

Síntesis y caracterización estructural del compuesto hidantoína de *D,L*-valina

Ronald Márquez¹, Lusbely M. Belandria¹, Marilía Guillén¹,
Teresa González², Asiloé J. Mora¹, Gerzon E. Delgado^{1*}

¹⁾ Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²⁾ Centro de Química, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas, Venezuela

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 30/11/2021

Revisado: 23/12/2021

Aceptado: 25/12/2021

Resumen

La hidantoína de *D,L*-valina, un nuevo derivado hidantóico de α -aminoácido, con fórmula $C_6H_{10}N_2O_2$, ha sido sintetizado y caracterizado estructuralmente mediante las técnicas IR, RMN, y difracción de rayos-X. Los resultados espectroscópicos son consistentes con el esqueleto molecular. 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 sistema monoclinico, grupo espacial $P2_1/c$ ($N^\circ 14$), con parámetros de celda unidad: $a= 5,493(3) \text{ \AA}$, $b= 23,53(2) \text{ \AA}$, $c= 6,254(3) \text{ \AA}$ y $\beta= 115,09(4)^\circ$, $V= 732,1(9) \text{ \AA}^3$, $Z= 4$. El empaquetamiento cristalino está estabilizado por enlaces de hidrógeno fuertes del tipo $N-H\cdots O$ entre los anillos hidantoinicos vecinos; formando los grafos: $C(5)$, $R^2_2(8)$ y $R^4_4(16)$. Además, la estructura cristalina presenta enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo $C5-H5\cdots O2$ e interacciones $\pi\cdots\pi$ entre los bordes del anillo hidantoína. La interacción de todos estos tipos de enlaces de hidrógeno, junto a fuerzas dispersivas presentes en las regiones donde se encuentran los grupos isopropilos, estabilizan el eficiente empaquetamiento de la estructura con un índice de espacio ocupado de 66,3%.

Palabras claves: α -aminoácidos; hidantoínas; difracción de rayos-X; estructura cristalina

Abstract

Synthesis and structural characterization of the *D,L*-valine hydantoin compound: The title compound, *D,L*-valine hydantoin, a new α -amino acid hydantoin derivative with formula $C_6H_{10}N_2O_2$ has been synthesized and structurally characterized by FT-IR, NMR, and X-ray diffraction techniques. Spectroscopy results are consistent with the skeleton structure. 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 monoclinic space group $P2_1/c$ ($N^\circ 14$), $Z= 4$, and unit cell parameters $a= 5.493(3) \text{ \AA}$, $b= 23.53(2) \text{ \AA}$, $c= 6.254(3) \text{ \AA}$, $\beta= 115.09(4)^\circ$, $V= 732.1(9)$. The crystalline packing is stabilized by strong hydrogen bonds of the $N-H\cdots O$ type between the neighboring hydantoin rings; forming the graphs: $C(5)$, $R^2_2(8)$ and $R^4_4(16)$. In addition, the crystalline structure presents unconventional hydrogen bonds of the $C5-H5\cdots O2$ type and $\pi\cdots\pi$ interactions between the edges of the hydantoin ring. The interaction of all these types of hydrogen bonds, together with dispersive forces present in the regions where the isopropyl groups are found, stabilize the efficient packing of the structure with a space-occupied index of 66.3%.

Keywords: α -amino acids; Hydantoin; X-ray diffraction; crystal structure

Introducción

Las hidantoínas o imidazolidina-2,4-dionas son compuestos con un anillo de imidazol que poseen grupos ceto en las posiciones 2 y 4 (figura 1). Dependiendo de la naturaleza y el tipo de sustitución en el anillo heterocíclico, estos compuestos pueden mostrar actividad farmacéutica y biológica con una variedad de aplicaciones^{1,3}.

En particular, las hidantoínas sustituidas en la posición 5, como Norantoína (3-metil-5-fenilhidantoína), Mefenitoína (5-

etil-3-metil-5-fenilhidantoína), Nirvanol (5-etil-5-fenilhidantoína), Metetoína (5-etil-1-metil-5-fenilhidantoína) o Fenitoína (5,5-difenilhidantoína), son precursores valiosos de una gran variedad de sistemas heterocíclicos que están asociados con una amplia gama de actividades biológicas, incluida la antiarritmia⁴, anticonvulsivantes⁵ y agentes antitumorales⁶. La hidantoína 5,5-difenilhidantoína más conocida, la fenitoína, es un compuesto anticonvulsivo que tiene eficacia en el tratamiento de la epilepsia convulsiva y psicomotora generalizada⁷.

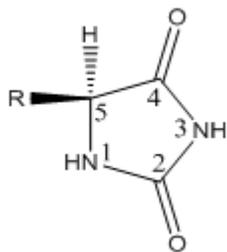


Fig. 1: Estructura química general de una hidantoína.

Estos heterociclos se usan comúnmente como modelos en química combinatoria debido a que poseen un núcleo altamente reactivo con cuatro posibles puntos de sustitución. Estas moléculas poseen el mismo número de grupos donantes de enlaces de hidrógeno (NH de dos anillos) y átomos aceptores (dos carbonilo CO), adecuados para formar arquitecturas supramoleculares a través de enlaces de hidrógeno, que a su vez desempeñan un papel clave en el reconocimiento molecular y la ingeniería de cristales^{8,9}. Continuando con nuestros estudios estructurales de pequeñas moléculas biológicamente activas, incluyendo hidantoínas y tiohidantoínas¹⁰⁻¹⁵, en este trabajo reportamos la síntesis y caracterización estructural del nuevo compuesto hidantoína de *D,L*-valina.

Parte experimental

En la figura 2 se representa esquemáticamente la ruta de síntesis de la hidantoína de *D,L*-valina. El derivado se sintetizó realizando algunas modificaciones de la ruta sintética Bucherer-Bergs propuestas en la literatura^{10,11}. Se disolvieron 4mmol de la *D,L*-valina en 20 mL de agua destilada y se acidificó con unas gotas de HCl concentrado (37%) hasta alcanzar un pH por debajo de su punto isoeléctrico. A continuación, se añadieron 12 mmol de KOCN en una relación 1:3 respecto a la valina. Esta solución se sometió a calentamiento y agitación constante durante 4 horas a 60 °C. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar la solución y se acidificó nuevamente con HCl hasta la formación del N-carbamoilo. El precipitado se disolvió en HCl hasta alcanzar un pH ácido (pH \approx 1-2) y esta mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas a 60 °C, con agitación constante, obteniéndose la hidantoína. El producto se recristalizó por evaporación lenta de solvente en una mezcla etanol:agua en proporción 1:1. Luego de algunas semanas se obtuvieron cristales incoloros en forma de paralelepípedos, óptimos para el estudio por difracción de rayos-X de cristal único. Punto de fusión: 140-142°C.

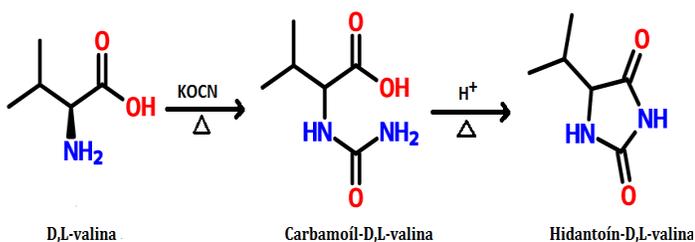


Fig. 2: Ruta de síntesis de la hidantoína de *D,L*-valina.

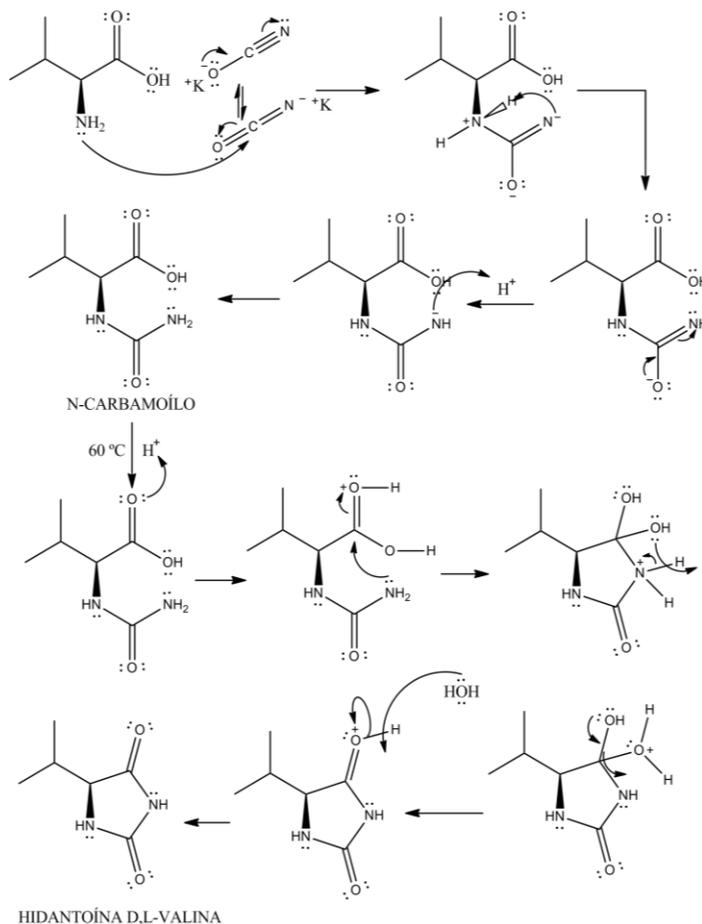


Fig. 3: Mecanismo de reacción propuesto para la formación de la hidantoína *D,L*-valina.

En la figura 3 se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la síntesis del derivado hidantoína de *D,L*-valina. La reacción consiste en la adición nucleofílica del carbono electrofílico de cianato de potasio sobre el nitrógeno del grupo amina. El producto de reacción sufre un reordenamiento intramolecular para formar el N-carbamoilo de la valina. Una vez obtenido el N-carbamoilo, este se somete a reflujo bajo condiciones ácidas para lograr la deshidratación y ciclación del α -aminoácido, obteniendo así el anillo hidantoína sustituido en la posición 5 por un grupo isopropilo.

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 ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango de 5-65° en 2 θ con pasos de 0,02° y un tiempo de 10 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 Rigaku AFC-7S, empleando radiación de Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å) y detector Mercury-CCD, en un rango de $1,7$ - $28,1^\circ$ en 2θ .

Discusión de resultados

Difracción de rayos-X en monocristal

La estructura cristalina de la hidantoína *D,L*-valina se determinó con métodos directos empleando el programa SHELXS¹⁶ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa utilizando el programa SHELXL¹⁷.

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 $0,82$ Å y $U_{iso}(H) = 1,2 U_{eq}(O)$, 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 Centre¹⁸ (www.ccdc.cam.ac.uk).

En la tabla 1 se muestran los parámetros de celda y figuras de mérito del refinamiento. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de polvo, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de la muestra cristalizada.

Tabla 1. Datos cristalográficos de la hidantoína de *D,L*-valina obtenidos por difracción de rayos-X de monocristal.

Código CCDC	2130728	Temperatura (K)	293
Fórmula	C ₆ H ₁₀ N ₂ O ₂	Radiación (Å)	MoKa (0.71070)
Peso molecular	142.16	Rango en 2θ	1.7 - 28.1
Sistema cristalino	Monoclínico	D_{cal} (g/cm ³)	1,290
Grupo espacial	P2 ₁ /c (N°14)	Mu(MoKa) (mm)	0,098
a (Å)	5,493(3)	F(000)	304
b (Å)	23,53(2)	Refl. únicas (R_{int})	1237 (0,065)
c (Å)	6,254(3)	R(F^2) [$I > 2\sigma(I)$]	0,0746
β (°)	115,09(4)°	wR(F^2) [$I > 2\sigma(I)$]	0,2119
Volumen (Å ³)	732,1(9)	S	1,21
Z	4		

La hidantoína *D,L*-valina cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial centrosimétrico $P2_1/c$ (N°14) y 4 unidades fórmula por celda unidad ($Z=4$). En la figura 4 se muestra la estructura molecular del compuesto. Las elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 50% y los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario.

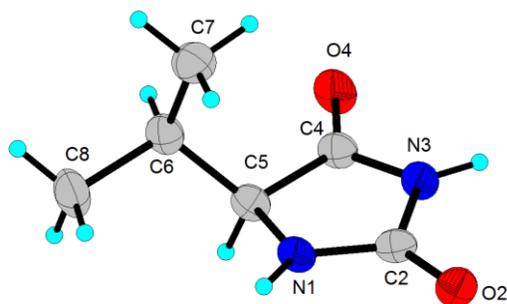


Fig. 4: Unidad asimétrica de la hidantoína *D,L*-valina.

La estructura molecular de la hidantoína *D,L*-valina está constituida por un anillo heterocíclico de cinco miembros; con dos grupos carbonilos en las posiciones 2 y 4, dos nitrógenos en las posiciones 1 y 3 y sustituido en la posición 5 por un grupo isopropilo. El átomo C5 es un centro quiral, sin embargo, en el arreglo cristalino coexisten la mezcla de enantiómeros *D*- y *L*- relacionados por centros de inversión propio del grupo espacial centrosimétrico $P2_1/c$.

En el anillo hidantoína, los enlaces C2-N1, C2-N3 y C4-N3, poseen distancias de $1,337(5)$ Å, $1,389(6)$ Å y $1,354(6)$ Å,

siendo estos valores intermedios a las distancias reportadas para un enlace sencillo C-N ($1,47$ Å) y un enlace doble C=N ($1,29$ Å). Adicional a esto, el anillo hidantoínico es casi plano, con una ligera desviación del átomo C5, con hibridación sp^3 de $0,117(4)$ Å por encima del plano conformado por los átomos O2-O4-N1-N3-C2-C4. Estas características evidencian la deslocalización de carga del anillo heterocíclico.

El análisis de los ángulos torsionales de la hidantoína de la *D,L*-valina a través del enlace C5-C6, muestra que los grupos CH₃ unidos al carbono C6 se encuentran en una posición oblicua con respecto al grupo N-H unido al carbono C5 del anillo hidantoínico, formando un ángulo de torsión de $52,2(5)^\circ$ para C7-C6-C5-N1 y $-74,3(6)^\circ$ para C8-C6-C5-N1. Esta conformación se comparó con la hidantoína de la *L*-valina monohidratada reportada¹⁷ encontrando ligeras diferencias en la conformación espacial de estos grupos cuyos ángulos son $58,5(2)^\circ$ y $-67,6(2)^\circ$, respectivamente.

El empaquetamiento cristalino de la hidantoína *D,L*-valina, está estabilizado por interacciones de enlace de hidrógeno del tipo N-H...O y C-H...O, cuyos parámetros geométricos se resumen en la tabla 2. El bloque de construcción básico en empaquetamiento cristalino corresponde a dímeros imidimida a través de enlaces de hidrógeno del tipo N3--H3...O2 descrito por el grafo $R^2_2(8)$, donde enantiómeros *D*- y *L*- se relacionan simétricamente por centro de inversión. Estos dímeros se apilan a lo largo del eje *c* unidos por enlaces de

hidrógeno del tipo N1--H1...O4, descrito con el grafo C(5). La combinación de ambos enlaces construye un macrociclo descrito con el grafo $R_4^4(16)$. Este arreglo da lugar a la formación de cintas que se extienden de manera infinita a lo largo del eje c y se alternan con regiones hidrofóbicas a lo largo del eje b del cristal, tal como se muestra en la figura 5(a).

Adicional a esto, la cintas de dímeros imida-imida se unen a lo largo del eje a mediante interacciones de enlace de hidrógeno no convencionales del tipo C5--H5...O2, construyendo

anillos descrito por el grafo $R_4^2(12)$, donde O2 actúa como aceptor bifurcado, tal como se observa en la figura 5(b). Este arreglo también es asistido por interacciones del tipo $\pi\cdots\pi$ con distancia de 3,529(6) Å entre bordes con carga deslocalizada del anillo hidantoína. Este tipo de enlace también se ha encontrado en algunas hidantoínas 5,5-sustituidas como la 5-metil-5-fenilhidantoína¹², y las tiohidantoínas de la valina¹⁵ y la tirosina¹⁶, respectivamente. El índice de empaquetamiento (KPI) de la hidantoína D,L-valina es de 66,3% sin espacios intersticiales disponibles para moléculas de solvente.

Tabla 2. Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno presentes en la hidantoína D,L-valina.

D-H...A	D-H(Å)	H...A(Å)	D...A(Å)	D-H...A(°)
N3-H3...O2 ^a	0,860	1,980	2,817(5)	164,0
N1-H1...O4 ^b	0,860	2,060	2,912(5)	171,0
C5-H5...O2 ^c	0,980	2,480	3,295(7)	140,0

Código de simetría: ^a 2-x, 1-y, 2-z; ^b x, y, -1+z; ^c -1+x, y, z.

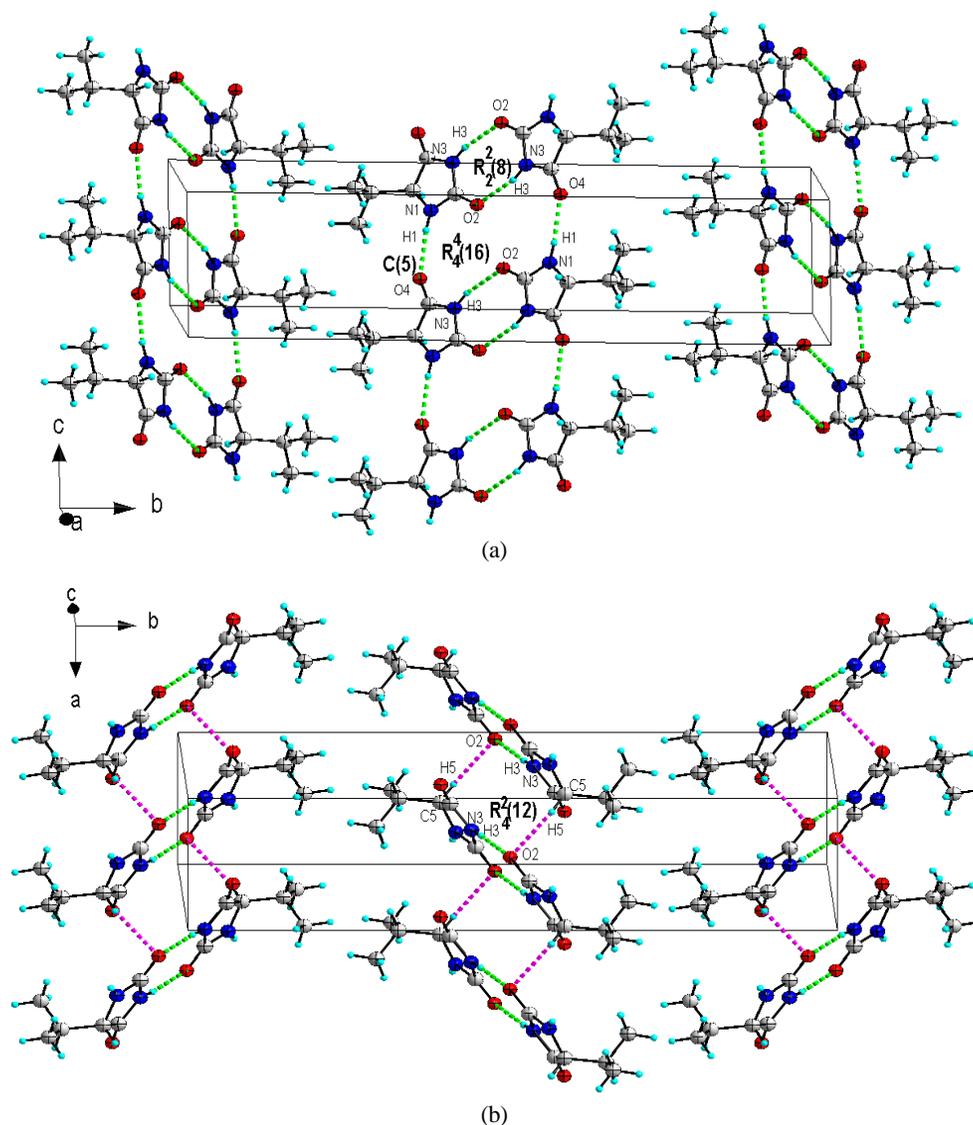


Fig. 5: Vista del empaquetamiento cristalino de la hidantoína D,L-valina en (a) el plano cb donde la región hidrofílica es estabilizada por enlaces de hidrógeno N3--H3...O2 y N1--H1...O4. (b) la diagonal $[102]$ en la que dímeros imida-imida se apilan por interacciones de enlace de hidrógeno C5--H5...O2 e interacciones $\pi\cdots\pi$ a lo largo del eje a .

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

El patrón de difracción indica la presencia de una sola fase (Figura 6a). En esta figura se compara el patrón experimental obtenido con el patrón calculado partir de la información de su estructura cristalina reportada en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, septiembre de 2021)¹⁸ para *D,L*-valina (código VALIDL), la cual se corresponde con el patrón de polvo reportado, para el mismo amonoácido, en la base de datos de polvo del ICDD¹⁹ con código PDF-00-033-1954. La diferencia entre los patrones de polvo evidencia la formación de un nuevo compuesto. El indexado del patrón de di-

fracción se realizó utilizando el programa Dicvol06²⁰. La hidantoína cristaliza en una celda monoclinica con los parámetros de celda indicados en la tabla 3. Los figuras de mérito $M_{(20)}$ ²¹ y $F_{(20)}$ ²² indican la calidad del indexado. Las celdas obtenidas se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail²³ utilizando el programa Fullprof²⁴. La figura 6b muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre los patrones observado y calculado para la hidantoína. Las figuras de mérito del refinamiento fueron $R_{\text{exp}} = 6.69$, $R_p = 7.69$, $R_{\text{wp}} = 8.95$, $S = 1.3$ ²⁴.

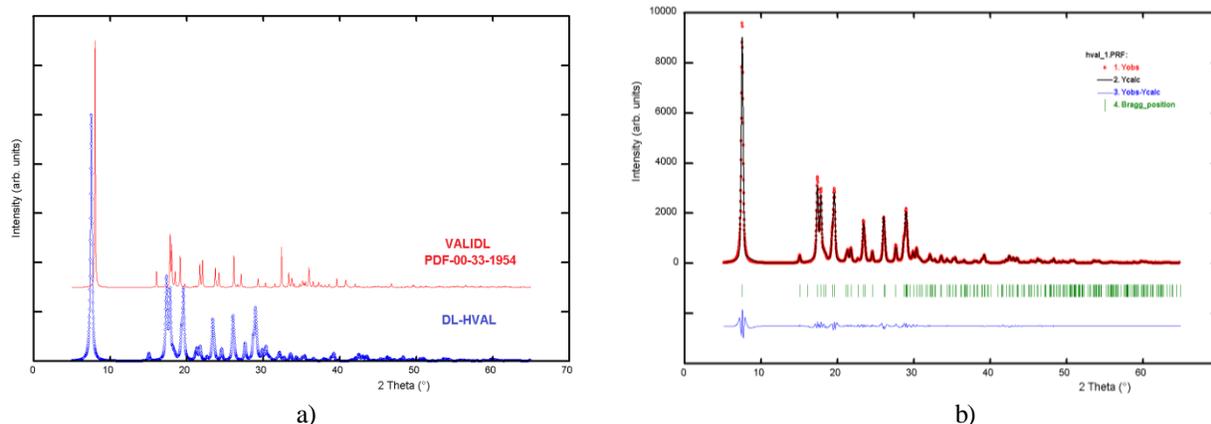


Fig. 6: a) Patrón de difracción de la hidantoína *D,L*-valina comparada con la *D,L*-valina y b) Gráfica del ajuste final Le Bail.

Tabla 3. Parámetros de celda unidad obtenidos para la hidantoína de *D,L*-valina luego del indexado.

a (Å)	b (Å)	c (Å)	β (°)	V (Å ³)	$M_{(20)}$	$F_{(20)}$
5,4917	23,5226	6,2546	115,09	731,73	35,0	47,1 (0,0048)

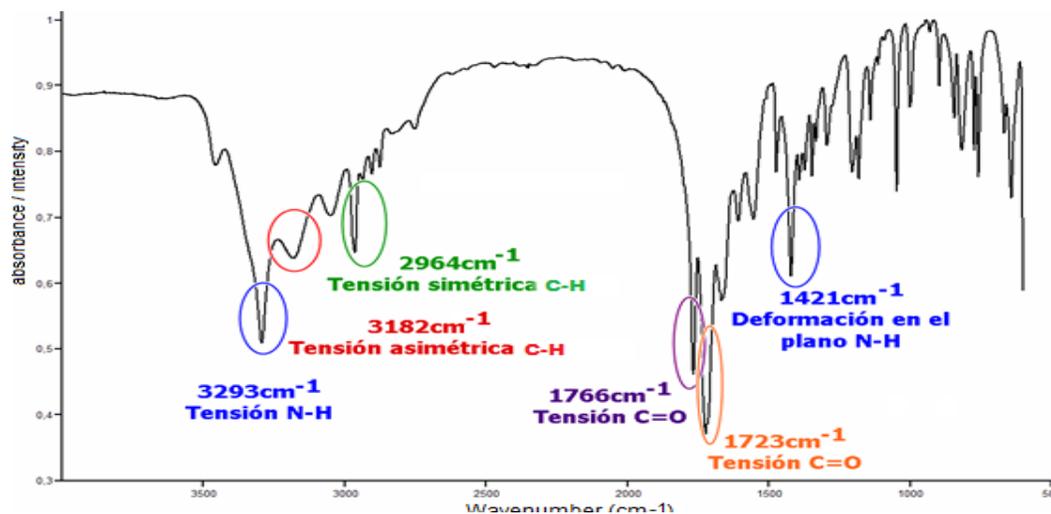


Fig. 7: FT-IR espectro del hidantoína *D,L*-valina.

Espectroscopia infrarroja (FT-IR)

En la figura 7 se observa el espectro FT-IR obtenido para la hidantoína de *D,L*-valina. En el espectro, se identifican las señales de vibración características de los grupos funcionales presentes en el compuesto estudiado.

En la tabla 4 se resumen las bandas de absorción más signifi-

cativas de dicho espectro. Se aprecia la vibración de tensión a 3293 cm^{-1} correspondiente al grupo imida N-H ubicado en la posición 3. También se aprecian bandas de absorción que corresponden a vibraciones de tensión asimétrica y simétrica en 3182 cm^{-1} y 2964 cm^{-1} respectivamente, de los enlaces C-H de los grupos metilo (CH_3) presentes en la cadena isopropilo.

Tabla 4. Asignaciones de las bandas características de la hidantoína *D,L*-valina.

Banda	Frecuencia (cm ⁻¹)	Asignación
1	3293	Tensión N-H
2	3182	Tensión asimétrica C-H
3	2964	Tensión simétrica C-H
4	1766	Tensión C=O
5	1723	Tensión C=O
6	1421	Deformación N-H en el plano

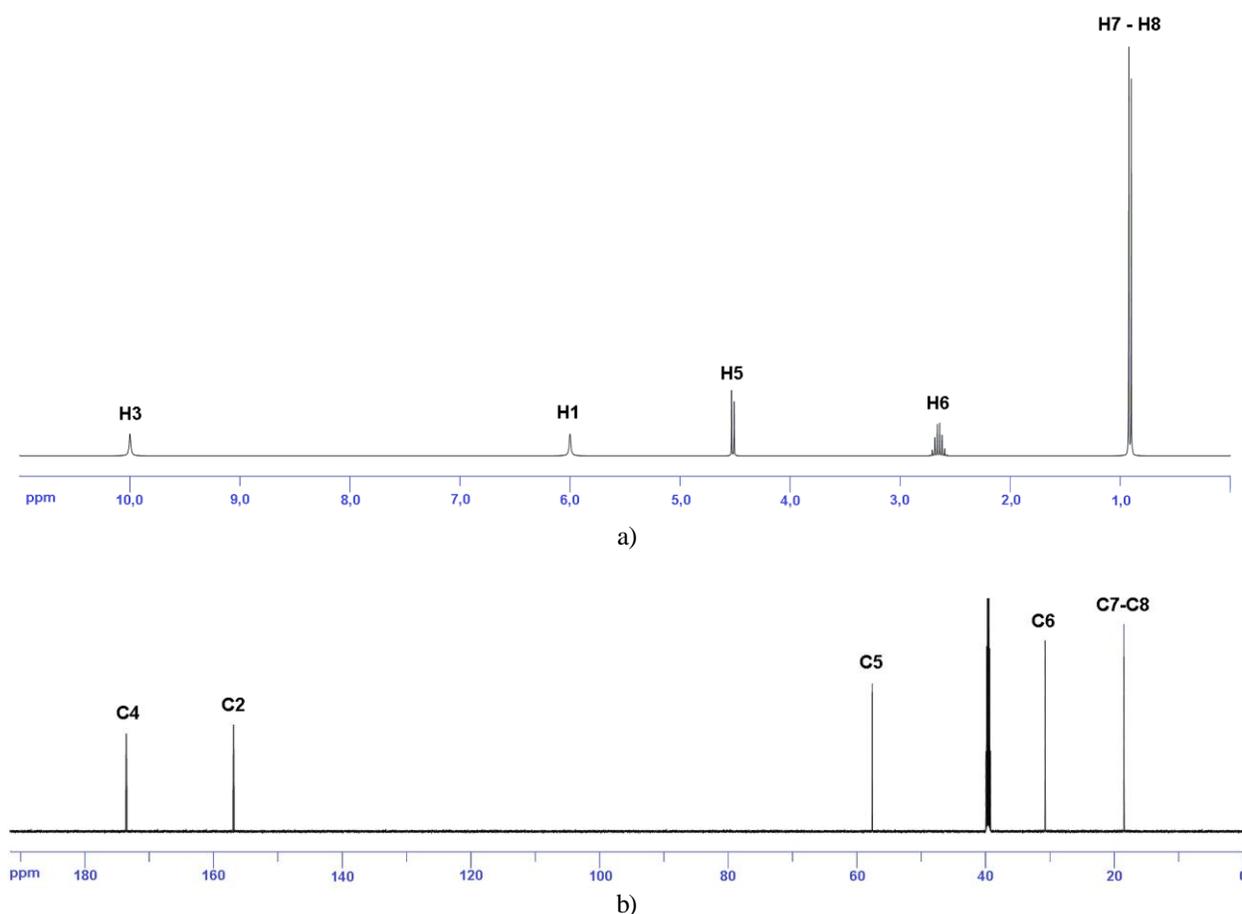
También se observan las bandas correspondiente a la vibración de tensión de los dos grupos carbonilo C=O de la hidantoína en 1766 cm⁻¹ y 1723 cm⁻¹; la primera se debe al carbonilo sustituido en la posición 4 del anillo, mientras que la de menor frecuencia se debe al carbonilo en la posición 2; el desplazamiento de esta banda a menor frecuencia se debe a la contribución de dos estructura de resonancia con los pares

libres del nitrógeno, haciendo que el doble enlace del carbonilo se debilite alargando la distancia C=O y ensanchando la banda. Además, se aprecia la señal de flexión débil del grupo N-H a una frecuencia de 1421cm⁻¹.

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

En la figura 8 se muestran los espectros RMN-¹H (a) y RMN-¹³C (b) para la hidantoína *D,L*-valina. Se obtuvieron las siguientes señales de desplazamiento químico para RMN-¹H δ (ppm): N3-H3 imida en 10,0 (s, 1H), N1-H1 urea en 6,0 (s, 1H), C5-H5 metino -CH en 4,52 (d, 1H), C6-H6 isopropilo CH(CH₃)₂ en 2,65 (m, 1H), C7-H7 y C8-H metilo CH₃ en 0,91 (d, 6H). RMN-¹³C δ (ppm): 156,9 (C4), 173,5 (C2), 57,5 (C5), 30,8 (C6), 18,5 (C7-C8).

Los estudios espectroscópicos confirman el esqueleto molecular de la hidantoína *D,L*-valina.

**Fig. 8:** Espectros RMN-¹H (a) y RMN-¹³C (b) de la hidantoína de *D,L*-valina.

Conclusiones

El nuevo compuesto hidantoína de *D,L*-valina se sintetizó mediante la reacción de Bucherer-Bergs. Los datos espectroscópicos permitieron elucidar el esqueleto molecular del compuesto y fueron consistentes con los resultados estructurales. La estructura fue determinada utilizando difracción de rayos-X en monocristal y cristaliza en el sistema monoclinico.

El cristal está conformado por enantiómero *D* y *L* relacionados simétricamente por el centro de inversión asociado al grupo espacial centrosimétrico P2₁/c. El empaquetamiento cristalino de la hidantoína *D,L*-valina está estabilizado por interacciones de enlaces de hidrógeno del tipo N--H...O y enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C5--H5...O2, así como interacciones π...π.

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 hydantoin, **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. M Kalník, P Gabko, M Bella, M Kooš. The Bucherer–Bergs multicomponent synthesis of hydantoins-excellence in simplicity. **Molecules**, **26(13)**, 4024(33) (2021).
4. J Knabe, J Baldauf, A Ahlhem. Racemates and enantiomers of basic, substituted 5-phenylhydantoins, synthesis and antiarrhythmic action. **Pharmazie**, **52(12)**, 912-919 (1997).
5. G Singh, PH Driever, JW Sander. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. **Brain**, **128(1)**, 7-17 (2005).
6. C Carmi, A Cavazzoni, V Zuliani, A Lodola, F Bordi, PV Plazzi, RR Alfieri, PG Petronini, M Mor. 5-Benzylidene-hydantoins as new EGFR inhibitors with antiproliferative activity. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **16(15)**, 4021-4025 (2006).
7. TJ Putnam, HH Merrit. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. **Science**, **85(1)**, 525-526 (1937).
8. GR Desiraju. Crystal engineering: A brief overview. **J. Chem. Sci.**, **122(5)**, 667-675 (2010).
9. T Steiner. The hydrogen bond in the solid state. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **41(1)**, 48-76 (2002).
10. LE Seijas, GE Delgado, AJ Mora, A Bahsas, J Uzcátegui. Síntesis y caracterización de los derivados N-carbamilo e hidantoína de la L-prolina. **Av. Quím.**, **1(2)**, 3-7 (2006).
11. GE Delgado, AJ Mora, JE Contreras, J Bruno-Colmenárez, R Atencio. Synthesis, crystal and molecular structure, and hydrogen-bonding patterns in hydantoin-L-aspartic acid. **Av. Quím.**, **8(2)**, 59-63 (2013).
12. 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).
13. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, R Almeida, C Chacón, L Azotla-Cruz, J Cisterna, A Cárdenas, I Brito. 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) (2020).
14. GE Delgado, AJ Mora, LE Seijas, L Rincón, G Marroquin, J Cisterna, A Cárdenas, I Brito. 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) (2021).
15. GE Delgado, AJ Mora, P Narea, C Chacón, G Marroquin, B Hernández, J Cisterna, I Brito. 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) (2022).
16. GM Sheldrick. A short history of SHELX. **Acta Cryst.**, **A64(1)**, 112-122 (2008).
17. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Cryst.**, **C71(1)**, 3-8 (2015).
18. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge structural database. **Acta Cryst.**, **B72**, 171-179 (2016).
19. International Centre for Diffraction Data. PDF-ICDD-Powder Diffraction File (Set 1-71). Newtown Square: International Centre for Diffraction Data (2019).
20. A Boulouf, D Löuer. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
21. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
22. GS Smith, RL Snyder. R_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
23. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
24. J Rodríguez-Carvajal. Fullprof, versión 7.40, LLB, CEA-CNRS, France (2021).