrico y fósforo e hidrólisis con hidróxido de bario, obteniéndose así el éster:



El método para la obtención de la alfa-metil-3-fluoro-4-metoxi--fañil alanina (10), consiste en poner a hervir a reflujo 22.5 g de --- 5-metil-5-(3'-fluoro-4'-metoxibencil)hidantoína con 600 ml de agua y -- 100 g de hidróxido de bario, durante dos días; después la mezcla se ver -- ta a un recipiente con agua y se le ajusta el pH a 1 o 2 con ácido sul -- fúrico 2i, se filtra y se concentra, el residuo se disuelve en 200 ml

de ácido acético al 10% y 100 ml de metanol; se pone a hervir a reflujo durante dos horas y se concentra a un volumen de 150 ml, se pasa a través de una columna de intercambio iónico y se eluye con solución acuosa de ácido acético al 10%. De esta manera se forma el aminoácido mencionado:

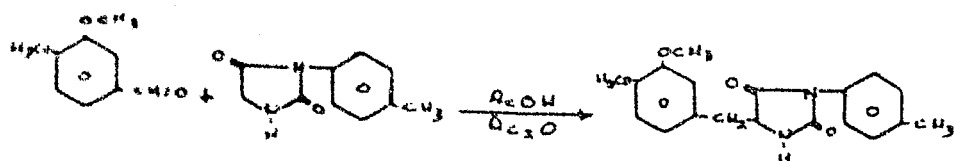


Entre los derivados hidantoicos de interés farmacológico que se obtienen por condensación de las hidantoínas con aldehídos, tenemos:

La síntesis de la *p*-tolil sustituida-5-(*p*-nitrofenil amino benzilideno)hidantoína (57), que es una reacción típica de condensación de la hidantoína-1-sustituida con *p*-nitroanilina benzaldehído, en presencia de ácido acético glacial, acetato de sodio y anidrido acético; esta reacción se podrá observar en la obtención de hidantoínas 1,5-disustituidas.

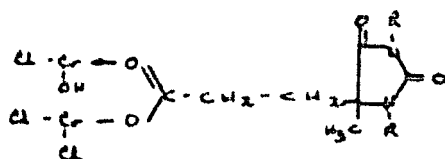
La 3-(*p*-tolil)-5-(3,4-dinitrofenil)hidantoína (44), se puede sintetizar de la siguiente manera: se pone a hervir a reflujo durante ocho horas, una mezcla que contiene 0.03 moles de 3-(*p*-tolil)hidantoína, 0.01 moles de 3,4-dinitrobenzaldehído, en presencia de una mezcla de reactivos (ácido acético, anidrido acético y acetato de sodio). Se verta el producto a un recipiente que contiene agua, para formar la ---

1-(p-tolil)-5-(1,4-dioxolimidil)hidantoina (XXVII)\* :



c).- Formación de complejos (20).

Las hidantoinas forman complejos con el cromo, del tipo de complejo de Werner, por ejemplo el complejo cromado del ácido levulínico-hidantoina (20), de fórmula (XXVIII)\* :



En donde:

R= H; CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>CO(CH<sub>3</sub>); o bien C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> (n=1 a 4)

\* Ver cuadro.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ajinomoto Co., Inc.  
Triptofanilylhydantoin  
Patente Brit. 612,212  
C.A. 42(12);14071c (1955).
- 2.- Aspelund Volke  
I.- The stability of hydantoin toward alkali  
Acta. Acad. Aeronaut. Math. Phys. 23, No. 2 (1962).  
C.A. 42(3);2792c (1963).
- 3.- Badger G.E.  
The chemistry of heterocyclic compounds  
Pag. 102-4  
New York, 1961.
- 4.- Engel F. y R. Durand.  
Derivatives of 2-(1-oxo-2-phenylacetyl)hydantoin.- Synthesis  
and some biological properties.  
J. Med. Chem. 1963; 6: 21-24.  
C.A. 41(5);5077c, f (1964).
- 5.- Holman G., y A. Stenmark  
Synthesis of 2-allyl-6-phenyl hydantoin and some derivatives  
Revisita Quim. 31, 615-7 (1962).  
C.A. 47(11);5382 (1963).
- 6.- Fejnar R., M. Sauer y F. Scharifzai  
Synthesis of succinimides from the hydrolysis of actinidin  
Antibiotik 1963; 12: 5-6 (1964).  
C.A. 42(4); 2736c (1965).
- 7.- Cassin C.H., y W. Oldfield  
New derivatives of L. carnitine  
Patente Francesa N.2582  
Concedida a Distillers Co., Ltd.  
C.A. 42(2);1676c (1955).
- 8.- Chemische Werke H.A. J.  
Alicyclic alpha-amino carboxylic acids  
Patente Francesa N. 107,624  
C.A. 42(6);4050c (1955).

- 9.- Cartulica E., A. Kochs y J. Marzalek  
 Derivates of beta-mercaptopropionic acid, beta-diethylaminoethyl  
 mercaptan, and cysteine with various isothiocyanates  
 Helv. Chim. Acta 38(1); 1324-23 (1955)  
 C.A. 49(12); 19331 (1955).
- 10.- SIA Ltd.  
 Alpha-methyl-3-chloro (or chloro)-4-methoxyphenylalanine and other  
 new aminoacids  
 Patente Belg. 634,267  
 C.A. 61(11); 12417a (1954).
- 11.- Conover L.N.  
 1-substituted-1-(5-nitrofurfurylideneamino)hydantoin  
 Patente Americana 2,882,058  
 Concedida a Quas. Pfizer and Co., Ltd.  
 C.A. 49(9); 1894a (1955).
- 12.- Corral A.R., y G.O. Craci  
 substitution in the hydantoin ring. III.- Halogenation  
 J. Org. Chem. 21, 1100-4  
 C.A. 24(11); 11342a (1950).
- 13.- Corral A.R., G.O. Craci y M.H. Bertorelli  
 New halogenation and oxidizing agents  
 Anales Asoc. Quim. Arg. 52(3-4); 251-2  
 C.A. 43(9); 11636a (1955).
- 14.- Dakin  
 Am. Chem. J. 44, 8  
 The chemistry of heterocyclic compounds 453-60  
 Nueva York (1946).
- 15.- Doorenbos H.S. y R.F. Reikzer  
 Nitrofurantoin monohydrate 1-(5-nitrofurfurylideneamino)hydantoin  
 monohydrated  
 Pharm. Weekblad 101(15); 341-6  
 C.A. 64(11); 19325b (1966).
- 16.- Dynarit-Nobel A.G.  
 H-halo compounds  
 Patente Holanda 6,409,386  
 C.A. 63(7); 8362c (1955).
- 17.- Eletino F.R., y G. Gaver  
 Substituted 5-nitrofurans  
 Patente Francesa 1,334,107  
 Concedida a Norwich Pharmacol Co.  
 C.A. 61(4); 4316a (1964).

- 18.- Fieser L.F., y M. Fieser  
 Química Orgánica.- Traducc. Por Francisco Giral  
 P. 233-418  
 Ed. Atlante S.A.  
 Méx. D.F. 1949
- 19.- Foldi S., y E-Heldt-Lang  
 Condensation of p-nitrobenzaldehyde with hydantoin  
 Acta. Chim. Acad. Sci. Hung. 29, 373-81 (1961)  
 C.A. 55(11);11245e, f (1963).
- 20.- Gasfiorci D.F., y V.T. Elkind  
 Werner chrome complex compounds of levulinic hydantoins and  
 condensation products thereof  
 Patente Americana 3,225,007  
 Concedida a Argus Chemical Corp.  
 C.A. 52(13);19097e (1956).
- 21.- Gilman Henry  
 Organic Chemistry.- Vol. IV-737-94  
 Nueva York 1943.
- 22.- Giral Francisco  
 Productos químicos y farmacéuticos  
 A cargo de S.A. Hefano  
 Vol. III-1947  
 Ed. Atlante, Méx. D.F. 1946.
- 23.- Harries G., y M. Weiss  
 Ber. 33, 2119 (1900)  
 The chemistry of heterocyclic compounds. Badger G.H.  
 Nueva York 1941.
- 24.- Johnson J.F.A., y E.M. Gibbs  
 Beta-(3,4-dihydroxyphenyl)-alpha-alkyl-alpha-amino aliphatic acids  
 Patente Inglesa 695,243  
 Concedida a Sunk T. and Co., Ltd.  
 C.A. 43(10);13411a (1955).
- 25.- Johnson H.E.  
 Bis(hydantoins)  
 Patente Americana 3,225,006  
 Concedida a Allen Burdick Corp.  
 C.A. 52(5);6626e (1956).
- 26.- Kunitzron J., y J.L. Stabo  
 Hydantoins and the S-containing aminoacids  
 J. Am. Chem. Soc. 75, 249-50 (1953)  
 C.A. 48(11);2191L (1954).



- 36.- Levin Chemicals Ltd., y E. Krawczak  
N-(Acetoxo-D-furfurylidene)-l-aminohydantoins  
Patente Francesa 1,321,922  
C.A.70(7);9090c (1961).
- 37.- Marangoni L., y G. Donatello  
Hydantoins  
Patente Francesa 1,321,300  
Concedida a S.A.T.P. S.p.A.  
C.A.70(11);1208g (1961).
- 38.- Hall Stephen  
Diccionario de Quimica (Traducc. J. Giral).- P.521  
Ed. Atlante S.T. 1953.
- 39.- Higashimura Taro  
The chemistry of furan ring compounds.- P.709,199,230,280,370  
Academic Publishing Co. (1947).
- 40.- Barton Avery G.  
The chemistry of heterocyclic compounds.- P. 452-60  
New York 1954.
- 41.- Halden G., y I. Martin  
Systematic Organic Chemistry.- P. 650-1  
Mc. Graw Hill Book Co., Inc.  
New York (1957).
- 42.- Murakami M.  
Synthesis of D-L Lysine III.- Synthesis of D-L Lysine from furfural  
Kogyo Kagaku Zasshi 66(9);1310-14  
C.A.60(8);6361c,d (1964).
- 43.- Murakami M., y J. Iwata  
Mechanism of hydantoin condensation  
Nippon Kagaku Zasshi 85(8);494-7  
C.A.63(9);10428a,f (1965).
- 44.- Misal Leo., y A.P. Rejerska  
Some new 2 and 5 substituted hydantoin derivatives  
Rozprawy Chem. 29(7,8);1029-34  
C.A.64(9);1266c (1966).
- 45.- Nematollahi Jay., y R. Ketcham  
1.- Imidazoles.- Reaction of ureas with glyoxal Tetrahydroimidazol  
(4,5-d)imidazole-2,5-diones  
J.Org.Chem. 28(9);2178-80  
C.A.59(22);12786f (1963).



- 46.- Grant C.O., & R.A. Corral  
New tests for 1-substituted hydantoina  
Experientia 21(8):502 (1965)  
C.A. 61(11):1527-28 (1966).
- 47.- Paterson I.C.  
Process of separating halogen carriers  
Patents America 3:127-28  
Concordia & Trust Research, Inc.  
C.A. 61(11):1525-26 (1966).
- 48.- Partell H., & G. Bartoloni  
Synthesis of 2-(2-nitro-2-furfurylidene)-1-aminopyrrolidin  
Ann. Chim. (Roma) 67:107-11  
C.A. 29(1):612 (1953).
- 49.- Partell H.  
Synthesis of 2-(2-nitro-2-furfurylidene)-1-aminopyrrolidin  
Ann. Chim. (Roma) 69(11):1600-1  
C.A. 30(1):612-13 (1956).
- 50.- Iida Home Chemical Lab. Ltd., & Yoshizumi Shirotsu  
Hydantoin derivatives  
Patents America 21:112  
Concordia & Trust Research, Inc.  
C.A. 23(10):1026 (1951).
- 51.- Whittow-Archer W.  
The chemistry of 1-substituted hydantoina. - Vol. III, 8-25  
M. S. Soc. (1962).
- 52.- Sato H.  
The reactions of hydantoin with vinyl ethers and vinyl acetate,  
Yukawa Kagaku Zasshi 69:102-10  
C.A. 32(1):362-3 (1959).
- 53.- Spencer G.J.  
Hydrolysis of hydantoin  
Patents America 12:102  
Concordia & Trust Research, Inc.  
C.A. 25(9):902-3 (1953).
- 54.- Spencer G.J.  
1-substituted hydantoin derivatives  
Patents America 12:102  
Concordia & Trust Research, Inc.  
C.A. 25(9):902-3 (1953).
- 55.- Spencer G.J., & G. Bartoloni  
1-substituted hydantoin derivatives  
Patents America 12:102  
Concordia & Trust Research, Inc.  
C.A. 25(9):902-3 (1953).

- 56.- Tadashi S., T. Sakurai., Y. Kawamura.  
 Mannosic  
 Patente Japonese 24, 007  
 Concessions Nippon Kayaku Co., Ltd.  
 C.A. 42(10):1100f (1946).
- 57.- Tivari S.S., y S. Searoop  
 V.- Search for new oral hypoglycemic agents  
 J. Indian Chem. Soc. 40 (F):693-4  
 C.A. 52(13):1527c (1957).
- 58.- Tivari S.S., y A. Searoop  
 III.- Search for new oral hypoglycemic agents.  
 J. Indian Chem. Soc. 41(2):122-32  
 C.A. 41(2):140c-f (1952).
- 59.- Umemoto Susumu  
 Rearrangement of 2-acylhydantoin derivatives  
 Takayuki Zasshi 24(6):504-12  
 C.A. 41(7):224f (1952).
- 60.- Whitmore Frank C.  
 Organic Chemistry.- P. 433-24; 501.- 2th. Ed.  
 Nostrand Co., Inc.  
 Nueva York (1955).
- 61.- Warner F. Rogers., y Zoch D.H.  
 Synthetic Organic Chemistry.- P. 437  
 John Wiley and Sons Co. (1951).

-----