

Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y difracción de rayos-X de un nuevo compuesto hidantoina

José L. Fonseca, Asiloé J. Mora, Gerzon E. Delgado*

Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 15/07/2023

Revisado: 22/08/2023

Aceptado: 28/08/2023

Resumen

El compuesto 1,5,5-trimetil-hidantoina, con fórmula $C_6H_{10}N_2O_2$, ha sido recristalizado y caracterizado estructuralmente mediante las técnicas FT-IR, RMN, y difracción de rayos-X. Los resultados espectroscópicos son consistentes con el esqueleto de la molécula hidantoina. El patrón de difracción de rayos-X en polvo confirma la pureza de la muestra cristalina. El análisis por difracción de cristal único indica que el compuesto cristaliza en el grupo espacial tetragonal $I4/m$ ($N^\circ 87$), $Z=8$, y parámetros de celda unidad $a=15.554(2)$ Å, $c=6.623(6)$ Å, $V=1602.0(3)$ Å³. Este grupo espacial, con alta simetría, es muy raro de encontrar en moléculas puramente orgánicas. En este caso todo el anillo hidantoina se encuentra en un plano especular m en la unidad asimétrica lo que aumenta la simetría del cristal. El empaquetamiento cristalino se estabiliza mediante la formación de interacciones intermoleculares del tipo de enlace de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$ entre los anillos de hidantoina vecinos. Además, la estructura cristalina presenta la formación de enlaces de hidrógeno no convencionales más débiles del tipo $C-H\cdots O$. Estos enlaces de hidrógeno dan lugar a la formación de estructuras supramoleculares formando anillos de 8, 24 y 36 miembros descritas por los grafos $R^2_2(8)$, $R^4_4(24)$ y $R^8_8(36)$, respectivamente.

Palabras claves: hidantoina; estructura cristalina; difracción de rayos-X

Abstract

Structural characterization by spectroscopic methods and X-ray diffraction of a new hydantoin compound. The compound 1,5,5-trimethyl-hydantoin, with formula $C_6H_{10}N_2O_2$, has been recrystallized and structurally characterized by FT-IR, NMR, and X-ray diffraction techniques. Spectroscopy results are consistent with the skeleton structure of the hydantoin compound. The powder X-ray diffraction data confirm the phase purity of the crystalline sample. Single-crystal X-ray diffraction analysis indicated that crystallizes in the tetragonal space group $I4/m$ ($N^\circ 87$), $Z=8$, and unit cell parameters $a=15.554(2)$ Å, $c=6.623(6)$ Å, $V=1602.0(3)$ Å³. This space group is very rare to find in purely organic molecules. In this case, all the hydantoin ring lies on a mirror plane m , in the asymmetric unit, which increases the symmetry of the crystal. The crystalline packing is stabilized by the formation of intermolecular interactions of the strong hydrogen bond type of the $N-H\cdots O$ between the neighboring hydantoin rings. In addition, the crystalline structure presents the formation of weaker unconventional hydrogen bonds of the $C-H\cdots O$ type. These hydrogen bonds give rise to the formation of 8, 24, and 36-membered ring-type supramolecular structures described by the graphs $R^2_2(8)$, $R^4_4(24)$, and $R^8_8(36)$, respectively.

Keywords: Hydantoin; Crystal structure; X-ray diffraction

Introducción

Los compuestos heterocíclicos conocidos como hidantoinas constituyen una clase importante de compuestos orgánicos heterocíclicos que tienen un uso frecuente en una multitud de productos farmacéuticos debido a la diversidad de propiedades bioquímicas y farmacológicas que poseen¹⁻³.

También conocidas como imidazolidina-2,4-dionas son compuestos con un anillo imidazol que posee grupos ceto en las posiciones 2 y 4, formando un núcleo altamente reactivo con cuatro posibles puntos de sustitución.

Los compuestos que contienen hidantoina exhiben un amplio espectro de actividades farmacológicas y biológicas tales como anticancerígeno, antiinflamatorio, antidiabético, antimicrobia-

no, anticonvulsivo, anti-VIH, y actividades antiplaquetarias^{4,5}. Algunos de los compuestos farmacológicos más representativos que poseen el núcleo hidantoina son la fenitoína, mefenitoína, etotoína y fosfenitoína utilizados como anticonvulsivos. La nitrofurantoína y dantrium usados como relajantes musculares. La nilutamida y enzalutamida utilizados como antagonista de receptor androgénico^{6,7}.

Un grupo particular de estos heterociclos lo constituyen las hidantoinas 5,5 sustituidas, hidantoinas cuaternarias, las cuales pueden presentar actividad óptica importante. Por ejemplo, la hidantoina BIRT-377, (5*R*)-5-[(4-bromofenil)metil]-3-(3,5-diclorofenil)-1,5-dimetil-hidantoina, actúa como antagonista del antígeno 1 asociado a la función linfocitaria conocido por sus

siglas en inglés LFA-1⁸, y la (+)-hidantocidina es un potente herbicida natural⁹.

A pesar del pequeño tamaño de la molécula hidantoina, estos heterociclos se utilizan frecuentemente en química combinatoria debido a su núcleo reactivo, dado que poseen grupos donantes de enlaces de hidrógeno (NH de dos anillos) y átomos aceptores (dos carbonilos CO), adecuados para formar arquitecturas supramoleculares a través de enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno, como interacciones inter e intramoleculares, desempeñan un papel clave en el reconocimiento molecular y la ingeniería de cristales^{10,11}.

En este trabajo se describe la caracterización estructural del compuesto 1,5,5-trimetil-hidantoina como continuación de nuestros estudios estructurales de pequeñas moléculas biológicamente activas con potenciales actividades farmacéuticas¹²⁻¹⁶.

Parte experimental

La cristalización del compuesto 1,5,5-trimetil-hidantoina (Aldrich 98%) se llevó a cabo disolviendo 100 mg de la hidantoina en metanol caliente (Aldrich 99,8%), seguido de una lenta evaporación del solvente en un lugar estable hasta la precipitación de cristales con el tamaño adecuado para el análisis de difracción de rayos X. Luego de algunas semanas se obtuvieron cristales incoloros en forma de pequeños bloques con dimensiones entre 0,20 y 0,40 mm. Punto de fusión: 162-164°C.

El punto de fusión se midió en un aparato Electrothermal modelo 9100. El espectro infrarrojo (FT-IR) se midió en un equipo Perkin-Elmer 1600 en pastillas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN-¹H y RMN-¹³C, se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 400, utilizando DMSO. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de CuK α ($\lambda = 1.5418$ Å). Los datos se colectaron en un rango de 5-55° en 2 θ con pasos de 0,02° y un tiempo de 20 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. La toma de datos de intensidad de difracción de rayos-X de cristal único se realizó, a temperatura ambiente, en un difractómetro Bruker SMART APEX II CCD, empleando radiación de Mo K α ($\lambda = 0.71073$ Å). Los datos se corrigieron por efectos de polarización y absorción.

Discusión de resultados

Difracción de rayos-X en monocristal (XRD)

La estructura cristalina de la 1,5,5-trimetil-hidantoina se determinó utilizando el método de fase intrínseca empleando el programa OLEX-2¹⁷ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa SHELXL¹⁸. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0,96-0,98 Å y U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(C), O-H 0,82 U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(O), N-H 0,86 Å y U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(N)].

Los datos cristalográficos aquí reportados se depositaron en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre¹⁹ (No. de depósito CCDC: 2096755).

En la tabla 1 se muestran los datos cristalográficos para la 1,5,5-trimetil-hidantoina. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción en muestra policristalina, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de la muestra cristalizada.

Tabla 1. Datos cristalográficos de la 1,5,5-trimetil hidantoina obtenidos por difracción de rayos-X de monocristal.

Fórmula	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	CCDC	2096755
Peso molecular	142.16		
Sistema cristalino	Tetragonal	Rango en 2 θ	1.9 – 28,8
Grupo espacial	<i>I</i> /4 <i>m</i> (N° 87)	D _{calc} (g/cm ³)	1,179
a (Å)	15,554 (2)	Mu(MoKa) (mm)	0,090
c (Å)	6,623(6)	F(000)	608
Volumen (Å ³)	1602,0(3)	Refl. únicas (R _{int})	1114 (0.021)
Z	8	R(F ²) [I > 2 σ (I)]	0,0455
Temperatura (K)	293	wR(F ²) [I > 2 σ (I)]	0,1604
Radiación (Å)	MoKa (0,71070)	S	1,07

El compuesto 1,5,5-trimetil-hidantoina cristaliza en una celda tetragonal con grupo espacial centrosimétrico *I*4/*m* (N°87) y 8 unidades fórmula por celda unidad (Z=8). En la figura 1 se muestra la estructura molecular del compuesto. Los elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 35% y los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario. La unidad asimétrica está conformada por un anillo heterocíclico de cinco miembros con dos grupos ceto en las posiciones 2 y 4, dos nitrógenos en las posiciones 1 y 3, y un carbono en la posición 5. El anillo hidantóico está sustituido en las posiciones 1,5,5 por grupos metilo.

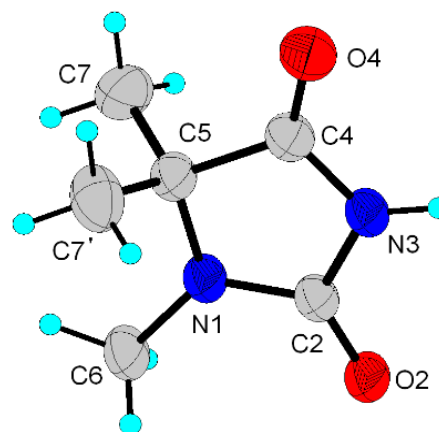


Fig. 1: Unidad asimétrica de la 1,5,5-trimetil-hidantoina.

Los átomos O2, O4, N1, N3, C2, C4, C5 y C6 están en la posición especial de Wyckoff 8h, lo que indica que todos estos átomos descansan en un plano especular *m* tal como se muestra en la figura 2. El metilo enlazado al carbono 5 (C7) forma un ángulo de 56,48(2)° con el plano especular *m* y por reflexión ge-

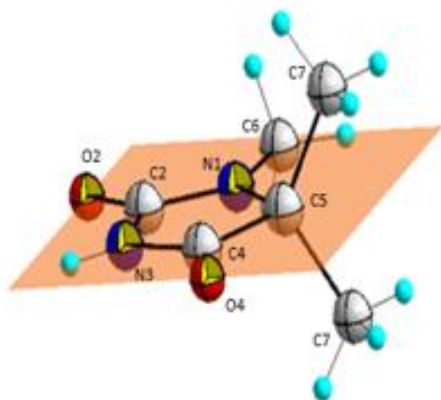


Fig. 2: Conformación plana que adopta el anillo de la 1,5,5-trimetilhidantoina.

nera el segundo grupo metilo unido al carbono 5 ($C7'$), mientras que el metilo unido al nitrógeno 1 ($C6$) descansa sobre el plano del anillo.

Todas las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión se ajustan al rango de valores normales reportados en la base de datos de Cambridge (versión 5.44, Abril 2023)¹⁹ para 77 estructuras con anillos hidantóico, con grupo NH sin sustitución e hibridación sp^3 en el carbono 5. El empaquetamiento cristalino de la 1,5,5-trimetilhidantoina, está conformado por interacciones de enlace de hidrógeno del tipo $N-H\cdots O$ y $C-H\cdots O$, cuyos parámetros geométricos se resumen en la tabla 2. La estructura supramolecular se puede describir mediante tres tipos de grafos cíclicos²⁰. El primer grafo corresponde a un dímero descrito por el grafo $R_2^2(8)$ mostrado en la Figura 3; el cual indica la formación de un ciclo constituido por 8 miembros en donde están involucrados 2 átomos donadores y 2 aceptores de enlaces de hidrógeno. Este tipo de dímero se ha reportado en otras hidantoinas como la 5,5-dimetilhidantoina²¹, 1-metilhidantoina²² y la 5-metil-5-fenilhidantoina²³. En el centro de estos dímeros existe un centro de inversión, por lo que ambas moléculas están relacionadas por esta operación de simetría.

Adicionalmente, estas interacciones forman otros dos tipos de grafos. Un grafo del tipo $R_4^4(24)$ que involucra 4 hidantoinas y un grafo $R_8^8(36)$ que involucra 8 moléculas de hidantoina, respectivamente. Finalmente, la combinación de estas interacciones produce una capa de moléculas conectadas por una red de enlaces de hidrógeno bidimensional perpendicular al eje c (figura 3).

Curiosamente, la molécula cristaliza en un grupo espacial poco común ($I4/m$) para estructuras puramente orgánicas con todos

Tabla 2. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la 1,5,5-trimetil hidantoina.

D-H \cdots A	D-H (Å)	H \cdots A (Å)	D \cdots A (Å)	D-H \cdots A($^\circ$)
N3-H3 \cdots O2 ^a	0,860	1,930	2,779(2)	171,0
C6-H6 \cdots O4 ^b	0,960	2,500	3,457(3)	177,0

Código de simetría: ^a $x, I-x, z$; ^b $-x, I-x, I-y, z$.

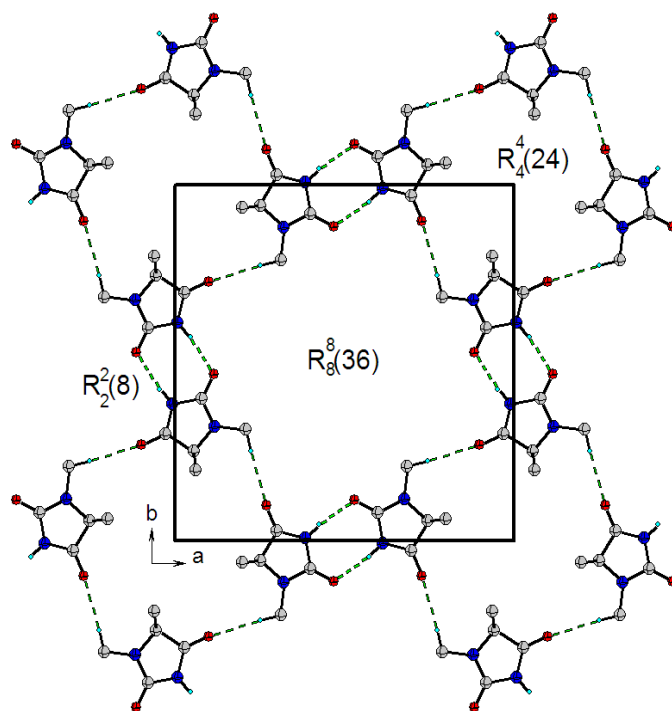


Fig. 3: Vista parcial del empaquetamiento cristalino de la 1,5,5-trimetilhidantoina en el plano ba mostrando las interacciones $N-H\cdots O$ y $C-H\cdots O$, junto con los grafos formados.

los átomos del anillo hidantóico ubicados en una posición especial (8h) correspondiente a un plano especular (m). Una búsqueda realizada en la última versión de la base de datos de Cambridge (versión 5.44, abril de 2023)¹⁹, indica un total de 1.238.169 estructuras reportadas de las cuales 684.707 (55,30%) son compuestos organometálicos o metal-orgánicos y 553.462 (44,70%) son materiales orgánicos. Además, 971.191 (78,44%) del total de estructuras cristalizan en grupos espaciales centrosimétricos y el resto lo hacen en 266.978 (21,56%) grupos no centrosimétricos. Respecto a estructuras que cristalizan en el grupo espacial $I4/m$ ($N^\circ 87$), se encontraron 81 resultados para estructuras orgánicas. Cuando la búsqueda se restringe a moléculas puramente orgánicas, sin especies no metálicas ni iónicas, se encuentran sólo 14 resultados. Son las estructuras con códigos: AZANUL, BEDWAL, CESPUL, FIYXOD, GAJCUS, KECYBU08, GOBFEJ, KUJLUX01, MIBHEM, POZHAQ, SOVKEU, TIZXOR, XEQCEE, XOZMIJ¹⁹, en todos los casos la molécula central se encuentra sentada en una posición especial (plano especular m) en el sitio de Wyckoff (8h) como en el caso de la 1,5,5-trimetilhidantoina.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

El patrón de difracción indica la presencia de una sola fase (Figura 4) y se indexó utilizando el programa Dicvol06²⁴. La hidantoina cristaliza en una celda tetragonal con parámetros de celda $a = 15.550(4)$ Å, $c = 6.625(2)$ Å muy cercanos a los medidos con difracción de monocristal. La celda obtenida se refinó sin modelo estructural por el método de Le Bail²⁵ utilizando el programa Fullprof²⁶. La figura 4 muestra el resultado

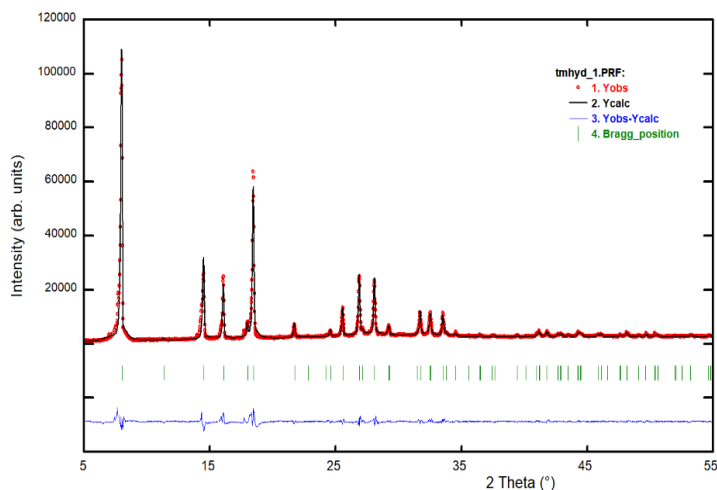


Fig. 4: Gráfica del ajuste final Le Bail para la 1,5,5-trimetil-hidantoina.

del refinamiento observándose un buen ajuste entre los patrones observado y calculado para la hidantoina. Las figuras de mérito del refinamiento fueron $R_{exp} = 5,7$; $R_p = 6,1$; $R_{wp} = 7,2$; $S = 1,3$.

Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

En la figura 5 se observa el espectro FT-IR obtenido para la 1,5,5-trimetil-hidantoina. En el espectro se pueden apreciar las señales de vibración características de los grupos funcionales presentes. En la tabla 3 se resumen las bandas de absorción más significativas de dicho espectro.

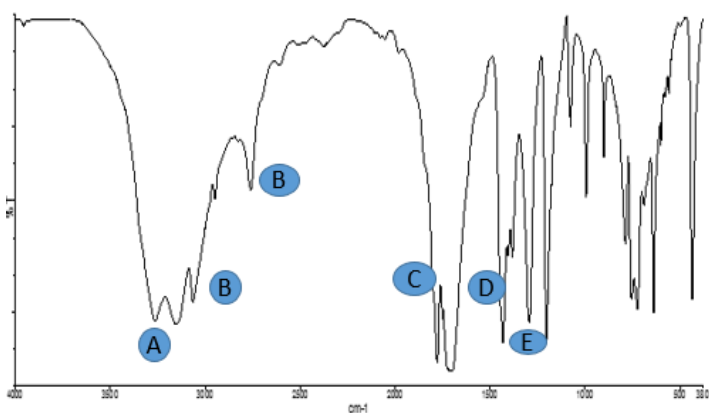


Fig. 5: FT-IR espectro de la 1,5,5-trimetil-hidantoina.

Tabla 3. Asignación de las bandas de absorción infrarroja para la 1,5,5-trimetil hidantoina.

Banda	Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación	Tipo de vibración
A	3400-3300	N-H	Tensión
B	2947/2759	C-H	Tensión
C	1751/1713	C=O	Tensión
D	1432	N-H	Flexión
E	1292/1203	C-H	Flexión

La tensión correspondiente al grupo imida N-H (ubicado dentro de los dos grupos carbonilos) se puede encontrar en el rango de

3400-3300 cm⁻¹. Por otro lado, también se observan bandas de absorción que corresponden a vibraciones de tensión de los enlaces C-H de los grupos metilo (CH₃), tanto asimétrico como simétrico en 2947 cm⁻¹ y 2759 cm⁻¹, respectivamente, así como su flexión en el plano en 1292 y 1203 cm⁻¹.

También se observa la señal de las bandas correspondiente a la vibración de tensión de los dos grupos carbonilo C=O del compuesto en 1751 cm⁻¹ y 1713 cm⁻¹; la primera se debe al carbono carbonílico unido a un solo nitrógeno, mientras que la de menor frecuencia se debe al carbono carbonílico unido a los dos nitrógenos, ésta banda demuestra dos señales características una del carbonilo que tiene los dos nitrógenos vecinos sumado a la resonancia que corresponde a la formación del doble enlace entre el nitrógeno y el carbono por ello es ligeramente más ancha. Además, se aprecia la señal de flexión débil del grupo N-H a una frecuencia de 1432 cm⁻¹. En la tabla III.1 se resumen las bandas de absorción más significativas de dicho espectro.

Resonancia magnética nuclear (RMN-¹H y RMN-¹³C)

En la figura 5 se muestran los espectros RMN-¹H (a) y RMN-¹³C (b) para la 1,5,5-trimetil-hidantoina. Se obtuvieron las siguientes señales de desplazamiento químico:

NMR-¹H (400 MHz, CHCl₃-d₆) δ = 9,55 (s, 1H, N-H), 2,82 (s, 3H, N-CH₃), 1,40 (s, 6H, C-(CH₃)₂).

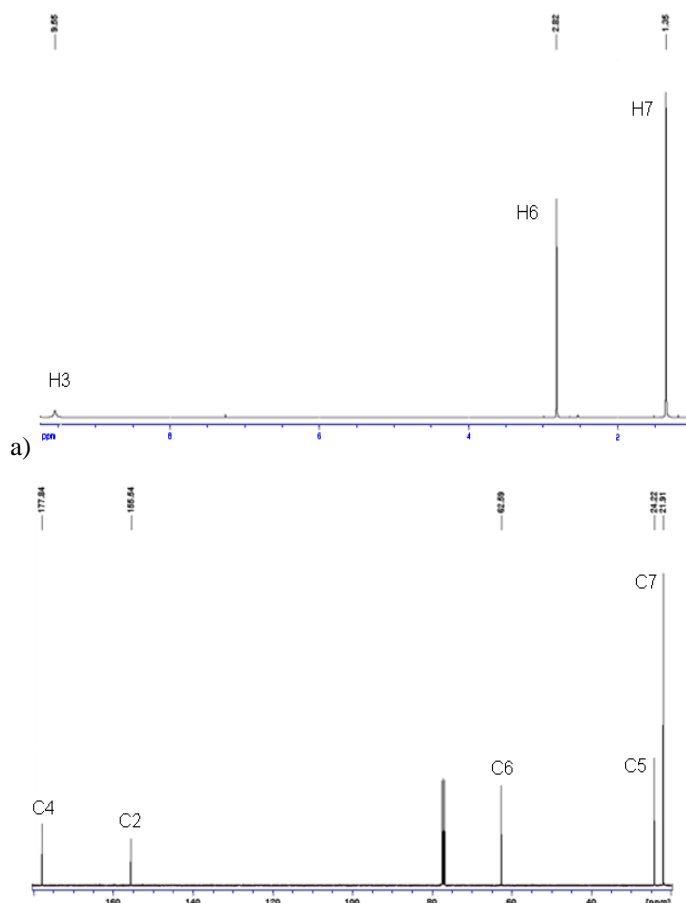


Fig. 5: Espectros RMN-¹H (a) y RMN-¹³C (b) del 1,5,5 trimetil-hidantoina.

El espectro muestra tres señales atribuidas a los 3 tipos de hidrógenos. Se puede observar un singulete ancho de baja intensidad a campo bajo con un desplazamiento químico $\delta H=9,55$ ppm cuya integral posee un valor igual a uno, esta señal se asigna al protón del grupo N-H. Se aprecia un singulete con un desplazamiento químico $\delta H=2,82$ ppm, que integra para tres, asignado a los protones metilénicos. Finalmente se aprecia un singulete con un $\delta H=1,40$ ppm, que integra para seis y corresponde a los protones metilénicos.

NMR- ^{13}C (100,6 MHz, $CHCl_3-d_6$) $\delta =177,8$ (C4), 155,0 (C2), 62,6 (C6), 4,2 (C5), 21,9 (C7).

El espectro presenta cinco tipos de señales lo que corresponde al número de carbonos presentes en la estructura. En 177,8 ppm aparece la señal correspondiente al carbono carbonílico C4. La señal del C2 aparece en 155,04 ppm y corresponde al carbono carbonílico del grupo ureido. La señal del carbono metílico C6 a 62,6 ppm el cual se encuentra unido al nitrógeno del anillo hidantóico, en 24,2 ppm aparece la señal correspondiente al carbono cuaternario C5 y finalmente en 21,9 ppm se encuentra una señal de mayor intensidad debida a dos carbonos metilénicos C7 los cuales se encuentran enlazados al carbono cuaternario.

El análisis espectroscópico permitió dilucidar el esqueleto molecular de la 1,5,5-trimetil-hidantoina.

Conclusiones

El compuesto 1,5,5-trimetil-hidantoina se recristalizó utilizando la técnica de evaporación se solvente. Esta hidantoina cristaliza en el sistema tetragonal con grupo espacial $I4/m$, producto de alta simetría de la molécula de hidantoina que se ubica en un plano especular m . Los datos espectroscópicos, FT-IR y RMN, permitieron elucidar el esqueleto molecular del compuesto y fueron consistentes con los resultados estructurales. En la estructura cristalina, las moléculas están unidas por enlaces de hidrógeno convencionales $N\cdots H\cdots O$ y no convencionales $C\cdots H\cdots O$, formando una red bidimensional descrita por el conjunto de grafos $R^2_2(8)$, $R^4_4(24)$ y $R^8_8(36)$.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHT-ULA y al CONICIT (LAB-97000821).

Referencias

1. C Avendaño López, G González Trigo. The chemistry of hydantoins. **Adv. Heter. Chem.**, **38(1)**, 177-228 (1985).
2. M Meusel, M Gütschow. Recent developments in hydantoin chemistry. A review. **Org. Prep. Proced. Int.**, **36(5)**, 391-443 (2004).
3. L Konnert, F Lamaty, J Martinez, E Colacino. Recent advances in the synthesis of hydantoins: The state of the art of a valuable scaffold. **Chem. Rev.** **117(23)**, 13757-13809 (2017).
4. KA Kochetkov, ON Gorunova, NA Bystrova. Biologically oriented hybrids of indole and hydantoin derivatives. **Molecules**, **28(2)**, 602 (18 páginas) (2023).
5. DE Shybanov, ME Kukushkin, YS Hrytseniuk, YK Grishin, VA Roznyatovsky, VA Tafeenko, DA Skvortsov, NV Zyk, EK Beloglazkina. [4+2]-cycloaddition to 5-methylidene-hydantoins and 5-methylidene-2-thiohydantoins in the synthesis of spiro-2-chalcogenimidazolones. **Int. J. Mol. Sci.**, **24(5)**, 5037 (17 páginas) (2023).
6. SH Cho, SH Kim, D Shin. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. **Eur. J. Med. Chem.**, **164(2)**, 517-545 (2019).
7. S Wadghane, R Bhor, G Shinde, M Kolhe, R Pooja. A Review on the some biological activities of the hydantoin derivatives. **J Drug Delivery Ther.**, **13(1)**, 171-178 (2023).
8. NS Chowdari, CF Barbas. Total synthesis of LFA-1 antagonist BIRT-377 via organocatalytic asymmetric construction of a quaternary stereocenter. **Org. Lett.** **7(5)**, 867-870 (2005).
9. M Shiozaki. Syntheses of hydantocidin and C-2-thioxohydantocidin. **Carbohydr. Res.**, **337(21-23)**, 2077-2082 (2002).
10. GR Desiraju. Crystal engineering: A brief overview. **J. Chem. Sci.**, **122(5)**, 667-675 (2010).
11. T Steiner. The hydrogen bond in the solid state. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **41(1)**, 48-76 (2002).
12. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, R Almeida, C Chacón, L Azotla-Cruz *et al.* N-acetyl-5-isopropyl-2-tioximidazolidin-4-one: Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure, DFT calculations, Hirshfeld surface analysis and energy framework study, **J. Mol. Struct.**, **1219(1)**, 128630 (13 páginas) (2020).
13. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, L Rincón, G Marroquin, J Cisterna *et al.* Combined DFT calculation, Hirshfeld surface analysis, and Energy framework study of non-covalent interactions in the crystal structure of (Z)-5-ethylidene-2-thiohydantoin determined by powder X-ray diffraction. **J. Mol. Struct.**, **1236(1)**, 130361 (11 páginas) (2021).
14. R Márquez, LM Belandria, M Guillen, T González, AJ Mora, GE Delgado. Síntesis y caracterización estructural del compuesto hidantoina de D,L-valina. **Av. Quím.**, **16(3)**, 49-55 (2021).
15. GE Delgado, C Chacón, G Marroquin, J Cisterna, I Brito. X-ray powder diffraction data for the two new polymorphs of 1-methylhydantoin. **Powder Diffr.**, **37(2)**, 108-114 (2022).
16. GE Delgado, AJ Mora, P Narea, C Chacón, G Marroquin, B Hernández *et al.* Synthesis, crystal structure, hydrogen bond patterns and Hirshfeld surface analysis of (S)-5-(4-hydroxybenzyl)-imidazolidine-2,4-dione. **J. Mol. Struct.**, **1250(1)**, 131757 (7 páginas) (2022).
17. O Dolomanov, LJ Bourhis, RJ Gildea, JAK Howard, H Puschmann. OLEX2: a complete structure solution, refinement, and analysis program. **J. Appl. Cryst.**, **42(2)**, 339-341 (2009).
18. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL,

Acta Cryst., C71(1), 3-8 (2015).

19. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot. SC Ward. The Cambridge structural database. **Acta Cryst. B72**, 171-179 (2016).
20. MC Etter, JC MacDonald, J Bernstein. Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. **Acta Cryst., B46(2)**, 256-262 (1990).
21. RE Cassady, SW Hawkinson. Structure of 5, 5-dimethylhydantoin. **Acta Cryst., B38(5)**, 1646-1647 (1982).
22. M Puszynska-Tuszkano, T Grabowski, M Daszkiewicz, J Wietrzyk, B Filip, G. Maciejewska K K *et al.* Silver (I) complexes with hydantoins and allantoin: Syntesis, crystal and molecular structure, cytotoxicity and pharmacokinetics. **J. Inorg. Biochem., 105(1)**, 17-22. (2011).
23. GE Delgado, JA Rodríguez, AJ Mora, J Bruno Colmenárez, J Uzcátegui, C Chacón. Supramolecular structure of 5-methyl-5-phenyl hydantoin and hydrogen-bonding patterns in 5, 5'-substituted hydantoins. **Mol. Cryst. Liq. Cryst., 629(1)**, 96-104 (2016).
24. A Boulitif, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst., 37**, 724-731 (2004).
25. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr., 20**, 316-326 (2005).
26. J Rodriguez-Carvajal. FULLPROF, versión 7.95, LLB, CEA-CNRS, France, 2023.