

**NUEVOS DERIVADOS DE ACILTIOUREAS Y SUS COMPLEJOS
DE CO(II), CO(III), NI(II), CU(II) Y ZN(II).
APORTES AL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO: ESTUDIO
DE SU SÍNTESIS, CONFORMACIONES MOLECULARES,
EMPAQUETAMIENTOS CRISTALINO Y PROPIEDADES
ANTIFÚNGICAS**

Autores principales: Hiram Pérez Pérez y Ana María Plutín Stevens¹

Otros autores: María Margarita Suarez Navarro, Beatriz O'Reilly Dueñas, Raúl Ramos Cairo, Osmar Calderón Sánchez, Anislay Álvarez Hernández y Karen Tarrau Pita

Colaboradores: 13

Entidad ejecutora principal: Departamento de Química Inorgánica y Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química (FQ), Universidad de La Habana (UH)

¹ Autor para la correspondencia: Laboratorio de Síntesis Orgánica, Departamento de Química Orgánica (FQ) Universidad de La Habana, Zapata y G, 10400, La Habana. Tel: 8792331. E-mail: anap@fq.uh.cu

Dra. Ana María Plutín Stevens (30%). Esta autora es la coordinadora y ejecutor principal del proyecto de investigación relativo a la Propuesta de Premio. Es profesora del Departamento de Química Orgánica y la responsable del grupo de investigación en el Laboratorio de Síntesis Orgánica donde se desarrolló el tema fundamental de esta investigación en la Facultad de Química de la (UH). Es además, co-autora en los 11 artículos científicos que sustentan la propuesta de Premio. Es la tutora de dos Tesis Doctorales defendidas en el 2012, tres Tesis de Maestría y 4 Tesis de Diploma defendidas, así como dos Doctorados en ejecución que sustentan los resultados de investigación aquí incluidos.

Dr. Hiram Pérez Pérez (30%). Este autor es el ejecutor principal de este proyecto de investigación, autor principal de 10 de los artículos científicos y co-autor de un artículo que sustentan la propuesta de Premio. Es Profesor del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Química de la UH, e investigador adjunto del Laboratorio de Síntesis Orgánica, FQ-UH. Parte de los resultados incluidos en esta propuesta de premio constituyeron parte del cuerpo fundamental de su Tesis de Doctorado en Química, titulada: Conformación molecular y empaquetamiento cristalino de aciltioureas y sus complejos de Co(II), Co(III), Cu(II) y Ni(II). Esta Tesis Doctoral fue defendida en diciembre del 2012.

Dra. María Margarita Suarez Navarro (10%). Esta autora es profesora titular y consultante del Departamento de Orgánica de la Facultad de Química y profesora

de Mérito de la Universidad de la Habana y Académica Titular de la ACC. Ella forma parte de este proyecto de investigación y es autora para la correspondencia de uno de los artículos que sustentan la propuesta de Premio. Fue una de las tutoras de la Tesis Doctoral del profesor Hiram Pérez defendida en el 2012.

Dra. Beatriz O'Reilly Dueñas (10%). Esta autora era profesora del Departamento de Química Orgánica y participó directamente en el tema de investigación objeto de la propuesta, algunos de los resultados aquí incluidos formaron parte de su Tesis de Maestría defendida en 2007. Fue tutora de una tesis de diploma y es autora en cinco de las publicaciones que avalan este trabajo. En este premio se incluyen parte de los resultados de su tesis de doctorado en Química, titulada: Búsqueda de nuevas dianas biológicas implicadas en el mecanismo de infección de hongos fitopatógenos. Síntesis de moléculas bioactivas. Esta Tesis Doctoral fue defendida en julio del 2012.

MSc. Anislay Álvarez Hernández (5%). Esta autora contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental por medio de la dirección de una tesis de diploma que se incluye en esta Propuesta de Premio y es co-autora de un artículo científico aquí presentado.

Dr. Osmar Calderón Sánchez (5%). Este autor colaboró directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta propuesta de premio. Dirige una tesis de maestría en este tema y es co-autor de dos artículos científicos aquí presentado.

Lic. Raúl Ramos Cairo (5%). Este autor contribuyó directamente a la investigación, realizando trabajo experimental que se incluye en esta Propuesta de Premio. Es co-autor de un artículo científico aquí presentado y es tutor de una tesis de diploma en el tea.

Karen Tarrau Pita (5%). Trabajó síntesis y caracterización de compuestos del tipo aciltioureas y sus complejos de Co(II), Co(III), Cu(II) y Ni(II) para evaluar su actividad antifúngicas frente a *Botrytis cinerea* y *Colletotrichum gloeosporioides*.

RESUMEN

La presente propuesta de Premio describe los resultados científicos obtenidos en un proyecto de seis años de investigación dirigido a la preparación de nuevas aciltioureas y sus complejos de Co(II), Co(III), Ni(II), Cu(II) y Zn(II). La química de coordinación de ligandos polifuncionales, capaces de coordinarse con cationes metálicos, es de permanente interés para el diseño y síntesis de nuevos agentes acomplejantes selectivos y reactivos analíticos. Las aciltioureas son ligandos versátiles capaces de unirse a una gran variedad de iones metálicos mostrando diferentes modos de coordinación para formar complejos estables. En la mayoría de sus complejos, ellas actúan como ligandos bidentados O,S-monoanionicos. Por otra parte, se ha determinado que la actividad biológica de complejos metálicos con derivados de aciltioureas muestran un amplio rango de actividad biológica

tales como actividad antibacteriana y antifúngica. Los complejos formados por ligandos orgánicos con iones de metales, constituyen un reto para la química moderna, debido fundamentalmente a la elevada complejidad para su caracterización la cual se realiza utilizando métodos químicos-físicos y en particular, los métodos espectroscópicos y la determinación estructural mediante rayos X.

En este trabajo se describe el desarrollo de estrategias sintéticas que posibilitaron obtener nuevos ligandos del tipo aciltioureas y sus complejos con diferentes metales. Estas metodologías se basan en una reacción de intercambio en la que ocurre la pérdida del átomo de hidrógeno del grupo aciltioureido presente en este tipo de ligandos. Se determinaron las estructuras cristalinas de tres nuevas *N*-aciltioureas, y once nuevos complejos de Co(II), Co(III), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) con ligandos aciltioureidos mediante la técnica de difracción de Rayos-X en monocristales. Así, el estudio por difracción de rayos X posibilitó la determinación estructural de las moléculas y las interacciones intramoleculares, además se comprobó que en las aciltioureas disustituidas el grupo aciltioureido se desvía notablemente de la planaridad, adoptando conformaciones moleculares intermedias entre las límites U (*Z,Z'*) y S (*E,Z'*). Así mismo se diseñó y aplicó una metodología basada en la determinación de ángulos de torsión y ángulos dihedros, para definir las conformaciones moleculares de las aciltioureas y sus complejos metálicos y se empleó por primera vez en estos tipos de compuestos el análisis de las superficies de Hirshfeld y de los correspondientes gráficos de huellas bidimensionales para explorar los tipos de enlaces de hidrógeno intermoleculares lo que permitió corroborar experimentalmente los resultados y complementar el estudio de las determinaciones estructurales. Algunos ligandos y complejos obtenidos mostraron potente actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea* y *Colletotrichum gloeosporioides*, patógenos que afectan a cultivos de gran importancia para nuestro país como el tomate, la cebolla, la uva, el mango y la yuca. Los otros compuestos se encuentran en proceso de evaluación biológica.

En algunos casos, los resultados obtenidos constituyen el primer reporte mundial en su tipo y en otros la primera implementación de determinación de estructuras moleculares de ligandos y complejos. Los resultados se incluyen en 11 publicaciones científicas referenciadas en la Web de la Ciencia, entre las que se encuentran revistas prestigiosas e indexadas como son *Polyhedron*, *J. Coord. Chem.*, *Acta Crystallographyc* y *J. Struct. Chem.*. Es de destacar que todos estos artículos aparecen referidos en el review "A review on the chemistry, coordination, structure and biological properties of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted) tioureas" publicado en el *J. Sulfur Chem.* **2013**, (<http://dx.doi.org/10.1080/17415993.2013.834904>) Adicionalmente, esta investigación realiza una importante contribución a la formación de profesionales, lo que se evidencia en las cuatro Tesis Doctorales en Química, dos defendidas en el 2012 y dos a defender en 2015, y a las dos Tesis de Maestría en Química Orgánica una en 2007 y una por defender en el 2013 en este tema.

COMUNICACIÓN CORTA

Introducción

El extraordinario desarrollo alcanzado por la Química Biorgánica Sintética comenzó en el siglo pasado en patologías tan variadas como en la química de los compuestos de coordinación¹, en la medicina como agentes quimioterapéuticos, también son de gran interés en la producción de tecnología láser para almacenar datos ópticos por sus propiedades no lineales^{2,3,4}, en la literatura aparecen reportes de sus propiedades fungicidas e herbicidas o productos agroquímicos.⁵

Tradicionalmente los químicos sintéticos han tenido a la naturaleza como fuente de inspiración para el desarrollo de moléculas con aplicaciones tales como: antibióticos, antitumorales y agroquímicos. Una de las tareas más difíciles a las que se enfrentan las grandes firmas de agroquímicos es la de obtener fungicidas con alta eficacia y seguros desde el punto de vista medioambiental.

Las investigaciones actuales en la química de coordinación de las aciltiureas están encaminadas a explorar la selectividad hacia un mayor número de iones metálicos⁶, determinar la geometría de coordinación y el tipo de isomería geométrica, en dependencia de la naturaleza de dichos iones y de los grupos sustituyentes en el ligando, así como los factores que inciden en su comportamiento como agentes quelatantes monodentados o bidentados. Por otra parte, se ha comprobado que los complejos pueden presentar propiedades biológicas tanto o más acentuadas que las de sus correspondientes ligandos libres.^{7,8}

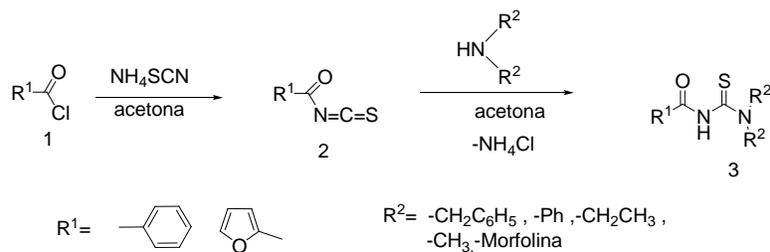
El hecho de que existan pocos avances en lo concerniente a la relación estructura-actividad biológica de las aciltiureas y sus complejos metálicos, hace necesario continuar las investigaciones que permitan establecer regularidades estructurales para explicar las numerosas aplicaciones de estos compuestos.

Este trabajo se enmarca en una de las líneas de investigación del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de la Habana, que el objetivo principal es el desarrollo de novedosas estrategias sintéticas que permitan sintetizar y caracterizar compuestos con potencial actividad biológica, que puedan ser aplicados como agentes antimicrobianos y antifúngicos⁹ en la agricultura y como agentes quimioterapéuticos en la medicina, por lo que ha de tener un alto impacto social y económico en nuestro país.

Resultados y discusión

La primera parte de este trabajo está dirigida al desarrollo e implementación efectiva de estrategias de síntesis de las *N,N*-dialquil-*N'*-aciltiureas **3**, compuestos que están consideradas como estructuras privilegiadas ya que muestran un amplio espectro de actividad tales como: fungicida, bactericida,

insecticida, herbicida, citotóxica, y como regulador del crecimiento de las plantas.¹⁰ La síntesis se lleva a cabo siguiendo el procedimiento que se muestra en el siguiente esquema 1.



Esquema 1. Metodología de síntesis de las *N,N*-dialquil-*N'*-aciltioureas **3**.

La síntesis de las *N,N*-dialquil-*N'*-aciltioureas, se lleva a cabo haciendo reaccionar los cloruros de ácido (**1**) con tiocianato de amonio en acetona seca para obtener los acilisotiocianatos orgánicos (**2**), los cuales no se aíslan del medio de reacción ya que, pueden descomponerse con relativa facilidad, debido a su elevada reactividad, por lo que se procede a reaccionar *in situ* con aminas secundarias para generar así las *N,N*-dialquil-*N'*-aciltioureas (**3**), con rendimientos entre 71-95%.

El empleo de técnicas espectroscópicas como IR y de RMN ¹H y ¹³C fue de esencial ayuda para corroborar la estructura de compuestos obtenidos en este trabajo. En la caracterización espectroscópica se prestó especial atención a la información que puede obtenerse relacionada con el grupo aciltioureido, lográndose por una parte la caracterización estructural de las sustancias estudiadas, y por otra parte, reunir una amplia data experimental que puede resultar de utilidad para el estudio de otros ligandos de las mismas familias.

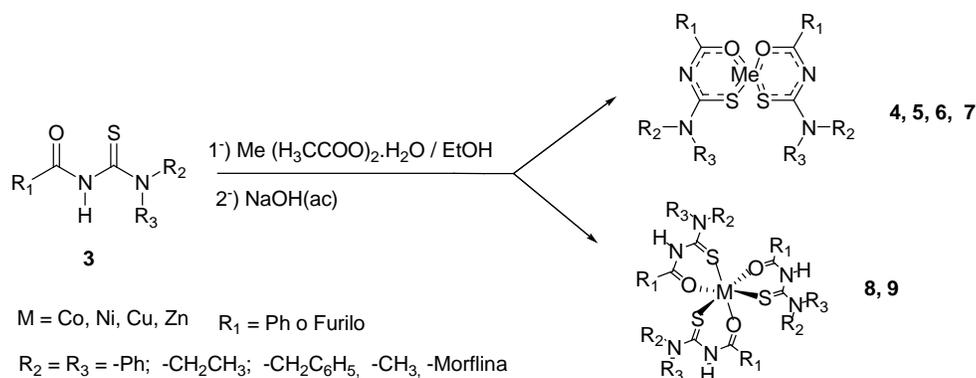
En este trabajo se reporta la determinación estructural mediante difracción de rayos X en monocristales de tres nuevas aciltioureas (dos del tipo furoiltiourea y una del tipo benzoil), las tres disustituidas, estas son: *N*-benzoil-*N',N'*-dimetiltiourea, *N*-furoil-*N',N'*-dietiltiourea y *N*-furoil-*N',N'*-dibenciltiourea.

En los Anexos I, II, se muestran algunas distancias, ángulos de enlaces y ángulos de torsión seleccionados y en el Anexo III, se presenta los datos cristalográficos y parámetros refinados para los ligandos. En el anexo IV, se observan las estructuras moleculares de estos compuestos.

Se encontró que en las aciltioureas, los enlaces C–S y C–O mostraron típico carácter de doble enlace, y las distancias C–N difieren en diversas partes de la molécula, como resultado del diferente grado de deslocalización electrónica, igualmente se comprobó que en las aciltioureas disustituidas este grupo se desvía notablemente de la planaridad, adoptando conformaciones moleculares intermedias entre las límites U (*Z,Z'*) y S (*E,Z'*). Las aciltioureas tienen la facilidad de formar complejos con metales de transición, como por ejemplo níquel, cobre y cobalto.¹¹ Esta propiedad se le atribuye al grupo funcional aciltioureido¹² que

presentan estos compuestos, en los que existe una deslocalización de electrones π que coordina con el ión metálico, evidenciándose por los valores de longitud que están entre un simple y un doble enlace.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se realizó la síntesis y caracterización de 38 complejos, de los cuales 18 no se encuentran reportados en la literatura, utilizando como ligandos las *N,N*-dialquil-*N'*-benzoiltiureas y las *N,N*-dialquil-*N'*-furoiltiureas para evaluar su acción antifúngica frente a hongos fitopatógenos en la protección de cultivos comerciales. La síntesis de estos complejos se llevó a cabo según el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de los complejos con ligandos *N,N*-dialquil-*N'*-benzoiltiureas y las *N,N*-dialquil-*N'*-furoiltiureas.

Para llevar a cabo esta síntesis, es necesario el empleo de salesceptoras de protones como los acetatos.⁶ De esta forma se genera el ácido acético como producto colateral, dándole carácter ácido al medio de reacción, por ello se debe neutralizar con solución de hidróxido de sodio para que los complejos precipiten. Esta reacción tiene la ventaja de llevarse a cabo rápidamente a temperatura ambiente obteniéndose los complejos de cobalto(II), cobalto(III), níquel(II), cobre(II) y cinc(II) con rendimientos entre 73-84 %. Estos productos son sólidos estables y coloreados.

Las evidencias fundamentales relacionadas con la formación de los complejos mediante el análisis de los espectros RMN-¹H se corrobora en todos los casos por la ausencia del singulete correspondiente al protón NH del grupo aciltiureido, lo que confirma la formación de los complejos y RMN-¹³C brindan importantes informaciones relacionadas con la deslocalización electrónica π que existe en los anillos formados entre los ligandos y el ión metálico que tiene efectos opuestos sobre los grupos carbonilos y tiocarbonilos de los complejos con relación a estos grupos en los ligandos libres, observándose un desplazamiento de ppm hacia campos bajos de la señal correspondiente al carbono carbonílico y un desplazamiento de ppm hacia campos altos de la señal del carbono tiocarbonílico, lo cual ha sido previamente encontrada en otros sistemas.¹³

En este trabajo se determinaron las estructuras cristalinas de 11 complejos metálicos de Ni (II), Co (II) y (III), Cu (II) , estos son: *cis-Bis(N-benzoil-N',N'-dietiltioureato-k²O,S)cobalto(II)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-dietiltioureato-k²O,S)cobalto(II)*, *Tris(N-benzoil-N,N'-difeniltioureato-k²O,S)cobalto(III)*, *Tris(N-furoil-N,N'-difeniltioureato-k²O,S)cobalto(III)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-dietiltioureato-k²O,S)cobre(II)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-dibenciltioureato-k²O,S)cobre(II)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-dietiltioureato-k²O,S)níquel(II)*, *cis-Bis(N-benzoil-N,N'-difeniltioureato-k²O,S)níquel(II)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-difeniltioureato-k²O,S)níquel(II)*, *cis-Bis(N-benzoil-N,N'-dibenciltioureato-k²O,S)níquel(II)*, *cis-Bis(N-furoil-N,N'-dibenciltioureato-k²O,S) níquel(II)*.

Los resultados de la determinación estructural de los complejos de Ni (II) Co (II), Co(III) y Cu(II) aparecen en los Anexos V y VI. Las estructuras moleculares de los complejos de Ni (II), Co (II) y (III), Cu (II), se muestran en el Anexo VII y VIII. Las distancias y ángulos de enlace seleccionados de los mismos se reportan en el Anexo IX.

Este estudio permitió confirmar:

1. La predicción teórica sobre la conformación del grupo aciltiureido.
2. Justificar experimentalmente la posibilidad de tres productos de alquilación de las aciltiureas obtenidas anteriormente por nuestro grupo de trabajo.
3. El análisis de los datos espectroscópicos sobre la geometría cuadrado-plana de los complejos, excepto los de Co(III), que son octaédricos, así como la existencia de deslocalización electrónica en el anillo quelato.
4. La determinación de las estructuras moleculares de los complejos, indicó que el ligando aciltiurea coordina al metal a través de los átomos de oxígeno y azufre, y que la geometría de coordinación es cuadrado-plana ligeramente distorsionada en los de Co(II) y Ni(II), tetraédricamente distorsionada en los de Cu(II), y octaédrica en los de Co(III) y que las moléculas adoptan configuración *cis*, excepto en los complejos de Co(III), que muestran configuración *fac* y además, mayor desviación de la planaridad de los anillos quelato.
5. La similitud en las estructuras moleculares de los benzoilcomplejos y los furoilcomplejos de los tres metales en estado de oxidación (II) y Co (III).
6. Diferencias en la simetría de la estructura espacial según el tipo de sustituyente (dietil-monoclínica, difenil-triclínica, dibencil-ortorrómbica), en todos los complejos con el metal en estado de oxidación (II)
7. Desorden estructural en los dietilcomplejos de Co(II) y Ni(II).
8. Diferencias apreciables en el dibencilcomplejo de Ni(II).
9. Distorsión geométrica muy acentuada en el complejo de Cu(II).
10. Se observó que en los complejos de cobalto, cobre y níquel, con los ligandos aciltiureas simétricamente disustituidas, la coordinación metal-ligando es dos [para M(II)] y tres [para M(III)] anillos quelato de seis miembros. Además, los enlaces M-O y M-S tienen carácter de simple enlace, mientras que los enlaces C-O, C-S y C-N son intermedios entre simple y doble enlace.

En el presente apartado, se evalúa y discute la actividad fungicida de los compuestos cuya preparación se ha detallado anteriormente. Estos datos se muestran en el Anexo XI, gráfico de concentración molar empleada vs % de inhibición. (Ver Figura 5 en Anexo XI). El ligando *N,N*-dietil-*N'*-furoiltiurea muestra actividad antifúngica similar a la presentada por el complejo de níquel, pero menor que la del complejo de cobre frente a *Collectotrichum gloeosporioides* ver Anexo X. Por otro lado, la inhibición del crecimiento micelial de *Botrytis cinerea* por el ligando fue similar al del complejo de níquel pero menor que la del complejo de cobre. Estos resultados indican que la actividad biológica contra *Botrytis cinerea* parece estar relacionada con la estructura del ligando mientras que la presencia del metal parece ser necesario para la actividad contra *Collectotrichum gloeosporioides*.

Conclusiones

En este trabajo se describieron los principales resultados de nuestra investigación dirigida a sintetizar y caracterizar ligandos del tipo *N*, *N*-dialquil-*N'*-aciltiureas que resultan novedosos y complejos metálicos con estos ligandos obtenidos también novedosos de interés biológico o medicinal.

Se realizó el estudio sistemático mediante difracción de rayos X en monocristales de 3 nuevas aciltiureas (2 del tipo furoiltiurea), y once nuevos complejos con ligando *N*-benzoil/furoil-*N',N'*-dietil/difenil/dibenciltiurea [dos de Co(II), dos de Co(III), cinco de Ni(II) y dos de Cu(II)], de los cuales siete son del tipo furoiltiurea. Este exhaustivo estudio permitió determinar sus estructuras moleculares, y establecer sus conformaciones, así como sus formas de empaquetamiento cristalino.

La novedad de los procedimientos aquí reportados está dado por el amplio empleo y utilidad que tienen los ligandos aciltiureas obtenidas no solo como productos de partida sino también por la variada utilidad de las mismas, por otra parte son ligandos polidentados con átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, con capacidad de desprotonarse y formar complejos metálicos estables con elevadas propiedades químicas y biológicas. Algunos ligandos y complejos obtenidos mostraron potente actividad antifúngica frente a *Botrytis cinerea* y *Collectotrichum gloeosporioides*, patógenos que afectan a cultivos de gran importancia para nuestro país como el tomate, la cebolla, la uva, el mango y la yuca. Los otros compuestos se encuentran en proceso de evaluación biológica.

Artículos relativos a la Propuesta de Premio. Índice de impacto de las revistas y número de citas.

(1) Hiram Pérez, Rodrigo S. Correa, Julio Duque, Ana M. Plutín and Beatriz O'Reilly, *cis-Bis(N-benzoyl-N',N'-dibenzylthioureato-k²O,S)nickel(II)*, *Acta Cryst.* (2008). E64, m916. Factor de Impacto: 0.567

- (2) Hiram Pérez, Rodrigo S. Correa, Ana María Plutín, Beatriz O'Reilly and Julio Duque, *Tris[N-(2-furoyl)-N',N'-diphenylthioureato-k²O,S]cobalt(III)*, *Acta Cryst.* (2008). E64, m733–m734. Factor de Impacto: 0.567
- (3) Hiram Pérez, Yvonne Mascarenhas, Ana María Plutín, Rodrigo de Souza Correa and Julio Duque, *Tris(N-benzoyl-N',N'-diphenylthioureato-k²O,S)cobalt(III)*, *Acta Cryst.* (2008). E64, m503. Factor de Impacto: 0.567
- (4) Hiram Pérez, Rodrigo S. Corrêa, Ana María Plutín, Osmar Calderón, and Julio Duque, *Cis-Bis[N-(2-furoyl)-N',N'-diphenylthioureato-k²O,S]nickel(II)*, *Acta Cryst.*, (2009). E65, m242. Factor de Impacto: 0.567
- (5) Hiram Pérez, Rodrigo S. Correa, Ana María Plutín, Anislay Álvarez and Yvonne Mascarenhas, *N-Benzoyl-N,N'-dimethylthiourea*, *Acta Cryst.* (2011). E67, o647 Factor de Impacto: 0.567
- (6) Hiram Pérez, Cecilia C. P. da Silva, Ana M. Plutín, Carlos A. de Simone and Javier Ellena, *Cis-Bis{1,1-dibenzyl-3-[(furan-2-yl)carbonyl]thioureato-k²O,S}nickel(II)*, *Acta Cryst.* (2011). E67, m504. Factor de Impacto: 0.567
- (7) Hiram Pérez, Beatriz O'Reilly, Ana María Plutín, Roberto Martínez, Rosa Durán, Isidro González Collado and Yvonne Mascarenhas, *Synthesis, characterization, and crystal structure of Ni(II) and Cu(II) complexes with N-furoyl-N',N'-diethylthiourea: antifungal activity*, *Journal of Coordination Chemistry*, (2011), Vol. 64, No. 16, , 2890-2898. Factor de Impacto: 1.801
- (8) Hiram Pérez, Cecilia C. P. da Silva, Ana M. Plutín, Carlos A. de Simone and Javier Ellena, *Cis-Bis[1,1-dibenzyl-3-(furan-2-ylcarbonyl)thioureato-k²O,S]copper(II)*, *Acta Cryst.* (2011). E67, m621. Factor de Impacto: 0.575.
- (9) Hiram Pérez, Rodrigo S. Correa, Ana María Plutín, Beatriz O'Reilly and Marcelo B. Andrade, *Probing the relationships between molecular conformation and intermolecular contacts in N, N-dibenzyl-N'-(furan-2-carbonyl)thiourea*, *Acta Cryst.* (2012). C68, o19-o22. Factor de Impacto: : 0.745.
- (10) Beatriz O'Reilly, Ana M. Plutín, Hiram Pérez, Osmar Calderón, Raúl Ramos, Roberto Martínez, Rubén A. Toscano, Julio Duque, Humberto Rodríguez-Solla, Roberto Martínez-Álvarez, Margarita Suárez, Nazario Martín, *Synthesis and structural characterization of cobalt(II) and copper(II) complexes with N,N-disubstituted-N'-acylthioureas*, *Polyhedron*, (2012), 36, 133-140. Factor de Impacto: 2.03
- (11) Hiram Pérez, Rodrigo S. Corrêa, Beatriz O'Reilly, Ana María Plutín, Cecilia C. P. da Silva and Yvonne Mascarenhas, *Spectroscopic characterization and crystal structure of cis-Bis(2-benzoyl)-N,N'-diphenylthioureato-k²O,S}nickel(II)*, *Journal of Structural Chemistry*. (2012), Vol. 53, No. 5, pp. 921-926. Factor de Impacto:0.575

Eventos científicos

1. O'Reilly, B., Morera, C., Plutín, A. M., Calderón, O., Duque, J., Machado, T., Martínez, R., Toscano, R. A., Ramos, R., Concellón, J. M., Pérez, H., Estudio estructural de cis-Bis(*N,N*-dietil-*N'*-furoiltiourea)níquel(II) y cis-Bis(*N,N*-dietil-*N'*-furoiltiourea)cobre(II), **2008**, XIX Conferencia de Química, Universidad de Oriente, Cuba.
2. Pérez, H., Correa, R. S., Plutín, A. M., O'Reilly, B., Machado, T., Duque, J., Mocelo, R., Calderón, O., Síntesis, caracterización y estructura cristalina de Tris(*N*-furoil-*N',N'*-difentiltioureato- k^2O,S)cobalto(III), $[Co(L^1)_3]$ y Tris(*N'*-benzoil-*N',N'*-difentiltioureato- k^2O,S)cobalto(III), $[Co(L^2)_3]$, **2009**, I Congreso Iberoamericano de Química, Bioquímica e Ingeniería Química, y VII Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, La Habana.
3. Pérez, H., Mascarenhas, Y., Estévez-Hernández, O., Santos Jr., S., Duque, J., Plutín, A. M., O'Reilly, B., Ramos, R., Síntesis, caracterización y estructura cristalina de dos aciltioureas: 1-Furoil-3-metil-3-fentiltiourea y Bencil-3-(2-furoil)tiourea, **2009**, I Congreso Iberoamericano de Química, Bioquímica e Ingeniería Química, y VII Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, La Habana.
4. Pérez, H., Correa, R. S., Plutín, A. M., Calderón, O., Duque, J., Álvarez, A., Estructura cristalina de dos complejos con ligando furoiltiourea: cis-bis[*N*-(2-furoil)-*N',N'*-difentiltioureato- k^2O,S]níquel(II)] y cis-bis[*N*-(2-furoil)-*N',N'*-dietiltioureato- k^2O,S]cobalto (II)], **2009**, I Congreso Iberoamericano de Química, Bioquímica e Ingeniería Química, y VII Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, La Habana.
5. Pérez, H., Corrêa, R. S., Plutín, A. M., Mascarenhas, Y., O'Reilly, B., Andrade, M. B., **2011**, *N*-furoyl-*N',N'*-dibenzylthiourea: Crystal Structure and Decoding Intermolecular Interactions with Hirshfeld Surface Analysis, 20 Reunión anual de la Asociación Brasileña de Cristalografía (ABCr), LNLS, Campinas, Brasil.
6. Plutín, A. M., O'Reilly, B., Padrón, Y., Álvarez, A., Pérez, H., Ramos, R., Calderón, O., Mocelo, R., Capacidad de coordinación de ligandos del tipo *N,N*-dialquil-*N'*-aciltioureas frente a iones de metales de transición para explorar la actividad fungicida en los hongos *botrytis cinerea* y *colletotrichum gloeosporioides*, **2011**, Conferencia de Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba.

Formación de Recursos Humanos

Como parte de la realización de la investigación que dio lugar a los resultados que sustentan esta Propuesta de Premio, se defendieron dos Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas en julio y diciembre del 2012 y se realizará la defensa de otras dos en el 2015. Además se defendió una Tesis de Maestría en Química Orgánica en el 2007, la otra se defenderá en diciembre de este año, todas en la Universidad de La Habana.

Tesis de Doctorado relativa a la Propuesta de Premio

1- "Conformación molecular y empaquetamiento cristalino de aciltioureas y sus complejos de Co. (II), Co. (III), Cu (II) y Ni (II) ". Autor: M.Sc. Hiram Pérez Pérez.

Defendida en Diciembre de 2012. Mención: Excelente. Propuesta por el Tribunal Nacional de Química a Mejor Tesis Doctoral en Ciencias Exactas y Naturales.

2- “Búsqueda de nuevas dianas biológicas implicadas en el mecanismo de infección de hongos fitopatógenos. Síntesis de moléculas bioactivas”. Autor: M.Sc. Beatriz O’Reilly. Esta Tesis Doctoral fue defendida en julio del 2012.

Tesis de Maestría relativas a la Propuesta de Premio.

“Síntesis y formación de complejos con Ni, Co, Cu y ^{99m}Tc de ligandos del tipo N,N-dialquil-N’-aciltiureas”. Autor: Lic. Beatriz O’Reilly Dueñas *Defendida* en 2007. Mención: Excelente.

Además se han tutorado cuatro Tesis de Diploma de Licenciatura en Química relacionadas con la propuesta de premios, todo lo cual ha contribuido significativamente a la formación de especialistas altamente calificados y especializados para el procesamiento de cualquier fuente biológica en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos (plantas, hongos, bacterias y animales).

Patentes, certificados de autor, registros y copia de las publicaciones científicas.

Se adjunta copia de todas las publicaciones relativas a la Propuesta de Premio.

Bibliografía

(1) L. Fanfoni, A. Meduri, E. Zangrando, S. Castellón, F. Felluga, B. Milani, *Molecules* **2011**, 16, 1804.

(2) Koch, K. R., New chemistry with old ligands: *N*-alkyl- and *N,N*-dialkyl-*N'*-acyl(aroyl)thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals, *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 473, 216–217.

(3) Arslan, H., Flörke U, Külcü, N., Duran, N Synthesis, characterization and antimicrobial activities of transition metal complexes of *N,N*-dialkyl-*N*-(2-chlorobenzo yl)thiourea derivatives. *Journal of Coordination Chemistry*, **2006**, 59, 1395–1406.

(4) C. Sacht, M.S. Datt, Synthesis and characterisation of mixed-ligand platinum(II)–sulfoxide complexes, [PtCl(DMSO)(L)], for potential use as chemotherapeutic agents (HL=*N,N*-dialkyl-*N*-(3-*R*-benzoyl)thiourea), *Polyhedron*,. **2000**, 19 1347–1354.

(5) Hakan Arslan , Nizami Duran, Gulay Borekci , Cemal Koray Ozer and Cevdet Akbay, Antimicrobial Activity of Some Thiourea Derivatives and Their Nickel and Copper Complexes, *Molecule*,. **2009**, 14, 519-527.

- (6) Weiqun, Z., Wen, Y., Liqun, X., Xianchen, Ch., *N*-Benzoyl-*N'*-dialkylthiourea derivatives and their Co(III) complexes: Structure, and antifungal, *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 1314–1319.
- (7) del Campo, R., Criado, J. J., Gheorghe, R., González, F. J., Hermosa, M. R., Sanz, F., Manzano, J. L., Monte, E., Rodríguez-Fernández, E., *N*-benzoyl-*N'*-alkylthioureas and their complexes with Ni(II), Co(III) and Pt(II) – crystal structure of 3-benzoyl-1-butyl-1-methyl-thiourea: activity against fungi and yeast, *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, 98, 1307–1314.
- (8) Weiqun, Z., Wen, Y., Liqun, X., Xianchen, Ch., *N*-Benzoyl-*N'*-dialkylthiourea derivatives and their Co(III) complexes: Structure, and antifungal, *J. Inorg. Biochem.*, **2005**, 99, 1314–1319.
- (9) Rodger, A., Patel, K. K., Sanders, K. J., Datt, M., Sacht, Ch., Hannon, M. J., Anti-tumour platinum acylthiourea complexes and their interactions with DNA, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 3656-3663.
- (10) Limban, C., Antimicrobial Activity of some new thioureides derived from 2-(4-clorophenoxymethyl) benzoic acido, *Molecules*, **2008**, 13, 567-580.
- (11) Hallale, O.; Bourne, S. A.; Klaus R.; Conformational analysis of (*R*, *R*)- and (*R*,*S*)-*N,N*-bis(1-phenylethyl)-acetamide and -thioacetamide. A study by NMR spectroscopy and by empirical force-field and AM1 calculations *Cryst. Eng. Comm*, **2005**, 25, 161-166.
- (12) Feng Y., Tao J., Concepción M., Laguna A., Jones G P., Synthesis and characterisation of copper complexes with *N*-ferrocenoyl-*N'*-aryl(alkyl)thioureas; *Inorganica Chimica Acta*, **2001**, 324, 309-317.
- (13) Raband, H., Abram, U. Tricarbonyl complexes of rhenium(I) and technetium(I) with thiourea derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry.*; **2004**, 689, 2066–2072.