

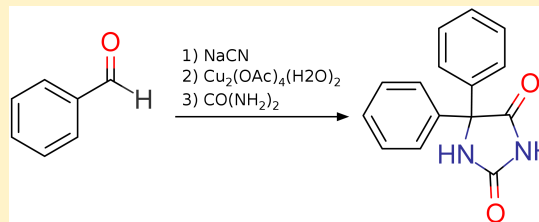
SÍNTESIS DE DILANTIN UN ANTIEPILEPTICO A PARTIR DE BENZALDEHIDO

Andrés Perez[†], Juan Barbosa[‡]

Departamento de Química. [†] Departamento de Ing. Química. [‡] Departamento de Física. Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

ABSTRACT:

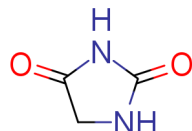
La síntesis de la 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (*Dilantin*) se realiza en 3 etapas a partir del benzaldehído. La primera corresponde con una condensación benzoínica, la segunda es la oxidación de la benzoína y finalmente se lleva a cabo la condensación con úrea y un rearreglo benzílico para dar origen al compuesto hidantoínico. Las últimas dos etapas son realizadas con dos metodologías distintas, la primera novedosa y la segunda clásica, usando cerca de la mitad de la benzoína sintetizada en cada una. Los rendimientos obtenidos por las dos rutas son 11 % y 15 % correspondientemente. Siendo la ruta clásica más apropiada en términos de rendimiento y pureza, sin embargo la más demandante en tiempo.



INTRODUCCIÓN

Las hidantoínas son un grupo de moléculas que comparten el mismo anillo heterocíclico, denominado hidantoína (2,4-imidazolidinadiona) [1][2]. Dicho anillo se caracteriza por ser plano y bastante rígido [1], además de raramente encontrarse en productos naturales [2]. Estas moléculas son sólidos cristalinos con altos puntos de fusión.

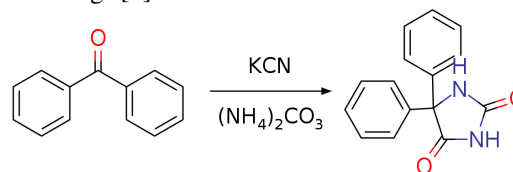
Esquema 1. Anillo de hidantoína.



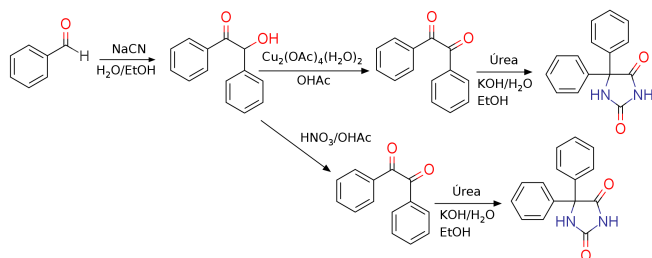
Este tipo de moléculas tiene una amplia gama de aplicaciones, siendo su uso farmacéutico uno de los más difundidos. Entre sus aplicaciones médicas está el uso como antiepileptico, agente antiarrítmico, agente antitumoral, bactericida y fungicida [3][4][5]. Sin embargo también se encuentran en diferentes productos cosméticos, sanitarios, agrícolas e industriales [2]. En química su importancia reside en su uso como agentes para cloración o bromación [1], reactivos analíticos [2] y la preparación de α -aminácidos por medio de la hidrólisis básica de estos compuestos [1]. La primera síntesis de la 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (*Dilantin*) fue en 1908 por el químico alemán Heinrich Biltz, el cual trabajo con varias hidantoínas [5][6]. Esta molécula se utiliza para el tratamiento de la epilepsia. Su funcionamiento se basa amortiguar la actividad cerebral descontrolada que se presenta en el momento de las convulsiones. Esto se realiza mediante la

reducción de la conductancia eléctrica entre las neuronas por medio de la estabilización del voltaje de los canales de sodio [7]. Desde su obtención en 1908, se han propuesto distintos métodos de síntesis entre los cuales se encuentran: en fase sólida, one-pot, en pasos múltiples y asistida por ultrasonido [3]. La ruta sintética usada comercialmente es el tratamiento de benzofenona con cianuro de potasio acuoso y carbonato de amonio, reacción que recibe el nombre de Bucherer-Bergs [5][8][9].

Esquema 2. Síntesis comercial del Dilantín, reacción de Bucherer-Bergs [8].



El procedimiento experimental usado en la presente síntesis fue realizado en tres pasos divididos en la síntesis de la benzoína, la oxidación de la misma para obtener benzil, y finalmente la condensación con úrea y el rearreglo benzílico. La obtención de la benzoína se realizó con una condensación benzoínica en presencia de cianuro de sodio. La oxidación de la misma se llevó a cabo usando dos métodos distintos, el primero propuesto por Depreux [10] en donde el cobre actúa como catalizador de la reacción, y el segundo donde se usa ácido nítrico. El último paso de la reacción usa los mismos reactivos para ambos métodos, con la diferencia que el primero es asistido por ultrasonido y el segundo se lleva a cabo en reflujo [3].

Esquema 3. Síntesis del Dilantin con las dos rutas seguidas en el laboratorio.

■ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

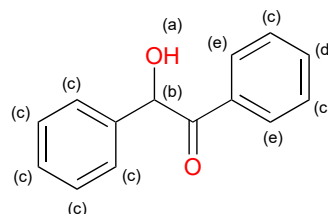
Los rendimientos obtenidos para las distintas etapas y métodos se muestran en el [Tabla 1](#). El rendimiento neto usando los métodos alternativos es de 11 % y la síntesis clásica presentó un rendimiento total de 15 %. Si bien la diferencia parece ser poco significativa esto se debe al bajo rendimiento de la condensación benzílica, puesto que si analiza el rendimiento a partir de la benzoína se tiene: 50 % y 70 % correspondientemente para cada línea, alternativa y clásica.

Cuadro 1. Rendimientos obtenidos en el laboratorio.

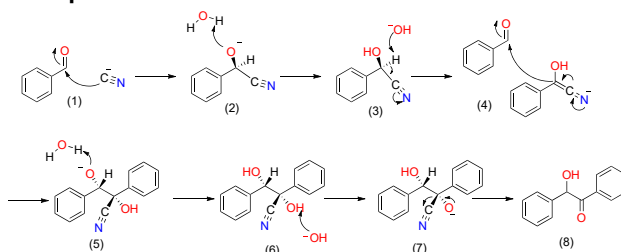
Reacción	Método	Rendimiento %
Condensación	único	22
Oxidación	acetato	78
Oxidación	ácido	87
Rearreglo	ultrasonido	63
Rearreglo	reflujo	71

La primera etapa de la síntesis de Dilantin consiste en la obtención de benzoína, para ello se hizo reaccionar benzaldehído con cianuro. El rendimiento de la reacción obtenido fue del 22 %. El bajo rendimiento de la reacción se justifica con un mal proceso de recrystalización donde se perdió la mayoría del producto. El problema con la recrystalización fue que había mucho producto y por ello fue necesario utilizar grandes cantidades de etanol caliente, por lo que al enfriar la solución esta no se saturó y no precipitó todo la benzoína que se formó. Además, por limitaciones de tiempo no fue posible evaporar el etanol del filtrado y volver a enfriar para de este modo recuperar el producto de forma cuantitativa. El producto obtenido fue caracterizado por medio de $^1\text{H-RMN}$. En este se ven varios picos a campo bajo debido a la presencia de grupos extractores de carga como el oxígeno, además el campo inducido por el campo electromagnético sobre el anillo aromático desprotege aún más los hidrógenos adyacentes. La señal en 0 ppm corresponde al TMS y las señales entre 1 y 4 ppm corresponden a trazas de etanol que se encontraban dentro del tubo de RMN. El singlete en 4.56 ppm corresponde al hidrógeno del hidroxilo (a), mientras que el singlete en 5.95 ppm corresponde al H del carbono unido al hidroxilo (b). El multiplete entre 7.2 y 7.55 ppm corresponde a los hidrógenos aromáticos del fenil adyacente al alcohol y los hidrógenos *-meta* del fenil adyacente al carbonilo (c). El triplete en 7.5

ppm corresponde al hidrógeno del fenil en posición *-para* al carbonilo (d) y se separa del multiplete de aromáticos debido a que por resonancia el carbono al que está unido adquiere una carga parcial negativa. Por último, el doblete en 7.9 ppm (e) corresponde a los hidrógenos orto al carbonilo, estos están más desplazados que todos los otros hidrógenos aromáticos tanto por efecto mesomérico como inductivo. A partir del espectro se evidencia que la benzoína obtenida está pura.

Esquema 4. Asignación de protones para la benzoína.

El mecanismo de la reacción se fundamenta en tres propiedades fundamentales del cianuro: su gran nucleofilicidad, su habilidad para estabilizar cargas negativas en posiciones α a este y sus propiedades como buen grupo saliente [11]. La reacción comienza con el ataque nucleofílico del cianuro al carbonilo del benzaldehído (1), formando un intermediario tetraédrico que se protona con una molécula de agua del medio (2), dando lugar a la cianohidrina (3). El protón de la cianohidrina es relativamente ácido debido al efecto inductivo del hidroxilo y el nitrilo, por lo que puede ser retirado por una molécula de agua formando una carga negativa sobre este carbono. Dicha carga es estabilizada por resonancia con el anillo aromático o también con el nitrilo, en este caso dando lugar a un aminoceteno (4). El par electrónico del nitrógeno puede volver a regenerar el nitrilo, causando un ataque nucleofílico sobre el carbono del benzaldehído formando el compuesto (5). Este último se protona y da lugar a un diol (6). Una molécula del medio puede deprotonar el hidroxilo geminal al nitrilo y debido a que este es un buen grupo saliente se da la eliminación (7) de cianuro para formar benzoína (8).

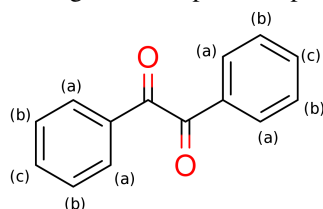
Esquema 5. Mecanismo de condensación benzílica.

Se creía que el paso determinante de la reacción era la formación del enlace C-C, sin embargo estudios computacionales indican que existen otros estados de transición que también afectan de forma significativa la velocidad de reacción [12]. En orden decreciente de energía se tiene: formación enlace C-C (4) (+22.12 kcal/mol), eliminación de cianuro (7) (+20.96

kcal/mol) y remoción del protón ácido (**3**) (+19.83 kcal/mol [12]). Como se puede ver, la diferencia de energía entre estos no es mucha y por lo tanto la velocidad de reacción dependerá de estos tres estados de transición en una proporción similar a la formación del enlace C-C y no como se creía anteriormente.

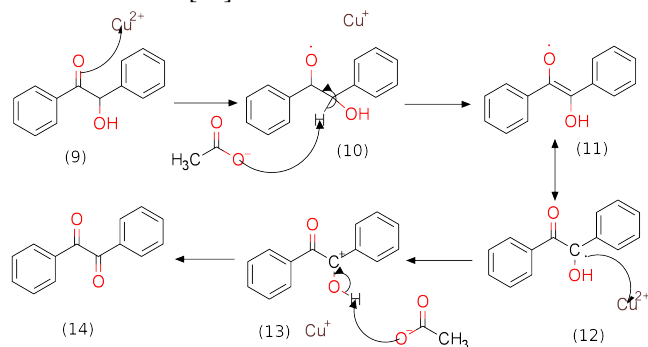
El análisis espectroscópico del benzil obtenido por la oxidación con acetato y ácido nítrico muestra tres señales bien definidas. Lo anterior es de esperarse dado que la dicetona es completamente simétrica y los únicos hidrógenos de la molécula son los del benceno. Debido al ambiente químico en el que se encuentran los hidrógenos las señales deben tener un desplazamiento químico típico de protones aromáticos, siendo los carbonos β a la cetona los que se encuentren a campo más bajo, con valor 7.98 ppm, integra para 4 y es doblete (a), pues se encuentran acoplados con los hidrógenos *-meta* del anillo. Producto de la desactivación de la cetona la siguiente posición más desprotegida será la *-para*, a ella se le asigna la señal en 7.69 ppm, que integra para 2 y es triplete (c), producto de los dos hidrógenos en posición *-meta*. Finalmente la señal a campo más alto corresponde con las posiciones *-meta* del grupo arilo, la cual se encuentra a 7.52 ppm e integra para 4 hidrógenos tripletes (b).

Esquema 6. Asignación de protones para el benzil.



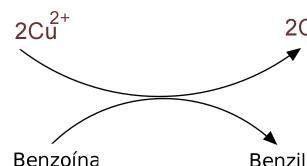
Adicionalmente el espectro obtenido para el benzil oxidado con acetato de cobre muestra remanentes de benzoína, mientras que el producto de oxidación con HNO_3 se encuentra puro, como se evidencia en la Figura 7 de la información complementaria. A continuación se discute el mecanismo de oxidación con cobre, con el objetivo de determinar posibles causas de impureza.

Esquema 7. Mecanismo de oxidación de la benzoína por acetato de cobre [13].



El acetato de cobre disuelto libera Cu^{2+} el cual es reducido por la benzoína en solución, dando lugar a un radical sobre la misma (**9**). Posteriormente el contraion acetato sustrae el protón del carbono ligado al hidroxilo (**10**), dando lugar a un sistema π conjugado sobre toda la molécula (**11**). Existe un estado resonante con el radical sobre el carbono con la función alcohol, el cual reduce un átomo de cobre (II) circundante (**12**). Finalmente una molécula de acetato ataca el protón del hidroxilo (**13**), dando lugar a la formación del carbonilo (**14**).

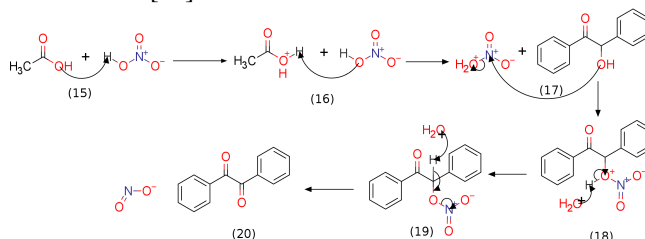
Esquema 8. Función catalítica del cobre [13].



Al realizar la integración de los hidrógenos en el RMN obtenido, se observa una relación 2.0:0.5 para los hidrógenos *-para* a la dicetona y el hidrógeno α al carbonilo de la benzoína. Lo anterior implica que existe cerca de 25 % de benzoína sin reaccionar. Lo anterior se puede explicar si se tiene en cuenta que la oxidación se lleva a cabo por efecto del cobre, el cual se reduce a cobre (I) y no existe ninguna sustancia en la reacción que lo oxide de nuevo para continuar con el ciclo catalítico. Lo anterior implica que el cobre debe estar en exceso a la benzoína, relación que no fue tomada en cuenta al momento de realizar el experimento. Una opción es agregar agentes oxidantes a la reacción tales como NH_4NO_2 , permitiendo así la continuidad del ciclo catalítico.

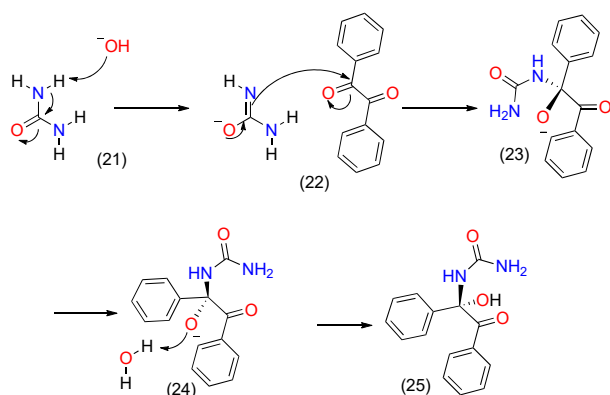
En el caso del ácido nítrico, es necesaria la formación del ion H_2NO_3^+ . El mismo se produce *in situ* bien sea por autoprotonación del ácido nítrico o la protonación por el ácido acético. El ácido acético siendo un ácido más débil actúa como base y sustrae el protón del ácido nítrico (**15**). Posteriormente el oxígeno hidroxilo del HNO_3 , ataca al hidrógeno del ácido acético protonado (**16**). El oxígeno del grupo hidroxilo de la benzoína ataca al nitrógeno electrofílico liberándose agua, formando el ester con el nitrito (**17**)(**18**). Finalmente el dióxido de nitrógeno se elimina con la abstracción del hidrógeno α al carbonilo (**19**), dando lugar a la formación a la dicetona (**20**).

Esquema 9. Mecanismo de oxidación de la benzoína por ácido nítrico [14].



La última reacción que se llevó a cabo fue la condensación de urea con benzil en medio básico para obtener la 5,5-difenilhidantoina conocida como Fenitoina y vendida comercialmente bajo el nombre de Dilantin. Existen varios mecanismos propuestos en la literatura, sin embargo, hay dos que predominan y son los que serán mostrados. Ambos comparten una misma etapa inicial y es la deprotonación de la urea ($\text{pK}_a=15.73$ [15]) por un hidróxido del medio (**21**) para dar lugar al carbamimidato que luego realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo del benzil (**22**) con lo cual se forma un intermediario tetraédrico (**23**). Este posteriormente se protona con una molécula de agua del medio (**24**), formando el compuesto mostrado en (**25**).

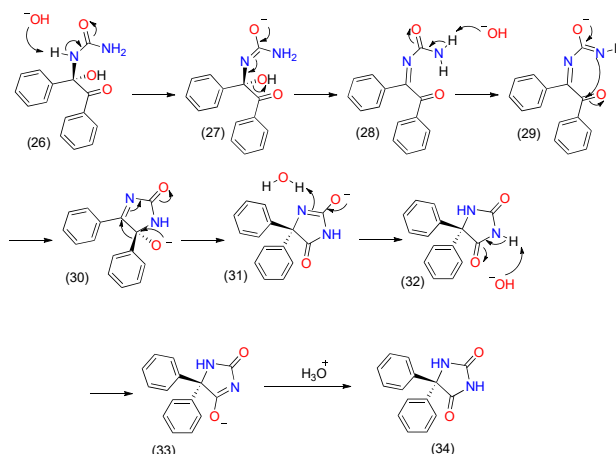
Esquema 10. Primera etapa del mecanismo de condensación de la urea con benzil.



Una vez formado el compuesto (**25**) se puede llevar a cabo dos deprotonaciones distintas que dan lugar a los dos diversos mecanismos. En el primer caso un hidróxido reacciona con el hidrógeno de la amida secundaria [16][5] (**26**), para formar un carbamimidato (**27**). El par electrónico sobre el oxígeno regenera el carbonilo dando lugar a la formación de una imina (**28**). Una vez más el hidróxido deprotona la urea y el carbamimidato formado realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo restante (**29**) dando lugar a la formación de un ciclo de cinco miembros (**30**). Posteriormente el par electrónico de alcóxido forma un carbonilo, lo cual sirve de fuerza motriz para el rearrreglo bencílico que da lugar a la formación de dos fenilos geminales (**31**). Luego el nitrógeno de la amida se protona para dar lugar al producto final (**32**), sin embargo como se está en medio básico se deprotona la imida ($\text{pK}_a \text{ imida} = 14.7$, $\text{pK}_a \text{ amida} = 26.9$ en DMSO [17]) formando la especie (**33**). Una vez realizado el workup ácido se vuelve a protonar la molécula y se obtiene finalmente la 5,5-difenilhidantoina (**34**).

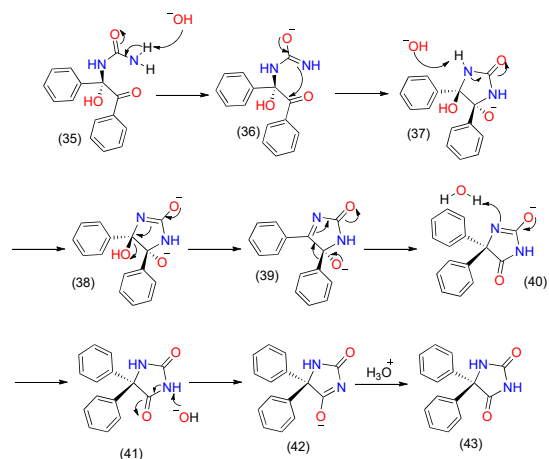
En el caso del segundo mecanismo propuesto el hidróxido en vez de deprotonar la amida secundaria [18][19], reacciona con la amida primaria (**35**) formando el carbamimidato que realiza un ataque nucleofílico sobre el carbonilo (**36**) formando una imidazolidina (**37**). Esta es deprotonada por un hidroxilo del medio, de modo que se genera una carga ne-

Esquema 11. Caso uno, de la condensación entre la urea y el benzil.



gativa sobre el oxígeno (**38**) el cual al formar el carbonilo da lugar a la eliminación de un hidroxilo y la formación de una imina (**39**). El alcóxido en (**39**) da lugar a la formación de un carbonilo y genera la migración del fenilo a la imina (rearrreglo bencílico). De manera similar que en las etapas (**31-34**) del primer mecanismo propuesto se da la protonación y deprotonación de la amida e imida respectivamente, hasta que finalmente con el workup ácido se obtiene el producto final.

Esquema 12. Caso dos, de la condensación entre la urea y el benzil.



El rearrreglo bencílico que se da entre (**30**)-(31) y (**38**)-(39) es de particular interés ya que involucra la migración de un carbanión, el cual es un proceso poco común en comparación a los rearrreglos de carbocatión [20]. Durante mucho tiempo hubo incertidumbre sobre el mecanismo de la transposición [1,2] de un carbanión, esto se debe a que según la teoría de orbitales moleculares está prohibida por simetría ya que el carbanión se encuentra fuera de fase con respecto a los orbitales p de los carbonos involucrados [21][22] (Figura 1).

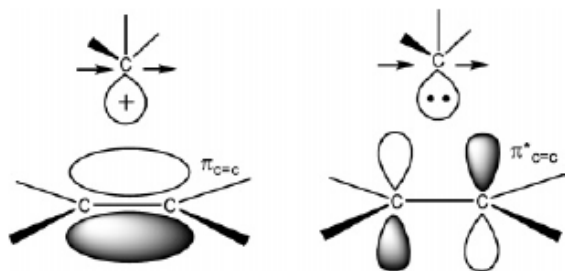


Figura 1. Orbitales p de los carbonos involucrados [21].

Sin embargo en el caso de las 1,2-dicetonas (al igual que en la imina y carboxilo que se forma en (30)-(31) y (38)-(39)) el sistema de orbitales involucrados no es únicamente el de los carbonos dentro de los cuales se da la migración, sino que toca tener en cuenta los orbitales del carbonilo [Figura 2](#) (o imina). De este modo al combinar los orbitales moleculares se obtiene un LUMO enlazante, este lóbulo sin nodos permite la fácil migración de carbanión [21]. En consecuencia los carbonos C1 - C2 de la 1,2-dicetona (o también del sistema con la imina) no funcionan como un centro electrofílico sino que como parte de un sistema de 4 electrones π , de modo que con el carbanión se tiene un sistema 4+2 electrones [21][22]. Este cumple con las reglas de Woodward-Hoffman y el proceso es permitido por la conservación de la simetría del orbital [21].

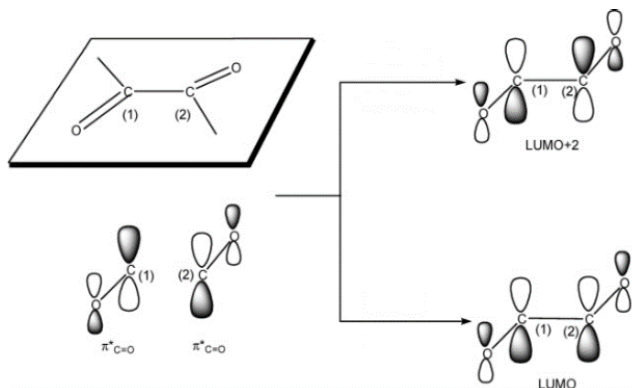


Figura 2. Conservación de la simetría de orbitales en la reacción [21].

Estudios computacionales del rearreglo del benzil a ácido bencílico indican que todas las etapas de la reacción son exotérmicas a excepción del ataque nucleofílico, la isomerización y la migración del fenil. Esta última tiene un cambio de energía considerablemente más grande ($\Delta E = 10,41$ kcal/mol) que la adición nucleofílico ($\Delta E = 0,29$ kcal/mol) y por lo tanto es el paso determinante de la reacción [21]. Considerando que la condensación de benzil con urea sigue un proceso similar, se asume que este también será el paso determinante para la síntesis de Dilantin a partir de benzil. También se evidenció que el solvente influye sobre la velocidad de reacción de dos modos, el primero es que está involucrado en la adición del nucleófilo a uno de los carbonilos, facilitando la aproximación de este al LUMO del sistema [Figura 3](#). El segundo consiste en

que el solvente (DMSO) favorece la delocalización de carga en el fenil durante el rearreglo, facilitando dicho proceso.

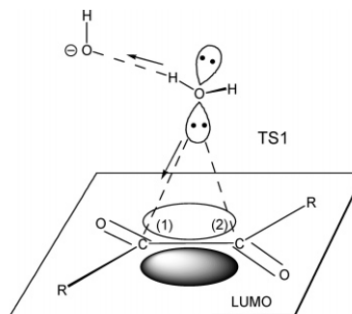


Figura 3. Adición del nucleófilo [21].

Enfocándonos un poco más en el estado de transición de la migración del fenil ([Figura 4](#)) esta se caracteriza por ser un puente triangular [21][23] donde el anión se aproxima de forma perpendicular al plano donde se encuentran los carbonos C1 - C2. Solo con esta geometría es posible que los orbitales p de los carbonos C1 - C2 interactúen con el orbital ocupado sp^2 del fenil confiriendo mayor estabilidad. En el estado de transición, el fenil que no migra es coplanar a los carbonos C1 - C2 y la conjugación se expande a todo el plano del ácido α -oxo-carboxílico [21]. Dicha simetría del estado de transición es similar para el caso del rearreglo en (30)-(31) y (38)-(39), la única diferencia es que en vez de involucrar los orbitales p del carbonilo se utilizan los orbitales p del carbono de la imina.

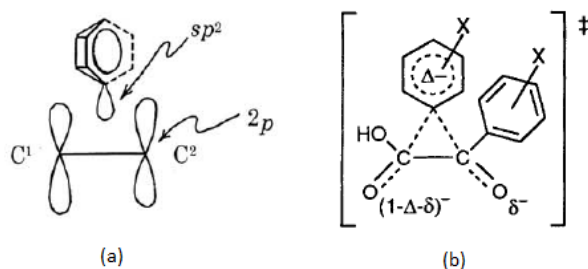
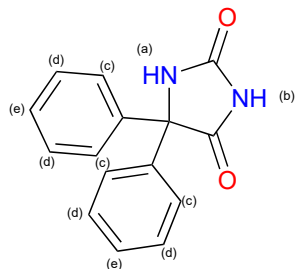


Figura 4. Migración del fenil [24].

Para esta síntesis se utilizaron dos metodologías diferentes, una siguiendo la síntesis clásica por medio de la condensación de urea y benzil en reflujo [16][25][3], y la otra realizando condensación de urea y benzil por medio de ultrasonido [3]. Las ventajas de esta última, según lo reportado en el artículo, eran altos rendimientos (98 %), alta pureza del producto y cortos tiempos de reacción (3 min) [3]. De este modo se esperaba obtener mejores resultados con el ultrasonido que con el reflujo, sin embargo al analizar los espectros $^1\text{H-RNM}$ se evidenció lo contrario. En ambos casos se identificaron las mismas señales, pero con proporciones distintas. El singlete

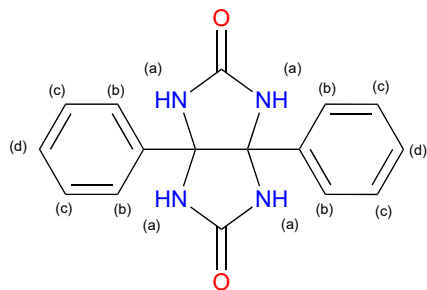
en 11.16 ppm corresponde al hidrógeno de la imida (b) (Esquema 13), altamente desprotegido por el efecto inductivo de los carbonilos. El hidrógeno de la amida (a) es un singlete en 9.37 ppm y los hidrógenos aromáticos se ven entre 7.5 – 7.25 ppm.

Esquema 13. Asignación de protones para el Dilantin.



Sin embargo, se encuentran otras señales en 7.81 ppm y entre 7.10-7 ppm. Dichas señales corresponden a la impureza que se obtiene por medio doble condensación de urea con benzil, formando 7,8-difenilglicoluril (Esquema 14). El singlete en 7.81 ppm corresponde a los hidrógenos de la amida (a), mientras que el multiplete entre 7.10 y 7 ppm corresponde a los hidrógenos aromáticos. La señal en 2.51 ppm corresponde al solvente (DMSO).

Esquema 14. Asignación de protones para el 7,8-difenilglicoluril.

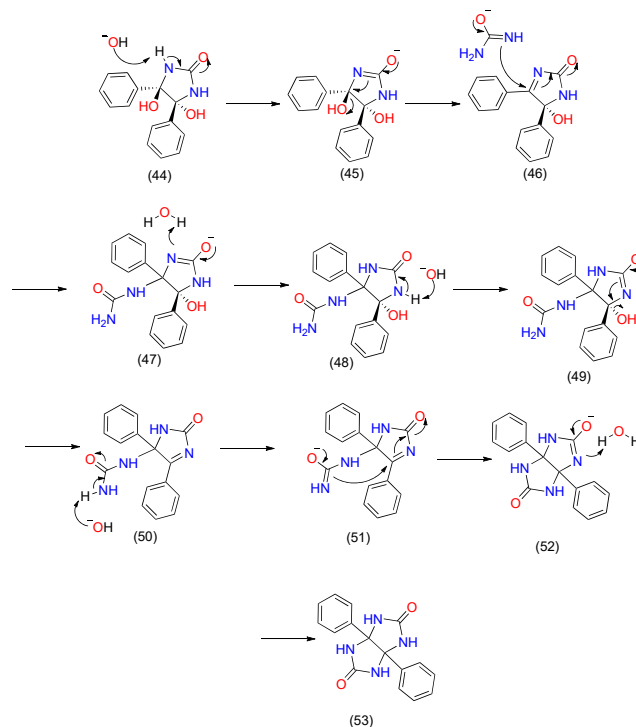


Al comparar la integración de las señales para el Dilantin y el 7,8-difenilglicoluril tanto en el caso de la condensación en reflujo como ultrasonido se encontró que en el primer caso la proporción Dilantin:glicoluril es de 1:0.13, mientras en el segundo es de 1:0.57. De este modo la síntesis por ultrasonido dio una menor pureza del producto en comparación al método clásico. La causa puede ser que las burbujas que colapsan en ultrasonido generan puntos calientes localizados (con altas presiones y temperaturas) con cortos periodos de vida, lo que induce la fragmentación molecular y formación de especies altamente reactivas [26], lo que también podría justificar las pequeñas impurezas que se ven en el RMN.

En la literatura no se muestra el mecanismo de la formación del 7,8-difenilglicoluril como subproducto, se propone que esta se da por la doble condensación de la urea aun estando en medio básico, pero no se hace más énfasis en esto. El compuesto de partida es el dialcóxido obtenido después de

la primera condensación de la urea [26][27] el cual está en equilibrio con su versión protonada, el diol. Todo comienza cuando el hidróxido del medio remueve el hidrógeno de una amida (34) lo cual da lugar a la formación del compuesto (35). Al delocalizarse los electrones del oxígeno para dar lugar al carboxilo, se forma una imina, la cual sufre un ataque nucleofílico por parte del carbamimidato (36). Posteriormente la amida se vuelve a protonar (37) y se repite el proceso de deprotonación (38), eliminación de hidroxilo (39), formación (40) y ataque del carbamimidato (41) y protonación de la amida (42), para dar lugar al producto de la doble condensación de la urea.

Esquema 15. Mecanismo final para el subproducto del rearreglo.

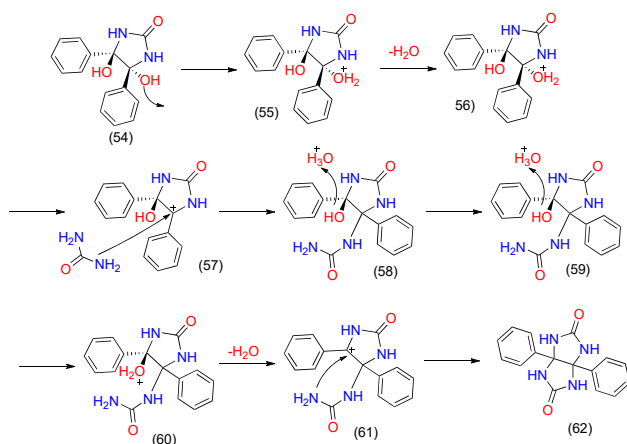


Un problema con este mecanismo es que la imina es menos electrofílica que el carboxilo debido a la diferencia de electronegatividad del oxígeno y el nitrógeno, por lo que puede que el ataque nucleofílico del carbamimidato de la urea no sea tan favorable. Sin embargo, la imina está directamente unida a un carboxilo por parte del nitrógeno y su estructura asemeja bastante a la de un aceptor de Michael. De hecho, el nitrógeno al ser más electronegativo que el carbono generaría una deficiencia de carga mayor sobre el carbono β aumentando de este modo el coeficiente del orbital LUMO. En consecuencia, favoreciendo el ataque nucleofílico a esta posición.

Una ventaja del mecanismo propuesto es que explicaría por qué al aumentar la alcalinidad del medio la cantidad de glicoluril disminuye [16]. Esto se debe a que entre más básico esté el medio, menor será la proporción de diol (34) y mayor

Esquema 16. Resonancia en la imina.

la de alcóxido. Con el alcóxido no se pudo llevar a cabo la reacción ya que el O^{2-} no es un grupo saliente viable. Otra opción es que al hacer el workup con ácido se forme el diol (34) y este se condense con la urea en medio ácido, como lo indica el mecanismo en el Esquema 17. Sin embargo este mecanismo no explicaría como afecta la concentración de base en la proporción de hidantoina-glicoluril y se esperaría ver, así sea en pequeñas proporciones, otros subproductos como por ejemplo éteres producto del ataque por parte del etanol (la proporción de este que no esté protonado).

Esquema 17. Mecanismo final para el subproducto del rearreglo.

■ CONCLUSIONES

La síntesis del Dilantin fue llevada a cabo en tres etapas distintas siguiendo dos filosofías, la primera hace uso de métodos alternativos y la segunda de métodos clásicos. Los resultados permiten afirmar que los métodos clásicos usados tuvieron un rendimiento superior al 43 % respecto a las etapas realizadas con los métodos alternativos. El rendimiento mínimo de la síntesis corresponde con la condensación benzoínica (22 %) mientras que el rendimiento máximo corresponde con la oxidación de la benzoína con ácido nítrico (87 %). El bajo rendimiento de la condensación se atribuye a la pérdida de masa en la recrystalización de la benzoína. En ese sentido se propone a futuro la búsqueda de un método de purificación alternativo que permita sobreponerse al problema.

Respecto a la segunda etapa de la reacción, haciendo uso de la información de resonancia magnética nuclear, se pudo establecer que la oxidación con ácido nítrico da lugar a un producto considerablemente más puro. Finalmente para el rearreglo es posible concluir que un exceso de hidróxido afecta positivamente la reacción, reduciendo significativamente la

cantidad de glicoluril, además fue propuesto un mecanismo que de cuenta de la formación de este subproducto.

■ SECCIÓN EXPERIMENTAL

Para la elucidación estructural de los productos se usa información espectroscópica de resonancia magnética nuclear protónica de 400 MHz proveniente de un RMN Bruker. El tetrametilsilano es usado como referencia interna, y cloroformo deuterado como solvente para todas las muestras.

Benzaldehído: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 7.55 (t, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.91 (d, 2H), 10.05 (s, 1H).

Benzoína: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 5.96 (s, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 5H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.93 (d, 2H).

Benzil: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 7.52 (t, 4H), 7.70 (t, 2H), 7.98 (d, 4H).

Dilantin: 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ , ppm: 7.25-7.50 (m, 10H), 9.37 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

Síntesis de benzoína

En balón de reacción fueron adicionados 7.0 mL de benzaldehído sin destilar (68.6 mmol, 1.0 eq), junto con 6.5 mL de etanol absoluto (111.3 mmol, 1.62 eq) y 5.0 mL de una solución acuosa de cianuro de sodio 2.0 M (10.0 mmol, 0.15 eq). Una trampa de bicarbonato de sodio en solución es usada para evitar la protonación del cianuro. La reacción se lleva a reflujo por 40 minutos. El producto es filtrado y recrystalizado en 65 mL de etanol.

Oxidación con acetato de cobre

La oxidación de la benzoína se lleva a cabo usando 1.6494 g de acetato de cobre (4.23 mmol, 1.14 eq) en 8.0 mL de una solución ácido acético y agua (3/1 v/v) junto con 0.769 g de benzoína (3.62 mmol, 1.0 eq). Los reactivos se agregan al balón de reacción y se lleva a reflujo en dos etapas de 20 minutos cada una. El producto se filtra y se purifica por columna usando fase móvil diclorometano:ciclohexano (8:2).

Oxidación con ácido nítrico

Una solución de 4.3 mL de ácido acético (75.2 mmol, 18.86 eq) en 6.4 mL de ácido nítrico (8.26 g, 2.1 eq) se adiciona a un balón de reacción con 0.846 g de benzoína (4.0 mmol, 1.0 eq). El mismo se lleva a reflujo con una trampa de bicarbonato. La reacción tiene una duración de 2 horas y 30 minutos. Posterior a este tiempo se enfría la solución y se agregan 50 mL de agua fría y se agita hasta la formación de cristales. El producto se filtra al vacío y se seca en horno.

Síntesis de Dilantin asistido por ultrasonido

En un tubo de ensayo se adicionan 0.228 g de úrea (3.79 mmol, 2.48) junto con 0.321 g de benzil (1.53 mmol, 1.0 eq). Los sólidos se disuelven en 5.0 mL de etanol absoluto. Posteriormente se adicionan 5 mL de una solución 0.57 M

de hidróxido de potasio (6.13 mmol, 4.0 eq). La reacción se lleva a cabo en un sonicador a temperatura ambiente por 20 minutos. Una semana después se acidifica el producto con ácido clorhídrico concentrado, con la adición de agua se da la formación de precipitado. El mismo es filtrado al vacío y secado en horno.

Síntesis de Dilantin con reflujo

En un balón de dos bocas acoplado a un sistema de reflujo se adicionan 0.725 g de benzil (3.45 mmol, 1.0 eq) y se mezcla con 15 mL de una solución de 1.119 g de urea (18.63 mmol, 5.4 eq) disuelta en una solución 2 M de hidróxido de potasio (20.62 mmol, 6.0 eq) en etanol-agua (2:1). La reacción se dejó en reflujo por 2h 40 min tras lo cual se puso a enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua fría. Posteriormente se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, dando lugar a la formación de un precipitado blanco. Este fue filtrado al vacío y secado en horno. Se realizó el seguimiento de la reacción por medio de cromatografía en placa delgada.

■ REFERENCIAS

- [1] Leonard M. A novel hydantoin synthesis and exploration of related reactions, 10 2015.
- [2] Jacqueline I Kroschwitz, R. E. Kirk-Othmer, and Jacqueline Kroschwitz I. Kirk-Othmer. *Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology*. Wiley-Blackwell (an imprint of John Wiley & Sons Ltd), Chichester, United Kingdom, 5 edition, 05 2007.
- [3] Javad Safari, Naimeh Moshtael Arani, and Anousheh Ramezan Isfahani. Ultrasound-enhanced green synthesis of 5, 5-diphenylhydantoin derivatives using symmetrical or unsymmetrical benzils. *Chinese Journal of Chemistry*, 28(2):255–258, 02 2010.
- [4] Gulce Ogruc Ildiz, Ismail Boz, and Ozan Unsalan. Ftir spectroscopic and quantum chemical studies on hydantoin. *Optics and Spectroscopy*, 112(5):665–670, 05 2012.
- [5] Rodney C. Hayward. Synthesis of the anticonvulsant drug 5, 5-diphenylhydantoin: An undergraduate organic chemistry experiment. *Journal of Chemical Education*, 60(6):512, 06 1983.
- [6] Jean Aicardi and Marc A. Dichter. *Epilepsy: A comprehensive textbook: Integrated content Website*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2 edition, 09 2007.
- [7] Mohammad Asif. Biological activities of phenytoin and related compounds. *Discovery Chemistry*, 1(2):55–63, 04 2015.
- [8] Jie Jack J. Li. *Name reactions: A collection of detailed reaction mechanisms: [more than 300 reactions]*. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. K, Berlin, 02 2013.
- [9] S. S. Kadam, K. R. Mahadik, and K. G. Bothara. *Principles of Medicinal Chemistry*. Nirali Prakashan, India, eighteen edition edition, 2007.
- [10] P. Depreux, G. Bethegnies, and A. Marcincal-Lefebvre. Synthesis of benzil from benzoin with copper(ii) acetate. *Journal of Chemical Education*, 65(6):553, 06 1988.
- [11] Cyanide ion-catalyzed benzoin condensation. In *Comprehensive Organic Synthesis*, pages 434–436. Newnes, 2014.
- [12] Shinichi Yamabe and Shoko Yamazaki. Three competitive transition states in the benzoin condensation compared to the clear rate-determining step in the cannizzaro reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 7(5):951, 2009.
- [13] Carl T. Wigal. *Modular laboratory program in chemistry*. H. A. Neidig, chemical education resources edition, 2000.
- [14] Donald L. Pavia, Gary M Lampman, and George S Kriz. *A small scale approach to organic laboratory techniques: A small-scale approach - 3rd edition*. Brooks/Cole Cengage Learning, United States, 3 edition, 02 2010.
- [15] Urea.
- [16] W. R. Dunnivant and Floyd L. James. Molecular rearrangements. i. the base-catalyzed condensation of benzil with urea1. *Journal of the American Chemical Society*, 78(12):2740–2743, 06 1956.
- [17] Bordwell pka table (acidity in dmsol).
- [18] N. O. Mahmoodi and S. Emadi. One-pot synthesis of phenytoin analogs. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 40(3):377–382, 03 2004.
- [19] Fernand Gbaguidi, Salomé Kpoviessi, Coco Kapanda, Giulio Muccionli, Didier Lambert, Georges Accombesi, Moudachirou Mansourou, and Jacques Poupaert. A high yield synthesis of phenytoin and related compounds using microwave activation. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 5(7):168–175, 07 2011.
- [20] Craig M. Comisar and Phillip E. Savage. Benzil rearrangement kinetics and pathways in high-temperature water. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 46(6):1690–1695, 03 2007.
- [21] Shinichi Yamabe, Noriko Tsuchida, and Shoko Yamazaki. A fmo-controlled reaction path in the benzil-benzilic acid rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(5):1777–1783, 03 2006.

- [22] Anthony Burke and C. Marques. Mechanistic and synthetic aspects of the benzilic acid and ester rearrangements. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 4(4):310–316, 11 2007.
- [23] Keith Bowden and Karl D. Williams. Reactions of carbonyl compounds in basic solutions. part 20. mechanism of the base-catalysed rearrangement of symmetrically substituted benzils. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (1):77, 1994.
- [24] Nelson F. Phelan, H. H. Jaffe, and Milton Orchin. A molecular orbital description of the non-classical ion in 1, 2 rearrangements. *Journal of Chemical Education*, 44(11):626, 11 1967.
- [25] Nemanja P. Trišović, Bojan Dj. Božić, Jelena D. Lović, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Slobodan D. Petrović, and Milka L. Avramov Ivić. Electrochemical characterization of phenytoin and its derivatives on bare gold electrode. *Electrochimica Acta*, 161:378–387, 04 2015.
- [26] Ji-Tai Li, Xiao-Ru Liu, and Ming-Xuan Sun. Synthesis of glycoluril catalyzed by potassium hydroxide under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry*, 17(1):55–57, 01 2010.
- [27] Divya Sachdev and Amit Dubey. One step liquid phase heterogeneous synthesis of phenytoin over mgal calcined hydrotalcites. *Catalysis Communications*, 11(13):1063–1067, 07 2010.

■ INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

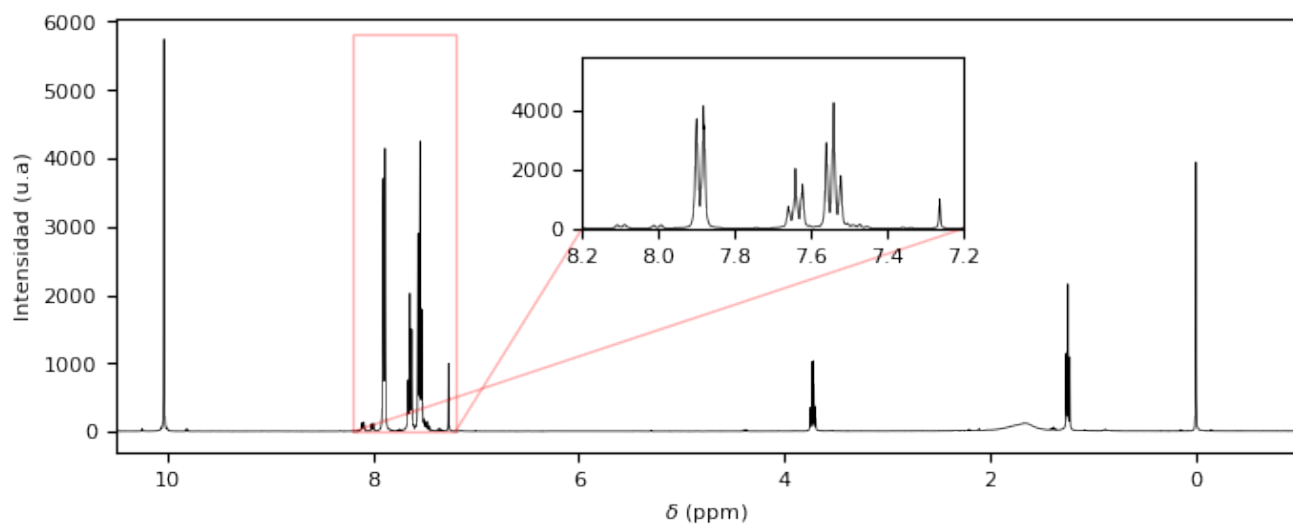


Figura 5. ^1H -NMR del benzaldehído usado en la síntesis.

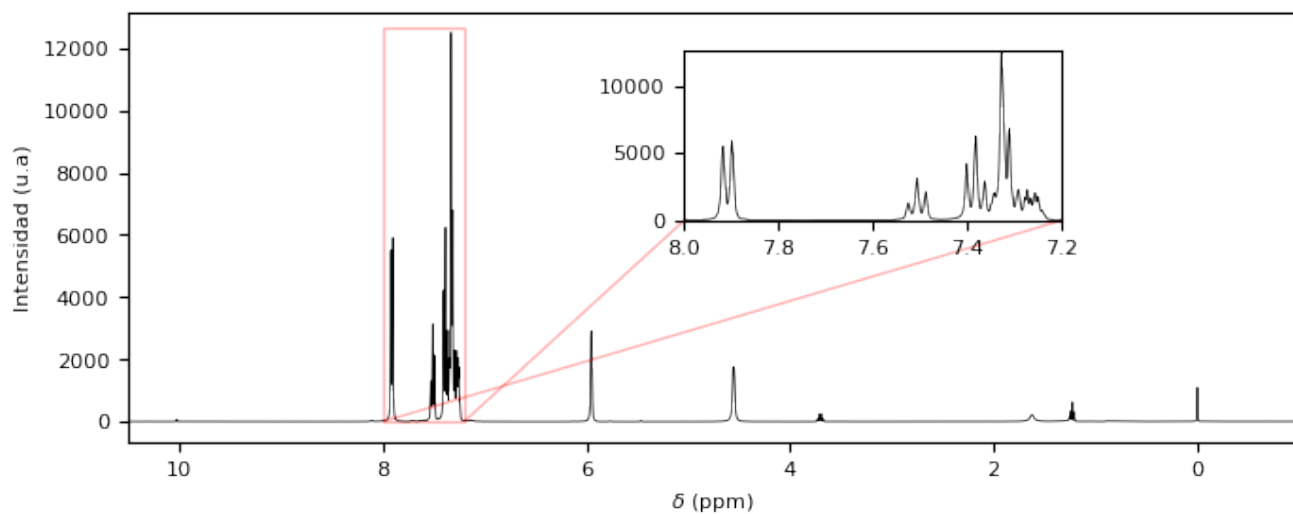


Figura 6. ^1H -NMR de la benzoína.

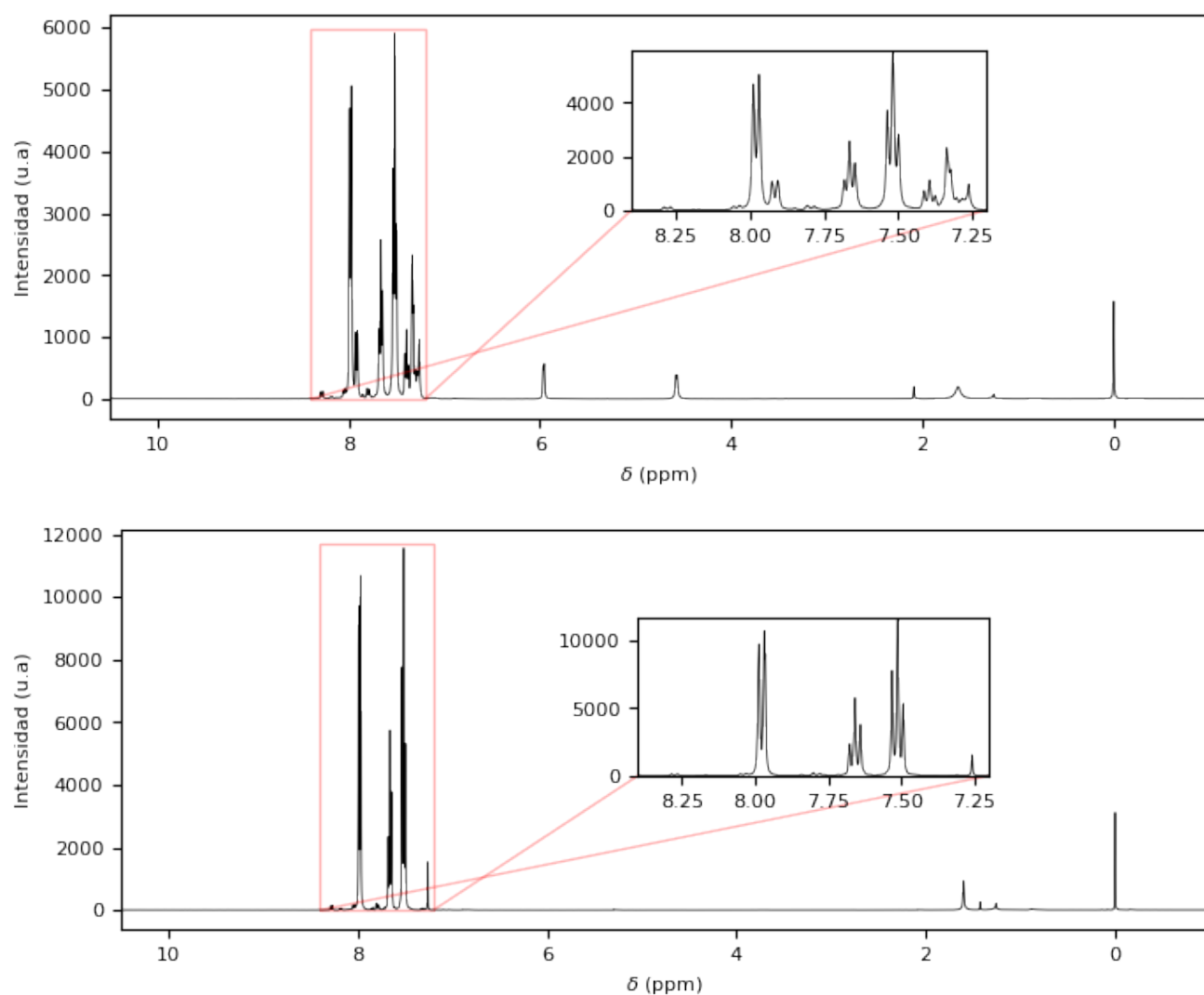


Figura 7. ^1H -NMR del benzil para los dos métodos de síntesis. En la posición superior la oxidación con acetato de cobre, y abajo con ácido nítrico.

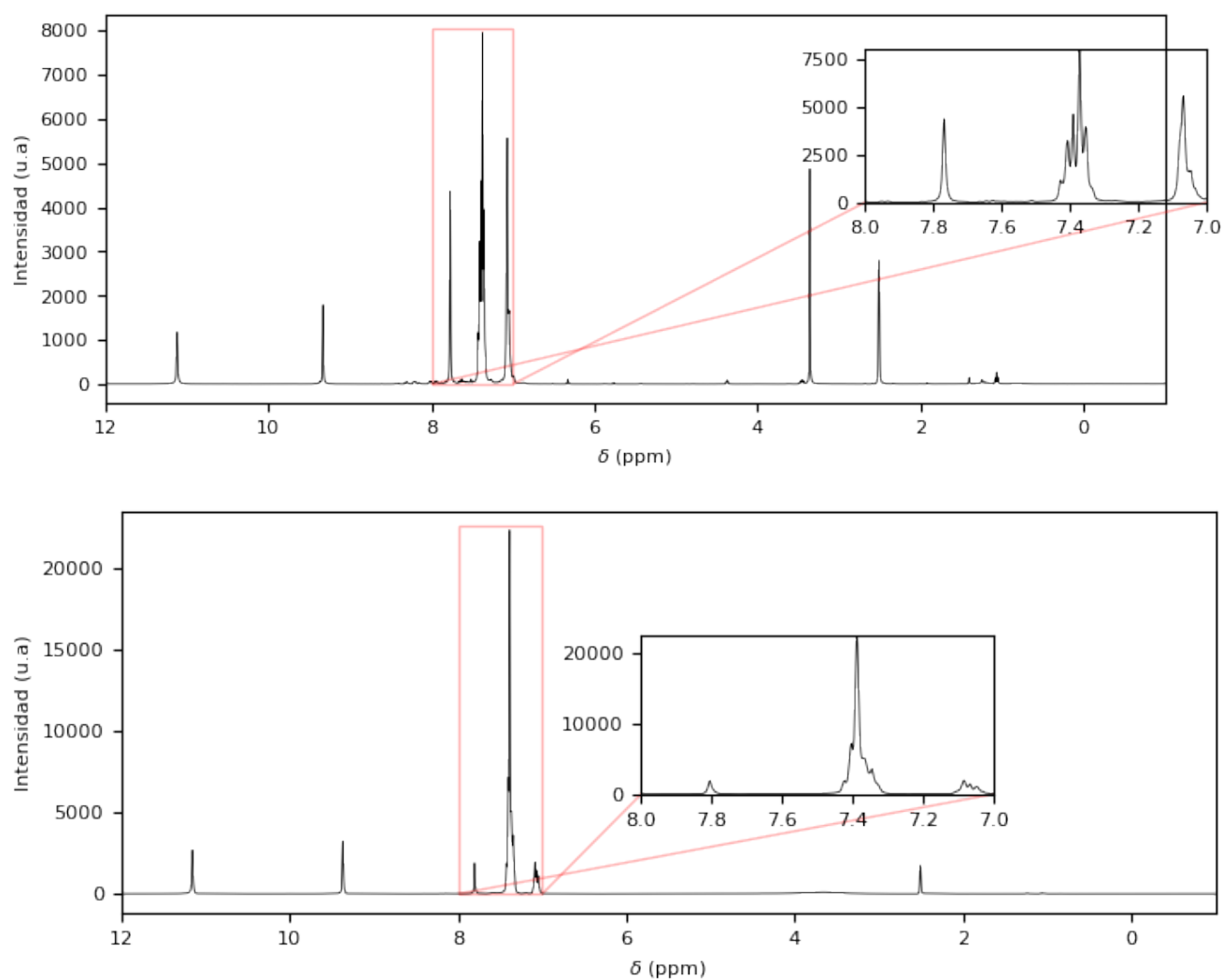


Figura 8. ^1H -NMR del producto final. En la posición superior se muestra el producto obtenido usando ultrasonido, y abajo con reflujo.