www.saber.ula.ve/avancesenquimica
Avances en Química, 21(2), 19-24 (2026)
Artículo científico

Síntesis y estructura cristalina del complejo octaédrico 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado

Greiliz Rodríguez[1], Asiloé J. Mora[1], Jontahan Cisterna[2], Gerson Márquez[3], Gerzon E. Delgado[1]*

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

[2)] Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Católica del Norte, Sede Casa Central, Avenida Angamos 0610, 1270709, Antofagasta, Chile

[3)] Instituto de Energías Renovables, Universidad Tecnológica del Perú, Arequipa 04001, Perú

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 09/04/2026 **Revisado**: 23/06/2026 **Aceptado**: 24/08/2026

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización estructural del complejo 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado. El cristal obtenido fue caracterizado mediante difracción de rayos-X en muestras policristalinas y difracción de rayos-X de monocristal. El patrón de difracción de polvo confirma la formación de un nuevo compuesto respecto al ligando puro. La estructura cristalina se determinó por métodos directos y refinó por mínimos cuadrados utilizando los programas SHELXS y SHELXL. El complejo cristaliza en el sistema monoclínico con grupo espacial $P2_1/c$ (N° 14), Z = 2, con parámetros de celda a = 6,9048(5) Å, b = 12,1800(9) Å, c = 8,0251(6) Å, β = 97,003(7)°, V = 669,88(9) Å³. El ión Co(II) presenta coordinación octaédrica de tipo $CoN_2(H_2O)_4$. El empaquetamiento cristalino está gobernado por cuatro interacciones de enlace de hidrógeno del tipo O–H···O, descritas mediante los grafos de enlace $S(6)$, $C(6)$ y $R^2_2(24)$, que generan una densa red tridimensional con un índice de empaquetamiento de 74,9 %.

Palabras clave: Hidantoínas, complejos de cobalto(II), difracción de rayos-X, enlace de hidrógeno, cristalografía.

Abstract

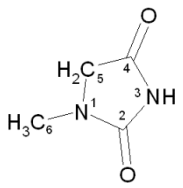
Synthesis and structural characterization of the octahedral 1-methyl-hydantoin-cobalt(II) tetrahydrate complex. The synthesis and characterization of the 1-methyl-hydantoin-cobalt(II) tetrahydrate complex are reported. The crystalline material was characterized by powder X-ray diffraction and single-crystal X-ray diffraction. The powder diffraction pattern confirms the formation of a new compound with respect to the pure ligand. The crystal structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares using SHELXS and SHELXL. The complex crystallizes in the monoclinic system with space group $P2^1/c$ (No. 14), Z = 2, with cell parameters a = 6.9048(5) Å, b = 12.1800(9) Å, c = 8.0251(6) Å, β = 97.003(7)°, V = 669.88(9) Å³. The Co(II) ion displays octahedral coordination of type $CoN_2(H_2O)_4$. The crystal packing is governed by four O–H···O hydrogen-bond interactions described by the graph-set descriptors $S(6)$, $C(6)$, and $R^2_2(24)$, producing an efficient three-dimensional network with a packing index of 74.9%.

Keywords: Hydantoins, cobalt(II) complexes, X-ray diffraction, hydrogen bonding, crystallography.

Introducción

Las hidantoínas, conocidas sistemáticamente como imidazolidina-2,4-dionas, constituyen una clase relevante de compuestos heterocíclicos de cinco miembros que contienen dos átomos de nitrógeno y dos grupos carbonilo. Su interés radica en la versatilidad estructural derivada de sus múltiples posiciones de sustitución, lo que permite modular sus propiedades fisicoquímicas y biológicas (Meusel & Gütschow, 2004; Konnert *et al*., 2017). Como resultado, estos compuestos han encontrado aplicaciones en ámbitos como la medicina, la industria y la cosmética, destacándose particularmente por su amplio espectro de actividades biológicas, que incluyen efectos anticonvulsivantes, antitumorales, antiinflamatorios y antivirales (Gawas *et al*., 2021; Palkhede *et al*., 2026; Shinde *et al*., 2026).

En este contexto, un derivado natural de particular interés es la 1-metil-hidantoína (ver esquema 1), que presenta un grupo metilo en la posición N1 y ha sido identificada como el componente activo del *Oviductus Ranae*, un producto de la medicina tradicional china empleado por sus propiedades antiasmáticas, antitusígenas y antidepresivas (Wang *et al*., 2017; Zhang *et al*., 2019; Xu *et al*., 2019).



Esquema. 1: Representación esquemática de la 1-metil-hidantoína.

Desde una perspectiva estructural, la 1-metil-hidantoína presenta un notable comportamiento polimórfico, siendo capaz de cristalizar en tres formas distintas. El polimorfo I cristaliza en el sistema monoclínico con grupo espacial $P2_1/c$ (Nogueira *et al*., 2014), mientras que los polimorfos II y III adoptan sistemas ortorrómbicos, pertenecientes a los grupos espaciales $Pna2_1$ (Nogueira *et al*., 2017) y $P2_12_12_1$ (Nogueira *et al*., 2020), respectivamente. Estas variaciones estructurales se originan en diferentes modos de empaquetamiento molecular y en la reorganización de las redes de enlaces de hidrógeno, lo que repercute de manera significativa en las propiedades fisicoquímicas del sólido. En consecuencia, cada polimorfo presenta patrones de difracción de polvo característicos (Delgado *et al*., 2015; 2022).

En paralelo, la química de coordinación de derivados hidantoínicos ha adquirido un creciente interés, particularmente por su capacidad para actuar como ligandos en complejos metálicos con potencial relevancia en química medicinal. Estos sistemas pueden integrarse en arquitecturas más complejas, incluyendo farmacóforos híbridos, donde la coordinación metálica modula o potencia las propiedades del ligando original (Akpan *et al*., 2023). En este contexto, se ha establecido que las hidantoínas coordinan preferentemente a través del átomo de nitrógeno N3 en su forma desprotonada. Los metales de la primera serie de transición suelen generar complejos con geometrías octaédricas distorsionadas o entornos tetragonales, cuya estabilidad estructural está frecuentemente reforzada por redes extendidas de enlaces de hidrógeno (Puszyńska-Tuszkanow *et al*., 2010; 2011; Daszkiewicz *et al*., 2018).

El estudio de este tipo de derivados requiere una caracterización estructural rigurosa, donde la determinación de la estructura cristalina constituye una herramienta clave para elucidar la geometría molecular, la coordinación metálica y la red de interacciones intermoleculares responsables del empaquetamiento cristalino. En este contexto, el presente trabajo aborda la síntesis y el análisis cristalográfico de un nuevo derivado de cobalto de la 1-metil-hidantoína, en el marco de una línea de investigación orientada a la caracterización estructural de compuestos hidantoínicos (Delgado *et al*., 2013; 2016; 2022; Márquez *et al*., 2021; Fonseca *et al*., 2023; Rodríguez *et al*., 2025).

Parte experimental

Síntesis del complejo

La 1-metil-hidantoína utilizada fue adquirida comercialmente (Sigma-Aldrich, 97 %) y corresponde al polimorfo I (Nogueira *et al*., 2014; Delgado *et al*., 2015). La síntesis del complejo se realizó disolviendo 0,5 mmol del ligando 1-metil-hidantoína junto con 0,25 mmol de acetato de cobalto(II) tetrahidratado (Merck 99 %) en 5 mL de metanol (Sigma-Aldrich 99,8%). La disolución se ajustó a un de pH=8 manteniendo una temperatura constante de 60 ºC y agitación continua. El envase conteniendo la disolución se selló con papel parafinado y se dejó en reposo a temperatura ambiente para la evaporación lenta del disolvente hasta la aparición de cristales del producto obtenido. Los cristales de color violeta claro presentaron un tamaño adecuado para el estudio por difractometría de rayos-X de monocristal.

Técnicas de caracterización

Las temperaturas de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9300. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se midieron, utilizando un difractómetro Siemens D-5005 con radiación de CuKα (λ= 1.5418 Å), en el rango de 5-70° en 2θ, con un tamaño de paso de 0.02° y un tiempo de conteo de 10s por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. Para la determinación de la estructura cristalina se seleccionó un cristal en forma de lámina rómbica bajo un microscopio óptico Nikon provisto de un accesorio de luz polarizada. La toma de datos de intensidad se realizó a temperatura ambiente (293 K) en un difractómetro Rigaku Pilatus 200K utilizando radiación de MoKα (λ = 0,71075 Å). Se midieron 5843 reflexiones, con índices máximos *h, k, l* de 8, 15 y 10 respectivamente, y 2θmax = 53,69°. La determinación estructural se llevó a cabo mediante métodos directos con el programa SHELXS (Sheldrick, 2008) y el refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa se realizó con SHELXL (Sheldrick, 2015). El análisis geométrico se efectuó con el programa PLATON (Spek, 2003) y las representaciones gráficas se generaron con el programa DIAMOND (Bergerhoff *et al*., 1996).

Resultados y discusión

Temperaturas de fusión

La temperatura de fusión de la 1-metil-hidantoína, 156-157 ºC, confirma que se trata del polimorfo I (Delgado *et al*., 2015). El complejo funde con descomposición en 239-241 °C. Estas diferencias indican la posible formación del complejo de cobalto.

Difracción de rayos-X en muestra policristalina

La comparación del patrón de difracción de polvo del complejo con el del ligando puro confirma la formación de un nuevo compuesto, evidenciado por cambios significativos en la posición e intensidad de las reflexiones (ver figura 1). Además, no se detecta la presencia de reactivos de partida en el difractograma del complejo. El indexado del patrón, realizado con el programa Dicvlo04 (Boultif & Louër, 2004), proporcionó una solución única en una celda monoclínica con parámetros de celda *a*= 6,904 Å, *b*= 12,179 Å, *c*= 8,024 Å, β= 97,00º, los cuales coinciden con los obtenidos por difractometría de monocristal.

Estructura cristalina del complejo

El complejo 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado, de fórmula molecular $C_8H_{18}CoN_4O_8$ y peso fórmula 357,19 uma, cristaliza en el sistema monoclínico con grupo espacial $P2_1/c$ (N° 14). Los datos cristalográficos se presentan en la tabla 1 y se depositaron en la base de datos CSD (2554028) (Groom *et al*., 2016).

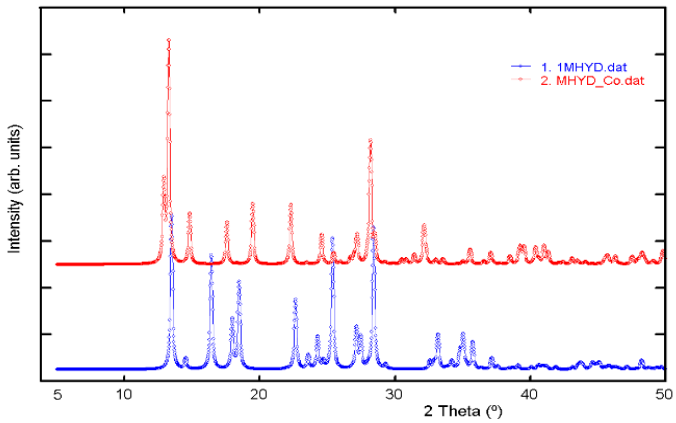


Fig. 1: Comparación entre los patrones de difracción de polvo de la 1-metil-hidantoína y el complejo.

Tabla 1. Datos cristalográficos y condiciones de la toma de datos para el complejo de cobalto(II).

Sistema cristalino	**Monoclínico**	**Radiación/λ (Å)**	**MoKα/0,71075**
Grupo espacial	*P2₁/c (N° 14)*	T (K)	293
a (Å)	6,9048(5)	2θmin – 2θmax (°)	3,1 – 26,8
b (Å)	12,1800(9)	Reflexiones totales	5843
c (Å)	8,0251(6)	Reflexiones únicas	1417
β (°)	97,003(7)	R_{int}	0,057
V (Å³)	669,88(9)	R_1 [I > 2σ(I)]	0,0496
Z	2	wR_2	0,1199
ρ_{calc} (g·cm^{-3})	1,771	S (GoF)	1,05
μ (mm^{-1})	1,329	$\Delta\rho_{min}/\Delta\rho_{max}$ (e·Å^{-3})	–0,958/0,655

Geometría del ligando 1-metilhidantoína

La figura 2 muestra la molécula del complejo y en la tabla 2 se comparan las distancias y ángulos de enlace en el ligando libre y en el complejo. El anillo hidantoínico en el complejo es esencialmente plano como en el ligando libre (Nogueira *et al*., 2014). Las distancias de enlace C=O de los dos grupos carbonilo son prácticamente idénticas dentro del error experimental: O4–C4 = 1,240(4) Å y O2–C2 = 1,237(3) Å. Esta igualdad se debe a que la coordinación dativa del nitrógeno N3 al cobalto impide la deslocalización resonante asimétrica observada en la 1-metil-hidantoína libre, donde la resonancia hace que la distancia C2–O2 sea algo mayor que C4–O4. El acortamiento de la distancia N3–C4 en ~0,02 Å respecto al ligando libre refleja la atracción de la nube electrónica del carbono vecino provocada por la coordinación del N3 al metal.

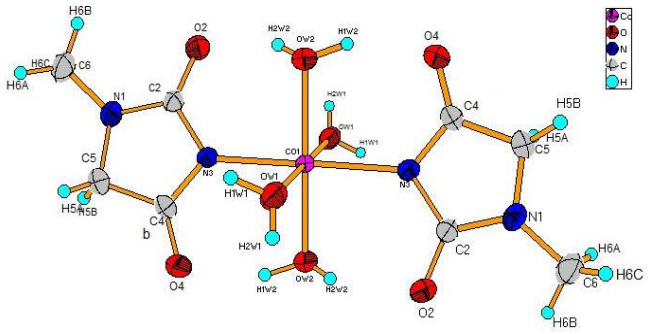


Fig. 2: Complejo 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado.

Las distancias C–N en el anillo (N1–C2 = 1,338(3) Å; N3–C2 = 1,390(4) Å; N3–C4 = 1,338(3) Å; N1–C6 = 1,444(4) Å) son menores que el valor de referencia para enlace C–N sencillo (1,47 Å) (Allen *et al*., 1987), indicativo del carácter parcialmente doble conferido por la deslocalización electrónica. Los ángulos de enlace internos del anillo de cinco miembros se desvían de los valores ideales para hibridación sp^2 (120°), como es característico de los anillos tensionados de tipo hidantoico.

Tabla 2. Comparación de distancias y ángulos de enlace del ligando 1-metil-hidantoína libre[9] y coordinada al complejo de cobalto(II).

Enlace / Ángulo	**Ligando libre (Å / °)**	**Complejo (Å / °)**
N1–C6	1,444(2)	1,436(2)
N1–C2	1,332(2)	1,338(4)
C2–O2	1,223(2)	1,237(3)
N3–C2	1,392(2)	1,390(4)
N3–C4	1,360(2)	1,338(3)
C4–O4	1,211(2)	1,240(2)
N3–C4–O4 (°)	124,9(2)	125,9(2)
N1–C2–O2 (°)	127,5(2)	124,7(3)
N1–C2–N3 (°)	107,9(2)	111,2(2)

Esfera de coordinación del cobalto(II)

El ión Co(II) presenta una coordinación de tipo $CoN_2(H_2O)_4$, adoptando una geometría octaédrica (figura 3). El átomo de cobalto ocupa una posición especial de Wyckoff, que corresponde a un centro de inversión, a través del cual se completa la esfera de coordinación generando la segunda mitad del complejo. La unidad asimétrica contiene, por tanto, un átomo de Co, un ligando 1-metilhidantoína y dos moléculas de agua, de modo que el complejo completo se describe como $[Co(H_2O)_4(1\text{-MHYD})_2]$. Los ángulos de enlace N3–Co1–N3 = 180,00°, Ow1–Co1–Ow2 = 90,63(9)° y Ow2–Co1–N3 = 90,17(9)° confirman la coordinación octaédrica. La distorsión del octaedro es mínima, con valores de elongación cuadrática de 1,001 Å^3 y varianza angular de 1,6°, frente a 1,000 Å^3 y 0° para el octaedro ideal. La distancia de coordinación Co1–N3 = 2,120(2) Å es comparable a la reportada para otros complejos de Co(II) con ligandos hidantoicos, encontrados en la base de datos CSD (ConQuest, versión 6.1 mayo 2026) (Groom *et al*., 2016), en el rango 1,957–2,12 Å. La simetría del grupo puntual de la molécula $[Co(H_2O)_4(MHYD)_2]$ es C*i*, lo que refleja la presencia exclusiva del centro de inversión sobre el átomo metálico.

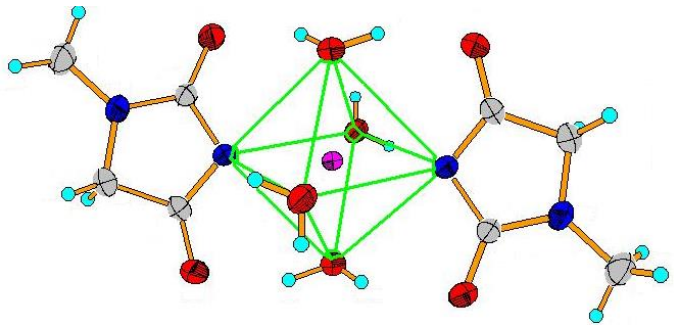


Fig. 3: Vista de la geometría octaédrica alrededor del átomo central de cobalto en el complejo.

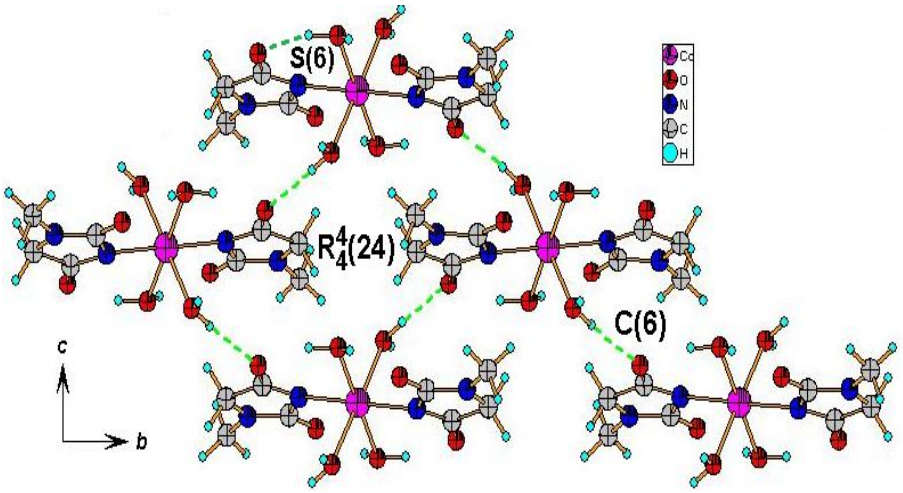


Fig. 4: Vista de los enlaces de hidrógeno formados, con sus respectivos grafos, en la estructura de 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado.

Tabla 3. Geometría de los enlaces de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino del complejo.

D–H···A	D–H (Å)	H···A (Å)	D···A (Å)	D–H···A (°)	Operación de simetría
Ow1–H1W1···O4	0,85(4)	1,92(4)	2,770(3)	174(4)	1–x, –½+y, ½–z
Ow1–H2W1···O2	0,73(4)	2,05(4)	2,770(3)	167(4)	2–x, 1–y, –z
Ow2–H2W2···O2	0,70(4)	2,02(4)	2,676(3)	155(5)	1–x, 1–y, –z
Ow2–H1W2···O4	0,91(5)	1,81(5)	2,665(3)	155(4)	(posición molecular)
C6–H6B···O2	0,96(2)	2,541(17)	2,886(4)	101,3(14)	(intramolecular)

El complejo es isoestructural con el análogo de níquel [Ni(H_2O)$_4$(1-MHYD$_2$] reportado (Puszyńska-Tuszkanow *et al*., 2011) en la CSD, cuyo grupo espacial es igualmente $P2_1/c$. Esta isoestructuralidad corrobora la regularidad con que los metales de la primera serie de transición del mismo periodo adoptan geometrías octaédricas equivalentes con ligandos hidantoínicos (Akpan *et al*., 2023).

Empaquetamiento cristalino y enlaces de hidrógeno

El empaquetamiento cristalino del complejo está controlado por cuatro interacciones fuertes de enlace de hidrógeno del tipo O–H···O, que involucran las cuatro moléculas de agua coordinadas y los grupos carbonilo de las hidantoínas (tabla 3). La naturaleza de donadores y aceptores es la siguiente: (i) La molécula de agua Ow2, ubicada en posición ecuatorial, forma dos enlaces de hidrógeno intramoleculares descritos por el grafo (*graph-set*) de primer orden *S*(6) (Etter *et al*., 1990), generando un ciclo de seis átomos que estabiliza la coordinación ecuatorial al metal. Dado que Ow2 y su equivalente por el centro de inversión participan en estas interacciones, se generan cuatro enlaces de hidrógeno intramoleculares equivalentes en la molécula. En la figura 4 se pueden apreciar estos enlaces de hidrógeno. (ii) La molécula de agua Ow1, en posición axial, forma dos enlaces de hidrógeno intermoleculares. El enlace Ow1–H1W1···O4 genera una cadena extendida de 6 átomos descrita por el grafo *C*(6). Esta cadena, a su vez, define un macrociclo formado por cuatro unidades del complejo y 24 átomos, descrito por el grafo $R^4_4(24)$.

Adicionalmente, se identifica un enlace de hidrógeno no convencional e intramolecular del tipo C6–H6B···O2, con una distancia H···A de 2,541(17) Å, más débil que los anteriores pero que contribuye a la estabilización del empaquetamiento.

La comparación con los grafos de enlace de hidrógeno reportados para complejos de Co(II) con ligandos hidantoicos en la CSD revela que los grafos S(6), que describe el enlace intramolecular entre el agua ecuatorial y el carbonilo del ligando, y el grafo C(6) son recurrentes en las ocho estructuras análogas encontradas. Esta interacción parece ser un motivo estructural conservado que contribuye a estabilizar la coordinación octaédrica en este tipo de complejos.

El porcentaje de ocupación del espacio en la estructura, conocido también como índice de empaquetamiento, es de 74,9 % lo cual indica que la red tridimensional de enlaces de hidrógeno genera una estructura particularmente densa, sin cavidades ni canales disponibles para la inclusión de moléculas de disolvente adicional.

Conclusiones

Se sintetizó el complejo 1-metil-hidantoína-cobalto(II) tetrahidratado [Co(H_2O)$_4$(1-MHYD) $_2$], a partir de acetato de cobalto(II) y el ligando 1-metilhidantoína en metanol como disol vente a pH 8. El indexado del patrón de difracción de polvo confirma la formación de un nuevo compuesto en una celda monoclínica. La estructura cristalina, resuelta y refinada por métodos directos y mínimos cuadrados, revela que el complejo cristaliza en el grupo espacial $P2_1/c$ (N° 14) con Z = 2 y una geometría octaédrica para el Co(II) con coordinación

$CoN_2(H_2O)_4$ y distorsión mínima respecto al octaedro ideal. El empaquetamiento cristalino está gobernado por cuatro interacciones O–H···O entre las moléculas de agua coordinadas y los grupos carbonilo del ligando, descritas mediante los grafos $S(6)$, $C(6)$ y $R^2_2(24)$, que generan una red tridimensional con un índice de empaquetamiento de 74,9 %. El complejo es isoestructural con el análogo de níquel reportado en la CSD, lo que evidencia una regularidad estructural en esta familia de complejos de metales de transición con 1-metilhidantoína. Este estudio reporta la síntesis y caracterización estructural de un nuevo derivado metálico de hidantoínas, resaltando el papel de la estructura cristalina en la comprensión de sus propiedades y su potencial interés en química medicinal.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CDCHTA-ULA (Proyecto C-2012-26-08-B) de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, al Núcleo de Materiales Funcionales No. 8 UCN-VRIDT 076/2020, a la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo Tecnológico (VRIDT-UCN) y a la Dirección de Investigación y Análisis de la Producción Científica (DIAPC-UCN) de la Universidad Católica del Norte, Chile, por el apoyo científico.

Referencias

Akpan, E. D., Dagdag, O., & Ebenso, E. E. (2023). Progress on the coordination chemistry and application of hydantoins and its derivatives as anticorrosive materials for steel: A review. *Coordination Chemistry Reviews*, *489*, 215207. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215207

Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Orpen, A. G., & Taylor, R. (1987). Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Trans. 2*, (12), S1-S19. https://doi.org/10.1039/P298700000S1

Bergerhoff, G., Berndt, M., & Brandenburg, K. (1996). Evaluation of crystallographic data with the program DIAMOND. *Journal of research of the National Institute of Standards and Technology*, *101*(3), 221. https://doi.org/10.6028/jres.101.023

Boultif, A., & Louër, D. (2004). Powder pattern indexing with the dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, *37*(5), 724-731. https://doi.org/10.1107/S0021889804014876

Daszkiewicz, M., Puszyńska-Tuszkanow, M., Staszak, Z., Chojnacka, I., Fałtynowicz, H., & Cieślak-Golonka, M. (2018). Single crystal-to-single crystal transformations induced by ammonia–water equilibrium changes. *CrystEngComm*, *20*(21), 2907-2911. https://doi.org/10.1039/C8CE00401C

Delgado, G. E., Chacón, C., Marroquin, G., Cisterna, J., & Brito, I. (2022). X-ray powder diffraction data for the two new polymorphs of 1-methylhydantoin. *Powder Diffraction*, *37*(2), 108-114. https://doi.org/10.1017/S0885715622000136

Delgado, G. E., Mora, A. J., Contreras, J. E., & Chacón, C. (2015). X-ray powder diffraction data for 1-methylhydantoin, an antiasthmatic and antidepressive hydantoin compound. *Powder Diffraction*, *30*(2), 178-181. https://doi.org/10.1017/S0885715615000081

Delgado, G. E., Mora, A. J., Contreras, J. E., Bruno-Colmenárez, J., & Atencio, R. (2013). Synthesis, crystal and molecular structure, and hydrogen-bonding patterns in hydantoin-L-aspartic acid. *Avances en Química*, *8*(2), 59-63. https://doi.org/10.53766/AVANQUIM/2011.08.02.01

Delgado, G. E., Mora, A. J., Narea, P., Chacón, C., Marroquin, G., Hernández, B., Cisterna, J., & Brito, I. (2022). Synthesis, crystal structure, hydrogen bond patterns and Hirshfeld surface analysis of (S)-5-(4-hydroxybenzyl)-imidazolidine-2,4-dione. *Journal of Molecular Structure*, *1250*, 131757. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131757

Delgado, G. E., Rodríguez, J. A., Mora, A. J., Bruno-Colmenárez, J., Uzcátegui, J., & Chacón, C. (2016). Supramolecular structure of 5-methyl-5-phenyl hydantoin and hydrogen-bonding patterns in 5,5′-substituted hydantoins. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, *629*(1), 96-104. https://doi.org/10.1080/15421406.2015.1107745

Etter, M. C., MacDonald, J. C., Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallographica B*, *46*(2) 256-262. https://doi.org/10.1107/S0108768189012929

Fonseca, J., Mora, A., & Delgado, G. E. (2023). Caracterización estructural por métodos espectroscópicos y difracción de rayos-X de un nuevo compuesto hidantoina. *Avances en Química*, *18*(2), 61-66. https://doi.org/10.53766/AVANQUIM/2023.18.02.02

Gawas, P. P., Ramakrishna, B., Veeraiah, N., & Nutalapati, V. (2021). Multifunctional hydantoins: Recent advances in optoelectronics and medicinal drugs from Academia to the chemical industry. *Journal of Materials Chemistry C*, *9*(46), 16341-16377. https://doi.org/10.1039/D1TC04090A

Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. (2016). The Cambridge structural database. *Acta Crystallographica B*, 72(2), 171-179. https://doi.org/10.1107/S2052520616003954

Konnert, L., Lamaty, F., Martinez, J., & Colacino, E. (2017). Recent advances in the synthesis of hydantoins: The state of the art of a valuable scaffold. *Chemical Reviews*, *117*(23), 13757-13809. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00067

Márquez, R., Belandria, L., Guillén, M., González, T., Mora, A., & Delgado, G. E. (2021). Síntesis y caracterización estructural del compuesto hidantoína de D, L-valina. *Avances en Química*, *16*(3), 49-55. https://doi.org/10.53766/AVANQUIM/2011.08.02.01

Meusel, M., & Gütschow, M. (2004). Recent developments in hydantoin chemistry. A review. *Organic preparations and procedures international*, *36*(5), 391-443. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00067

Nogueira, B. A., Ildiz, G. O., Canotilho, J., Eusébio, M. E. S., & Fausto, R. (2014). Molecular structure, infrared spectra, photochemistry, and thermal properties of 1-methylhydantoin. *The Journal of Physical Chemistry A*, *118*(31), 5994-6008. https://doi.org/10.1021/jp505335c

Nogueira, B. A., Ildiz, G. O., Henriques, M. S. C., Paixão, J. A., & Fausto, R. (2017). Structural and spectroscopic characterization of the second polymorph of 1-methylhydantoin. *Journal of Molecular Structure*, *1148*, 111-118. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.07.028

Nogueira, B. A., Milani, A., Ildiz, G. O., Paixão, J. A., Castiglioni, C., & Fausto, R. (2020). Polymorphism in 1-methylhydantoin: Investiga-

tion by periodic DFT calculations and characterization of the third polymorph. *CrystEngComm*, *22*(38), 6347-6359. https://doi.org/10.1039/D0CE01016B

Palkhede, J. D., Park, E.-J., Darlami, O., & Shin, D. (2026). Recent applications of hydantoins in drug discovery: Updates (2019~Present). Molecules, 31, 477. https://doi.org/10.3390/molecules31050779

Puszyńska-Tuszkanow, M., Daszkiewicz, M., Maciejewska, G., & Adach, A. (2010). Interaction of hydantoins with transition metal ions: Synthesis, structural, spectroscopic, thermal and magnetic properties of $[M(H_2O)_4$(pheny-toinate)2] M = Ni(II), Co(II). *Structural Chemistry*, *21*(2), 315-321. https://doi.org/10.1007/s11224-009-9533-x

Puszyńska-Tuszkanow, M., Daszkiewicz, M., Maciejewska, G., Staszak, Z., Wietrzyk, J., Filip, B., & Cieślak-Golonka, M. (2011). HSAB principle and nickel(II) ion reactivity towards 1-methyhydantoin. *Polyhedron*, *30*(12), 2016-2025. https://doi.org/10.1016/j.poly.2011.05.004

Rodríguez, J. A., Rojas, J. M., Márquez, G., & Delgado, G. E. (2025). Síntesis y caracterización estructural de un complejo de cobre(II) con imidazol y 5-metil-5-fenil-hidantoína. *Avances en Química*, *20*(3), 97-102.

Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica A*, *64*(1), 112-122. https://doi.org/10.1107/S0108767307043930

Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica C*,*71*(1), 3-8. https://doi.org/10.1107/S2053229614024218

Shinde, N. V., Patole, V. P., Kumbhare, M. R., Narkhede, H., Satalkar, A. T., Thube, A. V., & Bhosale, S. K. (2026). Recent pharmacological applications of (thio) hydantoins. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, *12*, 13. https://doi.org/10.1186/s43094-025-00918-z

Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, *36*(1), 7-13. https://doi.org/10.1107/S0021889802022112

Wang, S.-H., Jin, X.-Q., Xu, Y., Hu, X.-Y., Lv, Z.-Y., & Wang, Y.-S. (2017). Studies on pharmacokinetic, body distribution, plasma protein binding rate and excretion of 1-methyl hydantoin in rats in vivo. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, *40*(10), 493-498. https://doi.org/10.1080/10826076.2017.1287725

Xu, Y., Wang, F., Guo, H., Wang, S., Ni, S., Zhou, Y., Wang, Z., Bao, H., & Wang, Y. (2019). Antitussive and anti-inflammatory dual-active agents developed from natural product lead compound 1-methylhydantoin. *Molecules*, *24*(13), 2355. https://doi.org/10.3390/molecules24132355

Zhang, Y., Wang, Y., Li, M., Liu, S., Yu, J., Yan, Z., & Zhou, H. (2019). Traditional uses, bioactive constituents, biological functions, and safety properties of Oviductus ranae as functional foods in China. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 4739450. https://doi.org/10.1155/2019/4739450