

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS TIPO ISOUREAS

Fernando Anaya M.,* Lothar Beyer, * J. Sieler

Facultad de Química e Ingeniería Química, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima - Peru.

*Institut für Anorganische Chemie der Universität Leipzig, Alemania.

Abstract: The N-Benzoyl-O-methyl-N¹-(o-nitrophenyl)-isourea (L₁) and N-Benzoyl-O-methyl-N¹-(p-bromophenyl)-isourea (L₂) ligands were synthesized by reaction of the corresponding N-Benzoyl-N¹-phenyl-thioureas with mercury(II) acetate in methanolic solution. The characterization was made by elemental analysis, hydrogen (¹H) and carbon (¹³C) Nuclear Magnetic Resonance, mass spectroscopy and the measure of their physical properties. The crystalline molecular structure of (L₁) was determined by X-ray diffraction.

Keywords: N-Benzoyl-O-methyl-N¹-phenyl isourea Ligands, X-ray structure.

Resumen: Se han sintetizado los ligandos N-Benzoil-O-metil-N¹-(o-nitrofenil) isourea (L₁) y N-Benzoil-O-metil-N¹-(p-bromofenil) isourea (L₂) por reacción de los correspondientes ligandos N-Benzoil-N¹-fenil tiourea con acetato de mercurio (II) en solución metanólica. La caracterización de estos productos se realizó mediante análisis elemental, resonancia magnético nuclear del hidrógeno (¹H) y de carbono (¹³C), espectroscopia de masas y por medición de sus propiedades físicas. La estructura cristalina molecular de (L₁) se determinó mediante difracción de rayos X.

Palabras Claves: Ligandos N-Benzoil-O-metil-N¹-fenil isourea, Estructura de Rayos X.

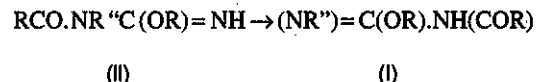
I. INTRODUCCIÓN

La literatura reporta que a partir de los inicios del siglo XX se han sintetizado ligandos tipo acilisoureas. Las primeras investigaciones sobre los éteres oxigenados de las ureas, fueron realizados por F.B. Dains y R.H.Mc. Kee bajo la dirección del profesor Stieglitz en los inicios del presente siglo. Inicialmente se hizo un estudio detallado de la naturaleza química de las acilisoureas. Stieglitz y Mc Kee (1), encontraron que por la acción de cloruros de acilo sobre isoureas monosustituidas se podía obtener dos series de isoureas: los éteres de acilisourea tipo (I) y (II). Estos éteres son muy sensibles al cloruro de hidrógeno, que en solución acuosa a bajas temperaturas los convierte en acilisoureas, con desprendimiento de cloruro de alquilo. En algunos casos, las sales pierden cloruros de metilo o etilo espontáneamente a temperaturas ordinarias.

Los éteres de acilisourea de la primera serie (I) también tienen propiedades ácidas: Mc Kee observó que la metilbenzoilfenilisourea es soluble en álcalis como también en ácidos, así estableció su carácter anfotérico. Por otro lado se encontró que las acilisoureas de la segunda serie (II) no tienen propiedades ácidas.

Quizás la observación más interesante sobre los éteres de acilisoureas, es que se ha verificado que los isómeros de la serie (II), se

rearrreglan espontáneamente, pero gradualmente, en los isómeros (I) más estables.



El rearreglo es enteramente análogo a otras migraciones de grupos acilo de átomos de oxígeno o nitrógeno a grupos amino vecinos más básicos. La literatura propone varios métodos para preparar la acilisourea:

El primero fue propuesto entre los años 1900 a 1904 por Miquel, mejorado por Lössner, Dixón y especialmente por Wheeler y Johnson (1). Se prepara mediante la acción de amoniaco o aminas sobre éteres acilimidotiocarbónicos. Es muy extenso y tedioso, pues requiere de varias reacciones sucesivas, que dan rendimientos menores; un ejemplo es la reacción de la N-Benzoil-tiocarboimido-O,S-diester, C₆H₅-CO-N=C(OR)SR con amina aromática primaria.

En el segundo método Ivanova Zh. y Kirsanova N.(2), proponen la síntesis a partir de p-ClC₆H₄-CO-N=CCl₂, por reacción con alcoholato de sodio, seguido de la adición de anilina, para formar p-ClC₆H₄CON=C(OEt)NHPH.

En un tercer método, reportado por Wiggall K. y Richardson S. (3), se pudo observar la formación de este producto como una reacción secundaria, en la síntesis de 2-aminoquinolinas

por ciclación intramolecular y desulfurización de tioureas derivadas de 2-isopropenil-anilina. Esto involucra la reacción de tioureas que se agitan en metanol toda la noche con óxido de mercurio rojo. La reacción genera dos productos: la quinolina requerida y la acilisourea correspondiente. Sin embargo, esto no fue sorprendente porque el metanol puede actuar como un nucleófilo en la sustitución del azufre unido al mercurio. Se cree que el mercurio se une covalentemente al átomo de azufre de la tiourea facilitando el ataque nucleofílico al carbono y desplazando al sulfuro mercúrico.

II PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Síntesis de ligandos

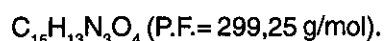
2.1.1 Síntesis de *N*-Benzoil-*O*-metil-*N'*-(*o*-nitrofenil) isourea (L_1)

Se disuelve 2,0 mmol de ligando 1-*o*-nitrofenil-3-benzoiltiourea en 30 mL de metanol absoluto y se mantiene en agitación con ligero calentamiento para aumentar la solubilidad del ligando, al que se agrega lentamente 2,2 mmol de acetato de mercurio(II) en 30 ml de metanol (disuelto con agitación y ligero calentamiento) y luego de finalizada la adición se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se observa la formación de precipitado negro de sulfuro mercúrico, el cual se separa de la solución mediante filtración al vacío, por un embudo buchner que contiene papel de filtración lenta. La solución filtrada se tapa y se mantiene en refrigeración durante 24 horas como mínimo; se observa formación de cristales, los cuales se separan por filtración al vacío por crisol pequeño de placa porosa.

Los cristales se purifican por recristalización con metanol y diclorometano (CH_2Cl_2). Algunos cristales fueron seleccionados para el análisis estructural de rayos X.

Rendimiento 30 mg, 4%; punto de fusión 118-119 °C; color amarillo; forma cristales.

Análisis para:



Determinado: C: 60,08; H: 4,43; N: 14,66 %.

Calculado: C: 60,20; H: 4,38; N: 14,04 %.

2.1.2 Síntesis de *N*-Benzoil-*O*-metil-*N'*-(*p*-bromofenil) isourea (L_2)

Se disuelve 2,0 mmol de ligando 1-*p*-bromofenil-3-benzoiltiourea en 30 mL de metanol absoluto

y se mantiene en agitación con ligero calentamiento para aumentar la solubilidad del ligando, al que se agrega lentamente 2,2 mmol de acetato de mercurio(II) en 30 ml de metanol (disuelto con agitación y ligero calentamiento) y luego de finalizada la adición se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se observa la formación de precipitado negro de sulfuro mercúrico, el cual se separa de la solución mediante filtración al vacío, por un embudo buchner que contiene papel de filtración lenta. La solución filtrada se tapa y se mantiene en refrigeración durante 24 horas como mínimo; se observa formación de cristales, los cuales se separan por filtración al vacío por crisol placa porosa. Los cristales se purifican por recristalización con metanol y diclorometano (CH_2Cl_2).

Rendimiento 65 mg, 10%; punto de fusión 100-101 °C; color blanco; forma de agujas.

Análisis para:



Determinado: C: 54,16; H: 3,90; N: 8,87 %

Calculado: C: 54,07; H: 3,91; N: 8,41 %.

2.2. Instrumentos

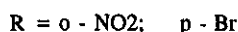
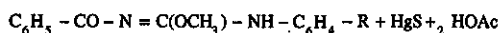
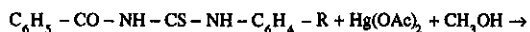
- Equipo de análisis elemental (Elementaranalyse): CHN-O-Rapid (Heraeus).
- Espectrómetro de resonancia magnética nuclear: Varian Gemini 200 (^1H 200 MHz, ^{13}C 50 MHz; 300 K; CDCl_3).
- Espectrómetro de masas (Massenspektren): MASSLAB VG 12-250 (Vacuum Generator); Mat 212 (Finnigan).
- Difractómetro de Rayos X, Siemens-CCD-SMART Radiación $\text{MoK}\alpha$ con monocromador de grafito de longitud de onda: 0,71069 Å.

III CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS POR ANÁLISIS ELEMENTAL, RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (^1H RMN, ^{13}C RMN) Y ESPECTROSCOPIA DE MASAS

3.1 Discusión de resultados

1. Es posible sintetizar ligandos tipo isoureas por reacción de ligandos tipo benzoiltioureas monosustituidas con acetato de mercurio (II) en solución metanólica, mediante ataque nucleofílico del metanol en sustitución del azufre, que se une

al mercurio por formación de sulfuro mercuríco. Es posible que inicialmente el mercurio se una covalentemente al átomo de azufre de la tiourea, facilitando el ataque nucleofílico al carbono, desplazando al sulfuro de mercurio mediante la reacción:



2. De los resultados obtenidos por análisis elemental de los productos sintetizados, se puede observar la congruencia entre los valores hallados y los calculados, para cada una de las estructuras propuestas.

3. El ligando L_1 , debido a que presenta en forma cristalina definida y como el rendimiento fue bajo, se decidió emplearlo en la caracterización mediante espectroscopía de masas y difracción de rayos X (para determinar la estructura por presentar forma cristalina definida). En el espectro de masas obtenido (fig.4), se observa las fragmentaciones más características [fragmentación; (masa/carga) / intensidad]; el pico 299 corresponde al ion molecular (M^+ /15,0), el pico 298 fuerte ($M^+ - H$ /25,0), que corresponde a la deprotonación del ligando, otra fragmentación fuerte importante 282 ($M^+ - OH$ /55,7) presenta una eliminación de OH, mediante un rearrreglo de la molécula para luego producir la fragmentación. La siguiente fragmentación también importante, es la producida por el NO_2 , 253 ($M^+ - NO_2$ /42,1); esto confirma la presencia del grupo nitro en el ligando. La fragmentación 222 ($M^+ - C_6H_5$ /20) ocurre en otra parte del ligando donde sólo se encuentra un anillo bencénico sin sustituyente. Los picos restantes corresponden a fragmentos estables, porque los enlaces C-C están cerca de los heteroátomos N,O y la carga queda en el fragmento porque los enlaces no enlazantes proporcionan estabilidad por resonancia. Entre éstos se observa que el pico correspondiente al grupo $C_6H_5^+$ se presenta con mayor intensidad, lo que indica la presencia de un derivado de benzilo. La determinación de la estructura del ligando L_1 , por difracción de Rayos X se detalla más adelante.

4. En el caso del ligando L_2 , se obtuvo un mayor rendimiento que el anterior, por lo que se realizó la caracterización mediante 1H RMN y ^{13}C RMN y espectroscopia de masas. El espectro de masas (Fig 3), presenta las fragmentaciones características, parecidas a

la del ligando anterior L_1 , por lo que podemos aseverar que se trata de estructuras parecidas, pero con diferente sustituyente (Br en lugar de NO_2). Del espectro 1H RMN, se han determinado el número de átomos de hidrógeno presentes (13 átomos de H) con ayuda de las integraciones encontradas en la Fig.1. Las asignaciones de desplazamiento químico δ (ppm) se muestra en la Fig. 1A y la explicación es como sigue: Se presenta un pico agudo a δ (4,13 ppm) correspondiente a 3 átomos de H presentes en el grupo (CH_3-O), se observa un desplazamiento a mayor campo (δ teórico 3,24 ppm), por la protección generada por los átomos del N vecinas. Las señales observadas a δ (7,23 - 8,29 ppm) corresponden a átomos de hidrogeno presentes en anillos aromáticos, en general se presentan como dobletes según el modelo AA'BB'; los que se encuentran en la posición orto, usualmente, a campos mas bajos que los de posición meta y para. Sin embargo, la señal δ (7,23 ppm) se ubica a mayor campo por la protección generada por el sustituyente p-Br. (alta electronegatividad); en cambio, la señal δ (8,29 ppm) es producido por la desprotección del grupo C=O adyacente característico de grupos acilo. De otro lado, los átomos de H de las posiciones meta y para se observan como multipletes (señales confundidas) a mayor campo δ (7,47 - 7,54 ppm). La asignación individual de sus valores de desplazamiento químico δ (ppm), en este caso, se realiza con ayuda de los datos proporcionados por la literatura, (11). Finalmente, se observa una señal ancha (12,09), característica del grupo NH, a campo muy bajo (δ teórico 7,5 - 9,5 ppm) producto del intercambio lento del protón del nitrógeno por la presencia presumible de enlace tipo puente de hidrógeno (enlace intramolecular), con el átomo del O del grupo CO.

El espectro ^{13}C RMN (Fig. 2) nos permite determinar el número de átomos de carbono presentes (15 átomos de C), las asignaciones de desplazamiento químico δ (ppm) se muestran en la fig.2A. Ésto se realizó con ayuda de valores referenciales de la literatura (11). La señal a δ 55,63 ppm, corresponde al carbono del grupo (CH_3-O); se presenta a campo alto por estar protegido por el átomo de O. Las señales de δ (118,67 al 137,62 ppm) corresponden a los átomos de carbono de anillos aromáticos: El pico a δ 118,67 ppm, aparece a campo alto por la protección generada por el átomo que se encuentra como

Fig. 1. Espectro ^1H RMN del N-Benzoil-O-metil-N1-(p-bromofenil) isourea (L_2)

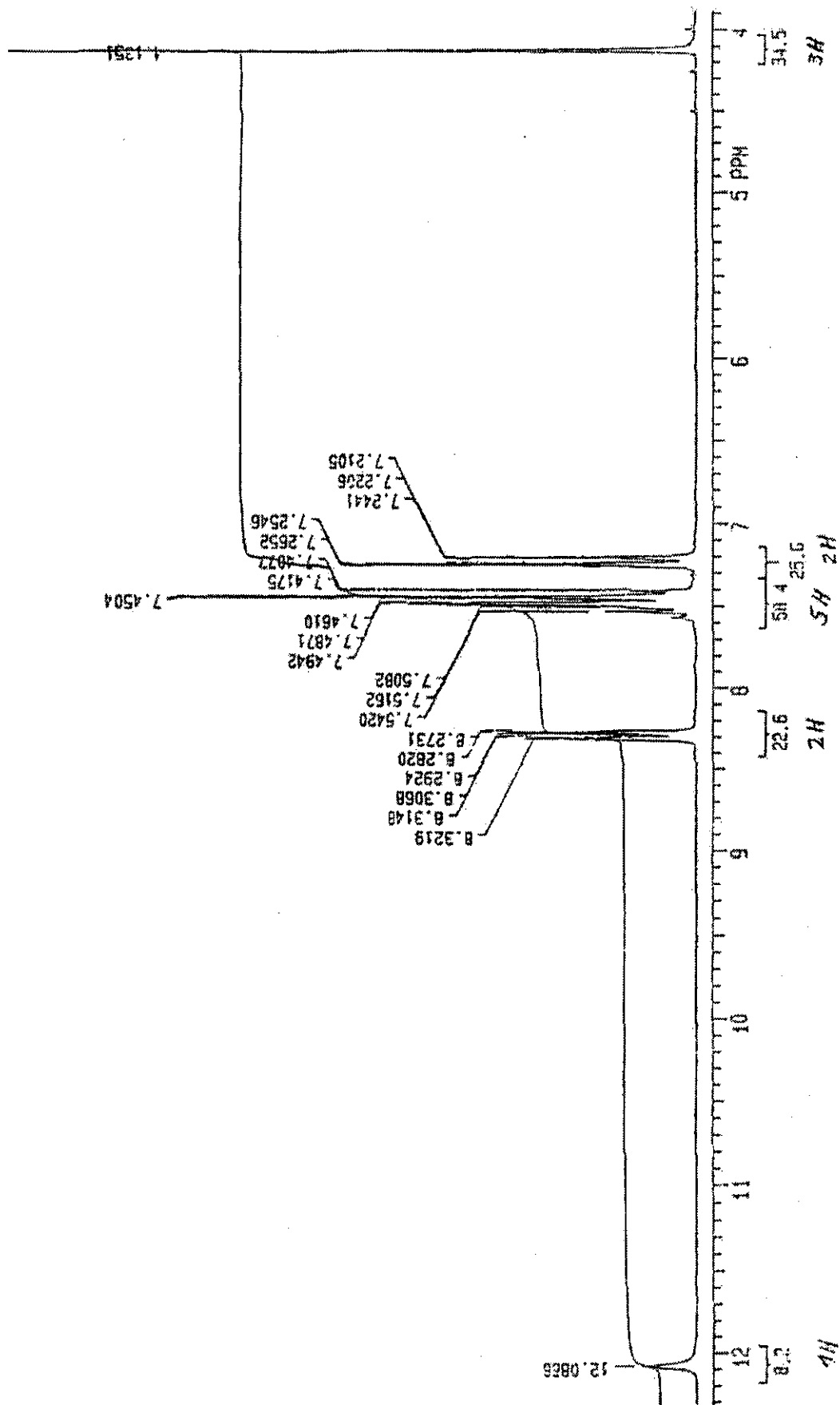


Fig. 1A. Desplazamientos químicos característicos de ^1H RMN del ligando N-Benzoil-O-metil-N1(p-bromofenil) isourea (L_2)

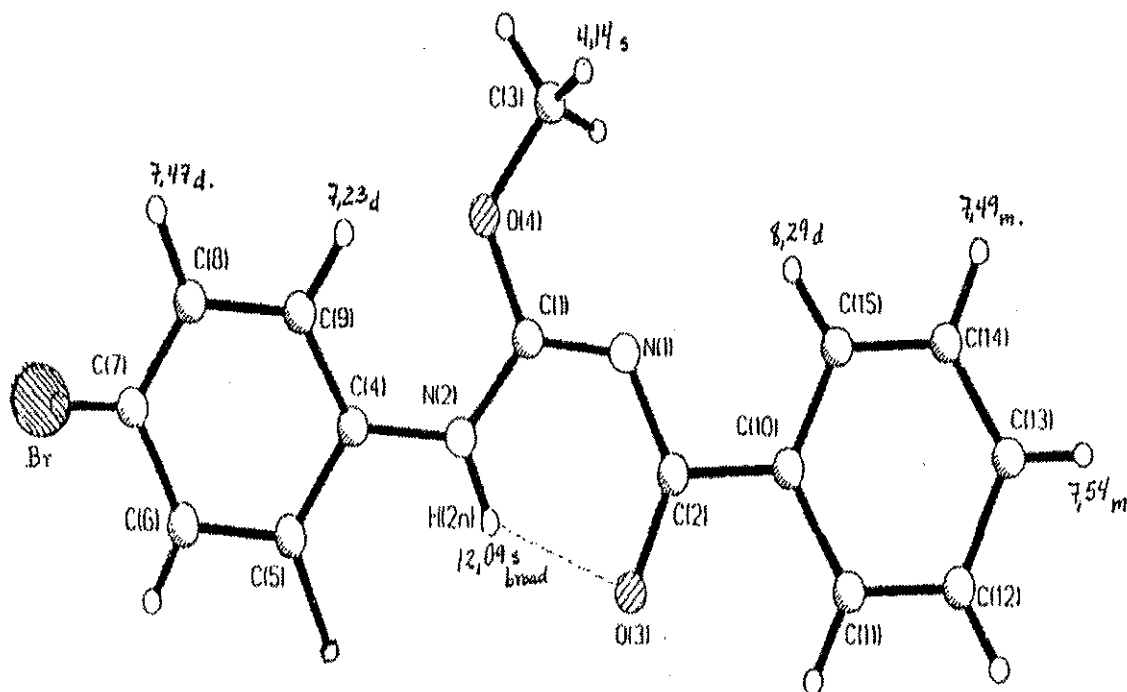


Fig. 2B. Desplazamientos químicos característicos de ^{13}C RMN del ligando N-Benzoil-O-metil-N1(p-bromofenil) isourea (L_2)

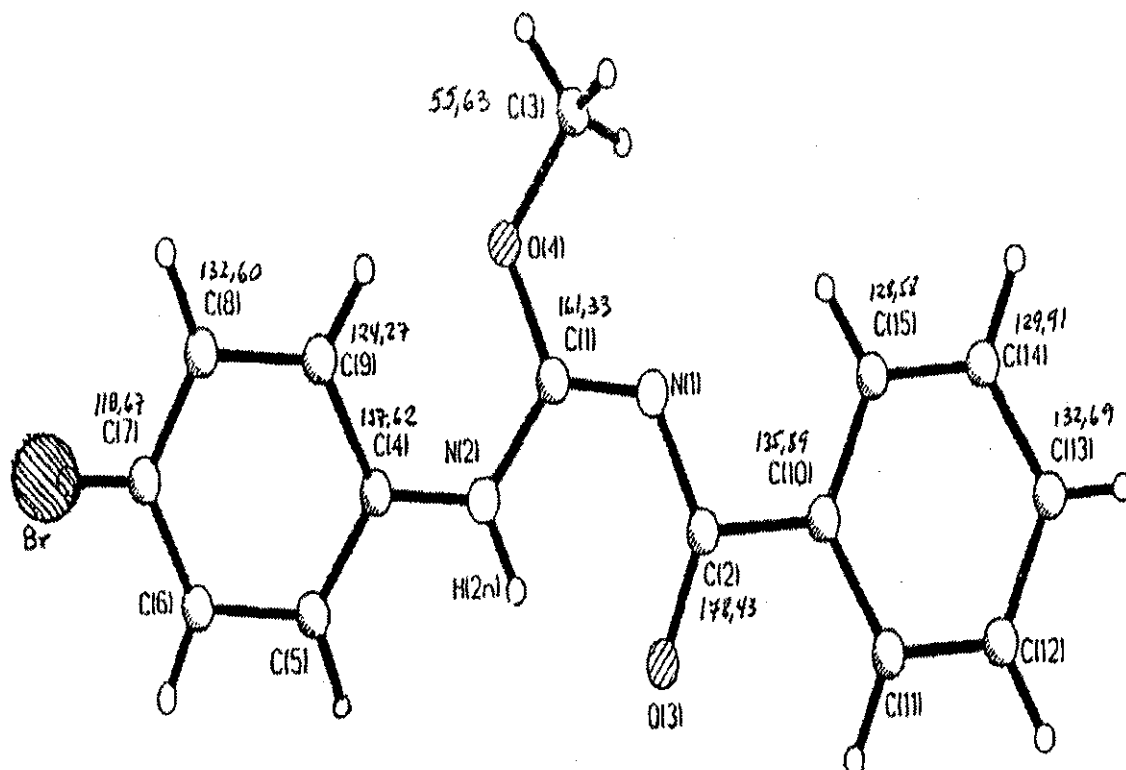


Fig. 2. Espectro ^{13}C RMN del N-Benzoil-O-metil-N 1 -(p-bromofenil)isourea (L_2)

FERNANDO ARIAY
PA 13-A

EXP2 PULSE SEQUENCE: 52PUL
DATE: 07-23-97
SOLVENT CDCl3
FILE C

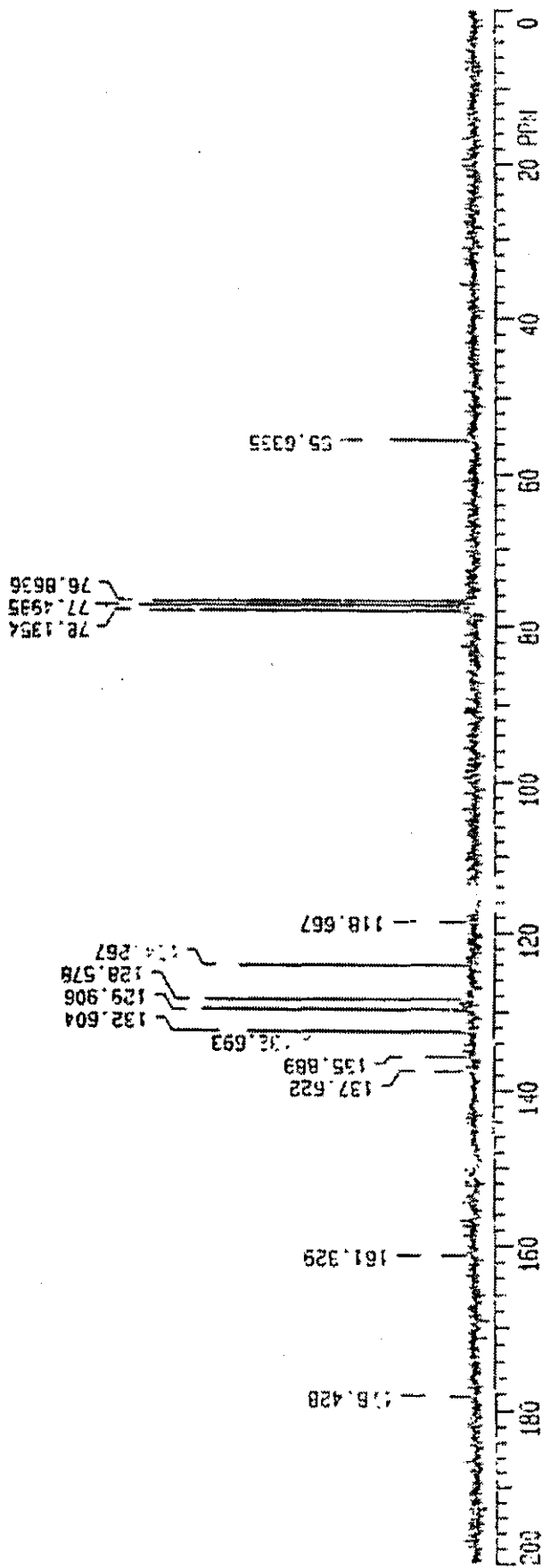


Fig. 3. Espectro de masas del N-Benzoil-O-metil-N1(p-bromofenil) isourea. (L2)

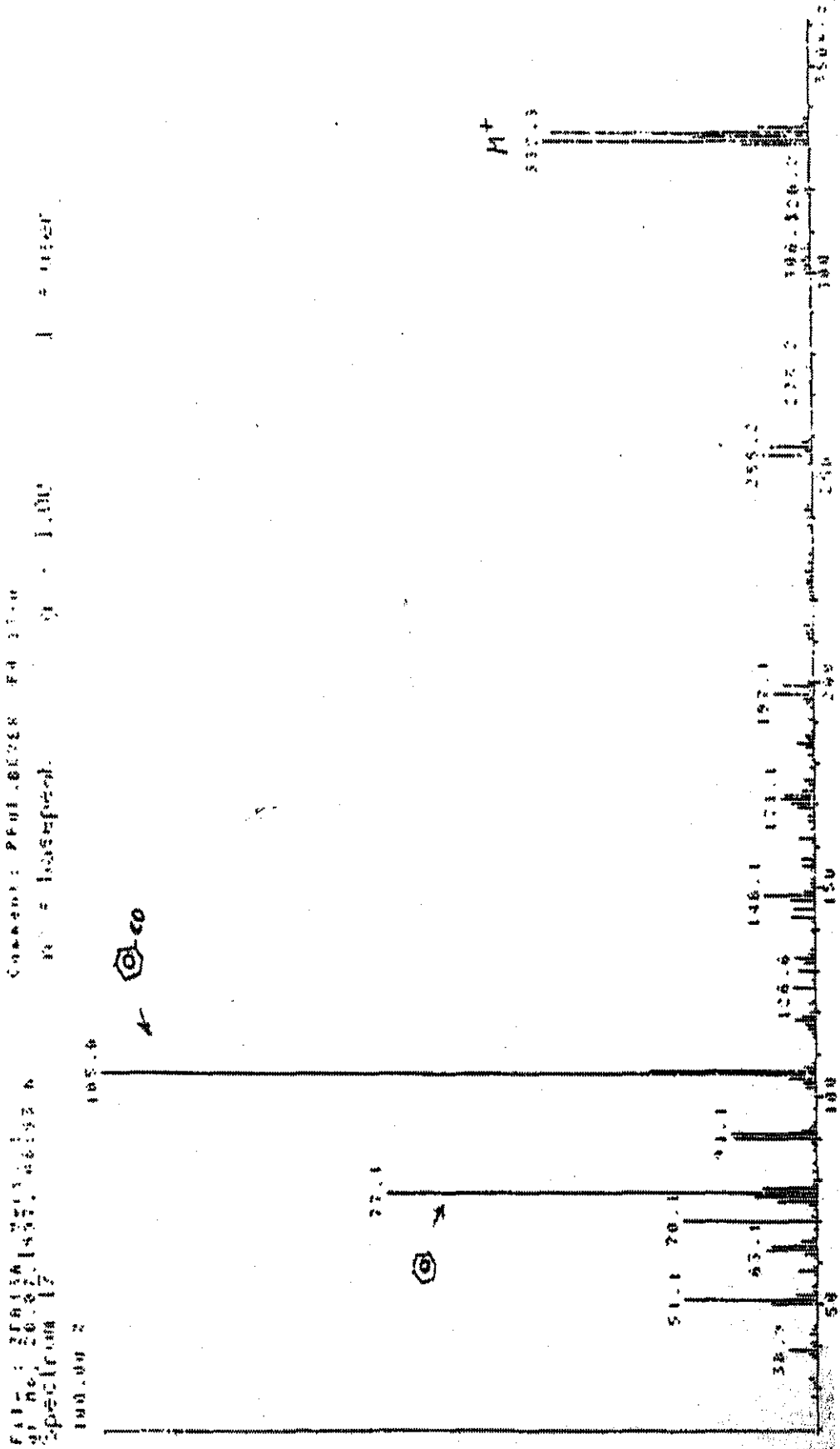


Fig 4. Espectro de masas del N-Benzoil-O-metil-N1-(o-nitrofenil) isourea (L₁)

File: FRI14, 9403.2
 of Co: 67.00, 1997.09.28 n
 Spectrum 15
 100.00 %
 Comment: PROF. SEVER FM 13-16
 (n) = basepeak (q) = 1.00 (d) = user

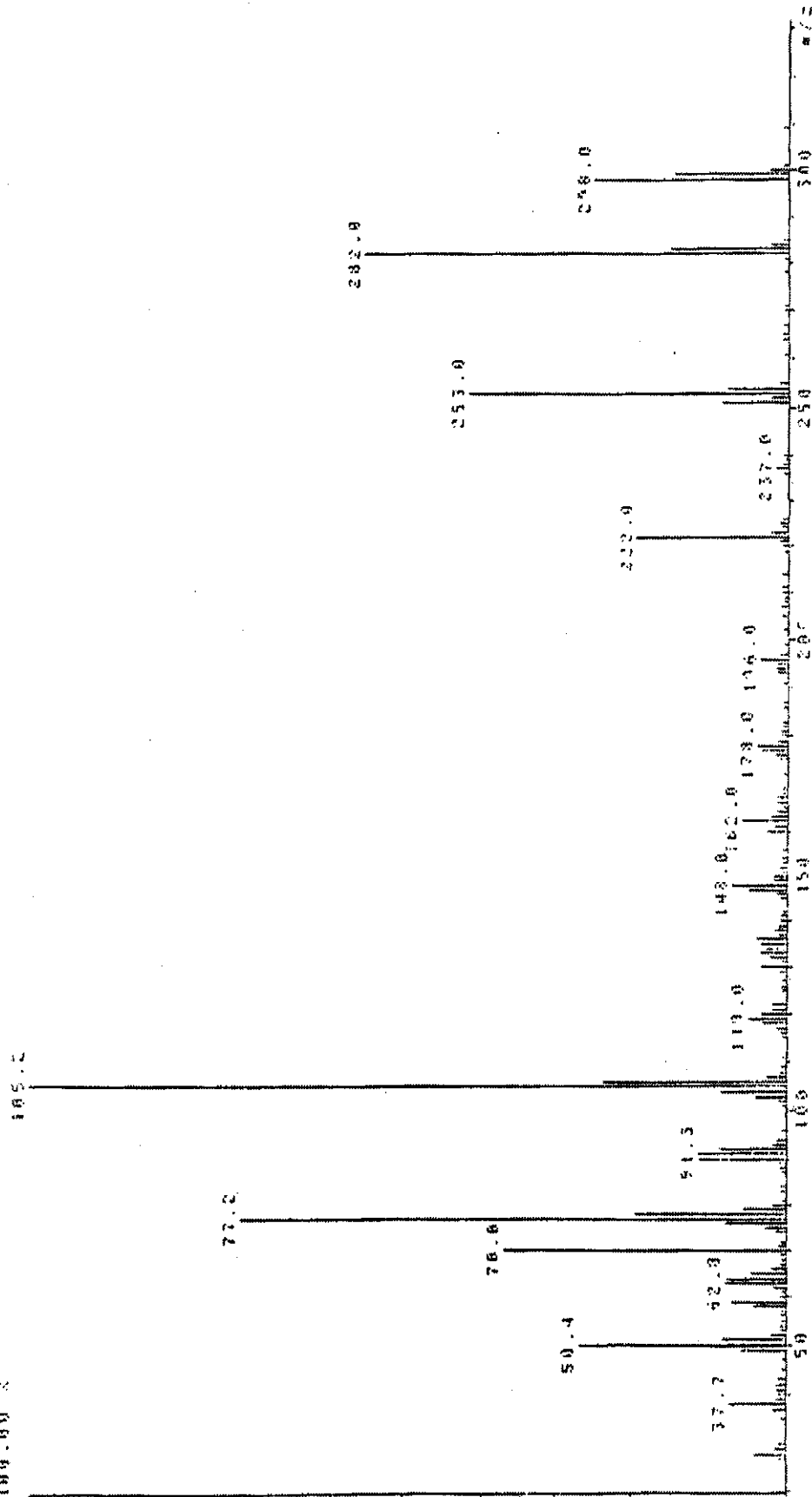
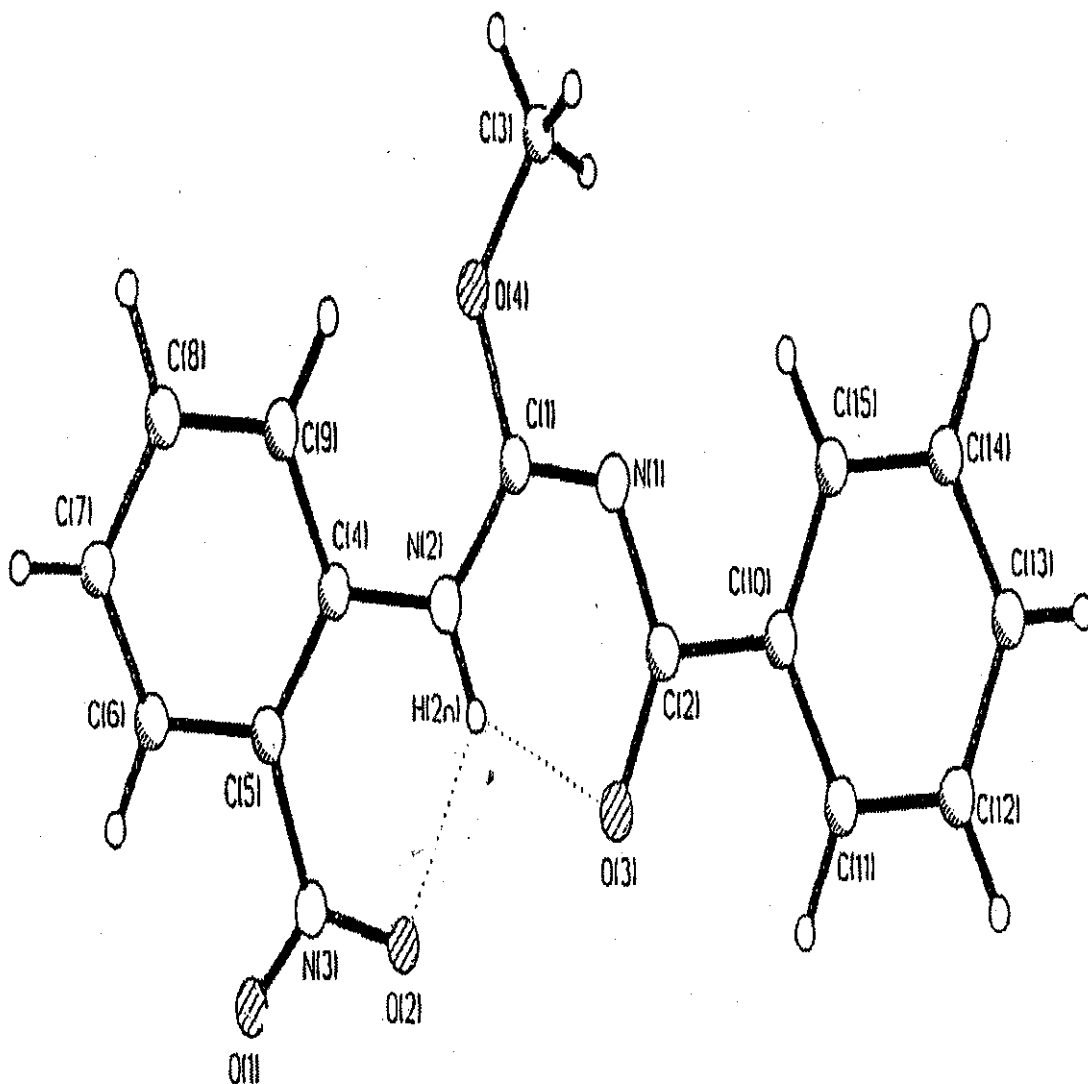


Fig. 5. Estructura del Ligando N-Benzoil-O-metil-N¹(isourea (L1) obtenido por difracción del rayos X



sustituyente Br (más electronegativo), y los de δ (24,27 y 128,58 ppm), corresponden a las posiciones orto; δ (129,91 y 132,60 ppm) a las posiciones meta; y δ 132,69 ppm a la posición para del benceno monosustituido.

Se observa que las señales a δ (135,89 y 137,62 ppm), están a menor campo por la desprotección generada por los grupos: C=O y -NH. Un desplazamiento hacia menores campos que las anteriores se observa en los átomos de carbono del grupo CO adyacente a los átomos de N (δ (178,43 y 161,33 ppm).

IV. DETERMINACIÓN DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DEL LIGANDO N-BENZOIL-O-METIL-N¹-(O-NITROFENIL) ISOUREA (L₁) POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X

4.1. Recolección de datos

Un pequeño cristal de dimensión promedio de 0,28 x 0,22 x 0,18 mm fue aislado y utilizado para la recolección de datos con difractómetro controlado por computadora, usando la radiación Mo-K α con monocromador de grafito de longitud de onda de 0.71069 Å. Se recolectaron un total de 4 116 reflexiones.

4.2. Parámetros cristalinicos

Fórmula empírica	:C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₄
Peso fórmula	:299,28.
Temperatura	:293 (2) K.
Sistema cristalino	:triclínico.
Grupo espacial	:P ₁ .

Dimensiones de la Celda Unidad:

a	= 7,7330(1) Å
b	= 8,1020(1) Å
c	= 12,7600(1) Å
α	= 94,92 (2)°
β	= 98,76 (2)°
γ	= 116,32 (2)°
Volumen	:697,5 (1) Å ³
Densidad calculada	:1,425 g/cm ³
Z	:2
F(000)	:312

4.3 Resolución de la estructura y refinamiento

La estructura se resolvió utilizando el método directo, y el refinamiento se realizó por el método de mínimos cuadrados para la matriz total en (F²). Los cálculos fueron realizados haciendo uso del programa SHELXS-86. El refinamiento anisotrópico para todos los átomos sin hidrógeno, excepto los átomos de carbonos, fue realizado a R=0,040, mediante un programa de refinamiento para la estructura cristalina SHELXL-93.

4.4 Discusión de los resultados obtenidos

Los datos cristalinicos y el refinamiento de la estructura para L₁, se muestra en 4.2. Los ángulos de enlace y las distancias de enlace más importantes se muestran más adelante. La estructura molecular obtenida corresponde a un sistema cristalino triclínico y la disposición de los átomos se muestran en la figura 5. La característica más importante de esta estructura es que presenta una disposición interesante del grupo o-nitrofenil, el cual se ubica próximo al grupo NH. La forma tautomérica del NH se estabiliza mediante un enlace de hidrógeno intramolecular bifurcado a un átomo de oxígeno del grupo nitro, O(2) y al átomo de oxígeno del grupo benzoilo, O(3) ubicándose a una distancia de:

H(2n)...O(2)= 2,07 Å; H(2n)...O (3)= 1,94 Å y un ángulo N(2)-H(2n)...O(2)= 121,1 Å y N(2)-H(2n)...O(3)=134,9 Å

También se observa que las longitudes de enlace de:

N(2)-C(1)= 1,353 Å y N(1)-C(2)=1,369 Å son mayores que los de N(1)-C(1) 1,294 Å y C(2)-O(3) = 1,232 Å; esto nos indica que los últimos corresponden a dobles enlaces.

V CONCLUSIONES

- Se han sintetizado los ligandos N-Benzoil-O-metil- N'(o-nitrofenil) isourea y N-Benzoil-O-metil- N'(p-bromofenil) isourea.
- La caracterización de estos productos se realizó en todos los casos por medición de sus propiedades físicas y mediante análisis elemental (C, N, H). En el caso de los ligandos; el ligando N- Benzoil-O-metil- N'(o-nitrofenil) isourea (L₁) se caracterizó mediante espectroscopia de masas y la estructura cristalina molecular se determinó mediante difracción de rayos X. El otro ligando N- benzoil-O-metil- N'(p- bromofenil) isourea (L₂), por medio del análisis por resonancia magnética nuclear del protón (¹H) y carbono (¹³C) y espectroscopia de masas.

AGRADECIMIENTO

Al DAAD Bonn (Alemania) por la Beca de pasantía en los Laboratorios del Instituto de Química Inorgánica de la universidad de Leipzig, así como al Dr L. Hennig del Instituto de Química Organica por los Espectros de RMN del protón (¹H) y carbono (¹³C).

VI BIBLIOGRAFIA.

- [1] Wheeler H. L., Johnson T. B, *Am. Chem. Soc.*, 1900, **24**, 189; *ibid* 1902, **27**, 218
McKee R.H. , *J. Am. Chem. Soc.* 1901, **26**, 209. Johnson T.B. Menge G.A., *J. Am. Chem. Soc.*, 1904, **32**, 358; Bruce W.M., *J. Am. Chem. Soc.* 1904, **26**, 419.
- [2] Ivanova Zh.M., Kirsanova. N.A., Stukab E.A., Derkach G.I., *Zh. Org. Khim.* 1967, **3**, 480.
- [3] Wiggall K. J., Richardson S.K., *J.Heterocycl. Chem.* 1995, **32**, 867.
- [4] Hartman H., Reuther Y., *J.Prakt. Chem.*, 1976, **315**, 144.
- [5] Angulo C. J.R., Preparation and properties of Copper Complexes with quelating

- ligands, tesis Doctoral Universidad Técnica Eslovaca, Bratislava 1,993.
- [6] Angulo C. J.R., Stereochemical Aspects Of Copper (I) Silver (I) and Gold (I) complexes with chelating ligands, Slovak Technical University STU-CHTF, Bratislava, 1992.
- [7] Fleming, Y. and Williams D.H., *Métodos Espectroscópicos de Química orgánica*, Ediciones URNO, Bilbao, España, 1968, Pag. 70.
- [8] Lino P., M. Síntesis y caracterización de 1-o-nitrofenil-3-benzoiotiourea y 1-p-nitrofenil-3-benzoiotiourea y sus complejos de cobre, *Tesis de Químico*, UNMSM, 1997.
- [9] Anaya M., F;Angulo C., J.R. Evaluación de las benzoiltioureas como extractante de cobre y plata. XIX Congreso Peruano de Química, Lima, 1995.
- [10] Anaya M., F;Angulo C., J.R.; Beyer L.,Richter R., Sieler J. Kupfer(II)-Komplexe von N-Benzoyl-O-methyl -N'-phenyl-isoharnstoffen. *Z. anorg. allg.chem.* 624 (1998) 892-896.
- [11] Pretsch E., Clarc T., Seibl J., Simon W. Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos. Ed. Alhambra. España. 1980.
- [12] Breitmaier E.,Voelter W. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. Ed. VCH. Weinheim, Federal Republic of Germany, 1990.
- [13] Sheldrick G.M. , SHELXS-86 Program for Solution of Crystal Structures from Diffraction Data. Univ. Göttingen, Germany 1986.
- [14] Sheldrick G.M. , SHELXS-93 Program for Crystal Structure Refinement. Univ. Göttingen, Germany 1993.
-