

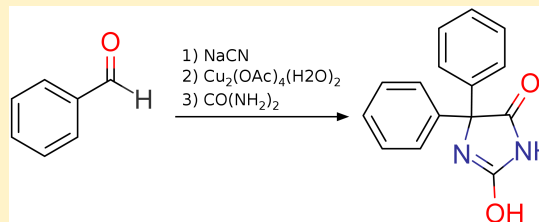
SÍNTESIS DE DILANTIN UN ANTIEPILEPTICO A PARTIR DE BENZALDEHIDO

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. El primero corresponde con una condensación benzoínica, el segundo es la oxidación de la benzoína y finalmente se lleva a cabo 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 ___% y ___% correspondientemente. Siendo la ruta clásica más apropiada en términos de rendimiento y pureza, sin embargo la más demandante en tiempo.



INTRODUCCIÓN

Los compuestos de la familia de las hidantoínas son importantes medicamentos debido a su alta actividad biológica en el sistema nervioso central. A pesar que su principal uso es como antiepiléptico, también es ampliamente usado como agente antiarrítmico, antitumor, bactericida y fungicida [1][2][3].

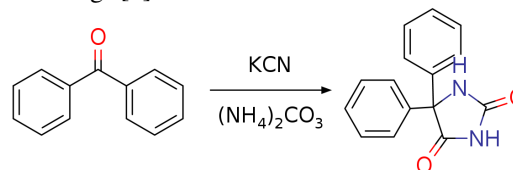
Esquema 1. Anillo de hidantoína.



La primera síntesis de la 5,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (*Dilantin*) fue en 1908 por el químico alemán Heinrich Biltz, el cual trabajó con varias hidantoínas [3][4]. Desde entonces se han propuesto distintos métodos de síntesis entre los cuales se encuentran: en fase sólida, one-pot, en pasos múltiples y asistido por ultrasonido [1]. 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 [3][5][6].

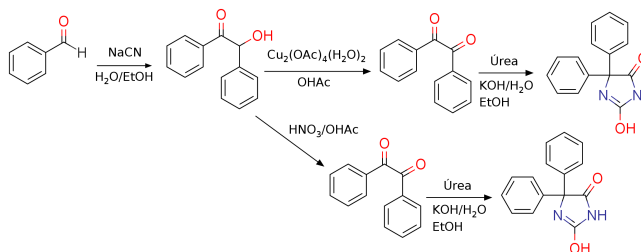
El procedimiento experimental usado en la presente síntesis fue realizado en tres pasos divididos en la síntesis de la benzoína, la oxidación de la misma para obtener benzil, y finalmente el rearreglo benzílico.

Esquema 2. Síntesis comercial del Dilantín, reacción de Bucherer-Bergs [5].



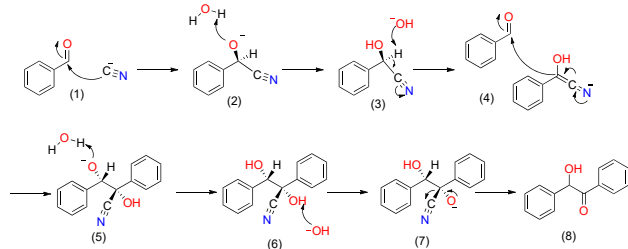
La obtención de la benzoína se realizó con una condensación benzoínica en presencia de cianuro de sodio. La oxidación de la misma se llevó a cabo usando dos métodos distintos, el primero propuesto por Depreux [7] en donde el cobre actúa como catalizador de la reacción, y el segundo donde se usa ácido 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 [1].

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



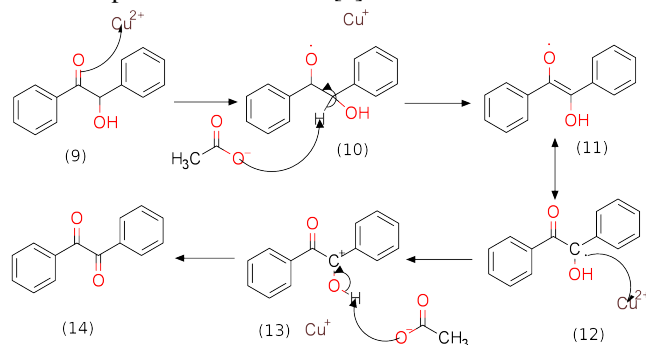
■ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esquema 4. Mecanismo de condensación benzoínica.



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, 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, 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. 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 1](#) de la información complementaria. A continuación se discute el mecanismo de oxidación con cobre, con el objetivo de determinar posibles causas de impureza.

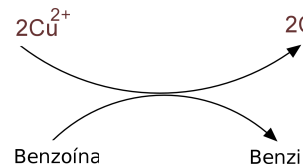
Esquema 5. Mecanismo de condensación oxidación de la benzoína por acetato de cobre [8].



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

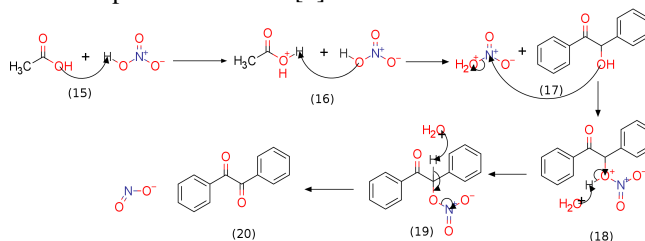
estado resonante con el radical sobre el carbono con la función alcohol, el cual reduce un átomo de cobre (II) circundante (12). Finalmente una molécula de acetato ataca el protón del hidroxilo (13), dando lugar a la formación del carbonilo (14).

Esquema 6. Función catalítica del cobre [8].



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 óxino del grupo hidroxilo de la benzoína ataca al nitrógeno electrofílico liberándose agua, formándose 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 7. Mecanismo de condensación oxidación de la benzoína por ácido nítrico [9].



■ CONCLUSIONES

■ 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. Adicionalmente se usan los puntos de fusión de los productos obtenidos.

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).

Síntesis de benzoina

En balón de reacción fueron adicionados 7.0 mL de benzaldehído sin destilar (68.6 mmol), junto con 6.5 mL de etanol absoluto y 5.0 mL de una solución acuosa de cianuro de sodio 2.0 M. 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 recristalizado en 65 mL de etanol.

Oxidación con acetato de cobre

La oxidación de la benzoína se lleva a cabo usando 1.5004 g de acetato de cobre en 8.0 mL de una solución ácido acético y agua (3/1 v/v). 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 --- : ---.

Oxidación con ácido nítrico

Una solución de 4.3 mL de ácido acético en 6.4 mL de ácido nítrico se adiciona a un balón de reacción con 0.846 g de benzoína. 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 urea junto con 0.688 g de benzil. Los sólidos se disuelven en 5.0 mL de etanol absoluto. Posteriormente se adicionan --- mL de una solución 0.57 M de hidróxido de potasio. 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.

■ REFERENCIAS

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Jean Aicardi and Marc A. Dichter. *Epilepsy: A comprehensive textbook: Integrated content Website*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2 edition, 09 2007.
- [5] 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.
- [6] S. S. Kadam, K. R. Mahadik, and K. G. Bothara. *Principles of Medicinal Chemistry*. Nirali Prakashan, India, eighteen edition edition, 2007.
- [7] 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.
- [8] Carl T. Wigal. *Modular laboratory program in chemistry*. H. A. Neidig, chemical education resources edition, 2000.
- [9] 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.

■ INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA

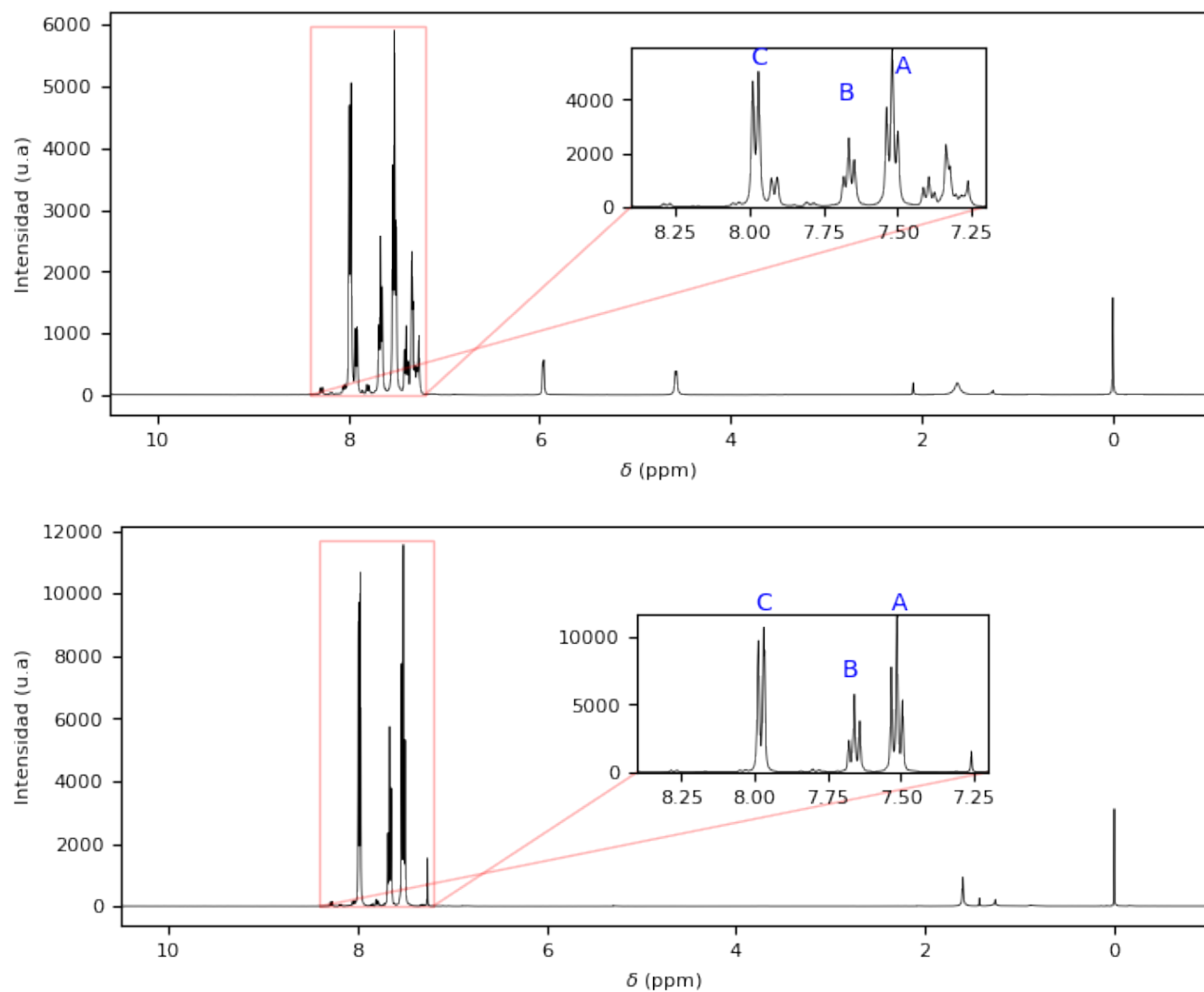


Figura 1. ^1H -NMR del benzil para los dos métodos de síntesis. En la posición superior la oxidación con acetato de cobre, y abajo con ácido nítrico.