

# **Refinamiento simulado a partir de patrones de difracción de rayos-X de polvos y cálculos químico-cuánticos como herramientas para el estudio estructural y espectroscópico de derivados de 1-(2-furoil)tiourea y sus complejos con Hg<sup>2+</sup>**

## **Autor y principal**

Oswaldo L. Estévez Hernández<sup>1</sup>, Julio Duque Rodríguez<sup>1</sup>.

## **Otros autores**

Edilso Reguera Ruiz<sup>2</sup>, Joelis Rodríguez-Hernández<sup>3</sup>, Diego Mauricio Gil<sup>4</sup>, María Eliana Defonsi Lestard<sup>4</sup>.

## **Colaboradores**

Hernani Yee-Madeira, Mauricio F. Erben.

## **Entidad ejecutora principal**

<sup>1</sup>Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (IMRE), Universidad de La Habana (UH).

## **Entidades participantes**

<sup>2</sup>Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología de Avanzada (CICATA), Instituto Politécnico Nacional, Distrito Federal, México.

<sup>3</sup>Departamento de Materiales Avanzados, Centro de Investigaciones en Química Aplicada, Saltillo, Coahuila, México.

<sup>4</sup>INQUINOA-UNT-CONICET, Instituto de Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina.

<sup>5</sup>Escuela Superior de Física y Matemática, Instituto Politécnico Nacional, México.

<sup>6</sup>Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

## **Autor para correspondencia**

Oswaldo L. Estévez Hernández.

Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales (IMRE), Universidad de La Habana.

Zapata y G, Vedado. Código postal: 10400. Ciudad de la Habana.

Correo electrónico: osvaldo@imre.oc.uh.cu

## **Resumen**

La tiourea y sus derivados tienen una amplia aplicación en los campos de la medicina, la agricultura y la química analítica. Todo este amplio espectro de aplicaciones potenciales tiene su origen en la estructura molecular y cristalina. El trabajo que se presenta consiste en la determinación y el refinamiento simulado de las estructuras cristalinas a partir de patrones de difracción de rayos-X de polvos de 5 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea (3 tioureas y 2 complejos con Hg<sup>2+</sup>), así como el estudio de la estructura molecular y espectroscópico de otros dos derivados de la 1-(2-furoil)tiourea a partir de cálculos químico-cuánticos. Estos resultados son fruto de la colaboración complementaria entre nuestro grupo de trabajo del IMRE e investigadores de la Universidad Nacional de Tucumán en Argentina, y han dado lugar a la publicación durante el año de 5 artículos científicos en revistas de la Web of science. El resultado debe considerarse un estudio básico en Química y su principal contribución corresponde al conocimiento de la estructura cristalina de los derivados de tiourea y sus complejos con cloruro de mercurio.

## Comunicación corta

La tiourea y sus derivados tienen una amplia aplicación en la medicina, agricultura y la química analítica. Así, su actividad antimicrobiana, citotóxica y anti-HIV ha sido ampliamente estudiada (Saeed et al., 2014). Las aciltioureas N-sustituidas muestran gran capacidad para actuar como ionóforos de Pb(II), Cd(II), Hg(II), Cu(II), Ag(I) en sensores potenciométricos y amperométricos (Otazo-Sánchez et al., 2001; Estévez-Hernández et al., 2007; Lazo-Fraga et al., 2010), y forman complejos estables con estos y otros iones de metales pesados.

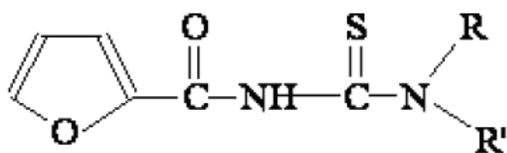
Estos compuestos han sido también muy utilizados en la síntesis de heterociclos (Dhooghe et al., 2005) y en la electrónica molecular (Aly et al., 2007). Los grupos sustituyentes que reducen la simetría de la molécula de tiourea ( $\text{NH}_2\text{-CS-NH}_2$ ) incrementan sus propiedades ópticas no-lineales (Weiqun et al., 2003). Todo este amplio espectro de aplicaciones potenciales en diversas ramas que presentan estos compuestos tiene su origen en la estructura cristalina. La determinación de la misma, así como el estudio de toda la información que ofrecen los datos de distancia y ángulos de enlace, ángulos diedros, así como las interacciones intra e intermoleculares presentes, ayudan en la comprensión del comportamiento de estos compuestos como ionóforos y ligandos, y dan información muy valiosa sobre la química de estos derivados y su gran variedad de aplicaciones. Idealmente, la determinación de estructuras cristalinas debe hacerse a partir de patrones de difracción de rayos-X de monocristal. Sin embargo, para aquellos materiales para los cuales es difícil crecer monocristales, la resolución de estructuras cristalinas de sólidos moleculares puede conseguirse a partir de datos de difracción de rayos-X de polvos combinados con programas adecuados que aplican estrategias de refinamiento simulado (Simulated annealing). Por otra parte, los cálculos químico cuánticos son una herramienta teórica muy útil en el estudio de la estructura molecular y las propiedades espectroscópicas de los compuestos orgánicos. El trabajo que se presenta consiste en la determinación y el refinamiento simulado de las estructuras cristalinas por difracción de rayos-X de polvo de 5 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea, que incluye dos complejos con cloruro de mercurio. Estos resultados son fruto de la colaboración complementaria entre nuestro grupo de trabajo del IMRE e investigadores de la Universidad Nacional de Tucumán en Argentina, y han dado lugar a la publicación durante el año de 5 artículos científicos en revistas de la Web of science.

El objeto principal de nuestro trabajo fue la determinación y el refinamiento simulado de nuevas estructura cristalina de 5 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea (incluyendo 2 complejos con  $\text{Hg}^{2+}$ ) a partir de datos de difracción de rayos-X de polvos. Además, el estudio de la estructura molecular y espectroscópico de otros 2 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea cuya estructura cristalina ya había sido reportada. Los resultados que aquí se presentan muestran la utilidad de complementar ambas herramientas en el estudio de estos compuestos, y puede ser una referencia válida para el estudio de la estructura molecular y cristalina de otros compuestos orgánicos.

Para lograr nuestros objetivos, se obtuvieron y caracterizaron previamente los 5 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea cuya estructura cristalina no había sido reportada. El diseño molecular de estos compuestos tuvo en cuenta la variación de los sustituyentes más cercanos al grupo C=S (centro principal en la coordinación con iones metálicos) con la estrategia de provocar posibles cambios en su nucleofilicidad mediante efectos electrónicos y estéricos. Los 3 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea se prepararon mediante un método de síntesis ya reportado (Otazo-Sánchez et al., 2001), con el cual se obtiene isotiocianato de furoilo a partir de cloruro de furoilo en un primer paso, y el derivado de tiourea se obtiene condensando el isotiocianato de furoilo con la amina correspondiente. Los productos sólidos sintetizados se recrystalizaron de etanol, pero en ningún caso fue posible obtener monocristales de calidad para ser medidos por rayos-X. En el caso de los complejos con cloruro de mercurio, el procedimiento de síntesis consiste en la mezcla de disoluciones etanólicas (1:1) del ligando y la sal (Estévez-Hernández et al., 2006).

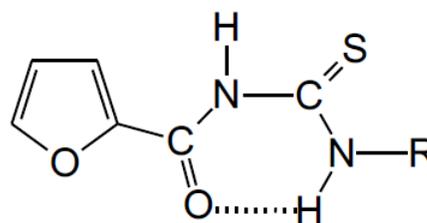
Los datos cristalográficos se registraron en un difractor avanzado Bruker D8 equipado con un detector Lynxeye, utilizando la radiación  $\text{CuK}\alpha_1$  ( $\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$ ) a  $25^\circ\text{C}$ . Las muestras se molieron utilizando un mortero de ágata y colocadas en un portamuestras El paso utilizado ( $2\theta$ ) fue de  $0.092^\circ$  con un tiempo de conteo de 3s por paso en un rango angular de  $5.0 < 2\theta < 60.0$  utilizando la geometría Bragg-Brentano. El indexado y la subsiguiente refinamiento de los parámetros de celda se realizó utilizando DICVOLO6 (Boultif et al., 2004). El análisis del patrón de difracción completo se realizó con el programa EXPO2009 (Altomare et al., 2009) siguiendo el algoritmo de Le Bail (Le Bail et al., 1988) y utilizando una función de Voigt (Hall et al., 1977). Con el objetivo de comprobar la consistencia de los resultados obtenidos para el grupo espacial, parámetros de celda, distancias de enlace, ángulos de enlace y de torsión, se utilizó el programa PLATON (Speck., 2003). EL programa Fullprof se empleó para el refinamiento Rietveld (<http://www.ill.eu/sites/fullprof>). Para los cálculos teóricos estos se utilizó el programa Gaussian 03 (Frisch et al., 1984). Las optimizaciones geométricas se realizaron a un nivel de aproximación (Møller et al., 1934) de MP2/6-31G(d,p) y niveles DFT [(B3LYP24 (Becke., 1993) y mPW1W9126 (Alamo et al., 1998)] utilizando los conjuntos base 6-31G(d,p) y 6-311++G(d,p). Todos los cálculos se desarrollaron utilizando técnicas de gradiente estándar y criterios de convergencia establecidos. Los modos vibracionales se asignaron por inspección visual empleando el programa Gaussview 05 (Frisch et al., 2008).

Los resultados obtenidos pueden resumirse en la determinación y el refinamiento de 5 nuevas estructuras cristalinas de derivados de 1-(2-furoil)tiourea y complejos de estos con  $\text{Hg}^{2+}$  no reportados previamente. Los compuestos fueron: **1-(2-Furoil)-3,3-difeniltiourea (a)**, **1-(2-Furoil)-3-p-cianofeniltiourea (b)** y **1-(2-Furoil)-3-o-fluorofeniltiourea (c)**, así como los complejos de los derivados **1-(2-Furoil)-3-benciltiourea (d)** y **1-(2-Furoil)-3-bencil-3-feniltiourea (e)** con cloruro de mercurio **bis{[(1-(2-furoil)-(3-benciltiourea-S)cloromercurio (II))-1-cloro] (f)}** y **catenapoli{[(1-(2-furoil)-(3-bencil-3-feniltiourea-S)cloromercurio (II))-1-cloro] (g)}**. Los 3 derivados de tiourea (a), (b) y (c) cristalizan en el sistema monoclinico, mientras que los complejos (f) y (g) cristalizan en los sistemas triclinico y ortorrómbico). Se obtuvieron todos los datos de distancias y ángulos de enlace, ángulos diedros, e interacciones intra e intermoleculares presentes en estos compuestos (Tablas 1 y 2).



No.	R	R'
(a)	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(d)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Figura 1. Derivados de la 1-(2-furoil)tiourea 3,3-disustituidos.



No.	R
(b)	<i>p</i> -CN
(c)	<i>o</i> -F
(e)	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Figura 2. Derivados de la 1-(2-furoil)tiourea 3-monosustituidos.

Todos son datos de gran valor teórico y práctico. Toda esta información puede consultarse en los artículos reportados para cada estructura que se anexan. Por otra parte, se realizó un estudio de la estructura molecular y de los espectros vibracional y electrónico mediante cálculos teóricos de los compuestos **1-(2-Furoil)-3-benciltiourea (d)** y **1-(2-Furoil)-3-bencil-3-feniltiourea (e)**.

### Conclusiones

Como principales conclusiones de los trabajos a los que se ha hecho referencia arriba pueden señalarse:

1. Se reportan 5 nuevas estructuras cristalinas, de 3 derivados de 1-(2-furoil)tiourea y 2 de complejos de este tipo de derivado con cloruro de mercurio utilizando una estrategia de optimización global espacial directa (refinamiento simulado) a partir de datos de difracción de rayos-X de polvo, seguido de un refinamiento Rietveld. Los resultados obtenidos avalan la efectividad del método.
2. Se realizaron estudios químico-cuánticos sobre la estructura molecular de los 2 derivados de la 1-(2-furoil)tiourea que forman los complejos con cloruro de mercurio, incluyendo análisis NBO y Homo-Lumo. El cálculo de los espectros vibracionales permitió una mayor certeza en la asignación del estiramiento (C=S), de suma importancia por ser el azufre el centro nucleofílico de coordinación preferente de estos compuestos.
3. Los resultados obtenidos demuestran que el refinamiento simulado a partir de datos de difracción de rayos-X de polvo complementado con cálculos teóricos pueden ser herramientas muy útiles en el estudio de la estructura cristalina y molecular de compuestos orgánicos para los cuales se dificulta el crecimiento de monocristales.

## **Bibliografía**

- Alamo, C., Barone, V. (1998). *J. Chem. Phys.* 108, 664.
- Altomare, A., Camalli, M., Cuocci, C., Giacobozzo, C., Moliterni, A., Rizzi, R. (2009), *J. Appl. Crystallogr.* 42, 1197.
- Aly, A. A., Ahmed, E. K., El-Mokadem, K. M. & Hegazy, M. E. F. (2007). *J. Sulfur Chem.* 28, 73.
- Becke, D. (1993). *J. Chem. Phys.* 98, 5648.
- Boultif, A., Louer, D. (2004). *J. Appl. Crystallogr.* 37, 724.
- Dhooghe, M., Waterinckx, A. & De Kimpe, N. (2005). *J. Org. Chem.* 70, 227.
- Estévez-Hernández, O., Naranjo-Rodríguez, I., Hidalgo-Hidalgo de Cisneros, J. L. & Reguera, E. (2007). *Sens. Actuators B*, 123, 488.
- Frisch, M.J., Pople, Nielsm, A.B., & Holder, A.J. (2008). *Gaussview User Manual*, Pittsburgh.
- Frisch, M.J., Pople, J.A. & Binkley, J.S. (1984). *J. Chem. Phys.*, 80, 3265.
- Hall, M.M., Veeraraghvan, V.G., Rubin, H., Winchell, P.G. (1977). *Appl. Crystallogr.* 10, 66.
- Lazo-Fraga, A.R., Destri, G.L., Forte, G., Rescifina, A. & Punzo, F. (2010). *J. Mol. Struct.* 981, 86.
- Le Bail, A., Duroy, H., Fourquet, J.L. (1988). *Mater. Res. Bull.* 23, 447.
- Møller, C., Plesset, M.S. (1934). *Phys Rev.* 46, 618.
- Otazo, E., Pérez, L., Estévez, O., Rojas, S. & Alonso, J. (2001). *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2211.
- Weiqun, Z., Kuisheng, L., Yong, Z. & Lu, L. (2003). *J. Mol. Struct.* 657, 215–223.