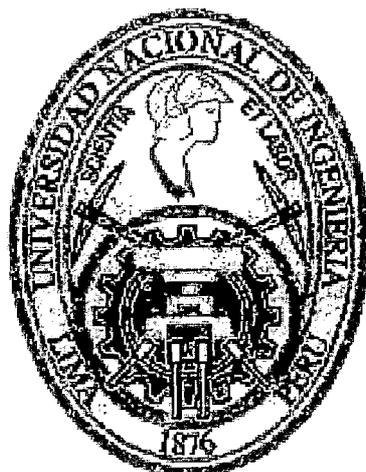


**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE**

**LICENCIADO EN QUÍMICA**

**TITULADA:**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO  $[CuC_{18}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ :  
1-BENZOIL-3-(4-AMINOSULFONILBENCIL)TIUREATO DE COBRE (1)**

**PRESENTADA POR:**

**JOSSELINE STEFFI RAMOS FIGUEROA**

**ASESORA:**

**DRA. ANA CECILIA VALDERRAMA NEGRÓN**

**LIMA - PERÚ**

**2014**

**Digitalizado por:**

**Consortio Digital del  
Conocimiento MebLatam,  
Hemisferio y Dalse**

*A mis padres Jorge y María*  
*A mi hermana Denisse*  
*A mi sobrino Gael*

## AGRADECIMIENTOS

Deseo comenzar estas líneas expresando mi más sincera gratitud a mi asesora la Dra. Ana Valderrama Negrón por su continuo apoyo, paciencia y preocupación hacia el desarrollo de la presente Tesis de Licenciatura, desde las primeras etapas del proyecto hasta la presentación final del mismo. Quiero reconocer el enorme trabajo de mi profesora Anita porque gracias a su esfuerzo consiguió la apertura de un área particular de trabajo para Libipmet: Laboratorio de Investigación de Biopolímeros y Metalofármacos y por cuya existencia pude desarrollarme dentro de la fascinante área de la Química Bioinorgánica, de la cual me interesé a partir de las realmente geniales clases de mi profesora Anita durante los últimos años de mi carrera universitaria.

Quiero agradecer también, a mi profesora M. Sc. María Lino Pacheco, quién desinteresadamente y siempre con el mayor ánimo de apoyarme me brindó las sugerencias y algunos de los reactivos necesarios para la síntesis del ligando caracterizado en la presente Tesis, sin los cuales no habría enrumbado mi proyecto de investigación.

A su vez, quiero expresar mi gratitud a mi profesora M. Sc. Otilia Acha de la Cruz, ya que me acogió dentro de su grupo de trabajo como parte de Labicer: Laboratorio de Investigación y Certificaciones y me facilitó el uso de sus equipos y así poder desarrollar los análisis por UV-Visible y Absorción Atómica de la presente Tesis.

I am also grateful to Dr. David Palmer who showed to me his biggest support towards me using NMR equipment at the Saskatchewan Structural Sciences Centre – University of Saskatchewan and in whom I always found support for traveling back home and present my thesis project.

Finalmente, he de expresar mi gratitud a la colaboración desinteresada de distintos investigadores gracias a los cuales se logró completar la caracterización del complejo presentado en este trabajo. Al Dr. Adolfo La Rosa Toro por las medidas de espectroscopía de absorción Raman. A los Drs. Juan Dávalos y Santiago Gómez por las medidas de Espectrometría de Masas y Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear. A su vez, al Instituto General de Investigación de la Universidad Nacional de Ingeniería por el financiamiento del presente trabajo de investigación.

## RESUMEN

En el presente trabajo se reporta la síntesis de un nuevo ligando derivado del fármaco mafenida monosustituido con el grupo benzoiltiourea, 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbenzil)tiourea ( $H_2L$ ) y caracterización por análisis elemental y las técnicas espectroscópicas IR,  $^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN . Además, tras la optimización de la síntesis del complejo metálico de cobre, variando la concentración de las soluciones de acetato de cobre y ligando, se han obtenido interesantes resultados por espectroscopia UV-Visible que han permitido comprender de una manera simple la característica formación del complejo cobre monovalente aquí reportado con este tipo de ligando. Finas agujas pequeños de color amarillo precipitan luego de dos días de haber dejado que la reacción progrese.

El complejo de cobre obtenido ha sido caracterizado mediante análisis elemental confirmando la estequiometría 1:1 entre el metal y el ligando; el espectro infrarrojo y Raman proporcionan información valiosa acerca de la coordinación del ligando por los átomos de oxígeno y azufre del grupo benzoiltiourea y el espectro  $^1H$  RMN confirma la desprotonación de uno de los átomos de nitrógeno del grupo benzoiltiourea y la coordinación a través del átomo de nitrógeno del grupo sulfonamida debido al desplazamiento de la señal observada para el ligando libre. De otro lado, la presencia del ligando se comprobó con la aparición de un pico intenso en el espectro de masas ESI en modo negativo y un pico característico de un fragmento que contiene al ión metálico. De esta manera la estructura polimérica para el complejo de cobre  $[Cu(I)L]_n$  parece ser la más acertada para el complejo obtenido, como también se ha reportado para compuestos similares en la literatura.

## ÍNDICE

Agradecimientos.....	iii
Resumen.....	iv

### CAPÍTULO I

Justificación.....	1
Objetivos.....	2

### CAPÍTULO II

#### INTRODUCCIÓN

1.1	Los compuestos de coordinación.....	3
1.2	Aplicaciones de los compuestos de coordinación.....	4
1.3.	Aspectos generales del cobre	
1.3.1.	Química descriptiva del cobre.....	5
1.4.	Importancia biológica del cobre	
1.4.1	Complejos de cobre como agentes anticancerígenos.....	7
1.5.	Ligandos.....	8
1.5.1	Benzoiltiureas	
A.	Síntesis	
A.1	Métodos generales.....	10
B.	Estructura molecular	
B.1	Propiedades estructurales y conformacionales.....	11

C.	Aspectos espectroscópicos de N,N'-benzoiltiureas.....	12
D.	Complejos metálicos y sus aplicaciones.....	14
D.1.	Complejos metálicos de tiureas bencilsustituidas.....	15
1.6.	Referencias bibliográficas.....	17

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES**

3.1.	Síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H <sub>2</sub> L)	
3.1.1.	Obtención del precursor mafenida (4-aminometilbencenosulfonamida).....	18
3.1.2.	Síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H <sub>2</sub> L).....	18
3.1.3.	Ensayo de solubilidad del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H <sub>2</sub> L).....	19
3.1.4.	Obtención de cristales para el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H <sub>2</sub> L).....	19
3.2.	Caracterización del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	
3.2.1	Análisis elemental.....	19
3.2.2.	Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible.....	20
3.2.3.	Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo.....	20
3.2.4.	Espectroscopía de absorción de energía Raman.....	20
3.2.5.	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H.....	20

3.4.1	Síntesis y caracterización del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I)	
3.4.1.	Síntesis del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).....	21
3.4.2.	Ensayo de solubilidad del complejo.....	22
3.4.3.	Obtención de cristales del complejo.....	22
3.4.4.	Análisis elemental.....	22
3.4.5.	Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido (DSC-TGA).....	22
3.4.6.	Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta-visible	
A.1.	Seguimiento de la reacción química en la zona ultravioleta-visible.....	23
A.2.	Obtención del espectro ultravioleta-visible del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).....	23
3.4.7.	Medidas de susceptibilidad magnética.....	23
B.1.	Susceptibilidad magnética del ligando.....	24
B.2.	Susceptibilidad magnética del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).....	24
3.4.8.	Conductividad molar.....	24
3.4.9.	Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo.....	25
3.4.10.	Espectroscopía de absorción de energía Raman.....	25
3.4.11.	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ .....	25
3.4.12.	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ en DMSO.....	25

3.4.11. Espectrometría de masas.....	25
--------------------------------------	----

## CAPÍTULO IV

### ESTUDIO DEL LIGANDO 1-BENZOIL-3-(4-AMINOSULFONILBENCIL)TIOUREA

4.1	Análisis elemental.....	26
4.2	Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible.....	26
4.3	Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo.....	27
4.4	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ .....	35
4.4	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ .....	38
4.5	Referencias bibliográficas.....	41

## CAPÍTULO V

### ESTUDIO DEL COMPLEJO $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-BENZOIL-3-(4-AMINOSULFONILBENCIL)TIOUREATO DE COBRE (I)

5.1	Análisis elemental.....	43
5.2	Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido (DSC-TGA).....	43
5.3	Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible	
5.3.1	Seguimiento de la mezcla reaccional del sistema $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y el ligando sintetizado 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.....	46
5.3.2	Espectroscopía ultravioleta visible del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).....	47
5.4	Medidas de susceptibilidad magnética.....	48

5.4.1	Susceptibilidad magnética del ligando.....	49
5.4.2.	Susceptibilidad magnética del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).....	49
5.5	Conductividad molar.....	50
5.6	Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo.....	50
5.7	Espectroscopía de absorción Ráman.....	55
5.8	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón.....	58
5.8.1	Análisis de espectros $^1\text{H}$ RMN obtenidos en DMSO.....	63
5.9	Espectrometría de masas.....	65
5.10	Referencias bibliográficas.....	67
 <b>CAPÍTULO VI</b>		
CONCLUSIONES.....		70

## **CAPÍTULO I**

### **JUSTIFICACIÓN**

Desde 1969 con el descubrimiento de la molécula de “cisplatino”  $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$  por Rosenberg y las investigaciones sobre los mecanismos de acción de los compuestos de platino en quimioterapia, se obtuvo información precisa de la formación de enlace químico entre iones metálicos y compuestos orgánicos. Estos compuestos dan lugar a los denominados complejos metálicos.

La síntesis de complejos metálicos ha tomado gran importancia en el campo de la medicina debido a exitosas investigaciones sobre sus actividades biológicas. La formación de complejos metálicos a partir de elementos de transición (Cu, Zn, Ag, entre otros) así como los sintetizados a partir de elementos de tierras raras (Ce, La, entre otros) enlazados con una variedad de compuestos orgánicos como fármacos se han venido utilizando extensivamente como agentes antibacteriales, antiinflamatorios, antivirales, entre otras clasificaciones. Ello reafirma la especial atención que se debe tomar sobre la investigación en síntesis de estos complejos metálicos biológicamente activos.

En el presente trabajo de investigación se ha planteado la síntesis y caracterización de un nuevo compuesto derivado del fármaco mafenida y a partir de este conseguir la formación de un nuevo complejo metálico de cobre. El fármaco mafenida al pertenecer a la familia de sulfonamidas presenta comprobada actividad antibacterial; el nuevo compuesto derivado de mafenida también se puede considerar dentro de esta familia y su actividad antibacterial podría ser evaluada en el futuro. A su vez, hoy en día se reconocen numerosos complejos metálicos de cobre enlazados a fármacos que incrementan su actividad biológica. Desde esta perspectiva, el presente trabajo de tesis contempla la síntesis tanto del nuevo ligando derivado de mafenida y su complejo metálico con cobre así como su análisis estructural, la cual contribuirá a futuros trabajos de investigación dentro del Laboratorio de Investigación de Biopolímeros y Metalofármacos LIBIPMET-FC-UNI como a la evaluación de la posible actividad biológica de ambos compuestos o a la formación de otros complejos metálicos con este nuevo ligando sintetizado.

## OBJETIVOS

### 1.1 Objetivos Generales:

- a. Síntesis y caracterización del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea ( $H_2L$ ).
- b. Síntesis y caracterización del complejo  $[CuC_{15}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).

### 1.2 Objetivos Específicos:

- a. Síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea ( $H_2L$ ).
- b. Caracterización y determinación de la estructura del ligando por análisis elemental, espectroscopía en la zona del ultravioleta-visible, en la zona del infrarrojo, RMN  $^1H$  y  $^{13}C$ .
- c. Síntesis del complejo  $[CuC_{15}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).
- d. Caracterización del complejo  $[CuC_{15}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) por análisis elemental, análisis termogravimétrico, espectroscopía en la zona del ultravioleta-visible, susceptibilidad magnética, conductividad molar, espectroscopía en la zona del infrarrojo y de absorción Raman, RMN  $^1H$  y espectrometría de masas ESI (-).

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Los compuestos de coordinación: [1], [2], [3]

La química de coordinación tiene como objeto el estudio de los compuestos químicos (complejos) en los que un átomo o ion central, que generalmente es un metal, se encuentra rodeado y unido a un grupo de moléculas, átomos o iones denominados ligandos. Esta definición es muy amplia e incluye un gran número de sustancias no consideradas como complejos.

La Química de Coordinación tiene importancia en sí misma, tanto por lo referente a los aspectos teóricos de enlace y la preparación de numerosos compuestos de interés práctico, como por su inestimable contribución al desarrollo de otras parcelas de la Química. Actualmente constituye uno de los campos más importantes de la Química Inorgánica, no sólo por su amplitud y complejidad, sino por el gran volumen de investigación que se le está dedicando. Esto ha conducido a la constatación del papel tan crucial que desempeñan ciertos compuestos de coordinación en procesos biológicos de interés, lo cual ha originado la denominada Química Bioinorgánica.

Los compuestos de coordinación han planteado problemas difíciles para el químico inorgánico. En sus inicios, estos compuestos resultaban sustancias insólitas (de ahí el nombre de complejos) que parecían desafiar las reglas comunes de la valencia. Probablemente, el primer compuesto de coordinación conocido es el rojo de alizarina, pigmento utilizado como colorante por los antiguos persas y egipcios, que es mencionado por Herodoto en el 450 a.C. En el siglo XVI Libavius menciona la formación del compuesto formulado hoy como  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ , al añadir al bronce una disolución saturada de hidróxido de calcio que contenía cloruro de amonio.

El gran impulso en la Química de Coordinación se inicia casi sesenta años después de que Werner enunciara su teoría, ya que es a partir del año 1900 cuando la Química de los compuestos de Coordinación de los elementos de transición se desarrolla de una forma espectacular, llegando a constituir la línea de trabajo más prolífica dentro de la síntesis inorgánica. Este auge, que limitó en gran medida el progreso de la Química de los elementos representativos, continúa en gran parte en

la actualidad, aunque las investigaciones sobre los compuestos de los elementos representativos han avanzado considerablemente en los últimos años. Las causas del desarrollo y del gran impulso de la Química de Coordinación hay que buscarlas tanto en los avances realizados en el campo teórico, como en los métodos de síntesis y en el campo de las aplicaciones de los compuestos de coordinación.

En los que se refiere al campo teórico, los trabajos realizados por diversos investigadores han permitido establecer teorías, encaminadas todas ellas a resolver problemas relacionados con la estructura, la naturaleza del enlace y la estabilidad de los compuestos de coordinación, permitiendo así explicar la naturaleza del enlace en los mismos. En este sentido, el mayor avance viene marcado por la introducción de la teoría del campo de los ligandos, que incluye a su vez la teoría del campo cristalino y aspectos mecánico ondulatorios que permiten describir, mediante enlaces policéntricos, las uniones metal-ligando.

En cuanto a los métodos de síntesis, estos se han visto sustancialmente ampliados y mejorados como consecuencias de la utilización de disolventes no acuosos, de equipos criogénicos, de altas presiones, etc. Todo ello, unido a la aplicación de distintos métodos de purificación, como extracción, cromatografía en capa fina y en columna, cambio iónico, sublimación a vacío, etc, ha permitido la síntesis de especies complejas cuya obtención no hubiera podido realizarse de no contar con tales medios.

## **1.2 Aplicaciones de los compuestos de coordinación: [5]**

La química inorgánica medicinal ofrece oportunidades adicionales para el diseño de agentes terapéuticos que no son accesibles a través de los compuestos orgánicos. El amplio rango de geometrías, números de coordinación, estados redox, características cinéticas y termodinámicas, así como las propiedades intrínsecas del catión metálico y del ligando ofrecen al químico medicinal una gran variedad de reactividades a ser explorada. El amplio éxito del cisplatino en el tratamiento clínico de varios tipos de neoplasias permitió ubicar a la química de coordinación basada en metalofármacos a la vanguardia frente a la lucha contra el cáncer. Pese a que el cisplatino es altamente eficaz en el tratamiento de una gran variedad de cánceres, la cura con este agente es aún limitada por los efectos secundarios relacionados a la dosis suministrada, la resistencia inherente o adquirida hacia este compuesto, la cual es parcialmente contrarrestada por el uso de nuevos

fármacos a base de platino. Estos problemas estimularon la exhaustiva búsqueda e inspiraron a los químicos a desarrollar estrategias alternas, basadas en diferentes metales, con propiedades farmacológicas mejoradas orientadas a distintas enfermedades.

Es así, que en esta área de investigación, los complejos de cobre demostraron perspectivas prometedoras. Los complejos de cobre han sido investigados bajo la suposición de que los metales endógenos serán menos tóxicos para las líneas celulares normales en comparación con las células cancerígenas. Sin embargo, el cobre también puede ser tóxico debido a su actividad redox y su afinidad por enlazarse a sitios que ya están ocupados por otros metales. El alterado metabolismo de las células cancerígenas y las diferentes respuestas entre células normales y tumorales con respecto al cobre son la base para el desarrollo de los complejos de cobre con características antineoplásicas.

El cobre es un elemento esencial para la mayoría de los organismos aeróbicos, empleado como un cofactor estructural y catalítico, y consecuentemente involucrado en muchos procesos biológicos.

### **1.3. Aspectos generales del cobre:**

#### **1.3.1. Química descriptiva del cobre [10]**

##### **A.1. Descripción General**

- Nombre, símbolo, número atómico: Cobre, Cu, 29
- Serie química: Metal de transición
- Grupo, periodo, bloque: 11 , 4, d
- Apariencia: Metálico, cobrizo

##### **A.2. Propiedades atómicas**

- Masa atómica : 63,536 uma
- Configuración electrónica :  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$
- Estados de oxidación (óxido): 2,1
- Estructura cristalina : Cúbica centrada en las caras

##### **A.3. Propiedades físicas**

- Estado de la materia: Sólido (ferromagnético)
- Punto de fusión y ebullición: 1357 K , 2840 K

El  $\text{Cu}^I$ , según la clasificación de Pearson, al ser un sistema  $d^{10}$ , forma complejos diamagnéticos e incoloros a menos que los ligandos generen color. El número de coordinación más habitual es 4 con los ligandos en disposición tetraédrica.

Algunos autores, consideran que el número de coordinación (N.C.) óptimo para este ion se encuentra entre 3 y 4 como correspondería a un metal vecino de la plata [ $\text{Ag}^I$ , N.C. 2, lineal] y del cinc [ $\text{Zn}^{II}$ , N.C. 4, tetraédrica] en la tabla periódica.

Son frecuentes coordinaciones planas trigonales con débiles interacciones adicionales de tipo axial o coordinaciones tetraédricas deformadas en las que un enlace se debilita y los otros tres tienden a disponerse en un plano. El  $\text{Cu}^I$  forma diversos complejos poliméricos constituidos por clusters que contienen 4 átomos de cobre en los vértices de un tetraedro pero sin envolver enlaces metal-metal:  $\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PR}_3)_4$ ,  $\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{AsR}_3)_4$ .

Por su parte el  $\text{Cu}^{II}$  es, un ácido de Lewis, sistema  $d^9$  que forma numerosos complejos con una estereoquímica fuertemente influenciada por la distorsión Jahn-Teller. Los números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, pero las geometrías regulares son escasas y la distinción entre complejos octaédricos con distorsión tetragonal y complejos plano-cuadrados es muchas veces difícil. Una buena parte de los complejos de este ion presenta coloración azul o verde debido a la existencia de una banda ancha y asimétrica, de difícil asignación, que se sitúa en la región comprendida entre 600 y 900 nm. Por ejemplo,  $\text{Cu}^{2+}$ , para el que se ha propuesto recientemente un N.C. cinco y no seis como habitualmente se venía suponiendo, tiene su máximo de absorción en  $\approx 800$  nm con un coeficiente de absorción =  $10 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ .

El cobre es un metal biológicamente importante, siendo encontrado en diversas enzimas del grupo de las oxidasas, en los transportadores de oxígenos de ciertos invertebrados y en el sistema fotosintético. Así también algunos compuestos de cobre son utilizados en la agricultura actuando como insecticidas (como "mezcla Bourdeaux") y fungicidas (carbonato básico de cobre o acetato de cobre).

## 1.4. Importancia biológica del cobre [5]

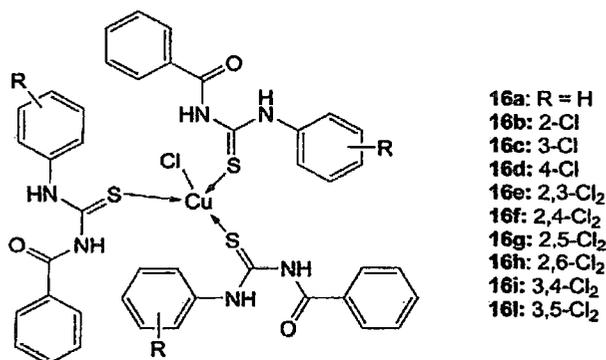
### 1.4.1 Complejos de cobre como agentes anticancerígenos

El cobre forma una gran variedad de compuestos de coordinación con sus estados de oxidación Cu (II) y Cu (I), y algunos pocos casos con Cu (III) han sido reportados. La química de coordinación del cobre está dominada por los derivados del Cu (II) con algunos ejemplos importantes de compuestos del Cu (I). Dado que los complejos de Cu (I/II) son: (i) activamente redox, (ii) frecuentemente lábiles, y (iii) atípicos en su preferencia por geometrías de coordinación distorsionadas, son menos predecibles estructuralmente en comparación de los complejos de coordinación de los otros metales de transición de la primera fila.

El Cu (I) prefiere en gran medida ligandos que posean átomos donadores blandos como P, C, S tioéter, y aminas aromáticas. Pese a que se tiene evidencia de compuestos coordinados lineales y trigonales, los complejos de Cu (I) por lo general son tetracoordinados adoptando una geometría tetraédrica. En los complejos de Cu (II), el número de coordinación (N. C.) varía desde 4 hasta 6, incluyendo las geometrías cuadrada plana (N.C. = 4), bipiramidal trigonal (N. C. = 5) y octaédrica (N. C. = 6). La variedad de distintos arreglos geométricos, le permiten al Cu (II) tener una amplia gama de elección de ligandos (desde mono hasta hexa quelatos dentados) y de átomos donadores (N, O, S, y halógenos).

El potencial redox del par Cu (I)/ Cu (II) varía severamente dependiendo del entorno del ligando debido al átomo donador, geometría, efectos de estéricos y del electrónicos de los sustituyentes, y de quelación. Por ejemplo, los potenciales de reducción de la oxidación monoelectrónica de los complejos de Cu (I) en presencia de O<sub>2</sub> varían en un amplio intervalo, desde -1.5 hasta + 1.3 V vs el electrodo estándar de hidrógeno. Además, dicha transferencia de electrones siempre comprende modificaciones importantes en la estereoquímica correspondiente a los complejos en sus formas oxidadas o reducidas. Esta característica junto con la posibilidad de liberarse de los ligandos que presenta, por ejemplo, en las especies Cu (II) octaédrica hacia la Cu (I) tetraédrica, son factores químicos que ilustran la complejidad del sistema Cu (I)/ Cu (II) en medios fisiológicos.

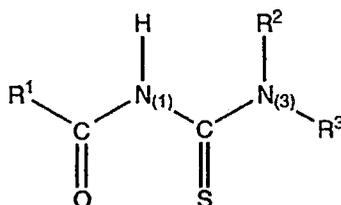
Una serie de complejos de Cu (I) 16a-l de tioureas N, N'-disustituidas (HL<sup>16a-l</sup>) fueron evaluados para medir su actividad citotóxica *in vitro* en diferentes líneas celulares cancerosas humanas, presentando una citotoxicidad comparable a la del cisplatino.



Esquema 1.1. Compuestos de cobre (I) con tioureas N,N'-disustituidas.

### 1.5. Ligandos [6], [7]

Se sabe que los compuestos que contienen el grupo funcional (>N-C(S)-N<) se identifican como tioureas. Estos pueden ser mono-, di-, tri- o tetra - derivados de tiourea sustituido dependiendo de la extensión de la sustitución en los átomos de nitrógeno. El 1-(acil/bencil)-(sustituido) implica la presencia de un grupo carbonilo unido al núcleo tiourea. El primer ejemplo de esta clase de molécula, las especies CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NH<sub>2</sub>, se ha conocido hace mucho tiempo. Sin embargo, el cambio puede ocurrir también en el segundo átomo de nitrógeno, dando 1-(acil/bencil)-3-(mono-sustituido) y tioureas 1-(acil/bencil)-3,3-(di-sustituida), con la fórmula general R<sup>1</sup>C(O)N<sub>(1)</sub>HC(S)N<sub>(3)</sub>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup> (Esquema 1.2), donde R puede ser un grupo alquilo, arilo o sustituyente heterocíclico.



Esquema 1.2. Estructura química general de tioureas 1-(acil/bencil)-3-(sustituida).

En los últimos años se ha producido un aumento en la síntesis y aplicaciones de una amplia gama de tioureas 1,3-disustituidas. Las tioureas 1-(acil/bencil)-3-sustituidas son extremadamente versátiles materiales de partida para la síntesis de una amplia variedad de compuestos heterocíclicos debido a la presencia de dos átomos de hidrógeno libres, uno en cada átomo de nitrógeno.

En 2007, Aly *et al.* [6] actualizaron la información disponible sobre la química de tioureas bencil-sustituidas y sus potenciales aplicaciones. Se ha identificado que la presencia de sitios donantes duros y blandos en estos compuestos ofrece un enorme potencial de coordinación, ya que ambos grupos carbonilo y tiocarbonilo pueden coordinar iones metálicos en diferentes maneras.

La química de coordinación del 1-(acil/bencil)-3-(alquil)- y 1-(acil/bencil)-3,3-(di-alquil)-tioureas, especialmente en relación a los metales del grupo del platino, ha sido estudiada por Koch, 2001 [4] por muchos años. Sin embargo no hay un estudio exhaustivo en la coordinación con cobre. Los compuestos aciltiourea son versátiles "Colectores" para la formación selectiva de complejos con cationes metálicos suaves utilizados en la extracción de minerales por espuma en procesos de flotación. En los últimos años, una variedad de complejos metálicos con ligandos tioureas se han preparado y se han mostrado como intermediarios para el control del medio ambiente y como ionóforos en electrodos selectivos de iones (ISE).

Nuevas propiedades y aplicaciones para estos complejos metálicos implican interesantes propiedades luminiscentes y su capacidad de funcionar como precursores para la formación de nanopartículas de sulfuro metálicos, entre otros.

La importancia biológica de esta clase de compuestos se ha puesto de manifiesto recientemente. Además, la disponibilidad de estructuras cristalinas de rayos X en estos compuestos ha crecido de manera impresionante en los últimos años. Por lo tanto, los análisis de estructura-actividad son factibles para esta clase de compuestos, incluyendo selección de alto rendimiento en bibliotecas y análisis de relación estructura-actividad para la optimización de propiedades similares a las de los fármacos.

### 1.5.1 Benzoiltiureas: [6], [7]

#### A. Síntesis:

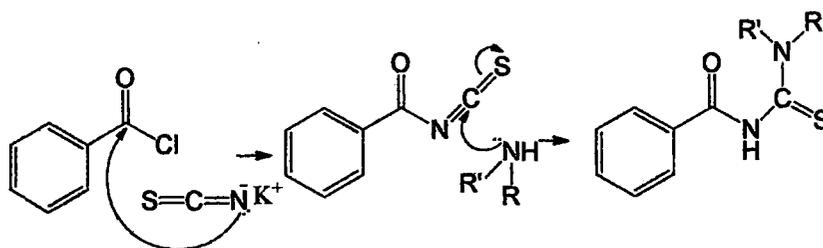
##### A.1 Métodos generales:

Se tratan isotiocianato de benzoilo (obtenidos de  $\text{PhCOCl}$  y  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ) con anilinas para dar las correspondientes tiureas,  $\text{ArNHCSNHCOPh}$  (1, Esquema 2,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ , 3- $\text{F-C}_6\text{H}_4$ , fenilalquilo,  $\text{PhCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{MeClC}_6\text{H}_3$ , y -dimetoxifenil).

Debido a la importancia de estos compuestos, también se ha reportado la síntesis de otras treinta y seis tiureas  $\text{N,N}'$ -disustituidas  $\text{RNHCSNHR}$  [ $\text{R} = \text{benzoil}$ ,  $\text{Ph}$ , 4- $\text{FC}_6\text{H}_4$ ;  $\text{R}' = \text{Ph}$  (no)sustituido, piridil, 4-oxiquinoleato] utilizando la misma metodología.

$\text{N-aryl-N}'$ -(5- $\text{aryl-2-furoil}$ )-tiureas ( $\text{R} = 2\text{-NO}_2$ , 3- $\text{NO}_2$ , 4- $\text{NO}_2$ ;  $\text{R}' = \text{Ph}$ ,  $\text{Ph}$  sustituido, 1-naftil, 2-naftil, 2-piridil y 3-piridil), fueron preparados por reacción de transferencia de fase de cloruros acilo con  $\text{NH}_4\text{SCN}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en presencia de polietilenglicol-400 (PEG-400) seguido por un tratamiento con  $\text{R}'\text{NH}_2$ . Han sido sintetizados también una serie de furotiureas con distintos sustituyentes cerca del átomo de azufre.

Bajo condiciones anhidras, el cloruro de benzoilo (30 mmol) se agrega a una solución de  $\text{NH}_4\text{SCN}$  o  $\text{KSCN}$  (30 mmol) en acetona anhidra (15 ml) con agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de lo cual aparece un precipitado blanco de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Posteriormente, se añade lentamente 30 mmol de la amina aromática en acetona (20 mL). Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se hace reflujar brevemente. Las furotiureas se precipitan como sólido o como un producto oleoso al verter la mezcla de reacción lentamente en 400 ml de agua helada con agitación [9].

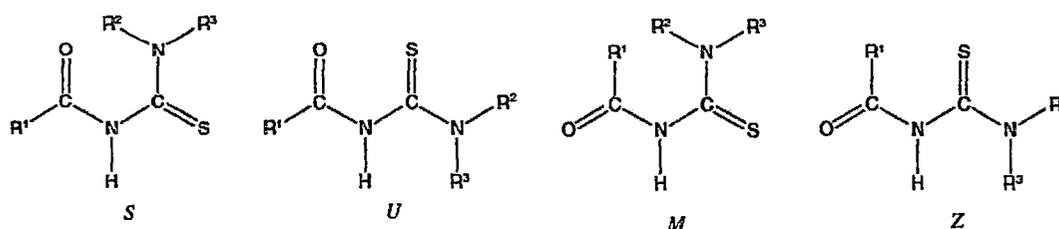


Esquema 1.3. Método general de síntesis de benzoiltiureas.

## B. Estructura molecular

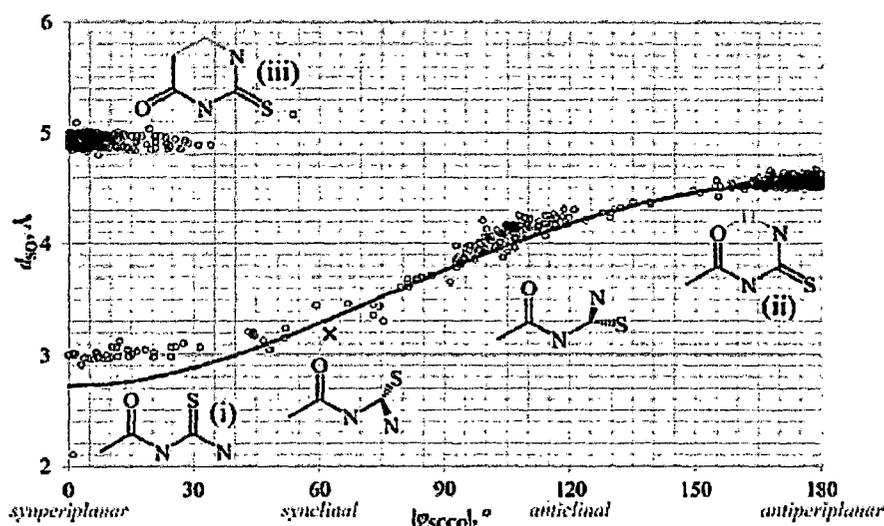
### B.1 Propiedades estructurales y conformacionales [6], [7]

En principio, varias conformaciones son viables para este tipo de compuestos, dependiendo de los ángulos diedros alrededor del enlace  $N_{(1)}$ -acil y del enlace adyacente  $C-N_{(3)}$ -C. Según Woldu, 2008 [8], las cuatro formas principales pueden designarse como S, U, M y Z, donde la letra refleja la posición de los dobles enlaces  $C=O$  y  $C=S$  relativos al enlace  $N-H$  verticalmente dibujado.



**Esquema 1.4.** Posibles conformaciones para las tioureas 1-(acil)-3-(sustituidas) alrededor del residuo central  $>C(O)NHC(S)N<$ . Cada conformación está representada por letras capitales [6].

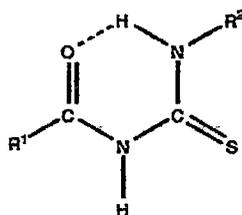
Han sido analizadas 739 estructuras que contienen el resto  $-C(C=O)N(C=S)N-$  encontradas en la base de datos cristalográfica de Cambridge.



**Figura 1.1** Gráfica de la distancia S-O ( $d_{s_o}$ ) versus el valor absoluto del ángulo de torsión  $S=C-C=O$  ( $|\varphi_{scco}|$ ) para 739 estructuras que contienen el fragmento  $CC(=O)NC(=S)N$  [7].

De este conjunto, se determinó una correlación entre la distancia  $S \cdots O$  ( $d_{SO}$ ) y el ángulo de torsión  $C = S \cdots O = C$  ( $\varphi_{SCCO}$ ) en términos de 980 valores numéricos de las longitudes de enlace y ángulos de enlace. La representación gráfica de estos datos se muestra en la Figura 1.1.

A partir de este estudio, la prevalencia de las formas S y U están claramente establecidos. En particular, para tioureas 1-(acil/bencil)-3-(monosustituidas), derivados con  $R^2 = H$ , se prefiere una estructura plana local del resto central  $-C(O)-NH-C(S)-NH-$ , con orientación opuesta entre los dobles enlaces  $C=O$  y  $C=S$  ("forma en S"). Como se muestra en el Esquema 1.5, en esta conformación los grupos  $C = O$  y  $H - N$  forman un pseudo-anillo de seis miembros, favoreciendo una interacción intramolecular a través de una interacción puente de hidrógeno. Por otro lado, cuando se evita la formación de una interacción puente de hidrógeno adecuada, como en los derivados de tiourea 1-(acil/bencil)-3,3-(di-sustituido)( $R^2, R^3 \neq H$ ), se prefiere la geometría anticlinal (forma de U).



**Esquema 1.5.** Conformación de forma en S para tioureas 1-(acil/bencil)-3-(monosustituidas) estabilizadas por un enlace de hidrogeno intramolecular  $C=O \cdots H-N$ .

También se ha estudiado la conformación alrededor del grupo amídico. Existen 116 entradas para el fragmento  $Ph - C(O) - N - C(S) - N - Phen$  la Base de datos cristalográfica Cambridge. En todos ellos, el ángulo de torsión  $O=C-N-C$  adopta valores de  $-13^\circ$  a  $24^\circ$  que representa conformaciones *cis*. A partir del análisis de los datos de cristal disponible, se reconoce una tendencia definida en las distancias de enlace  $C-N$ , con las longitudes creciente en el orden de  $C(S)-N_{(3)} < C(O)-N_{(1)} < C(S)-N_{(1)}$ . Por lo tanto, es probable que las interacciones de resonancia entre los pares libres de nitrógeno y los dobles enlaces  $C = O$  y  $C = S$  se extienden sobre el conjunto planar del resto  $-C(O)NHC(S)NH-$ , similarmente a la reportada para las especies relacionadas del tiocarbamato.

### C. Aspectos espectroscópicos de $N,N'$ -benzoiltioureas [6], [7]

El efecto de la interacción puente de hidrógeno intramolecular en  $NH \cdots O=C$  que fue detectado en derivados de benzoiltioureas, llevaron a muchos grupos a investigar este efecto en la absorción en

el IR y espectro  $^1\text{H}$  NMR. Las propiedades vibracionales de estos tipos de compuestos se han investigado principalmente mediante el uso de espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) y Raman. En los últimos años, estos análisis han sido complementados con cálculos de química cuántica, lo que permitió una mejor descripción de los modos fundamentales. Por ejemplo, para compuestos  $\text{R}^1\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^2$ , cálculos de química cuántica predicen que los dos modos de estiramiento  $\nu$  (N-H) son muy diferentes en frecuencias e intensidades. De hecho,  $\nu$  (N-H) fundamental del grupo N-H que participan en el intramolecular aparece como una fuerte absorción a bajas longitudes de onda (típicamente observado en torno a  $3150\text{ cm}^{-1}$ ) cuando se compara con el grupo N-H-amida como se esperaba una banda ancha a  $3350\text{ cm}^{-1}$ .

El análisis detallado de la región entre  $1700$  y  $1800\text{ cm}^{-1}$  es muy instructivo, ya que el modo de estiramiento de carbonilo  $\nu$  (C = O) es sensible a su ambiente local. En general, se observan valores bajos para la vibración  $\nu$  (C = O) de acil-tioureas monosustituidas, que está de acuerdo con la presencia de una interacción intramolecular C-O...H-N en el resto  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ . Alternativamente, las interacciones de resonancia entre el carbonilo y el anillo de fenilo se han invocado para explicar el desplazamiento al rojo observado en tiourea 1-(benzoil)-3-sustituido. Cabe mencionar que el modo de estiramiento de C = O es apreciablemente acoplado con el estiramiento C-N y los modos de flexión N-H, como se observa para compuestos relacionados.

La espectroscopía infrarroja ha sido también aplicada para la caracterización de complejos metálicos con ligandos tioureato. En muchos casos, la ausencia de una banda ancha por encima de  $3200\text{ cm}^{-1}$  es una indicación directa de que la desprotonación del grupo tiourea se produce tras la formación de complejos. Por otra parte, la desprotonación induciría la deslocalización electrónica y la frecuencia de vibración,  $\nu$  (C = O) disminuye hasta  $180\text{ cm}^{-1}$ , lo que indica que la coordinación a través del átomo de oxígeno también puede ocurrir.

En compuestos (tio)amida varias bandas de absorción en el infrarrojo que son llamadas "bandas(tio) amida" son importantes para el estudio de las propiedades estructurales y electrónicas porque son sensibles para la interacción puente de hidrógeno intermolecular y cambios conformacionales. Este enfoque se ha aplicado recientemente en el análisis de uretano y derivados de tiourea. Cuatro bandas de vibración características se pueden definir en los compuestos que contienen el grupo tioamida, llamadas bandas tioamida I, II, III y IV, con grandes contribuciones de  $\delta$  (N-H) (I),  $\nu$  (C-N) (II y III) y  $\nu$  (C = S) (IV) movimientos que generalmente se

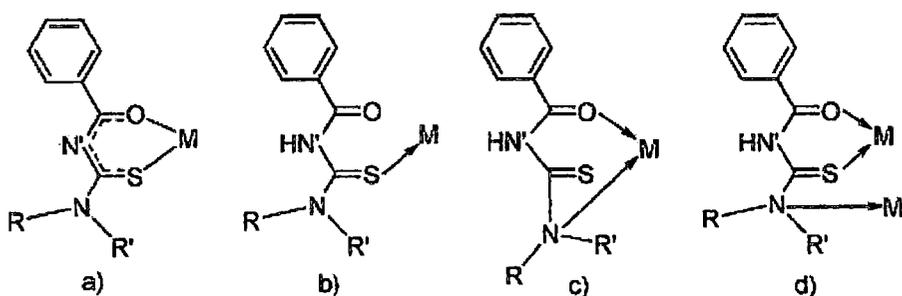
reportan alrededor de 1500, 1300, 1100 y 750  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Sin embargo, la región para el  $\nu(\text{C}=\text{S})$  (tioamida banda IV) es tentativa y se encuentran controversias en la literatura. Cabe señalar que, en la moléculade tiourea, la vibración  $\nu(\text{C}=\text{S})$  se asigna a la absorción que aparece en 1094  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo (1105  $\text{cm}^{-1}$  de Raman).

#### D. Complejos metálicos y sus aplicaciones [9]

Los complejos metálicos de tioureas son compuestos neutros. Estos agentes quelantes han sido agentes notables en química analítica, especialmente para el análisis de trazas de metales en matrices complejas. Muchos complejos de metales de transición con derivados tiourea han sido reportados y las estructuras con enlace O-, S- a los iones metálicos en medio alcalino han sido propuestas, sobre la base de una serie de métodos fisicoquímicos.

Las actividades biológicas de complejos con derivados tiourea han sido satisfactoriamente seleccionados para distintas actividades biológicas y algunos N-sustituidas-N'-carboniltioureas han sido utilizados en fungicidas comerciales. N,N'-dialquil-N'-benzoiltioureas han mostrado ser útiles para la determinación de trazas de los metales de transición por medio de cromatografía de fase normal. Más importante aún, estos reactivos han demostrado extraer de manera selectiva varios de los metales del grupo del platino como metales quelatos neutros de gran estabilidad.

Con la presencia simultánea de donantes de electrones O, N, N' y S, los ligandos aciltiourea sustituidas exhiben diversos modos de coordinación (Esquema 1.6): (a) O y S en conformación U (bidentado monobásico), (b) sólo S unido (monodentado neutro), (c) O y N unidos (bidentado neutro) y (d) O y S unido a M y N está unido a M' (monobásico ligando puente).



**Esquema 1.6.** Cuatro diferentes modos de coordinación de ligandos N-dialquil/aryl-N'-aciltiourea en varios complejos.

Se ha demostrado en la literatura que los ligandos aciltiourea sustituidos, que no forman una interacción puente de hidrógeno intramolecular, tienden a coordinar predominantemente en el modo bidentado (S, O). Ejemplos para este tipo de coordinación son complejos mononucleares del tipo  $[ML_2]$ , donde M = Ni (II), Cu (II), Co (II), Zn (II), Cd (II), Pt (II) y Pd (II) y L = derivados de aciltiourea sustituido. La coordinación únicamente a través de azufre es rara y hasta ahora sólo conocida por los complejos con Au (I), Ag (I), Hg (II), y Cu (I).

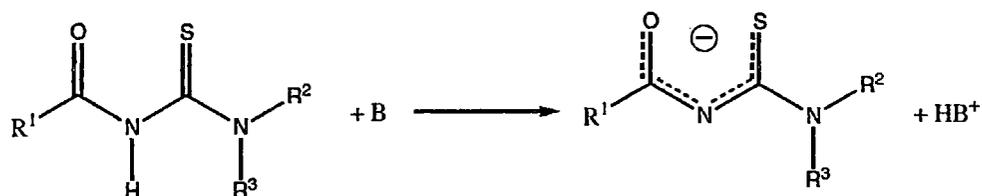
Se ha sugerido que el hidrógeno intramolecular existente en la unión entre el resto de la tiourea N-H (donde R / R' = H) y el átomo de O- amídico permite formar un anillo de seis miembros, consecuentemente los ligandos se coordinan a los centros metálicos de modo monodentado a través del átomo de azufre.

En el caso que no exista tal interacción puente de hidrógeno en ligandos como R/R' también se ha observado coordinación monodentada a través del átomo de azufre en complejos de Cu (I), esto demuestra que la interacción puente de hidrógeno entre el N-H y O amídico no es el único factor que decide el modo de coordinación de los ligandos. Otros factores responsables de esta coordinación pueden ser revelados a partir de experimentos con otros iones metálicos y ligandos.

#### **D.1. Complejos metálicos de tioureas bencilsustituidas: [7]**

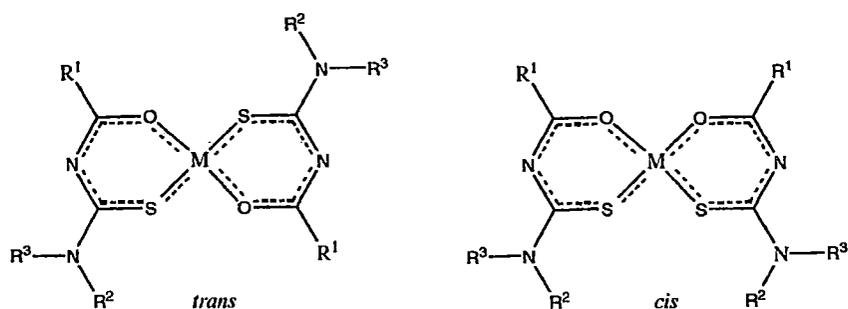
En la revisión de Koch, 2001 [4], las tioureas 1-(Aroflo/acilo)-3-(alquil/aril)-disustituidas que contienen los grupos tanto carbonilo (C = O) y tiocarbonilo (C = S) pueden coordinar a los metales utilizando tanto átomos de oxígeno y azufre. Además, se reconoció que la presencia de estos sitios donantes duros y blandos ofrece una enorme variedad de posibilidades de unión, ya que estas tioureas pueden ser considerados como sustituidos análogos de  $\beta$ -dicetonas que actúan como ligandos potencial S, S-donantes. Tres diferentes modos de coordinación se han encontrado hasta ahora para ligandos de tiourea 1-(benzoil)-3,3-(di-alquil/aril) en sus complejos de metales de transición mononucleares. Estos son: bidentado monobásico o quelante (O, S), monodentado neutro (S), y bidentado neutral (O, N).

Las constantes de ionización de derivados de tiourea de benzoilo se han reportado recientemente. La carga negativa está deslocalizada en el grupo tioureato central, como se muestra en el Esquema 1.7.



**Esquema 1.7.** Desprotonación del grupo N<sub>(1)</sub>-H en 1-(acil/aroil)tioureas para formar el correspondiente anion tioureato.

El modo de coordinación de quelante, que implica la formación de bis cuadrados planos (quelatos) complejos metálicos de tipo *cis*- (Esquema 1.8) es de ocurrencia común, especialmente cuando se consideran tioureas 3,3' disustituidas. En los últimos años, el grupo de Arslan ha preparado una serie de complejos metálicos que llevan tiourea 1-acil como ligandos. Los ligandos de bidentado (O, S quelado) coordinados al metal produciendo complejos neutros del tipo *cis*-[ML<sub>2</sub>] N-(R-carbamotioll) ciclohexanocarboxamidas. (R: dietílico, di-n-propilo, di-n-butilo, difenilo y morfolina-4).



**Esquema 1.8.** Formación de complejos metálicos bis(quelato) cuadrado planos del tipo *cis*- (derecha) / *trans*- (izquierda).

Varios complejos de Ni (II) también fueron sintetizados por el grupo de Pérez, *et al.* [11] utilizando tioureas 1-(benzoil) 3,3'-(di-sustituídos). El ion Ni (II) está coordinado por los átomos de S y O de dos ligandos en una geometría de coordinación cuadrada plana ligeramente distorsionada. Usando procedimientos similares, se prepararon una serie de Ni (II), Pd (II) y Cu (II) complejos metálicos estrechamente relacionados con ligando de pirrolidina bencilaminocarbo-N-tioil. Las estructuras de rayos X se determinaron para un par de casos, mostrando que la coordinación quelante habitual alrededor del Ni (II) de metal prevalece.

La preferencia por la coordinación cuadrada plana también se observa para Pd (II) y Pt (II) metales d<sup>8</sup>, como se esperaba. Nuevos complejos de Co (II) y Cu (II) con 1- (acilo) 3,3- (di-sustituídos) se han

preparado y caracterizado mediante técnicas de análisis espectroscópicos y elementales. Los complejos con 1-furoil-3,3-dietil- y 1-benzoil-3,3-dietil-tioureas son isoestructurales al análogo de Ni (II) que se informó anteriormente: las moléculas furoil y benzoil tiourea adoptan una conformación *cis*, limitada al ion central por dos S y dos átomos.

Coordinación neutral monodentada (Esquema 1.6 - b) únicamente a través de azufre es menos común, y algunos ejemplos se han reportado temprano con complejos de metales blandos,  $d^{10}$ , tal como Cu (I), Ag (I), Au (I), y Hg (II). Este comportamiento se asemeja a la encontrada para los análogos sustituidos selenoureas-1-acil-3.

De los ejemplos anteriores, es claro que el patrón de sustitución periférica influye significativamente en el comportamiento de coordinación de 1- (acilo / aroflo) -3- (sustituido) tioureas, en estrecha relación con las propiedades geométricas ya discutidos.

#### 1.6. Referencias Bibliográficas:

- [1] Basolo, F., Jhonson, R. Química de los compuestos de coordinación. Reverté, 1967, Barcelona.
- [2] Mackay, K. Introducción a la química inorgánica moderna. Reverté, 1974, Barcelona.
- [3] Burger, K. Coordination chemistry: Experimental Methods. Butterworth Group, 1973, London.
- [4] Koch K., Coordination Chemistry Reviews. 2001, 216–217, 473–488.
- [5] Santini C. *et al.*, *Chemical Reviews*. 2014, 114, 815–862.
- [6] Aly, A. *et al.* Update survey on aroyl substituted thioureas and their applications, *J. Sulf. Chem.*, 2007, 28, 73-93.
- [7] Saeed, A. *et al.* A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas, *J. Sulf. Chem.* 2013.
- [8] Woldu, D. A quantum mechanical study of the stability and structural properties of substituted acylthiourea compounds. *Theor Chem Acc.* 2008, 121, 71–82.
- [9] Nanjappan, G. *et al.* Monodentate coordination of *N*-[di(phenyl/ethyl)carbamothioyl]benzamide ligands: synthesis, crystal structure and catalytic oxidation property of Cu(I) complexes. *Dalton Trans.*, 2011, 40, 12519
- [10] Pastrana, Y. Síntesis y caracterización del complejo dimérico  $[Cu(O_2CCH_3)(\mu-Qn)]_2$ . Tesis. Universidad Nacional de Ingeniería, 2010, Lima.
- [11] Pérez H, Corrêa RS, Plutín AM, Calderon O, Duque J. *cis*-Bis[*N*-(2-furoyl)-*N,N*-diphenylthioureato- $\kappa$ 20,S]nickel(II). *Acta Crystallogr E.* 2009, 65, 242.

## CAPÍTULO III

### MATERIALES Y MÉTODOS EXPERIMENTALES

#### 3.1. Síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H<sub>2</sub>L):

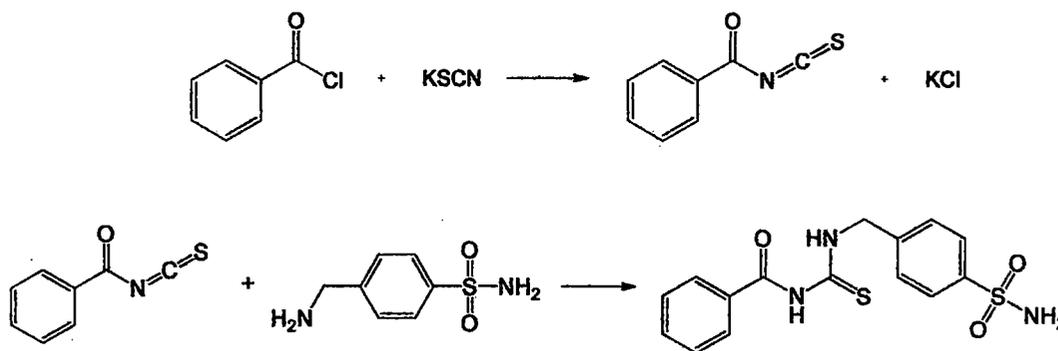
##### 3.1.1. Obtención del precursor mafenida (4-aminometilbencenosulfonamida):

Se disolvió 1,5 g de clorhidrato de mafenida en la mínima cantidad de agua con agitación y sin calentamiento (10 a 15 ml. aproximadamente), el pH inicial es 4.6. En seguida, sobre la solución se agregó gota a gota una solución acuosa de NH<sub>3</sub> 1:1 hasta alcanzar pH igual a 8.7 y ocurre la precipitación de mafenida libre. Se refrigeró la mezcla por 1 hora y se filtró el precipitado en frío lavando dos veces con agua desionizada helada. Se recristalizó en etanol. Punto de fusión: 149-150 °C.

##### 3.1.2. Síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea (H<sub>2</sub>L):

En un balón de dos bocas seco sobre un baño de agua, se agregó una solución de 0,157 g de KSCN en 10mL de acetona. Se insertó el refrigerante y se inició la agitación de la solución, inmediatamente por la boca lateral se adicionó 0,189 ml de cloruro de benzoilo con sumo cuidado trabajando bajo campana. Se agregaron 10 ml más de acetona y se tapó.

Se reflujo a 56 °C durante 2 h. observándose la formación de un color blanco correspondiente al precipitado de cloruro de potasio. Al cabo de este tiempo se suspendió el reflujo y se enfrió el balón sobre hielo, se agregó lentamente una solución fría de 0.3 g de mafenida disueltos en suficiente acetona. Se reanudó el reflujo y se dejó agitando la mezcla por 3 horas más. Al finalizar este tiempo, se dejó enfriar el balón sobre hielo y se vació el contenido sobre 150 ml. de una solución fría de ácido clorhídrico 0.2 M. Se refrigeró la mezcla por 12 horas, se filtró el precipitado lavando con agua desionizada helada. Se recristalizó en etanol. Punto de fusión: 208-209 °C.



**Esquema 3.1.** Mecanismo de reacción para la síntesis del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonylbencil)tiourea.

### 3.1.3. Ensayo de solubilidad del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonylbencil)tiourea (H<sub>2</sub>L):

Se realizó un ensayo de solubilidad del ligando en los solventes: agua, metanol, etanol, acetona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, pentano, tolueno, diclorometano, cloroformo y 1,4-dioxano en frío y con calentamiento.

### 3.1.4. Obtención de cristales para el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonylbencil)tiourea (H<sub>2</sub>L):

Se escogió el solvente adecuado para la técnica de cristalización por evaporación, el etanol disuelve al ligando en caliente pero no en frío y la acetona disuelve muy bien al ligando en frío.

En un tubo de 16 x 150 con tapa rosca se disolvió lentamente la mayor cantidad de ligando en etanol con calentamiento mínimo (de 35 °C aproximadamente) quedando una pequeña cantidad de sólido sin disolver. Se disolvió el sólido sobrante agregando acetona gota a gota y agitando fuertemente. Se tapó el tubo y se dejó en reposo total por días hasta que la evaporación del solvente provoque la cristalización del ligando.

## 3.2. **Caracterización del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonylbencil)tiourea:**

### 3.2.1 Análisis elemental:

La determinación del contenido en C, H, N del ligando se ha realizado mediante un analizador C, H, N Perkin-Elmer 2400 de la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo, Brasil.

### 3.2.2. Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible:

El espectro de absorción del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea disuelto en metanol de pureza espectroscópica ( $2 \cdot 10^{-4}$  M) se ha registrado en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 400 nm y 200 nm. Mediante un espectrofotómetro SHIMADZU UV-1800. Se ha utilizado celdas de cuarzo de 1 cm de espesor óptico del Laboratorio de Investigación y Certificaciones de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

### 3.2.3. Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo:

El espectro de absorción en la zona del infrarrojo se ha realizado en la región espectral entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$ . Mediante un espectrofotómetro FTIR. La muestra del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea se ha dispersado en KBr de pureza espectroscópica, preparándose en forma de pastilla de la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo, Brasil.

### 3.2.4. Espectroscopía de absorción de energía Raman:

El espectro de absorción de energía Raman del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea se ha realizado en la región espectral entre 1800 y 400  $\text{cm}^{-1}$ . Mediante un espectrómetro Raman del Laboratorio de Electroquímica de la Facultad de Ciencias de Universidad Nacional de Ingeniería. Se ha utilizado una cantidad de 20 mg de muestra.

### 3.2.5. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ :

El espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  en acetona deuterada se ha registrado con un espectrómetro Bruker operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  y como referencia interna se ha utilizado la señal del deuterio en el solvente. Realizado en el Saskatchewan Structural Sciences Centre, Universidad de Saskatchewan, Canadá.

### 3.4.1 Síntesis y caracterización del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I):

#### 3.4.1. Síntesis del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I):

Se ha buscado la proporción adecuada tanto en concentración como en volumen de las disoluciones metanólicas del ligando y del ión metálico que se deben combinar para lograr la síntesis de la fase sólida de manera reproducible.

Se han preparado soluciones metanólicas  $10^{-3}$  M del ligando y de cobre (II) partiendo de la sal de acetato de cobre hidratado. Se han combinado las cantidades adecuadas para obtener un mismo volumen de solución y una relación molar metal:ligando de 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 y 1:4. Se dejaron las soluciones en reposo por 24 horas a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo se observaron formación de finas agujas amarillas en los tubos cuya relación molar metal:ligando fue de 1:2, 1:3 y 1:4, observándose una mayor cantidad de precipitado en la combinación molar 1 a 3. En todos los demás se obtuvieron fases sólidas amorfas y de coloración marrón olivo.



Figura 2.1. De izquierda a derecha: Relación molar metal:ligando de 4:1, 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 y 1:4.

Una vez escogida la estequiometría de la combinación de ligando y ión metálico en proporción molar de 1 a 3, se diseñó la síntesis del complejo en las condiciones adecuadas con reproducibilidad.

Se prepararon soluciones metanólicas  $10^{-3}$  M de ligando (0.0261 g.) y  $3 \cdot 10^{-3}$  M de cobre (II) (0.0049 g. a partir del acetato de cobre (II) hidratado) en fioles de 25mL requiriéndose un calentamiento mínimo para solubilizar los compuestos. Se mezclaron ambas soluciones preparadas en un vaso de 100mL y se dejó en reposo a temperatura ambiente (20 °C) por 24 h, se observa en principio una solución cristalina verde que cambia poco a poco a amarillo y finaliza con la precipitación de finas agujas amarillas y dejando la solución sobrenadante totalmente transparente en incolora. Se filtró la fase sólida obtenida lavando con metanol helado y se secó a una temperatura no mayor a 70 °C por 4 horas.

#### 3.4.2. Ensayo de solubilidad del complejo:

Se realizó un ensayo de solubilidad de la fase sólida aislada en los solventes: agua, metanol, etanol, acetona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, pentano, tolueno, diclorometano, cloroformo y 1,4-dioxano en frío y con calentamiento.

#### 3.4.3. Obtención de cristales del complejo:

Se escogió el solvente adecuado para la técnica de cristalización por difusión de vapor, la acetona (p. e. 56 °C) disuelve muy bien al complejo con un ligero calentamiento inicial; el complejo es insoluble en pentano (p. e. 36 °C). En un frasco transparente de 4 ml de capacidad con tapa rosca se disolvió lentamente la mayor cantidad de fase sólida en 2 ml de acetona con calentamiento mínimo (de 40 °C aproximadamente), se tapa ligeramente el frasco y se coloca dentro de otro frasco ámbar de 20 ml. conteniendo 6 ml. de pentano. Se cierra el frasco grande con fuerza y se deja en reposo total por días hasta que la difusión del vapor del solvente más volátil invada la solución de acetona y provoque la formación de cristales del complejo.

#### 3.4.4. Análisis elemental:

La determinación del contenido en C, H, N de la fase sólida aislada se ha realizado en el Unidad de Servicio de Análisis de la Universidad mediante un analizador C, H, N Perkin-Elmer 2400 de la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo. La determinación del contenido de Cu de la fase sólida aislada se ha realizado en el Laboratorio de Investigación y Certificaciones Labicer de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería mediante un espectrofotómetro de absorción atómica SHIMADZU AA-7000.

#### 3.4.5. Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido (DSC-TGA):

La determinación de la curva termogravimétrica y de calorimetría diferencial de barrido de la fase sólida aislada se ha realizado en modo simultáneo TG/DTG-DTA Q600 SDT controlado por el software Thermal Advantage, usando cerca de 6.0 mg de muestra en un porta-muestras de alfa alúmina, en atmósfera dinámica de Ar a 100mL/min. Realizado en la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo, Brasil.

### 3.4.6. Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta-visible:

#### A.1. Seguimiento de la reacción química en la zona ultravioleta-visible:

A lo largo de la reacción química entre el ligando y el ión metálico, se puede distinguir la transición del color de la mezcla reaccional desde una coloración inicial verde a una coloración final amarillo en donde aún no precipita la fase sólida. Se ha registrado el espectro de absorción de la solución de reacción en el momento en que presenta una coloración verde, verde-amarillenta y amarilla en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 900 y 200 nm. Mediante un espectrofotómetro SHIMADZU UV-1800. Se ha utilizado celdas de cuarzo de 1 cm de espesor óptico en el Laboratorio de Investigación y Certificaciones Labicer de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

Además, se ha utilizado como comparación el espectro de absorción de una solución de acetato de cobre hidratado  $5 \cdot 10^{-4}$  M obtenido bajo las mismas condiciones anteriores.

#### A.2. Obtención del espectro ultravioleta-visible de la fase sólida aislada:

El espectro de absorción de la fase sólida aislada disuelta en metanol de pureza espectroscópica ( $3 \cdot 10^{-4}$  M) se ha registrado en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 900 nm. y 200 nm. Mediante un espectrofotómetro SHIMADZU UV-1800. Se ha utilizado celdas de cuarzo de 1 cm de espesor óptico del Laboratorio de Investigación y Certificaciones Labicer de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Ingeniería.

### 3.4.7. Medidas de susceptibilidad magnética:

Las medidas de susceptibilidad magnética para el ligando y complejo sintetizados fue realizada utilizando el método de Faraday. La balanza de Faraday utilizada fue la CAHN, modelo DTL 7500. Como patrón se utilizó el tetra(tiociano) cobaltato de mercurio (II),  $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ , que presenta el valor de susceptibilidad ( $x_p$ )  $16.44 \cdot 10^{-6}$  unidades CGS/Gaus a  $20^\circ\text{C}$  y  $\theta = +10^\circ$ . Las medidas de la muestra, del patrón y de la porta-muestra fueron efectuadas por triplicado, en la presencia y ausencia de campo magnético (1 Tesla) y a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ). Realizado en el Instituto de Química de la Universidad de São Paulo, Brasil.

### B.1. Susceptibilidad magnética del ligando:

**Tabla 2.1.** Masas de los porta-muestras A y B, Masa del patrón, ligando en ausencia y presencia de campo magnético

SUSTANCIA	MASA DEL COMPLEJO							
	AUSENCIA DE CAMPO				PRESENCIA DE CAMPO			
	m <sub>A</sub>	m patrón (mg)	m <sub>B</sub>	m sustancia (mg)	m <sub>A</sub>	m patrón (mg)	m <sub>B</sub>	m sustancia (mg)
Ligando	26.80	47.69	28.18	39.40	27.04	48.96	28.48	39.53

m<sub>A</sub>: Masa del portamuestras 1.

m<sub>B</sub>: Masa del portamuestras 2.

m patrón : Masa del portamuestras 1 + masa del patrón.

m sustancia: Masa del portamuestras 2 + masa del sustancia.

### B.2. Susceptibilidad magnética del complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I):

**Tabla 2.2.** Masas de los porta-muestras A y B, Masa del patrón, complejo en ausencia y presencia de campo magnético

SUSTANCIA	MASA DEL COMPLEJO							
	AUSENCIA DE CAMPO				PRESENCIA DE CAMPO			
	m <sub>A</sub>	m patrón (mg)	m <sub>B</sub>	m sustancia (mg)	m <sub>A</sub>	m patrón (mg)	m <sub>B</sub>	m sustancia (mg)
Complejo	26.80	47.69	27.77	32.16	27.04	48.96	28.07	32.02

### 3.4.8. Conductividad molar:

La conductividad se midió con un conductímetro Digimed MD-31, usando una solución patrón de KCl, con conductancia específica 146.9 uS/cm y una constante de celda de  $K = 0.1 \text{ cm}^{-1}$ , como un estándar de referencia para el uso de disolventes orgánicos. Las mediciones se realizaron a temperatura ambiente (25° C) inmediatamente después de preparar soluciones  $0.5 \times 10^{-3} \text{ M}$  en metanol.

#### **3.4.9. Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo:**

El espectro de absorción en la zona del infrarrojo se ha realizado en la región espectral entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$ . Mediante un espectrofotómetro FTIR. La muestra de la fase sólida aislada se ha dispersado en KBr de pureza espectroscópica, preparándose en forma de pastilla, realizado en la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo, Brasil.

#### **3.4.10. Espectroscopía de absorción de energía Raman:**

El espectro de absorción de energía Raman del complejo se ha realizado en la región espectral entre 1800 y 400  $\text{cm}^{-1}$  mediante un espectrómetro Raman del Laboratorio de Electroquímica de la Facultad de Ciencias de Universidad Nacional de Ingeniería. Se ha utilizado una cantidad de 8 mg de muestra.

#### **3.4.11. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ :**

El espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  de la fase sólida en acetona deuterada se ha registrado con un espectrómetro Bruker operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  y como referencia interna se ha utilizado la señal del deuterio en el solvente. Realizado en el Saskatchewan Structural Science Centre, Universidad de Saskatchewan, Canadá.

#### **3.4.12. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ en DMSO**

El espectro de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  de la fase sólida en DMSO deuterado se ha registrado con un espectrómetro Bruker operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  y como referencia interna se ha utilizado la señal del deuterio en el solvente, para fines comparativos también se ha obtenido el espectro del ligando bajo las mismas condiciones. Realizado en el Saskatchewan Structural Sciences Centre, Universidad de Saskatchewan, Canadá.

#### **3.4.11. Espectrometría de masas:**

El espectro de masas se obtuvo a partir del equipo Varian-920, provisto de un imán superconductor con blindaje activo de 7.0 Tesla, equipado con una fuente de ionización por electrospray (ESI) y un detector de triple cuadrupolo Varian-320 MS. El complejo se disolvió en acetona y con un medio ligeramente básico. Realizado en el Instituto de Química Física Rocasolano, Madrid, España.

## CAPITULO IV

### ESTUDIO DEL LIGANDO 1-BENZOIL-3-(4-AMINOSULFONILBENCIL)TIOUREA

Como se ha indicado en la introducción, en la presente Tesis de Licenciatura se ha sintetizado y caracterizado el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.

#### 4.1 Análisis elemental:

El análisis elemental de la fase sólida de ligando, obtenido mediante el proceso de síntesis descrito en el Apartado 2.1, ha conducido a los resultados recogidos en la tabla 3.1, donde se indican además los valores teóricos calculados para la fórmula empírica del ligando.

**Tabla 4.1.** Análisis elemental del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.

		% C	% H	% N
Ligando	Encontrado	50.90	4.20	11.50
$C_{15}H_{15}N_3O_3S_2$	Calculado	51.58	4.30	12.03

Como se puede observar, existe una buena concordancia entre los valores experimentales encontrados y los calculados para la fórmula química del derivado de benzoiltiourea monosustituida por el fármaco precursor mafenida (4-aminometilfenilsulfonamida).

#### 4.2 Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible:

El espectro de absorción electrónica del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea muestra dos picos de absorción a 241 nm. y a 274.5 nm. Los cuales se han asignado a las transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y  $\pi \rightarrow \pi^*$  como lo referencia Hidayah en el estudio espectroscópico de derivados metilbenzoiltiourea. La banda de absorción máxima encontrada a 241 nm. es asignable a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  (banda K) de sistemas aromáticos con sustituyentes conjugados con el anillo, lo cual demuestra la presencia de los anillos aromáticos en la molécula del ligando con las contribuciones tanto del anillo aromático del grupo benzoilo como del anillo 1,4 disustituido del resto aminosulfonilbencilo. Y la banda de absorción observada a 274.5 nm. Es asignable a la

transición  $n \rightarrow \pi^*$  que son producidas por electrones de no enlace en los átomos de oxígeno y azufre en los grupo carbonilo y tiocarbonilo respectivamente.

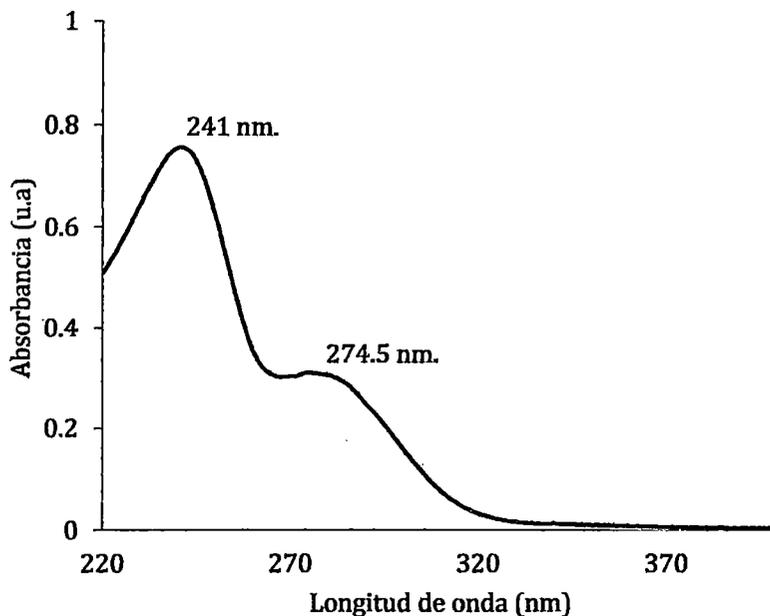
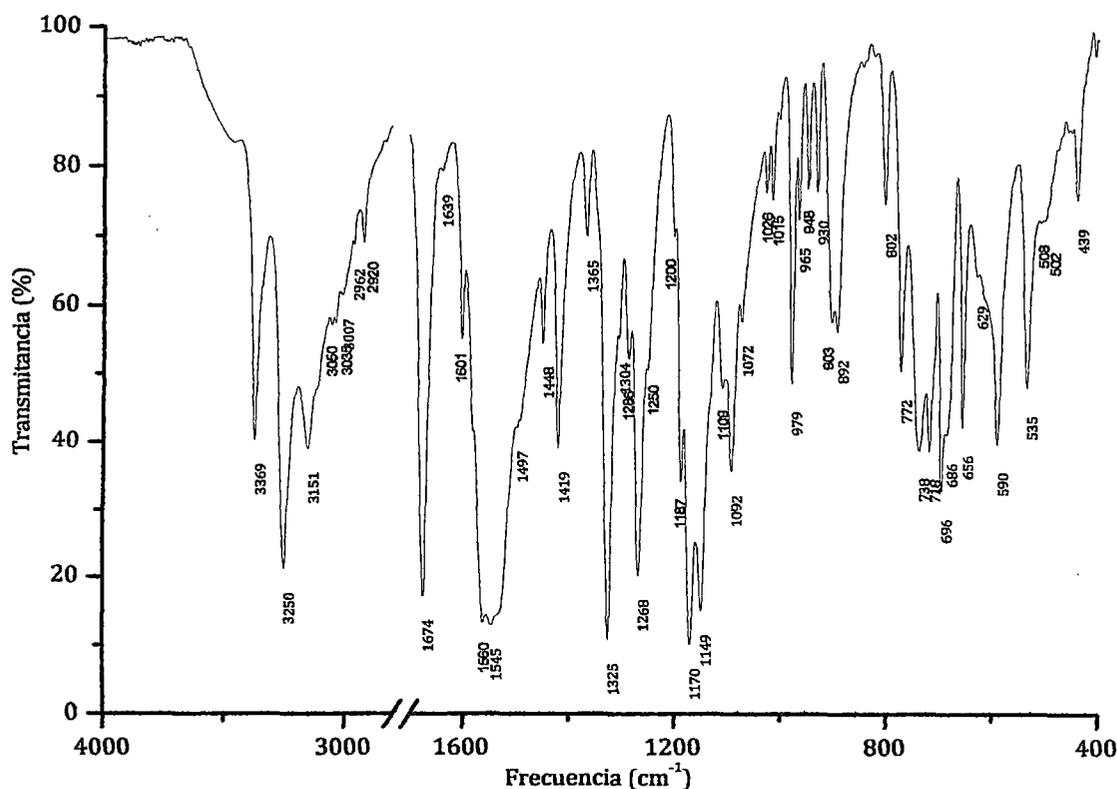


Figura 4.1. Espectro de absorción en la zona del ultravioleta-visible del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.

### 4.3 Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo:

El espectro de absorción IR del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea en la región espectral entre  $4000$  y  $400\text{ cm}^{-1}$  se muestra en la Figura 4.2. Las bandas más significativas del ligando, así como sus asignaciones, se recogen en la Tabla 4.2. En dicha tabla, la simbología utilizada para designar los diferentes modos de vibración es la siguiente:

- $\nu$  Tensión de enlace (stretching)
- $\delta$  Flexión (bending) de enlace en el plano
- $\gamma$  Flexión (bending) de enlace fuera del plano
- $\rho$  Balanceo (rocking)
- $\tau$  Torsión (twisting) de enlace
- $\omega$  Aleteo (wagging)
- s Modo simétrico
- a Modo asimétrico



**Figura 4.2.** Espectro de absorción en el infrarrojo de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.

A continuación, se analizarán detalladamente las asignaciones realizadas, basadas en los datos encontrados en tablas y en otras publicaciones para su verificación y comparación.

#### a) Vibraciones en el rango de 4000 – 2800 $\text{cm}^{-1}$

Las bandas observadas a 3369 y 3250  $\text{cm}^{-1}$  se asignan a los modos de vibración de tensión asimétrico  $\nu_{\text{as}}$  ( $\text{NH}_2$ ) y simétrico  $\nu_{\text{s}}$  ( $\text{NH}_2$ ) del grupo amino del grupo sulfonamida en posición *para*, respectivamente. Para las sulfonamidas primarias aromáticas, Sócrates G., 1998 [10] ha reportado la aparición de dos bandas fuertes debido a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo  $\text{NH}_2$  en el rango de 3390-3250  $\text{cm}^{-1}$ . Además, Narang *et al.* Asignó las vibraciones de tensión asimétrica  $\nu_{\text{as}}$  ( $\text{NH}_2$ ) y simétrica  $\nu_{\text{s}}$  ( $\text{NH}_2$ ) del grupo amino en la sulfanilamida a las señales encontradas a 3320 y 3260 respectivamente.

Las bandas observadas a 3050, 3035 y 3007  $\text{cm}^{-1}$  son asignables a la vibración de tensión del enlace C-H en los anillos aromáticos presentes en la estructura molecular del ligando. Según Sócrates G., 1998 [10] las vibraciones de tensión de grupos C-H en anillos aromáticos se encuentran en el rango de 3100-3000  $\text{cm}^{-1}$ . También, Muhammad, 2010 [15] reportó la síntesis de una librería combinatoria de derivados de tioureas disustituidas

entre ellas 1-benzoil-3-benciltiourea y 1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea para los que reportó señales a 3020 y 3056  $\text{cm}^{-1}$  asignables a los modos de vibración de tensión del grupo CH en anillos aromáticos.

Las bandas registradas a 2962  $\text{cm}^{-1}$  y 2920  $\text{cm}^{-1}$  se han asignado a los modos de vibración de tensión asimétrico  $\nu_{as}$  ( $\text{CH}_2$ ) y simétrico  $\nu_s$  ( $\text{CH}_2$ ) del grupo metileno, respectivamente. Socrates G., 1998 [10] ha reportado que los grupos  $\text{CH}_3$  adyacentes a un anillo aromático presentan bandas características en el intervalo de 3000-2965  $\text{cm}^{-1}$  y de 2930-2920  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de tensión asimétrica y simétrica respectivamente del grupo H-C-H. No se ha encontrado en la bibliografía un intervalo específico para el ambiente en el que se encuentra el grupo metileno en la estructura del ligando como es Ar- $\text{CH}_2$ -NHCS, así lo propuesto por Sócrates G. [10], sería la mejor comparación. Además, Muhammad [15] reportó, para sus derivados benzoil-3-benciltiourea, las frecuencias de 2960 y 2929  $\text{cm}^{-1}$  que son asignables a los modos de vibración  $\nu_{as}$  ( $\text{CH}_2$ ) y simétrico  $\nu_s$  ( $\text{CH}_2$ ).

En el espectro infrarrojo reportado por Muhammad, la banda a 3266  $\text{cm}^{-1}$  encontrada 1-benzoil-3-benciltiourea, se entiende bajo la contribución de la vibración de tensión NH adyacente al tiocarbonilo que reportó Saeed *et al.*, 2013 [14] en compuestos derivados benzoiltiourea.

**Tabla 4.2.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 4000 a 2800  $\text{cm}^{-1}$  para el ligando y compuestos similares.

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\nu_{as}$ NH ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )	3369 s	-	-
$\nu$ NH (CONH)	3250 s	3266	-
$\nu$ NH (CSNH) asociado	3151	3169	3135
$\nu$ CH aromático	3050, 3035, 3007	3020	3056
$\nu_{as}$ $\text{CH}_2$	2962	2960	-
$\nu_s$ $\text{CH}_2$	2920	-	2929

s: fuerte, m: media, w:débil, sh: hombro y v:muy

b) Vibraciones en el rango de 1700 – 1400 cm<sup>-1</sup>

La asignación de las bandas a los respectivos modos de vibración en las zonas de frecuencias menores a 1700 cm<sup>-1</sup> es dificultosa debido a que en este rango se presenta la sobreposición de señales características, usualmente intensas, de vibraciones de grupos S=O, C=S, C-N y C=C (aromático) presentes en la molécula del ligando. Para este análisis se tomó, en otras referencias, la investigación realizada por Saeed *et al.*, 2013 [14] para los compuestos derivados de tioureas en donde se detalla las señales de absorción en el infrarrojo experimentales y calculadas computacionalmente, además estas señales son asignadas a su respectivo modo de vibración.

La banda fuertemente intensa observada a 1674 cm<sup>-1</sup> se halla sin interferencia causada por otras bandas y se ha asignado al modo de vibración de tensión del enlace C=O del grupo amida. Para las amidas primarias, Sócrates G. [10] ha asociado la vibración de tensión del carbonilo a la señal en el rango de 1680 a 1630 cm<sup>-1</sup>. Además, Muhammad [15] reportó las frecuencias de 1673 y 1675 cm<sup>-1</sup> asignables al modo de vibración  $\nu$  C=O en sus derivados benzoiltiourea.

La banda débil intensa observada a 1639 cm<sup>-1</sup> se halla sin interferencia causada por otras bandas y se ha asignado al modo de vibración de tensión del enlace C=O del grupo amida. Para las amidas primarias, Sócrates G. [10] ha asociado la vibración de tensión del carbonilo a la señal en el rango de 1680 a 1630 cm<sup>-1</sup>. Además, Muhammad reportó las frecuencias de 1673 y 1675 cm<sup>-1</sup> asignables al modo de vibración  $\nu$  C=O en sus derivados de benzoiltiourea. Las señales anchas e intensas registradas a 1560 y 1545 cm<sup>-1</sup> se han asignado a la superposición de tres modos de vibración principales: la banda I de tioamidas (Angulo *et al.* 1999 [4]) a 1560-1481cm<sup>-1</sup> cuya contribución principal está dada por la vibración de tensión del grupo N-H de la tioamida, la vibración de flexión del grupo NH<sub>2</sub> del resto sulfonamida (Aly *et al.* [2]) y la contribución del grupo C=C de anillos aromáticos en su vibración por tensión (Sócrates G. [10]).

Sócrates G. [10] reportó que las vibraciones de tensión del enlace C=C dentro del anillo aromático monosustituido absorben en las regiones de 1625-1590, 1590-1575, 1525-1470, 1465-1430 cm<sup>-1</sup>, estas bandas de intensidad mediana se observan claramente en el espectro infrarrojo del ligando debido al anillo benzoilo y se han asignado a este tipo de vibración. Las bandas de sobretono y combinación en el rango de 2000-1800 cm<sup>-1</sup> no se logran distinguir bien en el espectro debido a las superposición de las bandas de

sobretono del anillo benzoilo (monosustituido) y el anillo del resto metilbencilsulfonamida (disustituido). Las banda encontradas a 1448 y 1419  $\text{cm}^{-1}$  son asignables al modo de vibración de flexión en tijera asimétrica y simétrica del grupo metileno ( $\delta \text{CH}_2$ ) esperado en el rango de 1475-1375  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tabla 4.3.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 1700 a 1400  $\text{cm}^{-1}$  para el ligando y compuestos similares.

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\nu \text{C=O}$ Amida banda I	1674 s	1673	1675
$\nu \text{N-H} + \nu \text{C-N}$ Amida banda II	1639 vw	-	-
$\nu \text{C=C}$ aromático	1601 w	1601	1609
$\delta \text{N-H} + \nu \text{C-N}$ Tioamida banda I $\delta \text{NH}_2 (\text{SO}_2\text{NH}_2)$ $\nu \text{C=C}$ aromático monosustituido	1560 s br 1545 s br	1545	1545
$\nu \text{C=C}$ aromático monosustituido	1497 sh	-	-
$\nu \text{C=C}$ aromático monosustituido $\delta \text{as CH}_2$	1448 m w	-	-
$\delta \text{s CH}_2$	1419 m	-	-

c) Vibraciones en el rango de 1400 – 1000  $\text{cm}^{-1}$

En esta región se presenta la mayor cantidad de bandas registradas por absorción en el infrarrojo en su mayoría debidas a los modos de vibración de grupos en anillos aromáticos. De mayor importancia son las bandas encontradas a 1325, 1268 y 1092  $\text{cm}^{-1}$  que se han asignado a las bandas II, III y IV empleadas comúnmente para caracterizar tioamidas (Thakur P. *et al* [3]) ya que nacen de las contribuciones o acoplamientos de distintos modos de vibración de los enlaces en tioamidas como se muestra en la tabla 4.4. Además, Muhammad [15] reportó las frecuencias de 1320-1291, 1254-1253 y 1065-1058  $\text{cm}^{-1}$  asignables a las bandas II, III y IV de tioamidas en sus derivados benzoiltiourea.

Se registraron otro grupo de bandas importantes a 1325 y 1149  $\text{cm}^{-1}$  que son asignables a vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo  $\text{SO}_2$  en el resto de sulfonamida, estas bandas son intensas y se encuentran según Sócrates G. [10] en el rango de 1340-1310  $\text{cm}^{-1}$  y 1165-1135  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. En este intervalo también se han encontrado las bandas II en tioamidas y las bandas de balanceo del grupo  $\text{NH}_2$ .

Las asignaciones restantes corresponden a las bandas débiles a 1286, 1250, 1200, 1187, 1072-1015  $\text{cm}^{-1}$  que son relacionadas a las bandas de flexión fuera del plano del enlace C-H en anillos aromáticos monosustituídos y 1,4 disustituídos. Sócrates G. [10] reportó que este tipo de vibraciones poco energéticas ocurren en los intervalos de 1250-1165, 1085-1000 para anillos aromáticos monosustituídos y de 1270-1250, 1130-1110, 1025-1005 para anillos aromáticos 1,4 disustituídos.

**Tabla 4.4.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 1400 a 1000  $\text{cm}^{-1}$  para el ligando y compuestos similares.

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
v as N-C-N	1365 w	-	-
v C-N + $\delta$ N-H + v C=S Tioamida banda II v as $\text{SO}_2$ ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )	1325 s	1320	1291
$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituído	1286 w	-	-
v C-N + v C=S Tioamida banda III	1268 s	1254	1253
$\delta$ C-H aromático monosustituído	1250 w	-	-
	1200 w	-	-
$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituído	1187 m	1165	1158
v s $\text{SO}_2$ ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )	1170 s	-	-
v N-C-N	1149 s	-	-
$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituído	1109 m	-	-
v C=S Tioamida banda IV	1092 m s	1065	1058
$\delta$ C-H aromático monosustituído	1072 m w	-	-
	1026 w	-	-

$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituido	1015 w	-	-
--	--------	---	---

d) Vibraciones en el rasngo de 1000 – 800  $\text{cm}^{-1}$

La banda registrada a 965  $\text{cm}^{-1}$  ha sido asignada al modo de vibración de flexión en el plano del grupo N-C-N en el resto amido tiourea. Saeed *et al.* [5] reportó que el intervalo al cual aparece este tipo de vibración se encuentra entre 946-960  $\text{cm}^{-1}$ .

Las asignaciones restantes corresponden a las bandas débiles a 948, 930, 892, 802  $\text{cm}^{-1}$  que son relacionadas a las bandas de flexión en el plano y fuera del plano del enlace C-H en anillos aromáticos monosustituidos. Sócrates G. [10] reportó que este tipo de vibraciones poco energéticas ocurren en los intervalos de 900 a 780  $\text{cm}^{-1}$  para anillos aromáticos monosustituidos y 995 a 975 para anillos aromáticos 1,4 disustituidos.

La banda mediana que resalta en este rango fue registrada a 903  $\text{cm}^{-1}$  y se ha asignado a la vibración de tensión del enlace N-S en el resto de sulfonamida. Sócrates G. [10] ha asignado para este modo de vibración, un intervalo 935 a 875  $\text{cm}^{-1}$  y una intensidad de banda mediana.

**Tabla 4.5.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 1000 a 800  $\text{cm}^{-1}$  para el ligando y compuestos similares.

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta$ N-C-N	979 m	-	-
$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituido	948 w	941	-
	930 w	-	-
$\nu$ N-S ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )	903 m s	-	-
$\gamma$ C-H aromático monosustituido	892 m s	882	885
	802 m		

e) Vibraciones en el rango de 800 – 400 cm<sup>-1</sup>

Esta región es la menos energética y es común encontrar vibraciones de flexión fuera del plano, balanceo, torsión y aleteo. La banda registrada a 656 cm<sup>-1</sup> se ha asignado a la vibración de flexión fuera del plano del enlace N-H del grupo amida. Sócrates G. [10] ha reportado el intervalo de 770 a 620 cm<sup>-1</sup> para este tipo de vibración. Además, Muhammad [15] reportó las frecuencias de 613 y 601 cm<sup>-1</sup> asignables a las bandas de flexión fuera del plano del grupo N-H en sus derivados benzoiltiourea.

La banda ubicada a 696 cm<sup>-1</sup> es asignable a la vibración de deformación en el plano del grupo N-C=S en tioamidas. Sócrates G. ha asignado a este modo de vibración el intervalo de 700 a 550 cm<sup>-1</sup>. Así también la banda a 772 cm<sup>-1</sup> corresponde a la banda de flexión fuera del plano del grupo C=O, para el cual Saeed. *et al.* [13] ha reportado el intervalo de 775 a 764 cm<sup>-1</sup>.

El resto de sulfonamida es activo en esta región mediante sus modos de vibración de aleteo del grupo NH<sub>2</sub>, de flexión del grupo C-S, de flexión en el plano, aleteo y torsión del grupo SO<sub>2</sub> que han sido asignados a las frecuencias de 686, 629, 590, 535 y 439 cm<sup>-1</sup>. Para estos modos de vibración Sócrates G. y Saeed *et al.* [10] [13] han asignado los intervalos de 730-650, 625, 630-510, 560-480, 490-400 cm<sup>-1</sup>.

Las bandas de flexión fuera del plano del grupo C-H del anillo aromático y del esqueleto del anillo aromático a 738-718 y 508-502 cm<sup>-1</sup> se ha asignado según lo reportado por Sócrates G. [10] dentro del intervalo 820 a 720 cm<sup>-1</sup> para anillos aromáticos monosustituídos y 520 a 445 cm<sup>-1</sup> para anillos aromáticos monosustituídos y 1,4 disustituídos.

**Tabla 4.6.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 800 a 400 cm<sup>-1</sup> para el ligando y compuestos similares.

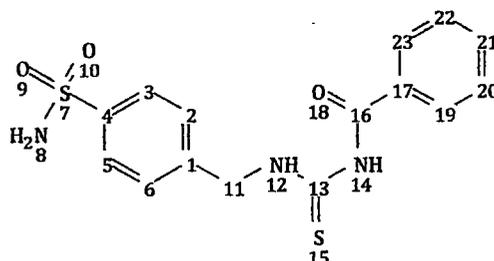
	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
γ C=O	772 m	-	-
γ C-H aromático monosustituído	738 m	738	755
	718 m	-	-
δ N-C=S (CSNH)	696 s	692	-
ω NH <sub>2</sub>	686 m	-	-

$\gamma$ N-H (CONH)	656 s	613	601
$\nu$ C-S (Ar-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	629 w	-	-
$\delta$ SO <sub>2</sub>	590 s	-	-
$\omega$ SO <sub>2</sub>	535 s	-	-
$\gamma$ anillo aromático	508 w	515	512
	502 w	-	-
$\tau$ SO <sub>2</sub>	439 m	-	-

#### 4.4 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H:

El espectro de <sup>1</sup>H-RMN correspondiente al ligando sintetizado disuelto en acetona deuterada, se muestra en la Figura 4.3. Según Fulmer *et al.* [11], las bandas ubicadas a 2.01 y 2.84 son asignables a los desplazamientos químicos pertenecientes a (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO y HOD respectivamente y por tanto no son consideradas en el análisis del espectro.

Se ha escogido la siguiente numeración interna de cada átomo presente en la molécula del ligando, los hidrógenos unidos a átomos de carbono no se han representado gráficamente.



**Esquema 3.1.** Numeración de los átomos en la molécula del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea.

En el espectro de RMN <sup>1</sup>H se han observado las seis bandas características esperadas según la estructura del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea. La posición y asignación de las señales del espectro del ligando correspondientes a los protones de grupo amida y tioamida en la molécula se muestran en la tabla 4.4 comparándose con sus similares reportados por Muhammad [15].

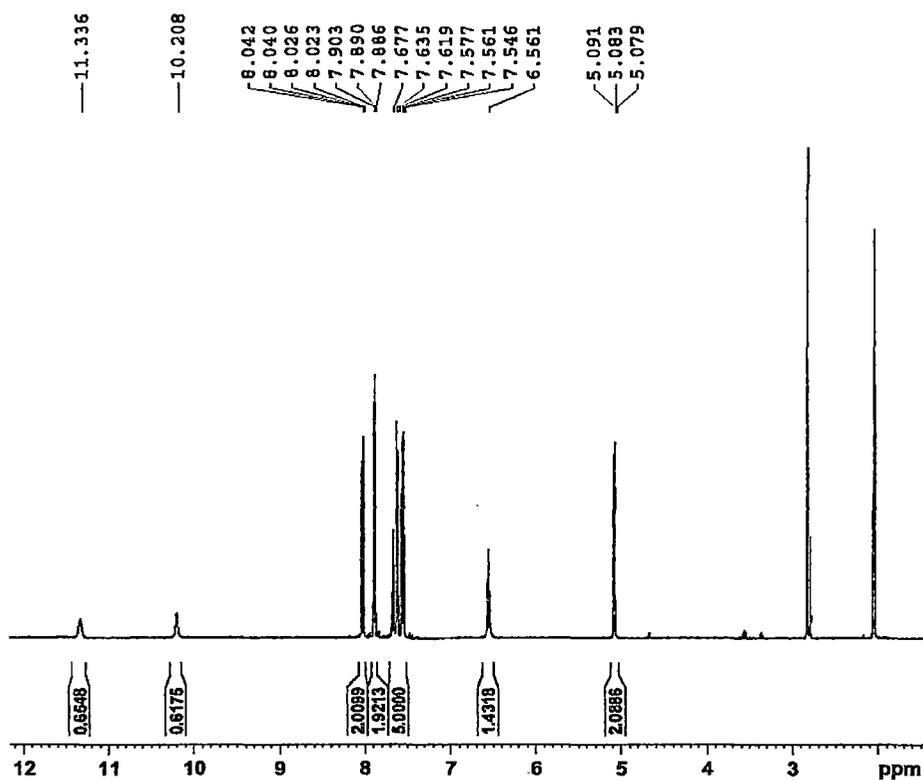
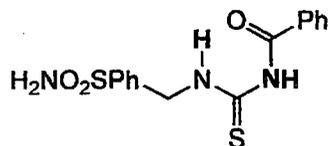


Figura 4.3. Espectro RMN  $^1\text{H}$  del ligando 1-benzoyl-3-(4-aminosulfonylbenzyl)tiourea en acetona- $d_6$

Tabla 4.7. Desplazamiento químico de protón (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el grupo NH del ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

	1-benzoyl-3-(4-aminosulfonylbenzyl)tiourea	1-benzoyl-3-benzyltiourea	1-benzoyl-3-(4-chlorobenzyl)tiourea
$\delta \text{NH}^{14}$ (CONH)	10.22	9.11	9.00
$\delta \text{NH}^{12}$ (CSNH)	11.32	11.04	11.10

El desplazamiento químico observado a 11.32 ppm se ha asignado al protón enlazado al nitrógeno (átomo N° 12) entre el grupo tioamida y el metileno.



Esquema 4.1. Conformación S del ligando.

Según se ha reportado por Aly *et al.* [2] para benzoiltiureas monosustituidas, el desplazamiento químico de mayor magnitud se asigna al protón unido al nitrógeno entre el grupo tiocarbonilo y el sustituyente debido al efecto de desapantallamiento generado por enlace puente de hidrógeno intramolecular entre este protón y el grupo carbonilo (Esquema 4.1); sin embargo el protón unido al nitrógeno entre el grupo tiocarbonilo y carbonilo no sufre este desapantallamiento y se observa a mayor campo. De ahí que el protón enlazado al nitrógeno (átomo N° 14) se ha asignado al desplazamiento químico registrado a 10.22ppm. Los protones aromáticos típicamente ocurren en el rango de desplazamientos químicos de 6.5 a 8.0 ppm según Macomber [17].

**Tabla 4.8.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para los anillos aromáticos del ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta \text{ArH}^{3,5}$	8.03-8.01	-	7.80-7.50
$\delta \text{ArH}^{2,6}$	7.88-7.86	-	
$\delta \text{ArH}^{19,20,21,22,23}$	7.68-7.54	7.52-7.85	7.31-7.42

Los protones del anillo aromático 1,4 disustituido se han asignado a los rangos de 8.03 a 8.01 ppm y 7.88 a 7.86 ppm correspondientes a los protones equivalentes en posición 3 y 5 adyacentes al grupo sulfonamida (más desapantallados) y a los protones equivalentes en posición 2 y 6 adyacentes al grupo metileno respectivamente. La banda multiplete en el rango de 7.66 a 7.52 ppm se ha asignado al desplazamiento químico provocado en los protones del anillo aromático monosustituido en posición 19 a 23. Además, Muhammad [15] ha asignado comparablemente en este intervalo los desplazamientos químicos de anillo aromático monosustituido y 1,4 disustituido de sus compuestos derivados como se observa en la tabla 4.8.

Según Hidayah *et al.* [1], los protones metilénicos del resto bencilamina secundaria ( $\text{RNH-CH}_2\text{-Ar-}$ ) no son equivalentes como típicamente se esperaría para dos protones unidos al mismo núcleo con alta simetría (Esquema 4.1) debido a la diferencia del ambiente creado por el nitrógeno monosustituido por el resto benzoiltiourea. Es por ello que en el espectro, los protones metilénicos se observan acoplados como multiplete. Además, Muhammad [15] ha asignado comparablemente en este intervalo (cerca de 5.0ppm) los desplazamientos químicos del grupo metileno de sus compuestos derivados como se observa en la tabla siguiente.

**Tabla 4.9.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta \text{CH}_2^5$	5.06	4.94	5.02

No se ha encontrado en tablas los valores de desplazamientos químicos esperados para protones en sulfonamidas primarias, sin embargo se ha encontrado buena correlación analizando los espectros de sulfanilamida y bencenosulfonamida extraídos de la Base de Datos Espectrales de Compuestos Orgánicos SDBS [16] a los cuales se han asignado valores de desplazamientos químicos de 7.9 y 7.3 respectivamente para los protones equivalentes del grupo  $\text{NH}_2$  de sulfonamida.

**Tabla 4.10.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el grupo  $\text{NH}_2$  ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) del ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

Asignación	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	Sulfanilamida	bencenosulfonamida
$\delta \text{NH}_2^6$ ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ )	6.56	6.9	7.3

#### 4.4 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ :

Asimismo se ha registrado el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del ligando disuelto en acetona deuterada como se muestra en la Figura 4.4. Las señales intensas a 206.2 y 30 ppm corresponden a las bandas del carbono en los grupos metilo y carbonilo del solvente por tanto no son consideradas en el análisis del espectro.

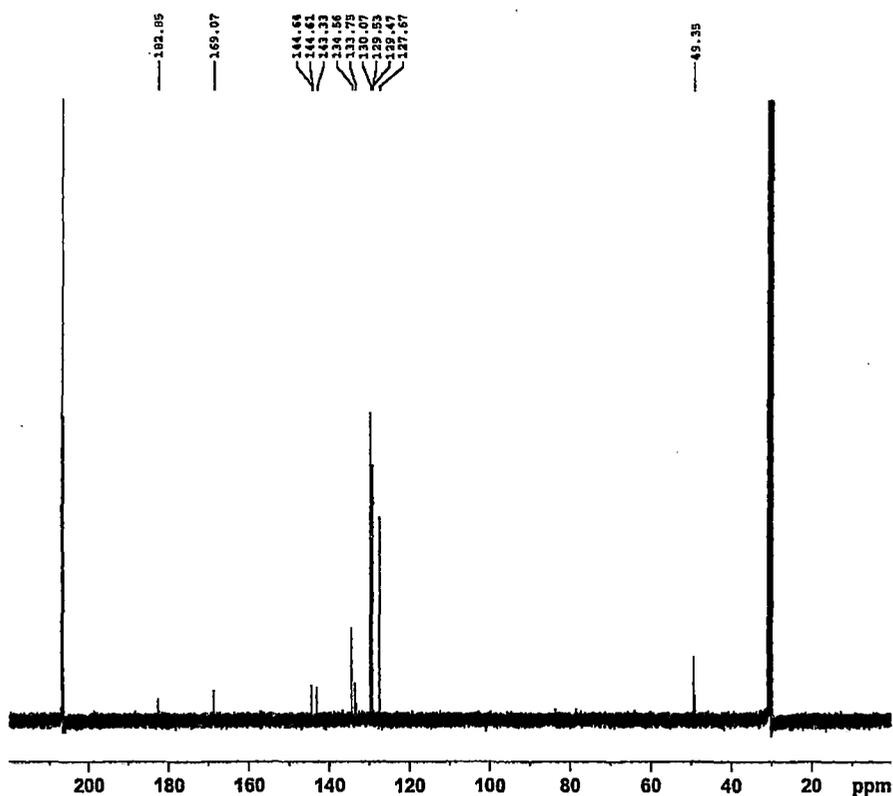


Figura 4.4. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea en acetona- $d_6$ .

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se han observado dos bandas características esperadas según la estructura del ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea correspondientes a los átomos de carbono en el grupo carbonilo y tiocarbonilo según se muestran en la tabla 4.4, estos valores de desplazamientos químicos se comparan con sus similares reportados por Muhammad. [15]

Tabla 4.11. Desplazamiento químico de carbono (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el grupo C=O y C=S del ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta \text{C}^{16}\text{O}$	169.07	166.8	166.3
$\delta \text{C}^{13}\text{S}$	182.85	180.0	179.8

Los carbonos en anillos aromáticos típicamente ocurren en el rango de desplazamientos químicos de  $\pm 35$  ppm con respecto a la señal de los átomos de carbono en la molécula del benceno 128.5 ppm, según Silverstein *et al.* [18]

**Tabla 4.12.** Desplazamiento químico de carbono (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para los anillos aromáticos del ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta \text{ArC}^{1,4}$	144.64-143.33	136.1-133.6	133.4-132.8
$\delta \text{ArC}^{17}$	133.75	131.7	130.8
$\delta \text{ArC}^{5,3}$	127.67	126.4-127.9	128.8-126.6
$\delta \text{ArC}^{6,2}$	129.53		
$\delta \text{ArC}^{23,19}$	130.07		
$\delta \text{ArC}^{22,20}$	129.47	127.4-129.1	129.0-127.0
$\delta \text{ArC}^{21}$	134.56		

Los átomos de carbono del anillo aromático sustituidos (1, 4 y 17) por los grupos sulfonamida metilamino y carbonilo presentan señales con las intensidades más bajas dentro del rango esperado debido a que son únicos en su ambiente químico, sin embargo los pares de átomos de carbono 5,3; 2,6 y 23,19 presentarían aproximadamente el mismo ambiente químico y por tanto similar desplazamiento químico. Además, Muhammad [15] ha asignado comparablemente en este intervalo los desplazamientos químicos de anillo aromático monosustituido y 1,4 disustituido de sus compuestos derivados como se observa en la tabla respectiva.

Se ha comparado satisfactoriamente el desplazamiento químico para el átomo de carbono metilénico ( $\text{RNH-CH}_2\text{-Ar-}$ ) con los reportados por Muhammad en compuestos similares como se observa en la tabla siguiente. Macomber *et al.* [17] ha reportado un rango de 50 a 60 ppm para el desplazamiento químico de aminas primarias, secundarias y terciarias de forma general, según los tipos de sustituyentes este rango puede variar ligeramente, el efecto apantallante del grupo fenilo en este caso reduce el desplazamiento químico del carbono metilénico.

**Tabla 4.13.** Desplazamiento químico de carbono (ppm) y asignación de las bandas del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el ligando en  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  y compuestos similares en  $\text{CDCl}_3$ .

	1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	1-benzoil-3-benciltiourea	1-benzoil-3-(4-clorobencil)tiourea
$\delta \text{CH}_2^5$	49.35	49.8	47.1

#### 4.5 Referencias Bibliográficas:

- [1] Hidayah, R. *et al.* Structural and spectroscopic studies of novel methylbenzoylthiourea derivatives. *The Malaysian Journal of Analytical Sciences*, (2011)15, 70 – 80.
- [2] Aly, A. *et al.* Update survey on aroyl substituted thioureas and their applications, *J. Sulf. Chem.*, 2007, 28, 73-93.
- [3] Thakur, P. Thioamide bands and nature of bonding—II B. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1974, 36, 1735-1737.
- [4] Angulo-Cornejo, J., Valigura, D. Preparation of copper complexes from 1-monosubstituted-3-benzoylthiourea ligands. *Rev. Per. Quím. Ing. Quím.*, 1998, 1, 142-149.
- [5] Saeed, A. *et al.* A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas, *Journal of Sulfur Chemistry*, 2013,
- [6] Pedregosa, J. Spectroscopic behavior of metal–drug complexes. Infrared spectra of Cu (II)/ dimer complexes with acetazolamide. *Vibrational Spectroscopy*, 1999, 20, 35–45.
- [7] Topaçli, C. Semi-empirical infrared spectra simulations of metal complexes of sulfanilamide. *J. Mol. Struct.* 2003, 604, 153–159.
- [8] Topaçli, C. Ab initio calculations and vibrational structure of sulfanilamide. *J. Mol. Struct.* 2003, 644, 145–150.
- [9] Ildiz, G. *et al.* Conformational analysis and vibrational study of sulfanilamide. *Vibrational Spectroscopy*, 2012, 58, 12– 18.
- [10] Sócrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts Third Edition. 1998. UK. John Wiley & Sons.
- [11] Fulmer, G. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* 2010, 29, 2176–2179.
- [12] Karami, K. Synthesis and characterization of cyclopalladated complexes of benzylamine by IR and NMR spectroscopy studies. *J. Coord. Chem.*, 2008, 61, 2584-2589.
- [13] Saeed, A. *et al.* Synthesis, structural and vibrational properties of 1-(4-Fluorobenzoyl)-3-(isomeric fluorophenyl)thioureas. *J. Mol. Struct.*, 2011, 1000, 49–57.
- [14] Saeed, A. *et al.* Synthesis, characterization and crystal structure of 1-(4-methylbenzoyl)-3-(4 aminosulfonylphenyl)thiourea. *Eur. J. Chem.* 2010, 1, 73-75.

- [15] Muhammad K. Solution-Phase Synthesis of a Combinatorial N, N'-Disubstituted Thiourea Library: complexation, Characterization and Biological Studies. Thesis of Doctor of Philosophy In Inorganic/Analytical Chemistry .Quaid-i-Azam University. Islamabad.
- [16] Yamaji, T. *et al.* Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan. NMR.
- [17] Macomber, R. A complete introduction to NMR spectroscopy. 1998. Canada: John Wiley&Sons, Inc.
- [18] Silverstain et al. Spectroscopic identification of organic compounds.1916. Canada: John Wiley&Sons, Inc.

## CAPÍTULO V

### ESTUDIO DEL COMPLEJO $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-BENZOIL-3-(4-AMINOSULFONILBENCIL)TIOUREATO DE COBRE (I)

Como se ha indicado en el apartado 2.3 se ha expuesto la síntesis de la fase sólida aislada a partir del sistema  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  / 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea ( $\text{LH}_2$ ), así como los métodos empleados para caracterizarla. A continuación se presentan los resultados obtenidos de aplicar las técnicas de caracterización anteriormente descritas y la discusión de los mismos.

#### 5.1 Análisis elemental:

El análisis elemental de la fase sólida de color amarillo aislada por la reacción entre el  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y el ligando sintetizado 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea, ha conducido a los resultados recogidos en la tabla 4.1, donde se indican además los valores teóricos calculados para la fórmula empírica propuesta.

**Tabla 5.1.** Análisis elemental del complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ .

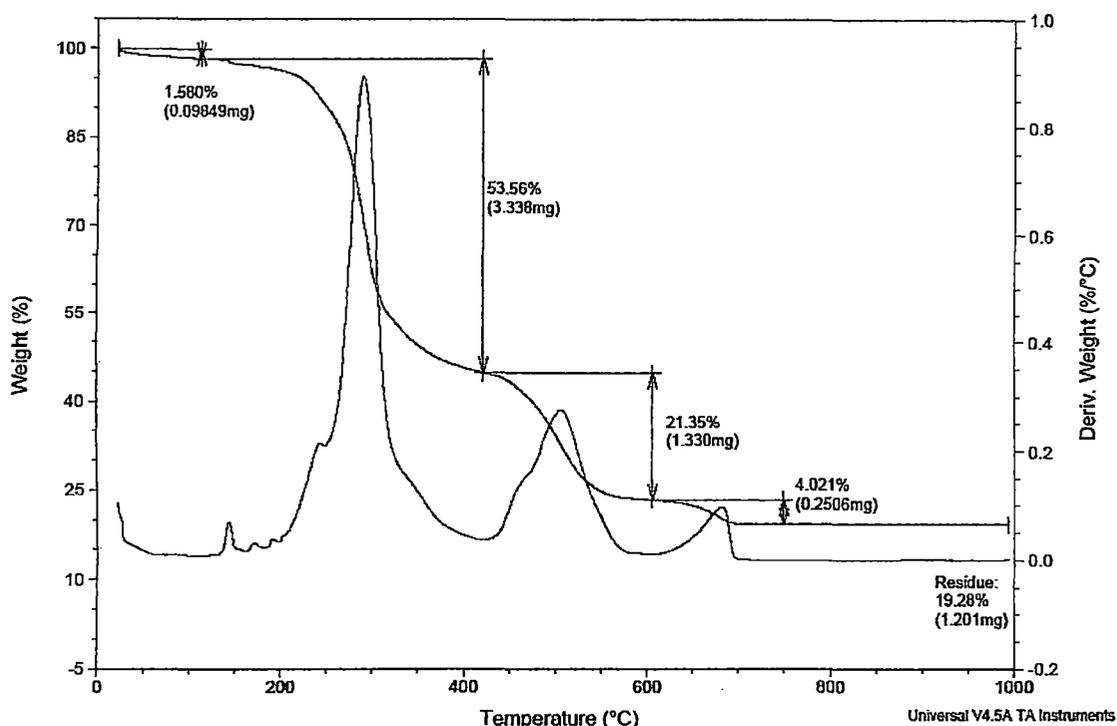
		% C	% H	% N	% Cu
Fase sólida	Encontrado	43.9	3.2	9.9	15.4
$\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	Calculado	43.8	3.2	10.2	14.7

Como se observa, existe una buena correlación para la fórmula empírica propuesta de relación Metal a Ligando desprotonado de 1 a 1 en la fase sólida aislada a partir del sistema  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y el ligando sintetizado 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea correspondiendo a la formación del complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).

#### 5.2 Análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido (DSC-TGA):

El termograma para el complejo, se presenta en la Figura 4.1. y los resultados se han colocado en la tabla 4.2. La curva termo-gravimétrica indica la presencia de moléculas de

solvente metanol o agua que estaría adsorbida en la superficie del sólido. La descomposición del complejo comienza en el rango de 300 °C seguida de dos pérdidas endotérmicas también endotérmicas a 500 °C y 650°C según se puede observar en la curva, hasta obtener el residuo de Cu<sub>2</sub>S.



**Figura 5.1.** Análisis termo-gravimétrico del complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).

La eliminación gradual del ligando observada proporciona un buen indicio acerca de la estructura polimérica del complejo pues en este tipo de estructuras una molécula de ligando que esta enlazada a un átomo de cobre también se encuentra coordinada a la siguiente unidad ligando-cobre y así sucesivamente, resultando así una descomposición por etapas. Las curvas termogravimétricas para complejos no poliméricos generalmente presenta quiebres en donde moléculas completas de ligando se pierden o una gran parte de este. En atmósfera de N<sub>2</sub>, el sulfuro de cobre se forma aproximadamente desde los 600 °C después del cual no se observa ningún cambio de masa significativo. Se puede entonces escribir el siguiente esquema con referencia a lo observado por otros autores [24], [26], [28] y el cual propone una pérdida de masa calculada de 80.6 % y es comparable con la observada experimentalmente (78.9 %) (véase tabla 4.2):



Se descarta la formación de óxidos de cobre como producto final pues no se ha observado el característico aumento de masa a partir de Cu producido, como se ha reportado por Valderrama, [12] después de los 600 °C. Por tanto el esquema propuesto indica una pérdida constante de masa del complejo hasta la formación de Cu<sub>2</sub>S. Por otro lado, la pérdida inicial de 1.6 % producida no es asignable a algún tipo de descomposición de la estructura del complejo; esto indicaría que no hay presencia de moléculas de solvente o agua coordinadas al metal pero si adsorbidas en la superficie del sólido obtenido.

El análisis del porcentaje de cobre en el residuo respecto a la cantidad de masa inicial del complejo proporciona una relación de 1 a 1 entre el metal y el ligando, esto también se dedujo del análisis elemental en la sección anterior. Las investigaciones realizadas con derivados de benzoiltiourea disustituidas por numerosos autores reportan la formación de complejos metálicos en relación 1 a 2 entre el metal y el ligando y ha sido comprobada mediante la obtención de cristales y su análisis por difracción de rayos X. Sin embargo, Angulo *et al.*, 1999 [6], [22] en sus investigaciones han reportado complejos de cobre con ligandos benzoiltiourea monosustituidas en donde han encontrado que la relación metal Cu (I) y ligando es de 1 a 1 y han sugerido la formación de estructuras poliméricas. No se han reportado hasta la fecha la estructura de estos complejos poliméricos.

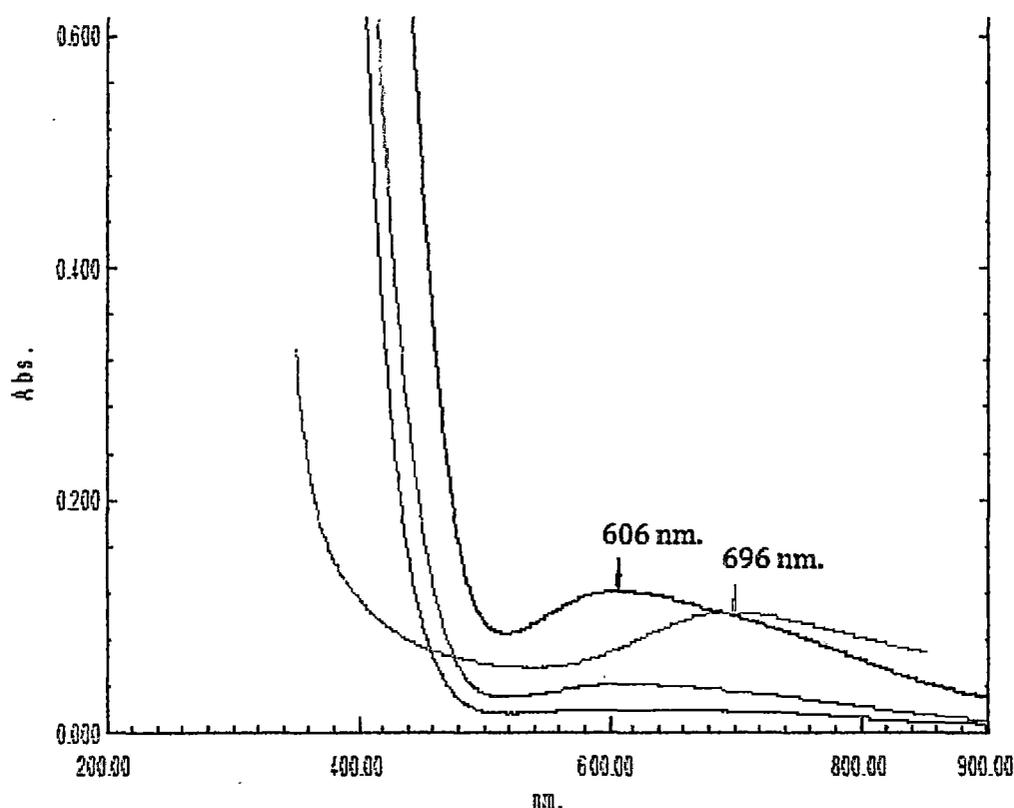
**Tabla 5.2.** Descripción de la curva termogravimétrica para el complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I)

Paso	Asignación (proceso térmico)	TGA			DSC	
		Temperatura (°C)	Peso perdido Exp. %	Peso perdido Calc. %	Temperatura (°C)	Pico
1	Eliminación de moléculas de agua y solvente	< 200	1.58	-	< 200	Endotérmico
2	Descomposición parcial del complejo	300	53.56	55.2	200-410	Endotérmico
3	Pérdida de C-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	500	21.35	21.6	410-600	Endotérmico
4	Pérdida de O- Formación de Cu <sub>2</sub> S	650	4.02	3.8	600-1000	Endotérmico

### 5.3 Espectroscopía de absorción en la zona del ultravioleta visible:

#### 5.3.1 Seguimiento de la mezcla reaccional del sistema $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y el ligando sintetizado 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea:

La reacción entre el acetato de cobre y el ligando sintetizado 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea en metanol procede a temperatura ambiente y a través de un período en el que la mezcla reaccional es primeramente color verde, pasando por amarillo y finalmente precipitando un sólido amarillo que asemeja a pequeñas finas agujas. Se observó que este cambio sucede a lo largo de varios minutos con lo cual se decidió investigar la mezcla reaccional por espectroscopía ultravioleta visible en el rango de 200 a 900 nm. y compararla con el espectro de una solución de acetato de cobre en metanol. A continuación se muestra la gráfica de los espectros obtenidos en la mezcla reaccional al mezclar inicialmente los reactivos (solución color verde), cuando esta presenta coloración amarilla verdosa y 30 minutos después (solución amarilla).



**Figura 5.2.** Seguimiento de la mezcla reaccional acetato de cobre y ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea en medio metanólico por espectroscopía ultravioleta visible en el rango de 200 a 900 nm. Línea negra, roja y verde corresponden a la mezcla reaccional. Línea naranja corresponde a una solución de acetato de cobre.

La mezcla reaccional presenta un pico de absorción máximo a los 606nm. (línea negra), el cual disminuye marcadamente con el cambio de color de la solución a amarillo verdoso (línea roja) y prácticamente desaparece cuando la solución es totalmente amarilla (línea verde). El pico máximo de absorción para el acetato de cobre corresponde a los 696nm (línea naranja). El desplazamiento de la banda máxima de absorción en el visible sugiere la interacción inicial del ligando con el ión metálico Cu (II) y la conversión de Cu (II) a Cu (I) progresivamente con la desaparición de este pico.

Este comportamiento ha sido observado por varios autores, P. Castan, 1981 [1] en la síntesis de complejos de cobre (I) con ligando tioamida heterocíclicos observó la reducción espontanea del ion metálico Cu (II) por adición lenta del ligando sobre la sal de cloruro cúprico en medio metanólico, indicando que una molécula del ligando reaccionaria reduciendo el metal y el exceso de ligando coordinaría al átomo de cobre (I). Además, Y. Sugiura, 1977 [3] observó que durante la síntesis de complejos de cobre (I) de péptidos con grupos sulfhídricos partiendo de una sal de cobre (II) y en medio acuoso, la solución se torna verde y al añadir un agente reductor se torna gradualmente amarilla comprobando la ausencia de cobre (II) por medidas de ESR. Con ello se puede proponer preliminarmente que el complejo formado corresponde a uno de cobre (I).

### 5.3.2 Espectroscopía ultravioleta visible del complejo $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I):

El espectro electrónico en el rango de 220 a 900 nm. para el complejo en metanol se muestra en la Figura 4.3. Como se puede observar no existe banda de absorción en el rango visible como es de esperarse para compuestos de cobre (I) con una configuración  $d^{10}$ , pero si una banda ancha en el rango de 220 a 320 nm aproximadamente. La deconvolución del espectro indica la presencia de dos máximos de absorción principalmente a 226.5 y 270.5 nm, además de una banda de mediana intensidad a 244.5 nm. que se observa como un hombro en la Figura 4.3. Estas bandas son asignables a las transiciones de transferencia de carga de metal al ligando (MLCT) o las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el ligando según ha reportado T. Sorrell, 1986 [11] para complejos de cobre (I). Así, la banda a 226.5 nm correspondería a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el ligando y la banda a 270.5 nm correspondería a la transición de transferencia de carga del ion metálico Cu (I) al ligando.

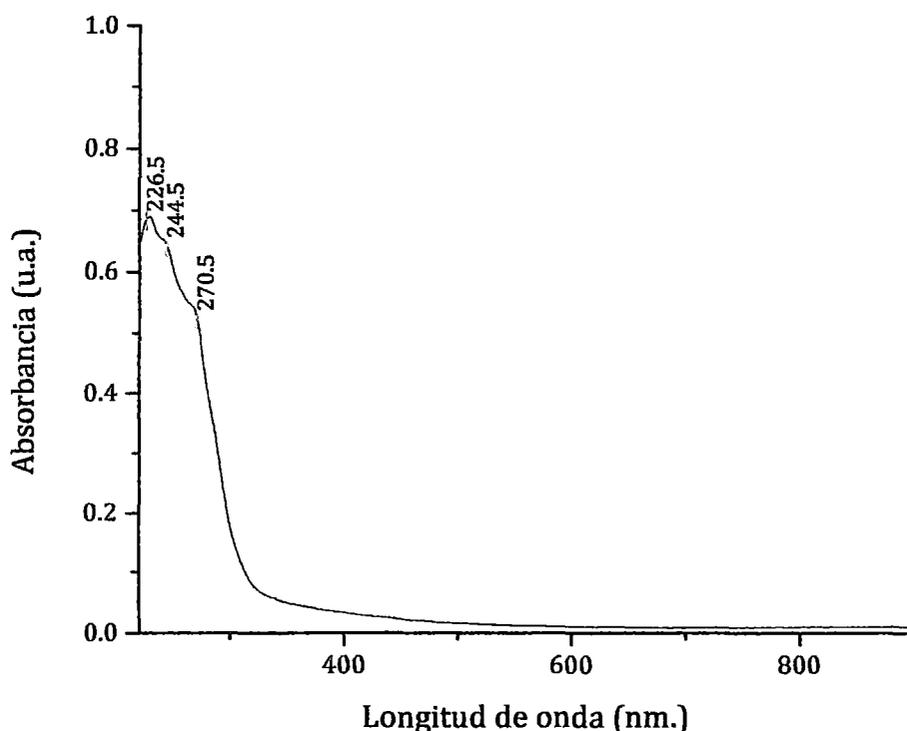


Figura 5.3. Espectro de absorción ultravioleta - visible en el rango de 220 a 900 nm para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I)

#### 5.4 Medidas de susceptibilidad magnética:

A partir de los datos de la tabla 2.1 y 2.2 presentados en el capítulo II y la ecuación (1) para la determinación de la susceptibilidad magnética por unidad de masa  $x_a$ , se ha encontrado el valor de susceptibilidad magnética para el ligando y complejo experimentalmente:

$$\frac{x_a}{x_p} = \left( \frac{\Delta_a - \delta_a}{\Delta_b - \delta_b} \right) \left( \frac{m_p}{m_a} \right) \quad (1)$$

Dónde:

$x_a$  y  $x_p$  = susceptibilidad magnética por unidad de masa de la muestra y del patrón, respectivamente;

$m_a$  y  $m_p$  = masa de la muestra y del patrón, respectivamente;

$\Delta_a$  y  $\Delta_p$  = diferencia entre las masas de la muestra (a) y patrón (b) con campo magnético y sin campo magnético;

$\delta_a$  y  $\delta_p$  = diferencia entre las masas del porta-muestra/de la muestra (a) y del patrón (p) con campo magnético y sin campo magnético.

#### 5.4.1 Susceptibilidad magnética del ligando:

$$\delta_a = \delta_p = 0.24$$

$$m_a = 11.09$$

$$m_p = 20.82$$

$$\Delta_a = 0.13$$

$$\Delta_p = 1.27$$

$$x_a (\text{ligando}) = 16.44 \times 10^{-6} \left( \frac{0.13 - 0.24}{1.27 - 0.24} \right) \left( \frac{20.82}{11.09} \right)$$

$$x_a (\text{ligando}) = -3.29 \times 10^{-6}$$

Luego, el valor de la susceptibilidad magnética molar del ligando ( $x_M$ ) se calcula utilizando la ecuación (2), siendo la masa molar del ligando 349 g/mol:

$$x_M = x_a \times \text{Masa Molar} \quad (2)$$

$$x_M (\text{ligando}) = -1.15 \times 10^{-3} \text{ (CGS mol}^{-1}\text{)}$$

Este valor de susceptibilidad magnética es negativo como se espera para los compuestos orgánicos.

#### 5.4.2. Susceptibilidad magnética del complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I)

En este caso, se reemplazan los valores de masas obtenidos para el ensayo de susceptibilidad magnética del complejo:

$$\delta_a = \delta_p = 0.24$$

$$m_a = 4.39$$

$$m_p = 20.82$$

$$\Delta_a = -0.14$$

$$\Delta_p = 1.27$$

$$x_a (\text{complejo}) = 16.44 \times 10^{-6} \left( \frac{-0.14 - 0.24}{1.27 - 0.24} \right) \left( \frac{20.82}{4.39} \right)$$

$$x_a (\text{complejo}) = -2.88 \times 10^{-5}$$

Este resultado reafirma lo observado por espectroscopía UV-Visible en la sección anterior, ya que el complejo obtenido se correspondería a un sistema diamagnético producido por el Cu (I). Valores similares han sido reportado por Angulo *et al.* 1999, [6], [22] en la literatura y en donde además se estima que la estructura de estos complejos con derivados de benzoiltiourea son poliméricos cuando el ion metálico es monovalente y presenta coloración amarilla.

### 5.5 Conductividad molar:

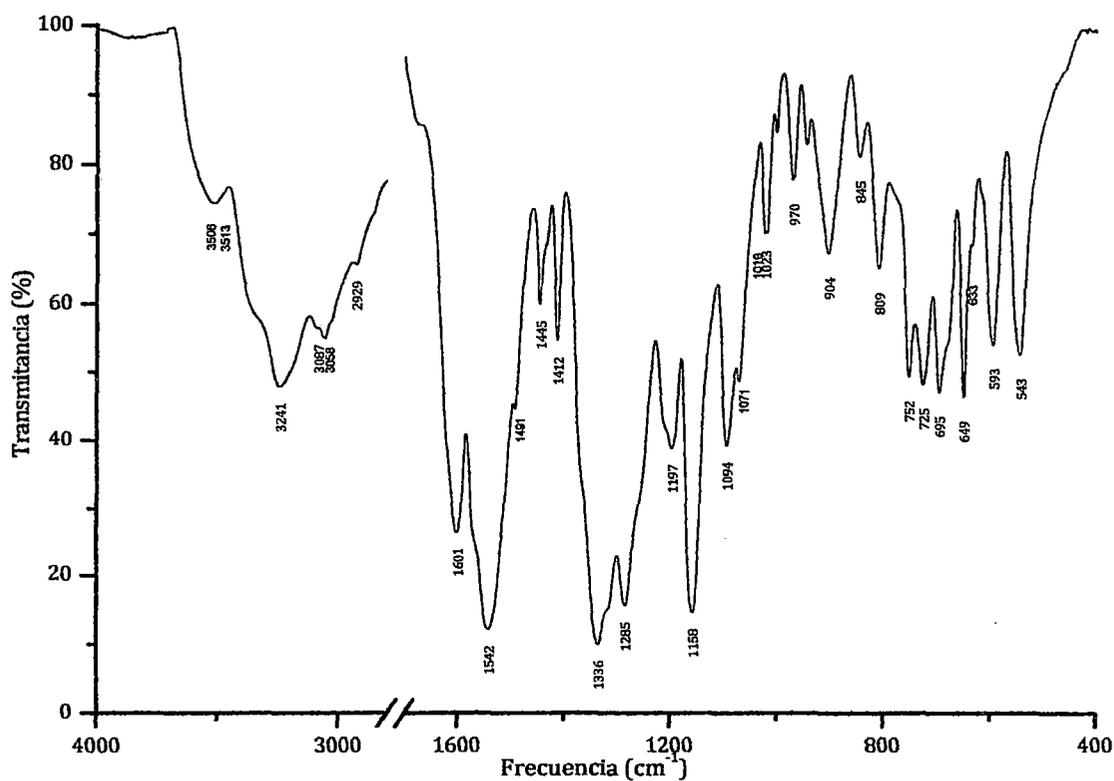
El valor de conductividad molar registrada para una solución  $0.5 \times 10^{-3}$  M del complejo en metanol se ha registrado en promedio a  $46.6 \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ . Este valor indica que se trata claramente de un compuesto no electrolito según se puede comparar con los valores reportados por Angelici, 1986 [13]:

**Tabla 5.3.** Intervalos de conductividades molares ( $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$ ) que son de esperar para electrólitos de 2, 3, 4 y 5 iones ( $\sim 10^{-3}$  M) en disolventes comunes a 25 °C. [13]

Disolvente	Constante dieléctrica	Tipos de electrólito			
		1:1	2:1	3:1	4:1
Agua	78.4	118-131	235-273	408-435	~560
Nitrometano	35.9	75-95	150-180	220-260	290-330
Nitrobenceno	34.8	20-30	50-60	70-82	90-100
Acetona	20.7	100-140	160-200	-	-
Acetonitrilo	36.2	120-160	220-300	340-420	-
Dimetilformamida	36.7	65-90	130-170	200-240	-
Metanol	32.6	80-115	160-220	-	-
Etanol	24.3	35-45	70-90	-	-

### 5.6 Espectroscopía de absorción en la zona del infrarrojo:

El espectro de absorción IR del complejo en la región espectral entre  $4000$  y  $400 \text{ cm}^{-1}$  se muestra en la Figura 4.4. Las bandas más significativas del complejo, así como sus asignaciones, se recogen en la Tabla 4.4. Muchas de las bandas que han sido asignadas a diferentes modos de vibración en el espectro infrarrojo del ligando aparecen en el respectivo espectro infrarrojo obtenido para el complejo, otras bandas aparecen desplazadas a menor o mayor frecuencia mientras que algunas desaparecen.



**Figura 5.4.** Espectro de absorción en el infrarrojo de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> del complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoyl-3-(4-aminosulfonylbencil)tioureato de cobre (I).

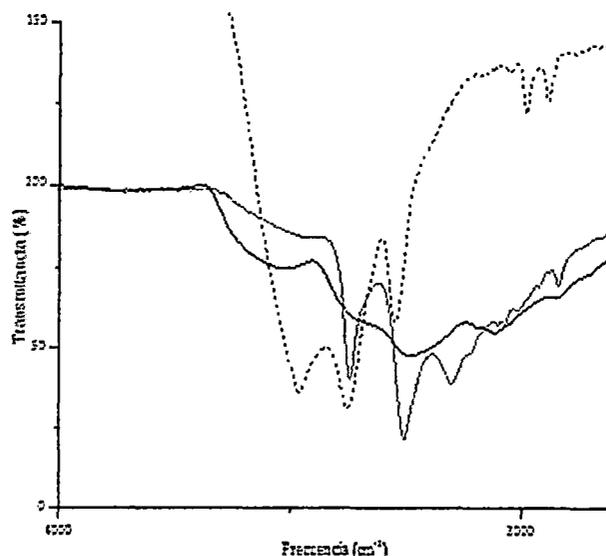
**Tabla 5.4.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción infrarroja en el rango de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup> para el complejo [CuC<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>]<sub>n</sub>: 1-benzoyl-3-(4-aminosulfonylbencil)tioureato de cobre (I).

Asignación	Fase sólida Cu/1-benzoyl-3-(4-aminosulfonylbencil)tiourea
vOH	3506
v NH (CSNH)	3241
v CH aromático	3053
vas CH <sub>2</sub>	2929
v C=N	1601
δ NH <sub>2</sub> (SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	1542
v C=C aromático monosustituido	1491
v C=C aromático monosustituido	1445
δ as CH <sub>2</sub>	1412
v C-N + δ N-H + v C=S Tioamida banda II	1336
v C-N + v C=S Tioamida banda III	1285

$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituido	1197
$\delta$ C-H aromático monosustituido	
$\nu$ N-C-N	1158
$\nu$ C=S	1094
Tioamida banda IV	
$\delta$ C-H aromático monosustituido	1071
	1023
$\delta$ N-C-N	970
$\delta$ C-H aromático 1,4 disustituido	944
$\nu$ N-S (SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	904
$\gamma$ C-H aromático monosustituido	845
	809
$\gamma$ C=O	752
$\gamma$ C-H aromático monosustituido	725
$\delta$ N-C=S (CSNH)	695
$\gamma$ N-H (CONH)	649
$\nu$ C-S (Ar-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> )	633
$\delta$ SO <sub>2</sub>	593
$\omega$ SO <sub>2</sub>	543

Las bandas de intensidad media registradas y asignadas a vibraciones de los grupos C-H y C=C de anillos aromáticos que fueron observadas para el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea aparecen también en el espectro infrarrojo registrado para el complejo aislado sin una variación notable, lo mismo ocurre para las bandas pertenecientes al grupo metileno CH<sub>2</sub>. A 3053 y 2929 cm<sup>-1</sup> aparecen las bandas asignables a la vibración de tensión C-H del anillo aromático y la vibración de tensión asimétrica del grupo CH<sub>2</sub> (Sócrates G. y Muhammad, 1998 [14]).

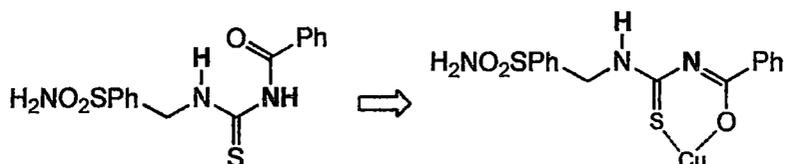
A 1491, 1445 y 1412 cm<sup>-1</sup> se hallan las bandas que se han asignado a la vibración de tensión del grupo C=C del anillo aromático monosustituido y de flexión del grupo CH<sub>2</sub> (Sócrates G., 1998 [14]). A 1197, 1071-1023 y 944 cm<sup>-1</sup> se han asignado las vibraciones de flexión en el plano del grupo C-H de anillos aromáticos monosustituídos y 1,4 disustituídos (Sócrates G., 1998 [14]). Además, las bandas registradas a 845, 809 y 725 cm<sup>-1</sup> son asignables al modo de vibración de flexión fuera del plano del grupo C-H del anillo aromático monosustituido.



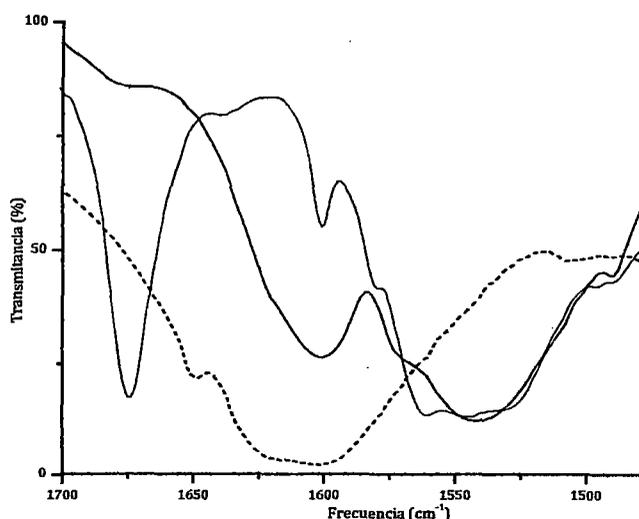
**Figura 5.5.** Espectro de absorción en el infrarrojo de 4000 a 2800  $\text{cm}^{-1}$  del complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$  (línea sólida oscura), del ligando (línea sólida clara) y del acetato de cobre (II) dihidratado (línea punteada).

La banda ancha a  $3506 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 4.5) es asignable a la frecuencia de vibración del grupo O-H. Considerando que la reacción se dio en medio metanólico, esta banda podría asociarse a la presencia de moléculas de solvente adsorbidas en la superficie del sólido.

Para los modos de vibración del grupo amida, la banda intensa a  $1674 \text{ cm}^{-1}$  asignable a la vibración de tensión del enlace doble  $\text{C}=\text{O}$  de amidas en el espectro infrarrojo del ligando desaparece en el espectro obtenido para el complejo (Figura 4.6), indicando la formación de un enlace simple de carbono unido al oxígeno probablemente por coordinación de este último al ión metálico del cobre mediante un enlace covalente dativo. Otra de las bandas registradas que desaparece en el espectro del complejo es la que se encuentra a  $3151 \text{ cm}^{-1}$  en el espectro del ligando y se ha asignado a la vibración de tensión del enlace N-H entre el grupo tiocarbonilo y el metileno asociado mediante puente de hidrógeno intramolecular con el carbonilo (conformación S del grupo aciltiourea) según Sócrates G. 1998, [14], esto indicaría la desprotonación del átomo de nitrógeno además de la desaparición del enlace doble del carbonilo.



**Esquema 5.1.** Desprotonación de grupo N-H.

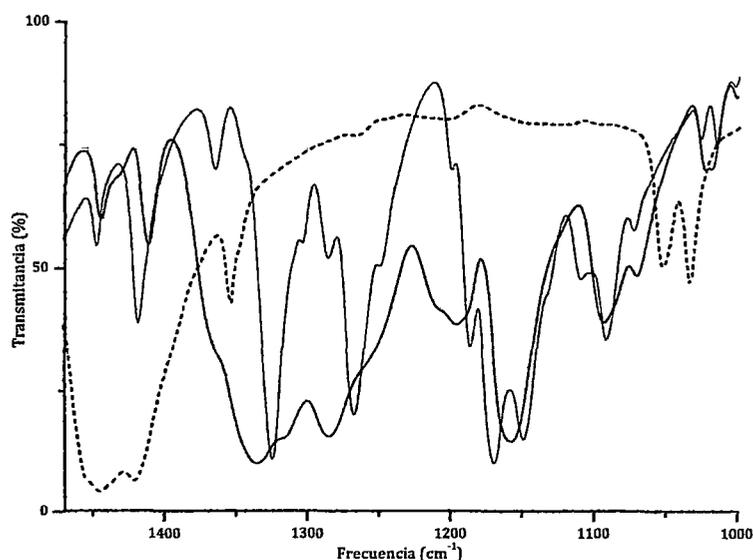


**Figura 5.6.** Espectro de absorción en el infrarrojo de 1700 a 1470  $\text{cm}^{-1}$  complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$  (línea sólida oscura), del ligando (línea sólida clara) y del acetato de cobre (II) dihidratado (línea punteada).

Además, la banda I del grupo tioamida debida a la contribución de la vibración de tensión del enlace N-H y C-N registrada para el ligando a  $1560 \text{ cm}^{-1}$  (Saeed *et al.* y Angulo *et al.*, 1999 [6], [22], [30]) desaparece en el espectro infrarrojo obtenido para el complejo (Figura 4.6) indicando la desprotonación del átomo de nitrógeno. La banda registrada a  $1542 \text{ cm}^{-1}$  se asigna a la vibración de flexión en el plano del grupo  $\text{SO}_2$  de la sulfonamida que no sufre desplazamiento significativo respecto a la frecuencia encontrada para el ligando. Por tanto se excluye la posible formación del complejo a partir de la coordinación con estos átomos en el ligando.

El aumento en la intensidad de la banda registrada a  $1601 \text{ cm}^{-1}$  se debe al modo de vibración del nuevo doble enlace C=N formado adyacente al grupo carbonilo y la consiguiente desaparición del doble enlace del grupo carbonilo pasando a C-O. Como se observa en la Figura 2 el espectro obtenido para el acetato de cobre a  $1601 \text{ cm}^{-1}$  presenta también una banda intensa y ancha de similar característica a la observada en el complejo, sin embargo la posible presencia del grupo acetato coordinado al complejo cambiaría drásticamente el cálculo de la composición elemental y por tanto queda descartada.

Las bandas de absorción en el rango de  $1470$  a  $1000 \text{ cm}^{-1}$  no se pueden comparar sin ambigüedades respecto a las registradas para los compuestos de partida ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea y acetato de cobre (II) debido a la posibilidad de superposición de bandas y acoplamiento de modos de vibración en el complejo.



**Figura 4.7.** Espectro de absorción en el infrarrojo de 1470 a 1000  $\text{cm}^{-1}$  del complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$  (línea sólida oscura), del ligando (línea sólida clara) y del acetato de cobre (II) dihidratado (línea punteada).

En el rango de 1000 a 500  $\text{cm}^{-1}$  las bandas son de mediana intensidad y no se observa cambios significativos en el espectro del complejo respecto al ligando y al acetato de cobre (II).

### 5.7 Espectroscopía de absorción Raman:

El espectro Raman obtenido para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) en el rango de 1800 a 200  $\text{cm}^{-1}$  se muestra en la Figura 4.8. Debido a que algunos de los modos de vibración activos por espectroscopía infrarroja no son activos por espectroscopía Raman, los picos de absorción Raman no se superponen en la mayoría de los casos y se pueden asignar a los grupos funcionales con mayor certeza. Para el análisis de compuestos orgánicos y complejos aún siguen siendo reportados en su mayoría las frecuencias de vibración infrarroja y pocos trabajos de investigación reportan valores absorción de energía Raman. El análisis del espectro se ha realizado en base a tablas en la literatura por Smith E. y Dent G., 2005 [29] y se ha comparado con el espectro obtenido para el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiurea.

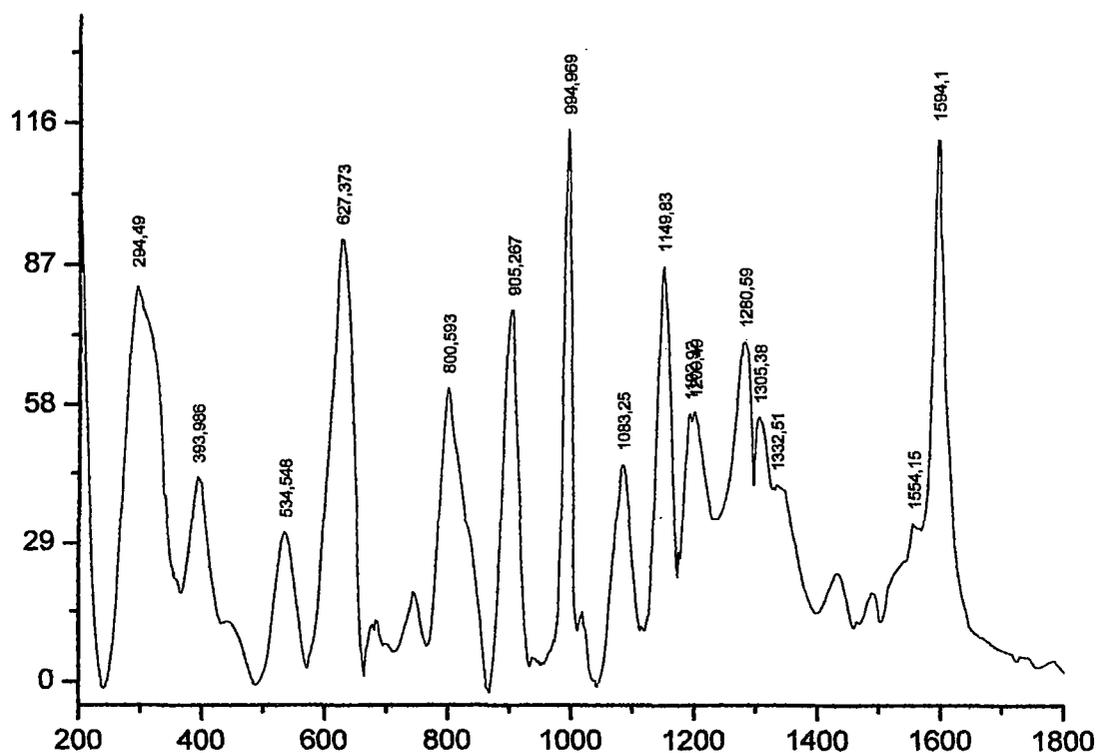


Figura 5.8. Espectro de absorción Raman de 1800 a 200  $\text{cm}^{-1}$  para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I).

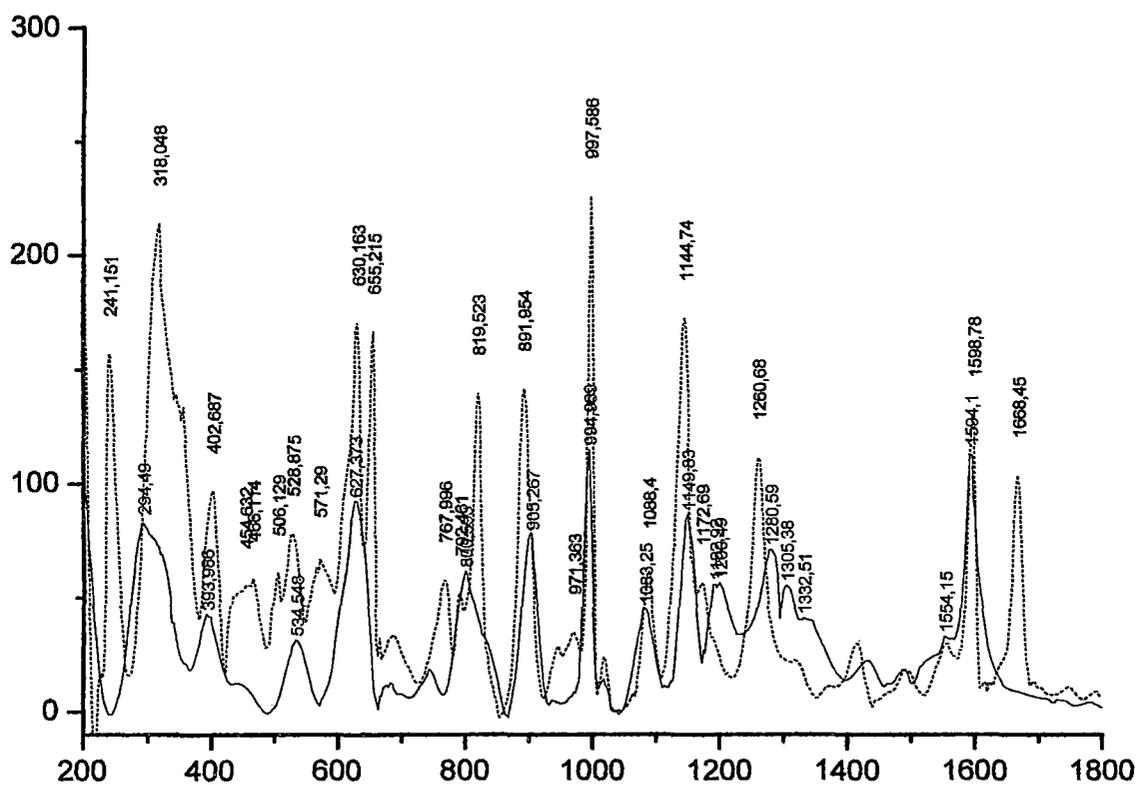


Figura 5.9. Espectro de absorción Raman de 1800 a 200  $\text{cm}^{-1}$  para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) (línea sólida) comparada con el espectro obtenido para el ligando (línea punteada).

**Tabla 5.5.** Frecuencia de vibración y asignación de las bandas del espectro de absorción Raman en el rango de 1800 a 200  $\text{cm}^{-1}$  para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea de cobre (I) comparada con las obtenidas en el espectro Raman del ligando.

Asignación	Ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	Fase sólida Cu/1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea
$\nu \text{ C=O}$	1668.5	-
$\nu$ Anillo aromático	1598.8	1594.1
$\nu \text{ C=S}$	1260.7	1280.6 1305.4 1332.5
$\nu_s$ sulfonamida	1172.7 1144.7	1149.8 1200.5
$\nu$ Anillo aromático	1088.4	1083.3
$\nu$ Anillo aromático mono- sustituido	997.6	994.9
$\nu_s \text{ C-N-C}$	891.5	905.3
$\nu$ Anillo aromático para- disustituido	819.5	800.6
$\nu \text{ C-S}$	767.9	-
$\nu \text{ C=S}$	655.2	-
$\nu$ Anillo aromático monosustituido	630.1	627.4
Deformación del esqueleto molecular	528.9	
	466.1	534.5
	402.7	393.9
	318.0	294.5
	241.0	

La banda de intensidad media registrada y asignada a la vibración del grupo carbonilo  $\text{C=O}$  observada para el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea desaparece en el espectro Raman registrado para el complejo aislado, esto fue observado también en el espectro infrarrojo del complejo. Esto indicaría que uno de los puntos de coordinación en el ligando se da a través del átomo de oxígeno del grupo tioamida presente posiblemente

debido a la desprotonación del nitrógeno en el grupo NH entre el grupo tioamida y carbonilo. La presencia de grupos acetato en la sal de cobre de partida abstraería este protón con más facilidad que el que se encuentra en el grupo NH formando puente de hidrogeno con el grupo carbonilo. Esta hipótesis se apoya en los resultados obtenidos por Rauf *et al.* en la síntesis y caracterización de complejos de cobre (I) con N,N' derivados de tiourea (benzoiltiourea monosustituida), en la cual partiendo de sales de CuCl y en un medio metanólico acidificado obtuvo los complejos de cobre en donde el ligando sólo coordina al átomo de cobre a través del azufre del grupo tiocarbonilo, en este caso el espectro infrarrojo del complejo no muestra cambio significativo en la banda de absorción del grupo carbonílico el cual mantiene el enlace puente de hidrogeno con el átomo de hidrogeno del grupo NHCS.

Según la tabla comparativa de frecuencias Raman (tabla 4.5), no se observa ningún cambio significativo en los diferentes modos de vibración en los anillos aromáticos monosustituido y para-sustituido, lo cual indicaría que durante la reacción con el ion metálico no ha ocurrido reacción en los anillos aromáticos del ligando. Sin embargo, si se pueden observar cambios significativos para las bandas de absorción de los grupos C=S, C-N-C lo cual indicaría la coordinación al ion metálico a través del átomo de azufre en el ligando (Esquema 4.1).

Debajo de los  $500\text{ cm}^{-1}$  la asignación de las bandas a ciertos grupos de vibración no son confiables debido a que en esta región aparecen las bandas de vibración Si-O-Si en silicatos, estos están presentes en el porta-muestras del equipo.

## 5.8 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón:

El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN correspondiente al complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) disuelta en acetona deuterada, se muestra en la Figura 4.10. Debido a la poca solubilidad del complejo en acetona la intensidad de los picos es baja, aun así el análisis del espectro permite obtener información valiosa para el reconocimiento de los puntos de coordinación en el ligando.

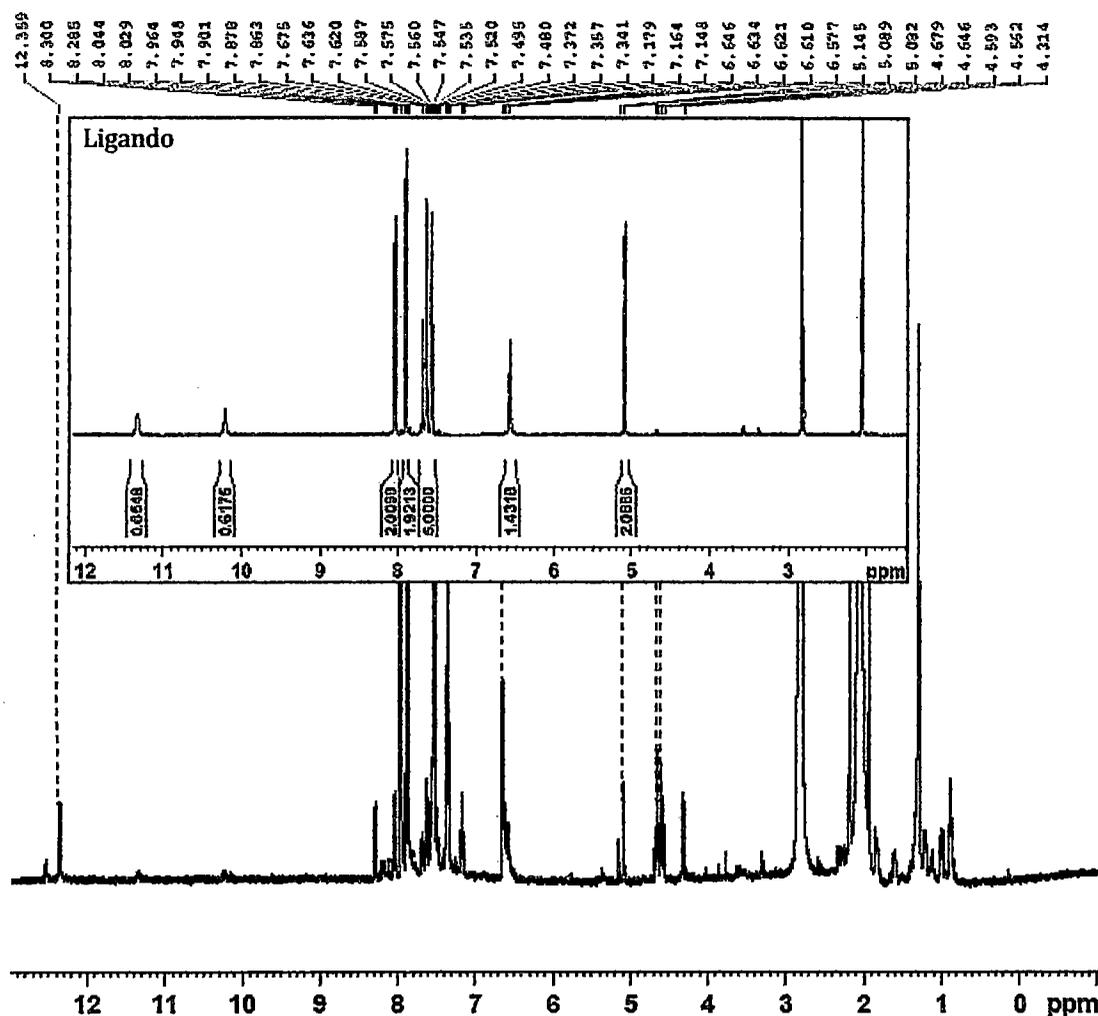


Figura 5.10. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN obtenido para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) en acetona. En el recuadro superior se ha colocado el respectivo espectro obtenido para el ligando a fines de comparación.

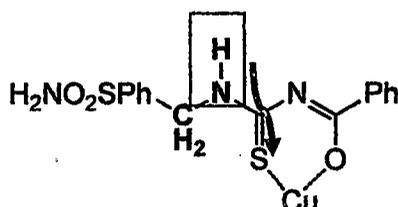
En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del complejo se han observado cambios interesantes en la zona de 13 a 10 ppm en donde se encontraban las señales de los protones en los grupos NHCS y NHCO características de la estructura del ligando. La ausencia de la señal a 10.22 ppm correspondiente al protón en el grupo NHCO confirma la desprotonación y consiguiente desaparición del grupo carbonilo por formación del grupo  $\text{N}=\text{C}-\text{O}$ , el átomo de oxígeno estaría enlazado al átomo de cobre (Esquema 1).

Además, el desplazamiento de la señal a 11.32 ppm en el ligando que corresponde al protón del grupo tioamida NHCS a campo bajo indica que se encuentra ubicado en un ambiente donde existe un fuerte desapantallamiento de campo magnético.

**Tabla 4.6.1.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y comparación de las bandas del espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  para el ligando y el complejo.

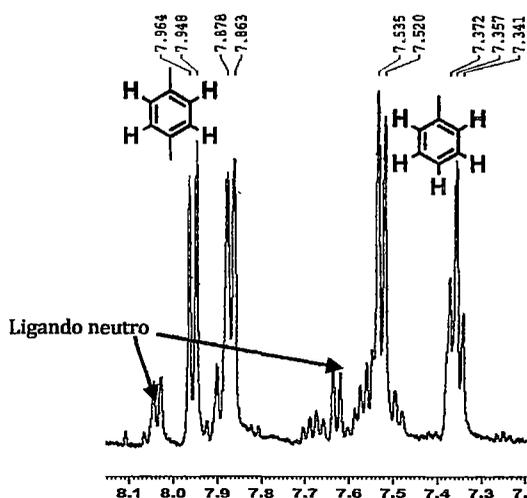
	Ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil) tiourea	Fase sólida Cu/1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil) tiourea
$\delta \text{NH}^1 (\text{CONH})$	10.22	-
$\delta \text{NH}^2 (\text{CSNH})$	11.32	12.35

Esto confirmaría la coordinación al ión metálico a través del grupo tiocarbonilo de manera que la donación de densidad electrónica al ión metálico por medio del grupo  $\text{C}=\text{S}$  desprotegería al protón en el átomo de N adyacente. La conformación del ligando coordinado al cobre en posición U formando un enlace quelato (Esquema 4.3) contiene el plano formado por los átomos H, N, C y S, y mantiene al N-H en posición *trans* al grupo  $\text{C}=\text{S}$ , de esta manera el traslappe de orbitales del  $\sigma_{\text{N-H}}$  al  $\sigma^*_{\text{C-S}}$  es efectivo y promueve la desprotección de densidad electrónica hacia el enlace Cu-S. La multiplicidad de esta señal es un triplete indicando que este protón se encuentra vecino a un grupo de dos hidrógenos equivalentes correspondiente al carbono metilénico.



**Esquema 5.2.** Descripción del ambiente químico en el grupo N-H en el complejo.

Las señales de los protones asignables a anillos aromáticos en el espectro del complejo forman un conjunto de bandas de mayor complejidad que el observado en el espectro del ligando. Sin embargo, se puede distinguir el sistema para protones en anillos aromáticos sustituidos en posición para- del anillo sulfonamida y monosustituido del anillo bencilo, los cuales se encuentran ligeramente desplazados con respecto a las bandas encontradas en el ligando.

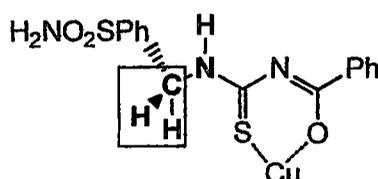


**Esquema 5.3.** Asignación de las señales de los protones en los anillos aromáticos del complejo.

**Tabla 5.6.2.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y comparación de las bandas del espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  para el ligando y el complejo.

	Ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	Fase sólida Cu/1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea
$\delta \text{ArH}^{3,5}$	8.03-8.01	7.96 – 7.95
$\delta \text{ArH}^{2,5}$	7.88-7.86	7.88 – 7.86
$\delta \text{ArH}^{19,23}$	7.66-7.52	7.54 – 7.53
$\delta \text{ArH}^{20,21,22}$		7.37 – 7.34

Las señales de los protones metilénicos del resto bencilamina primaria ( $\text{RNH-CH}_2\text{-Ar-}$ ) se observan desplazados a campo alto en el espectro del complejo, y muestran un multiplete característico aparente de dos dobletes. El cambio en el entorno espacial de estos protones es reflejado en el desplazamiento químico y en el diferente acoplamiento observado. La orientación en el espín del hidrógeno en el enlace N-H (bastante desapantallado) es más efectivo sobre la orientación de los espines para cada uno de los protones metilénicos y se observan dos dobletes (Esquema 5.4); sin embargo, la señal del protón sobre el átomo de N depende en mayor medida de la concentración, la temperatura y observa los protones metilénicos como equivalentes resultando en un triplete (Esquema 5.3).



**Esquema 5.4.** Descripción del ambiente químico del grupo metilénico.

**Tabla 5.6.3.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y comparación de las bandas del espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  para el ligando y el complejo.

	Ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	Fase sólida Cu/1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea
$\delta \text{CH}_2^5$	5.06	4.61

Las señales de los protones del resto sulfonamida primaria ( $\text{NH}_2\text{-SO}_2\text{-Ar-}$ ) se observan desplazados a campo bajo en el espectro del complejo, esto indicaría la posible coordinación del átomo de nitrógeno en el grupo sulfonamida al ion metálico. La carga positiva del ion metálico atrae la densidad electrónica del átomo de nitrógeno al enlazarse a este y por tanto los protones enlazados al átomo de nitrógeno se encuentran desapantallados y su desplazamiento químico es mayor.

**Tabla 5.6.4.** Desplazamiento químico de protón (ppm) y comparación de las bandas del espectro de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  para el ligando y el complejo.

	Ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea	Fase sólida Cu/1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea
$\delta \text{NH}_2^6 (\text{SO}_2\text{NH}_2)$	6.57	6.63

También, se observa la aparición de una nueva señal a 1 ppm de regular intensidad que correspondería a los protones del grupo metilo asignable a la presencia del solvente metanol adsorbido en el complejo. La presencia de metanol en el complejo también fue advertida en el análisis infrarrojo del complejo.

Se puede notar además que las bandas registradas para el ligando neutro aparecen en el espectro RMN  $^1\text{H}$  del complejo y en menor intensidad que las observadas para el ligando desprotonado coordinado al átomo de cobre (por ejemplo las bandas de los anillos aromáticos en el esquema 5.3), según se ha reportado en la literatura [7] para complejos poliméricos de cobre también se ha observado la presencia de las señales de ligandos neutros y han sido asignadas a las señales de ligandos terminales en las cadenas poliméricas, es decir aquellos que conforman los extremos de estas unidades y por tanto son minoritarios.

### 5.8.1 Análisis de espectros $^1\text{H}$ RMN obtenidos en DMSO:

Debido a la importante información obtenida a partir del espectro  $^1\text{H}$  RMN en acetona, se decidió investigar si el mismo análisis se puede realizar en DMSO. Entonces se obtuvo el espectro  $^1\text{H}$  RMN de ligando y del complejo en DMSO; además, para el complejo se obtuvieron tres espectros más debido a que se observó que la solución contenida en el tubo porta-muestra se tornaba se oscurecía. Estas mediciones se representan en un solo gráfico de la Figura 5.11 para facilitar la comparación

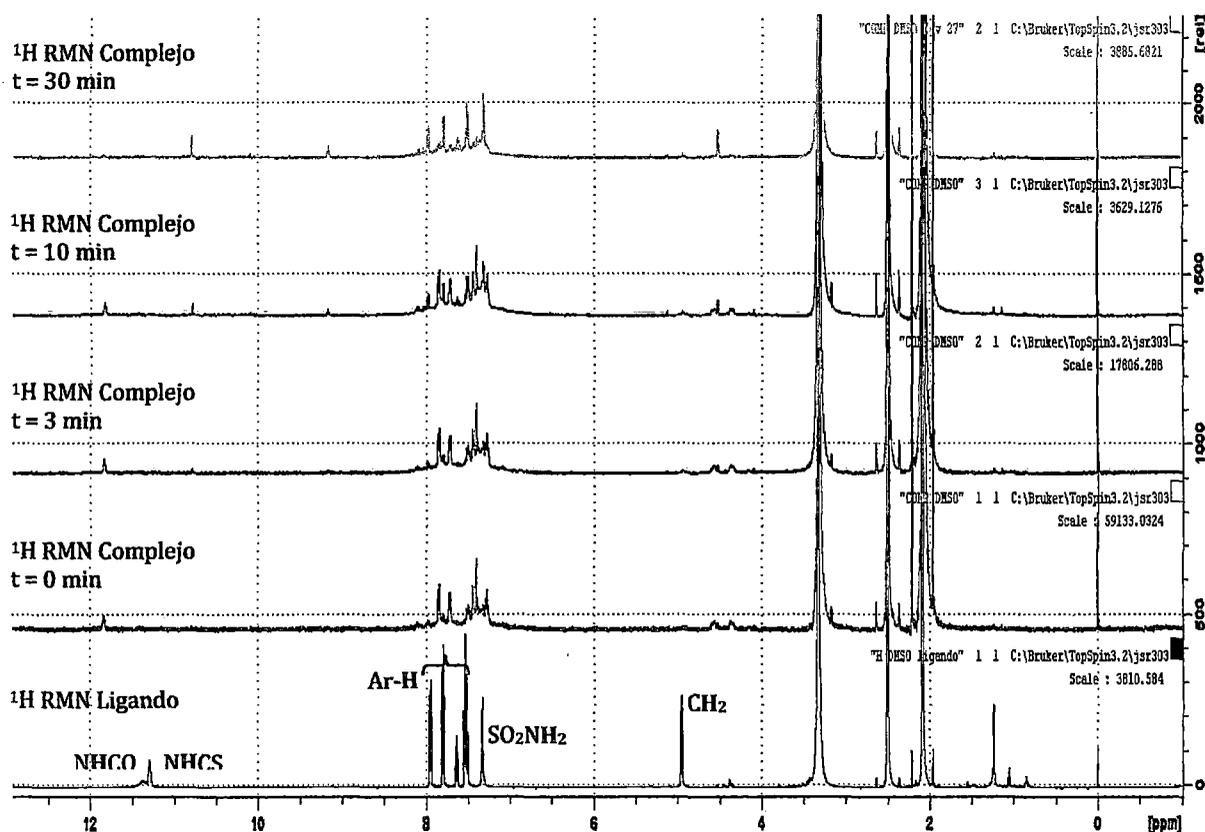


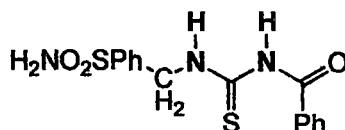
Figura 5.11. Espectros de  $^1\text{H}$  RMN obtenido en DMSO para el ligando y el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) a tiempo  $t=0, 3, 10$  y  $30$  min.

El solvente DMSO es un ligando mucho más polar que la acetona, esto puede explicarse debido a que la estructura resonante (Esquema 5.5) aloja la carga positiva sobre el átomo de S y este al ser un átomo voluminoso puede deslocalizar la carga sobre su superficie más efectivamente que el átomo de carbono. Además, por su naturaleza electrónica puede actuar como molécula donadora de electrones y comúnmente se encuentra coordinado a iones metálicos cuando DMSO está presente en la mezcla reaccional.



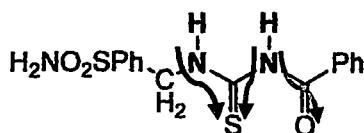
Esquema 5.5. Estructura resonante de DMSO.

Para el espectro sólo del ligando se observa que los protones de los grupos NHCS y NHCO aparecen aproximadamente en el mismo desplazamiento químico a 11.3 ppm, esto es consistente con la desaparición del enlace puente de hidrógeno en NHCS con el carbonilo por solvatación con DMSO y estabilización de la conformación Z en la cual los dos grupos N-H están en posición trans al grupo C=S (Esquema 5.6).



Esquema 5.6. Conformación Z para el ligando.

La capacidad donadora del DMSO se observa en los espectros obtenidos para el complejo ya que las moléculas de solvente desplazan al ligando del complejo en un intercambio lento, al inicio (t=0 min) se puede observar la misma tendencia que la observada en el solvente acetona: una señal a 12 ppm corresponde al protón en NHCS, los dos dobletes asignados a los protones en CH<sub>2</sub> a 4.5 ppm y la señal del protones en el grupo SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> a 7.8 ppm. Luego, ocurren cambios en estas señales resultando en el último espectro del complejo (a los 30 min.) el mismo número de señales que las esperadas para el ligando libre pero algunas de ellas desplazadas. En el último espectro <sup>1</sup>H RMN obtenido, las moléculas de DMSO habrían desplazado por completo a las moléculas de ligando coordinadas al cobre, sin embargo debido a la presencia de algunas restos de agua, el ligando desprotonado coordinado se protonaría nuevamente pasando a su forma neutra: de allí que se observan dos señales a 10.7 ppm y 9 ppm que corresponderían a NHCO y NHCS dispuestos en la conformación U (Esquema 5.7).

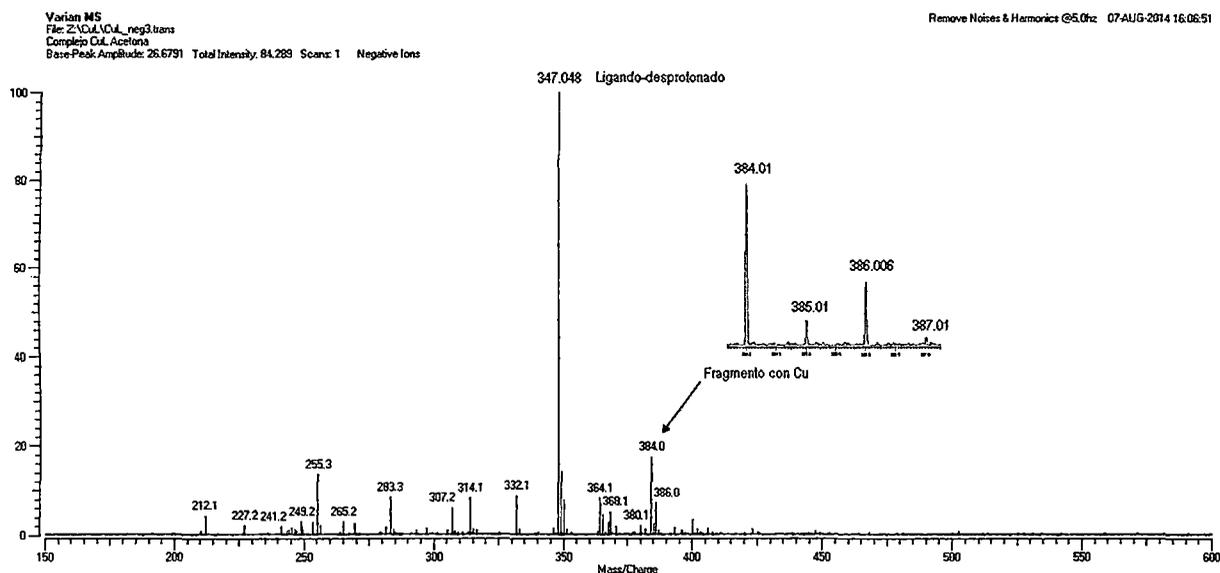


Esquema 5.7. Conformación U del ligando neutro. N-H (NHCO) se encuentra trans al grupo C=S y C=O (más desapantallado) mientras que el N-H (NHCS) se encuentra trans sólo al grupo C=S (menos desapantallado).

Además, la señal del grupo metilénico sufre interesantes cambios en el rango de 4 a 5 ppm, pasando de la señal con dos dobletes al doblete final correspondiente al ligando libre pero ubicada a menor desplazamiento químico (4.6 ppm) debido a la diferente conformación (esquema 5.7) que adoptaría el ligando libre desplazado en la solución del complejo.

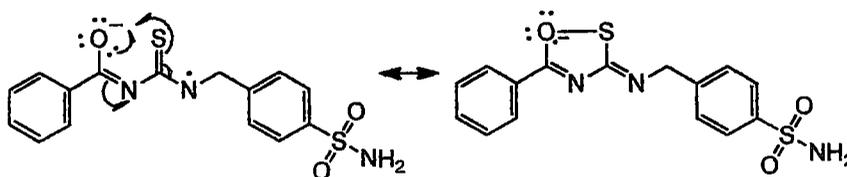
## 5.9 Espectrometría de masas:

El espectro de masas obtenido para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) en acetona se ha obtenido mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI) en el modo negativo (utilizando un medio ligeramente básico) y se muestra en la Figura 5.11.



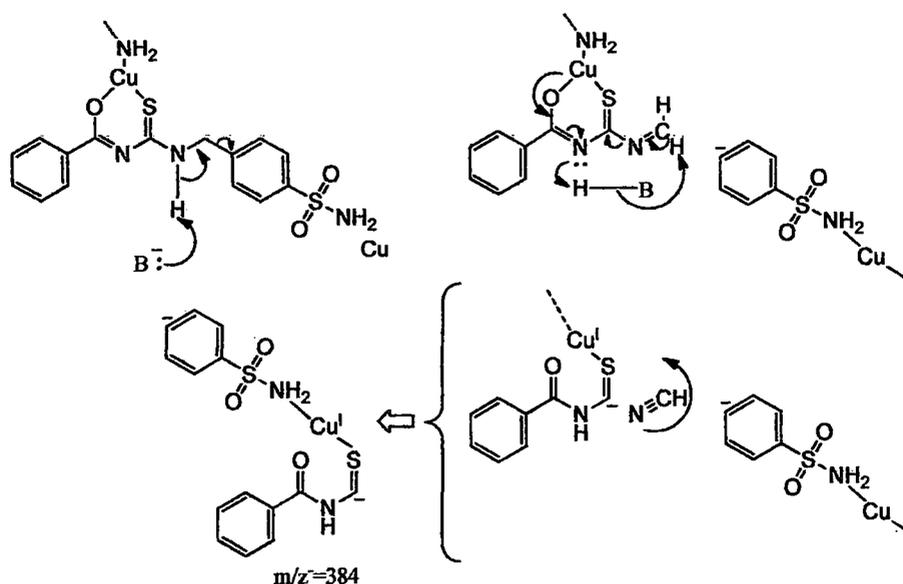
**Figura 5.12.** Espectro de masas ESI (-) obtenido para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) en acetona y medio ligeramente básico.

El pico más resaltante corresponde al radical del ligando mono desprotonado  $[\cdot\text{L}]$  de gran intensidad que indicaría la disociación del ligando de la estructura del complejo por medio de la basificación en el tratamiento de la muestra o impurezas asociadas al ligando no acomplejado. La mayoría de iones  $(\text{M}-\text{H})^-$  pierden en alguna medida radicales  $\text{H}\cdot$ , pero en sistemas que pueden estabilizar aniones radicales, éstas pérdidas son usualmente pronunciadas [16]. El grupo benzoiltiurea puede estabilizar la formación de radical por resonancia.



**Esquema 5.8.** Estabilización por resonancia del radical  $\cdot\text{L}$ :  $m/z = 347$ .

Además, el otro pico de gran importancia es el correspondiente a un fragmento del ligando enlazado a cobre ( $m/z=384$ ) que se puede reconocer por la existencia de un pico aproximadamente 50% menos intenso a  $m/z=386$ . El isótopo de cobre,  $^{65}\text{Cu}$ , presenta una abundancia del 30.9% mientras que el isótopo  $^{63}\text{Cu}$  es de 69.1%; lo cual implicaría que la existencia de  $^{65}\text{Cu}$  respecto a  $^{63}\text{Cu}$  es de 44.7% por tanto la intensidad del fragmento con  $^{65}\text{Cu}$  es aproximadamente la mitad que para el fragmento con  $^{63}\text{Cu}$ . Este fragmento de cobre correspondería a una pérdida de masa de 27 que equivale a la pérdida de HCN [M-HCN], se propone el siguiente mecanismo según la referencia [16] y considerando una estructura polimérica para la fase sólida obtenida del complejo.



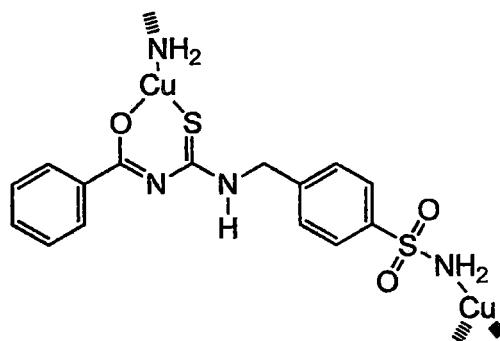
Esquema 5.9. Mecanismo de formación del ión  $m/z = 384$  por pérdida de HCN.

La formación de los picos de menor intensidad se derivan de la degradación de la molécula del ligando debido a que no se observa la presencia de enlace a cobre siguiendo el mismo razonamiento anterior. Las pérdidas más probables que se han asignado a los distintos picos se presentan en la tabla que se muestra a continuación, siendo M la representación del pico de mayor intensidad y correspondiente al ion radical del ligando desprotonado.

Tabla 5.7. Asignación de los picos encontrados en el espectro de masas ESI (-) del complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) en acetona.

$m/z$	Asignación
332	$[\text{M}-15]=[\text{M}-\text{NH}]$
314	$[\text{M}-\text{NH}-18]=[\text{M}'-\text{H}_2\text{O}]$
283	$[\text{M}'-\text{H}_2\text{O}-31]=[\text{M}''-\text{HNO}]$
255	$[\text{M}''-\text{HNO}-28]=[\text{M}'''-\text{CO}]$

De esta forma se predice que la coordinación del ligando desprotonado al ión metálico se da a través de la formación de enlace quelato conformado por los grupos C=S y C-O dispuestos en una conformación U y que la estructura polimérica tiene apoyo en la coordinación del grupo amino del grupo sulfonamida resultando en una geometría trigonal plana encontrada para el centro metálico de cobre (I) según se puede observar en la figura a continuación.



**Figura 5.13.** Estructura molecular propuesta para el complejo  $[\text{CuC}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiouréato de cobre (I).

### 5.10 Referencias bibliográficas:

- [1] P. Castan. Copper (I) Complexes with Heterocyclic Ligands involving the thioamido Group. *Transition Met. Chem.* (1981) 6, 14-17.
- [2] D. Valigura. *et al.* Space orientation and bonding properties of thiourea in N-salicylidenglycinatocopper(II) complex. *Chem. Papers* (1987) 41, 183-193.
- [3] Sugiura, Y. Proton-Magnetic-Resonance Study of Copper (I) Complexes with Peptides Containing Sulfhydryl and Imidazole Groups as Possible Model Ligands for Copper Proteins. *Eur. J. Biochem.* (1977) 78, 431 - 435.
- [4] Braithwaite, A. The interaction of copper (II) with ligands containing nitrogen and sulfur donor. *Thesis of Doctor of Philosophy.* University of Auckland. (1974).
- [5] Mollin, J. *et al.* Complexes of acylated thioamides and related compounds with copper (I) and nickel(II) ions and their antimycobactenal activity. *Chem. Papers* (1989) 43, 35-40.
- [6] Angulo-Cornejo, J., Beretta-Enciso, G. Síntesis electroquímica de complejos de cobre (II) con ligandos tipo benzoiltiourea monosustituidas. *Rev. Per. Quím. Ing. Quím.* (1999) 2, 84-89.
- [7] Che, De-ji. *et al.* Simultaneous formation of both novel bis( $\mu$ -sulfur)- and bis( $\mu$ -oxo)-bridged copper(II) dimers by reaction of N-benzoyl-N',N'-dimethylthiourea (HL) with  $\text{CuCl}_2$ . Syntheses, crystal structures and magnetic properties of  $[\{\text{CuL}(\text{HL})\text{Cl}\}_2]$  and  $[\{\text{CuL}_2\}_2]$ . *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999), 2683-2687.

- [8] Rauf, M. *et al.* Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity and anti-bacterial activity of some copper (I) complexes with N,N'-disubstituted thioureas. *J. Inorg. Biochem.* (2009) 103, 1135–1144.
- [9] Gunasekaran, N. *et al.* Hypodentate coordination of N,N-di(alkyl/aryl)-N'-acylthiourea derivatives in Cu(I) complexes. *Polyhedron* (2012) 34, 41–45.
- [10] Mollin, J. *et al.* Reactions of thioamides with the ions of copper and antimycobacterial activity of the formed complexes. *Chem. Papers* (1986) 40, 239-246.
- [11] Sorrell, N. *et al.* Ultraviolet Absorption and Resonance Raman Spectra of Copper (I) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* (1986) 108, 5636-5637.
- [12] Valderrama, A. Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad bactericida del complejo dimérico. Tesis, Universidad Nacional de Ingeniería, 2007. Lima.
- [13] Angelici, J. *et al.* Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry, A laboratory manual. Second Edition. 1986. United States of America.
- [14] Sócrates, G. Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts. Third Edition. 1998. United of Kingdom. John wiley & sons.
- [15] Fulmer, G. *et al.* NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* 2010, 29, 2176–2179.
- [16] Russell, D. Experimental Mass Spectrometry-Volume 1. First edition. 1994. Texas A&M University. College Station, Texas.
- [17] Pike, R. *et al.* Microscale Inorganic Chemistry: A comprehensive Laboratory Experience. 1991. John Wiley & Sons.
- [18] Williams, D. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 1986. Great Britain.
- [19] Strommen, D., Nakamoto, k. Laboratory Raman Spectroscopy. 1984. John Wiley & Sons.
- [20] Bain, G. Diamagnetic corrections and Pascal's constants. *J. Chem. Educ.*, 2008, 85, 532-536.
- [21] Wang, Z. *et al.* Theoretical study on the thermal decomposition of tiourea. *Comput. Theor. Chem.* (2013) 1017, 91–98.
- [22] Angulo-Cornejo, J., Valigura, D. Preparation of copper complexes from 1-monosubstituted-3-benzoylthiourea ligands. *Rev. Per. Quím. Ing. Quím.*, Vol. 1, (1998) 2, 142-149.
- [23] Ribeiro da Silva, M. Thermochemical and structural studies of Cu(II) and Ni(II) complexes with N,N-diethyl-N'-pivaloylthiourea. *Inorganica Chimica Acta* (2003) 356, 95-102.

- [24] Wendlandt, W. *Chemical Analysis-Volume 19: Thermal Analysis*. Third Edition. 1974. John Wiley & Sons.
- [25] Cavalheiro, E. *et al.* The Effect of the Aminic Substituent on the Thermal Decomposition of Cyclic Dithiocarbamates. *J. Braz. Chem. Soc.* 1999, 10.
- [26] Merdivan, M. *et al.* Thermal behaviour of some metal complexes of N,N-diethyl-N'-benzoyl thiourea. *J. Therm. Anal.*, (1997) 48, 1423-1429.
- [27] Crespi, M. *et al.* Preparation and thermal decomposition of copper (II), zinc (II) and cadmium (II) chelates with 8-hydroxyquinoline. *Quím. Nov.*, 1999, 22.
- [28] Ozpozan, M. *et al.* Thermal decomposition kinetics of some metal complexes of N,N-diethyl-N'-benzoylthiourea. *J. Therm. Anal. Calorim.* (2000), 61, 955-965.
- [29] Smith, E., Dent, G. *Modern Raman Spectroscopy: A Practical Approach*. 2005. John Wiley & Sons.
- [30] Saeed, A. *et al.* A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) thioureas. *J. Sulf. Chem.* (2013).

## CAPÍTULO VI

### CONCLUSIONES

- a. Se sintetizó el ligando 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tiourea ( $H_2L$ ) mediante el método general de síntesis para derivados de benzoiltiourea.
- b. Se caracterizó y se determinó la estructura del ligando por análisis elemental, espectroscopía en la zona del ultravioleta-visible, en la zona del infrarrojo, RMN  $^1H$  y  $^{13}C$ , en concordancia con la fórmula molecular  $C_{15}H_{15}N_3O_3S_2$  y estructura química tal como se muestra en el Esquema 3.1.
- c. Se sintetizó el complejo  $[CuC_{15}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) mediante la optimización de las concentraciones metal a ligando en la proporción de 1 a 3 en medio metanólico.
- d. Se caracterizó el complejo  $[CuC_{15}H_{14}N_3O_3S_2]_n$ : 1-benzoil-3-(4-aminosulfonilbencil)tioureato de cobre (I) por análisis elemental, análisis termogravimétrico, espectroscopía en la zona del ultravioleta-visible, susceptibilidad magnética, conductividad molar, espectroscopía en la zona del infrarrojo y de absorción Raman, RMN  $^1H$  y espectrometría de masas ESI (-). Se ha propuesto la estructura polimérica (Figura 4.13) en base a las unidades repetitivas en donde la coordinación del ligando desprotonado al ión metálico se da a través de la formación del enlace quelato por los grupos C=S y C-O (conformación U del ligando) además de la coordinación del grupo amino del grupo sulfonamida en otra molécula de ligando; el centro metálico de cobre (I) adoptaría una geometría trigonal plana.