

## ACETIL TIOUREAS. PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y CONFORMACIONALES DEL COMPUESTO MODELO $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$

Mauricio F. Erben

CEQUINOR (UNLP, CONICET-CCT La Plata), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, C.C. 962, 1900- La Plata, República Argentina.  
E-mail: [erben@quimica.unlp.edu.ar](mailto:erben@quimica.unlp.edu.ar)

### Resumen

Las propiedades conformacionales y estructurales del compuesto modelo tiourea de 1-acetil-3-metilo  $-\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3-$  han sido estudiadas teóricamente utilizando métodos provenientes de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT). La conformación más estable corresponde a la forma plana “S” con los dobles enlaces C=O y C=S orientados mutuamente en posición antiperiplanar. Esta forma se encuentra estabilizada por un enlace de hidrógeno intramolecular  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$  que favorece la formación de un pseudo-anillo de seis miembros en el esqueleto central  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ . De acuerdo con los resultados de análisis de población provenientes del formalismo NBO (Natural Bond Orbitals), una estructura resonante que involucra una fuerte deslocalización del par libre del átomo de nitrógeno hacia el orbital antienlazante  $\pi^*(\text{C}=\text{S})$  del grupo tioamida es responsable de la presencia de un enlace (S)C–N(3) muy corto para el grupo tioamida, que muestra un carácter de doble enlace. Asimismo, los resultados teóricos ponen de manifiesto la importancia de equilibrios conformacionales y tautoméricos para especies tioureas de 1-acilo-3-monosustituidas.

*Palabras clave:* tioureas, estructura molecular, propiedades vibracionales, propiedades electrónicas, puente de hidrógeno

### Abstract

**Acylthioureas. Structural and conformational properties on the model compound  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$ .** The conformational and structural properties of the model compound 1-acetyl-3-methyl thiourea  $-\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3-$  have been studied theoretically by using DFT methods. The most stable conformation corresponds to the “S” form with the C=O and C=S double bonds adopting a mutual antiperiplanar orientation. This form is stabilized by an  $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$  intramolecular hydrogen bond which forms a pseudo-six-membered ring within the central  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$  moiety. According to the Natural Bond Orbitals (NBO) population analysis, a strong delocalization of the nitrogen lone pair orbital into the antibonding  $\pi^*(\text{C}=\text{S})$  orbital is responsible for a short (S)C–N(3) bond length in the thioamide group, which have considerable double bond character. Moreover, the importance of conformational and tautomeric equilibria on 1-acyl-3-mono-substituted thioureas is highlighted by the quantum chemical calculations.

*Key words:* thiourea, molecular structure, vibrational properties, electronic properties, hydrogen bond

## Introducción

Los compuestos organosulfurados conocidos como tioureas poseen el grupo funcional ( $>N-C(S)-N<$ ) [1, 2] y dependiendo del grado de sustitución en los átomos de nitrógeno, puede haber derivados mono-, di-, tri o tetra sustituidos. La sustitución 1-(acilo) implica la presencia de un grupo carbonilo ( $C=O$ ) unido directamente al núcleo tiourea. Dentro de este grupo, la especie  $CH_3C(O)NHC(S)NH_2$  se conoce desde hace más de un centenar de años cuando fue sintetizada por Neucki [3]. Puede haber sustitución también en el segundo átomo de nitrógeno, dando origen a tioureas 1-(acilo)-3-(mono-sustituidas) y 1-(acilo)-3,3-(di-sustituidas), con fórmula general  $R^1C(O)N(1)HC(S)N(3)R^2R^3$ , donde R puede ser un sustituyente alquilo, aralquilo, arilo, heterocíclico, etc. (ver Fig. 1).

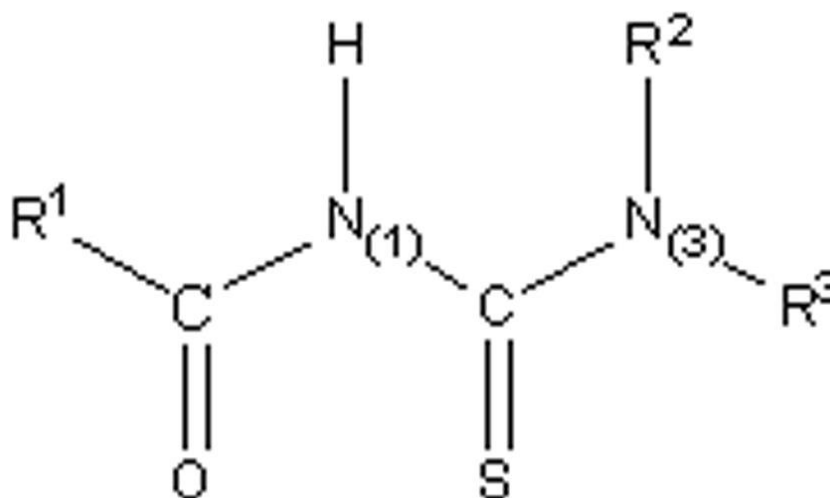


Fig. 1. Representación esquemática de la estructura molecular de derivados tioureas de 1-acilo.

Las últimas décadas han sido testigo de un renacimiento de la química relacionada con la síntesis y aplicación de una amplia variedad de tioureas 1,3-sustituidas. En particular, muchas de estas especies son materiales de partida extremadamente versátiles para la síntesis de una variedad de compuestos heterocíclicos, además de haber mostrado propiedades como ligandos en química de coordinación [4, 5]. En efecto, la presencia de sitios donores “duros” y “blandos” en estos compuestos ofrece una potencialidad de enlace enorme, ya que ambos grupos  $C=O$  y  $C=S$  pueden coordinar iones metálicos de transición. La química de coordinación de compuestos tioureas de 1-(acilo)-3-(alquil)- y 1-(acil)-3,3-(dialquil)- sustituidas, especialmente en relación con metales del grupo del platino, ha sido revisada por Koch hace más de una década [6]. Compuestos del tipo acil-tiourea son importantes ligandos para la complejación selectiva de cationes metálicos suaves, usados en la extracción de minerales por procesos de flotación de espumas [7]. En años recientes, una variedad de complejos metálicos conteniendo ligandos tioureas han sido sintetizados y entre sus aplicaciones más prominentes se destaca su probada utilidad como ionóforos en electrodos selectivos de iones [8, 9]. Nuevas aplicaciones para estos complejos metálicos involucran su utilización como precursores de nanopartículas de sulfuros metálicos [10, 11]. Más aun, la relevancia biológica de este tipo de compuestos ha sido señalada recientemente [12]. En parte y debido a su versatilidad desde el punto de vista sintético, pueden realizarse estudios de estructura-actividad de manera de optimizar las propiedades en química medicinal a partir de bibliotecas conteniendo un gran número de compuestos [13].

Desde el punto de vista conformacional, dependiendo de los ángulos diedros alrededor del enlace N-acilo y de los enlaces N–C del grupo tiourea, pueden esperarse varias conformaciones estables para este tipo de compuestos [14-16]. Siguiendo la nomenclatura propuesta por Woldu and Dillen [17], se denotan con las letras *S*, *U*, *M* y *Z* a las cuatro formas principales mostradas en la Fig. 2, donde las letras reflejan las posiciones de los dobles enlaces C=O y C=S relativos al enlace N–H dibujado verticalmente.

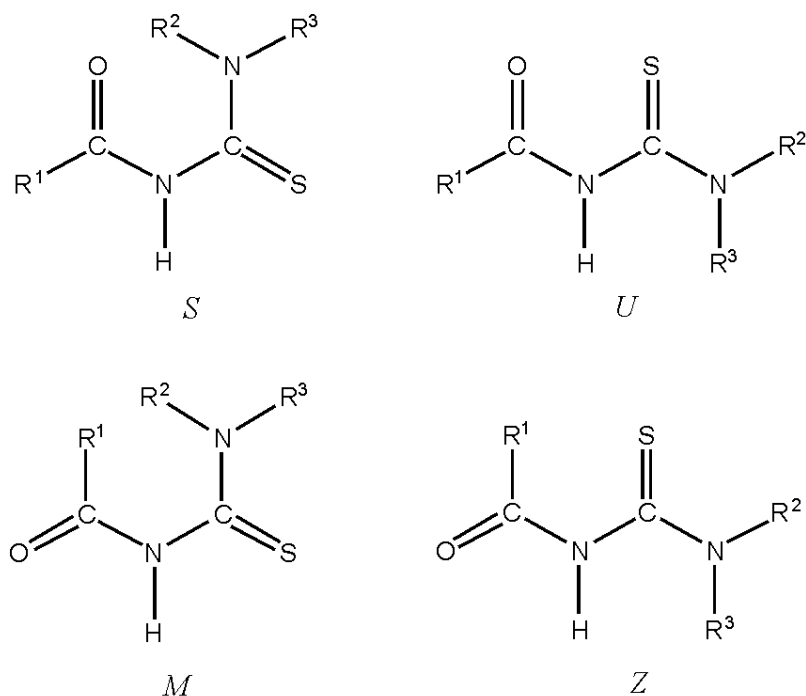


Fig. 2. Representación esquemática de diferentes conformeros de compuestos del tipo tioureas de 1-acilo.

En un artículo reciente, Becker y colaboradores [18] analizaron 739 estructuras depositadas en la base de datos CCD (Cambridge Crystallographic Database) conteniendo el grupo carbonilo unido a una núcleo tiourea. A partir de este estudio, pudo establecerse la prevalencia de las formas *S* y *U*. En particular, para tioureas del tipo 1-(acilo)-3,3-(monosustituídas) (con  $R_2 = H$ ), es preferida una estructura plana con una orientación opuesta de los dobles enlaces C=O y C=S (“forma *S*”). Como se muestra en la Fig. 3, en esta conformación se asiste la formación de un anillo de seis miembros que favorece una interacción puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos C=O y H–N [19-21]. En el caso de tioureas de 1-(acilo)-3-(di-sustituídas), con  $R_2 \neq H$  y  $R_3 \neq H$ , la formación de puentes de hidrógenos intramoleculares está impedida y la conformación preferentemente adoptada es la correspondiente forma *U*, generalmente menos impedida por factores estéricos.

Muchas propiedades químicas y biológicas de las tioureas de 1-acilo están directamente relacionadas con la estructura molecular y las diferencias observadas entre tioureas 3-monoy 3,3-di-sustituídas se atribuyen a la diferente conformación que adoptan alrededor del enlace tioamida. En el marco de un programa que abarca el estudio de especies moleculares del grupo de los Calcógenos, en nuestro grupo de investigación se han realizado aportes tendientes a la determinación estructural y vibracional de moléculas pertenecientes a esta familia [21-26]. A fin de comprender de manera más acabada los factores intervinientes en la preferencia conformacional de tioureas de 1-acilo-3-mono-sustituídas, en este trabajo se presenta un estudio teórico para la especie  $CH_3C(O)NHC(S)HNCH_3$  (tiourea de 1-acetil-3-metilo ó *N*-acetil-*N'*-metil tiourea). Se trata de una molécula para la cual no se han

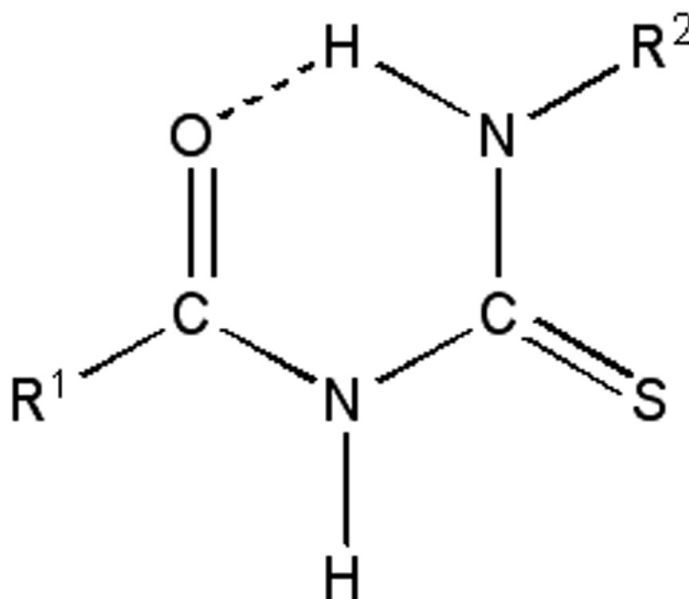


Fig. 3. Representación esquemática del puente de hidrógeno intramolecular presente en tioureas de 1-acilo-3-monosustituídas.

encontrado reportes previos en la literatura y teniendo en cuenta la sustitución  $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$  representa la especie más sencilla para modelar el comportamiento de tioureas del tipo 1-acilo-3-mono-sustituídas.

## Resultados

### *Estructura y conformación molecular*

A fin de estudiar el espacio conformacional de la especie  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  se obtuvo primeramente la curva de energía potencial para la rotación alrededor del enlace  $\text{N}(1)-\text{S}$  utilizando la aproximación de los funcionales de la densidad al nivel  $\text{B3LYP}/6-31+\text{G}^*$ . La curva obtenida para la variación del ángulo diedro  $d(\text{CN}(1)-\text{CN}(3))$  se muestra en la Fig. 4, donde se calculó la energía electrónica de la molécula resultante de optimizar los restantes parámetros geométricos para un ángulo diedro  $d(\text{CN}(1)-\text{CN}(3))$  dado. La variación de este ángulo se produjo en pasos de 10 grados, mientras el grupo  $\text{N}(3)-\text{CH}_3$  se optimizó para valores correspondientes a su conformación *syn* respecto del enlace  $\text{C}=\text{S}$ .

La curva de energía potencial muestra un mínimo para valores de ángulo diedro  $d(\text{CN}(1)-\text{CN}(3)) = 0^\circ$ , estructura que corresponde a la forma *S* mostrada en la Figura 2, con los grupos amida y tioamida contenidos en un mismo plano y los dobles enlaces  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{S}$  orientados en direcciones opuestas (pseudo-antiperiplanar). La curva de energía potencial es simétrica respecto del plano de simetría correspondiente a un arreglo planar del esqueleto determinado por los átomos pesados (excepto los hidrógenos de los grupos  $\text{CH}_3$ ). Notablemente, la estructura con  $d(\text{CN}(1)-\text{CN}(3)) = 180^\circ$ , donde nuevamente los grupos amida y tioamidas son coplanares pero la orientación de los dobles enlaces  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}=\text{S}$  es pseudo-synperiplanar, corresponde a un máximo en la curva de energía potencial. Es así que la forma *U* (Fig. 2) de  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  posee una geometría no planar, determinada por dos estructuras del tipo enantioméricas con valores de ángulo diedro  $d(\text{CN}(1)-\text{CN}(3))$  de  $150^\circ$  y  $210^\circ$ , caracterizadas en la curva de energía potencial de la Fig. 4 por los mínimos locales ubicados a energías cercanas a  $15 \text{ kcal/mol}$  por encima del mínimo anterior.

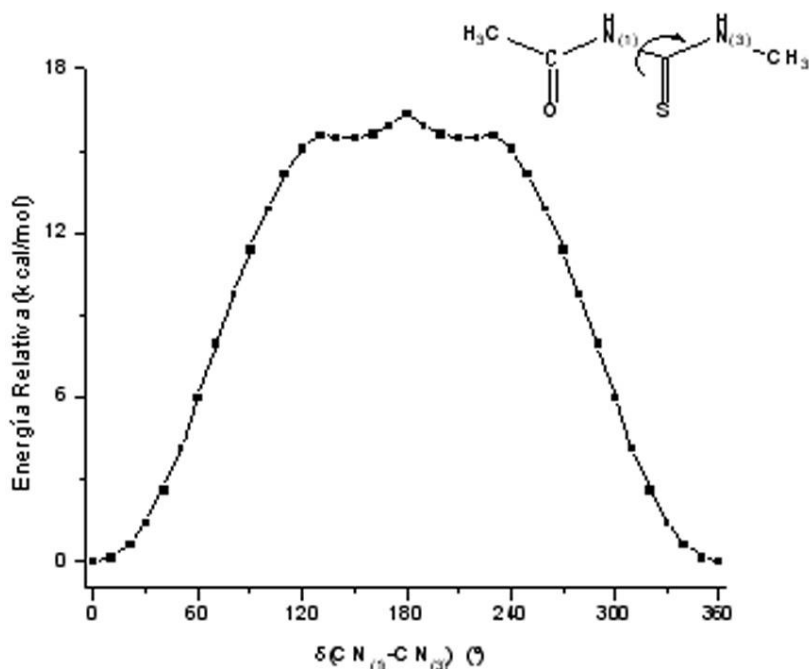


Fig. 4. Curva de energía potencial alrededor del enlace N(1)-C(S) de  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  calculada al nivel B3LYP/6-31+G\*.

**Tabla I.** Valores de energías relativas ( $E^\circ$ , en Kcal/mol) calculados para los conformeros S y U de  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  aislados en vacío y en solventes (según la aproximación PCM, ver texto) al nivel B3LYP utilizando dos conjuntos de funciones bases. Se muestran los valores de energía calculados al nivel CBS-QB3 para los conformeros aislados en vacío

	B3LYP 6-311++G**	B3LYP aug-cc-pVTZ	CBS-QB3
Conformero S (vacío)	0,00 <sup>a</sup>	0,00 <sup>b</sup>	0,00 <sup>c</sup>
Conformero U (vacío)	14,10	14,32	14,23
Conformero S (agua)	0,00 <sup>d</sup>		
Conformero U (agua)	4,58		
Conformero S (DMSO)	0,00 <sup>e</sup>		
Conformero U (DMSO)	4,75		

<sup>a</sup> $E^\circ = -740.200004$  Hartrees. <sup>b</sup> $E^\circ = -740.239878$  Hartrees. <sup>c</sup> $E(\text{CBS-QB3}) = -739.181309$  Hartrees. <sup>d</sup> $E^\circ = -740.218615$  Hartrees. <sup>e</sup> $E^\circ = -740.217371$  Hartrees.

Para cada una de estas conformaciones se realizó la optimización completa de la geometría molecular utilizando los nivel de cálculo B3LYP/6-311++G\*\* y B3LYP/aug-cc-pVTZ y se calcularon los modos normales de vibración a fin de corroborar su naturaleza de mínimo en la hypersuperficie de energía potencial. Con el fin de determinar con mayor confiabilidad la estabilidad relativa de estos conformeros se realizaron cálculos de energía utilizando el modelo de extrapolación CBS (Complete Basis Set) al nivel CBS-QB3. Los valores de energía relativa que arrojaron estos métodos se muestran en la Tabla I. Los tres métodos utilizados arrojan resultados muy concordantes en cuanto a la preferencia de la forma S para la especie  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  aislada en vacío. La conformación U se encuentra muy por encima del mínimo anterior, a valores de  $\Delta 0$  calculados de 14,2 kcal/mol (promedio). A fin de establecer

posibles efectos conformacionales inducidos por la presencia de solvente, se llevaron a cabo cálculos de optimización y frecuencia (B3LYP/6-311++G\*\*) utilizando la aproximación PCM (Polarizable Continuum Model) para dos solventes típicos utilizados en la química de este tipo de sustancias, como son el DMSO y agua. Los resultados obtenidos también se muestran en la Tabla I. Se observa una estabilización muy importante de la forma *U* del CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NHCH<sub>3</sub> en medios de constante dieléctrica elevada, con un valor de DE<sub>0</sub>= 4,58 kcal/mol para el caso del H<sub>2</sub>O. Es probable que estos cambios estén asociados a interacciones del tipo dipolo-dipolo, de acuerdo con los valores de momento dipolar calculados para las especies en vacío  $m=2,67$  y  $6,79$  Debye para las formas *S* y *U*, respectivamente. Estudios más detallados de microsolvatación pueden arrojar una descripción más acabada de la forma en que la solvatación modifica el equilibrio conformacional.

En la parte izquierda de la Fig. 5, se muestra la estructura optimizada del conformero más estable (forma *S*), junto con los parámetros geométricos del grupo central 1-acetil tiourea (valores B3LYP/aug-cc-pVTZ), mientras que en la parte derecha se muestra la estructura optimizada para el conformero *U*.

Puede observarse en la Fig. 5 la formación del enlace de hidrógeno intramolecular para la conformación *S* del CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NHCH<sub>3</sub>, caracterizado por una distancia N–H···O=C muy corta, calculada en 1,873 Å según el modelo B3LYP/aug-cc-pVTZ. La comparación de las distancias de los enlaces C–N es uno de los análisis geométricos de mayor interés para este tipo de compuestos. En general, se encuentra la siguiente tendencia:  $N_{(3)}-C(S) < C(O)-N_{(1)} < N_{(1)}-C(S)$ , comportamiento que ha sido relacionado con las propiedades de enlace de los correspondientes grupos tioamida y amida, como se discutirá más adelante. Se ha reportado un estudio de difracción de rayos X para la especie relacionada N-acetil tiourea, CH<sub>3</sub>C(O)HNC(S)NH<sub>2</sub>, con valores de distancias de enlace  $N_{(3)}-C(S)$ ,  $C(O)-N_{(1)}$  y  $N_{(1)}-C(S)$  de 1,314(4), 1,376(1) y 1,389(5) Å, respectivamente [27]. Esta tendencia es también observada para la especie aquí estudiada, cuyos valores calculados son los siguientes:  $d(N(3)-C(S))=1,331$  Å,  $d(C(O)-N(1))=1,376$  y  $d(N(1)-C(S))=1,405$ .

Algunas características geométricas pueden también determinarse indirectamente a través de su espectro vibracional. Los valores de frecuencia e intensidad relativa calculados para los modos vibracionales del conformero *S* de la especie CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NHCH<sub>3</sub> se muestran en la Tabla II. La asignación propuesta se basa en la comparación con espectros reportados para especies similares [23, 24, 26] especialmente CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NH<sub>2</sub> [28] y en la animación de los vectores desplazamiento obtenidos por cálculos químico cuánticos.

El análisis vibracional muestra que los dos modos de estiramientos  $n(N-H)$  esperados para la especie en estudio difieren en valores de frecuencia e intensidad. En efecto, el modo fundamental  $n(N_{(3)}-H)$  del grupo tioamida aparece como una absorción muy intensa a menores valores de frecuencias que el modo  $n(N_{(1)}-H)$ . Este corrimiento hacia el rojo –asociado con una disminución en la constante de fuerza– y el aumento en la intensidad del modo normal  $n(N_{(3)}-H)$ , están relacionados con la formación del puente de hidrógeno intramolecular  $N(3)-H···O=C$ , fenómeno observado experimentalmente en otros compuestos R<sub>1</sub>C(O)NHC(S)NHR<sub>2</sub> [29] [20-22].

Un efecto similar es observado en la región de estiramiento carbonílico, donde el modo  $\nu(C=O)$  es calculado como una absorción intensa a valores cercanos a 1731 cm<sup>-1</sup>. En general, los valores de frecuencias observados para el modo fundamental  $\nu(C=O)$  en espectros infrarrojos de tioureas monosustituídas (R<sup>2</sup>= H) son menores que los correspondientes a tioureas disustituídas

**Tabla II.** Modos vibracionales calculados para el conformero S de CH<sub>3</sub>C(O)NHC(S)NHCH<sub>3</sub> al nivel B3LYP/ aug-cc-pVTZ.

Frecuencia <sup>a</sup>	Intensidad <sup>b</sup>	Asignación tentativa <sup>c</sup>
40,4	0,05	τ(CH <sub>3</sub> -C=O)
91,0	10,2	τ(N <sub>(1)</sub> -C=S)
98,9	0,5	τ(CH <sub>3</sub> -NH)
125,1	0,8	τ(N <sub>(1)</sub> -C=O)
190,8	14,1	τ(N <sub>(3)</sub> -C=S)
219,1	2,5	ρoop(C=S)
238,6	4,7	δ(N <sub>(3)</sub> C=S)
352,2	1,7	δ(N(1)C=S)
377,1	8,4	δ(CCN)
548,4	7,2	δ(CC=O)
585,8	11,0	ρoop(C=O)
636,3	21,4	δ(O=CN(1))
643,0	16,8	δ(CN <sub>(3)</sub> C)
674,1	56,9	ρoop(N <sub>(1)</sub> -H)
728,8	26,7	ρoop(N <sub>(3)</sub> -H)
805,1	4,4	v(C=S)
946,5	17,2	v(C-CH3)
1010,3	19,6	ρasCH <sub>3</sub> / (CH <sub>3</sub> -C(O))
1056,7	7,5	ρs(CH <sub>3</sub> ) / (CH <sub>3</sub> -C(O))
1081,5	64,0	ρs(CH <sub>3</sub> ) / (CH <sub>3</sub> -NH)
1148,6	53,9	v(N <sub>(2)</sub> -CH3)
1150,3	0,3	ρasCH <sub>3</sub> (CH <sub>3</sub> NH)
1217,8	107,9	v(N <sub>(1)</sub> -C(S))
1250,6	97,9	v(N <sub>(1)</sub> -C(O))
1367,5	146,6	v(N <sub>(2)</sub> -C(S))
1402,3	36,5	δs(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> CO
1460,0	65,3	δs(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> NH
1464,9	11,1	δas(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> CO
1475,6	13,1	δas(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> NH
1488,3	11,0	δs(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> CO
1505,9	5,9	δs(CH <sub>3</sub> ) / CH <sub>3</sub> NH
1550,3	553,3	δ(N <sub>(1)</sub> -H)
1592,5	245,3	δ(N <sub>(3)</sub> -H)
1730,9	235,2	v(C=O)
3037,7	30,1	vs(C-H) / CH <sub>3</sub> NH
3045,1	1,8	vs(C-H) / CH <sub>3</sub> C(O)
3090,9	12,8	vas(C-H) / CH <sub>3</sub> NH
3107,5	6,2	vas(C-H) / CH <sub>3</sub> C(O)
3128,3	14,6	vas(C-H) / CH <sub>3</sub> NH
3141,8	4,0	vas(C-H) / CH <sub>3</sub> C(O)
3447,9	250,2	v(N <sub>(3)</sub> -H)
3610,4	44,1	v(N <sub>(1)</sub> -H)

<sup>a</sup>(cm<sup>-1</sup>). <sup>b</sup>Km/mol. <sup>c</sup>v: estiramiento, δ: deformación, ρ: "rocking", oop: movimiento fuera del plano, τ: torción. Los subíndices "s" y "as" refieren a movimientos simétricos y antisimétricos, respectivamente.

( $R^2 \neq H$ ) efecto que ha sido explicado por la formación del enlace intramolecular en el grupo  $-C(O)NHC(S)NH-$  [30]. En los espectros vibracionales de infrarrojo y Raman de compuestos del tipo tioamidas pueden determinarse varias absorciones características denominadas “bandas tioamidicas” [30, 31], que en analogía con el grupo amida son llamadas bandas I, II, III y IV, las cuales tienen contribuciones predominantes de los modos  $\delta(N-H)$  (I),  $n(C-N)$  (II y III) y  $n(C=S)$  (IV) usualmente encontradas a frecuencias cercanas a 1500, 1300, 1100 y 750  $cm^{-1}$ , respectivamente [32] [33]. Los resultados obtenidos mediante cálculos químico cuánticos para  $CH_3C(O)NHC(S)NHCH_3$  mostrados en la Tabla II concuerdan cualitativamente con esta descripción.

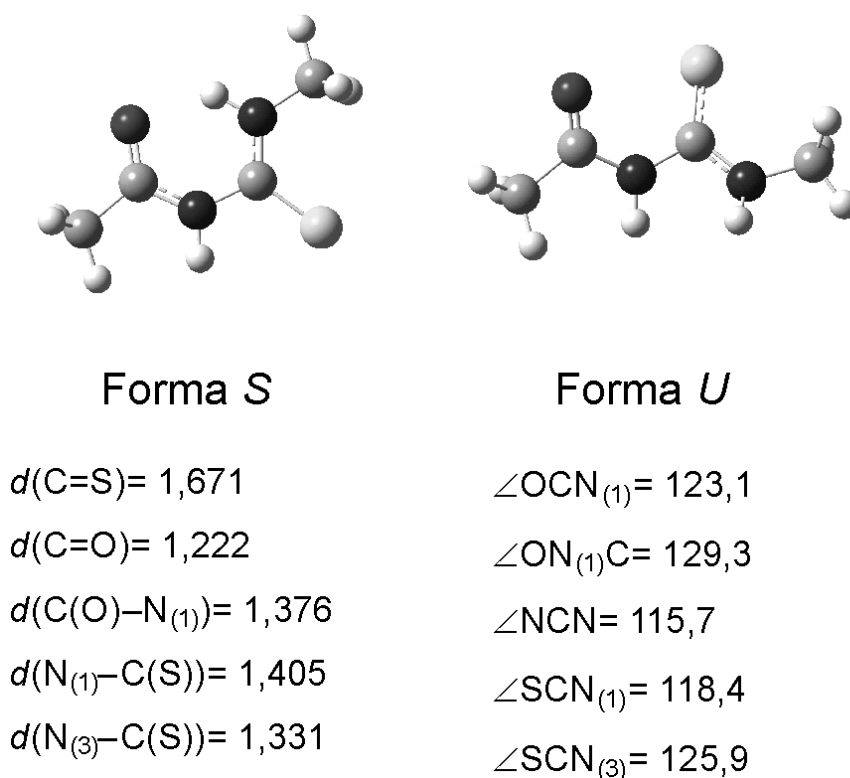


Fig. 5. Representación de las estructuras moleculares optimizadas para las formas S y U de  $CH_3C(O)NHC(S)NHCH_3$ . Se listan parámetros geométricos (distancias en Å, ángulos en °) seleccionados para la forma más estable S, calculados con el método B3LYP/aug-cc-pVTZ.

### Análisis de NBO

A fin de conocer la manera en que la distribución electrónica del grupo  $-C(O)NHC(S)NH-$  influye en la preferencia conformacional y las características geométricas, se realizaron cálculos teóricos de análisis poblacional mediante la aproximación de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) al nivel de cálculo B3LYP/aug-cc-pVTZ. Las interacciones más importantes son aquellas en las que los donantes electrónicos son los orbitales conteniendo electrones del tipo pares libres localizados tanto en los átomos de azufre [ $lp(S)$ ] y oxígeno [ $lp(O)$ ] de los grupos  $C=S$  y  $C=O$ , respectivamente, como los pares libres de los nitrógenos. Entre los orbitales aceptores más importantes se destacan los del tipo  $\pi^*$  originados en los grupos  $C=O$  y  $C=S$ . El análisis



NBO permite cuantificar las interacciones de resonancia y la importancia relativa de diferentes estructuras resonantes, tales como las esquematizadas en la Fig. 6.

En efecto, la interacción más pronunciada se da en el grupo tioamídico y se relaciona con una donación del tipo  $lp(N_{(3)}) \rightarrow \pi^*(C=S)$ , que muestra una energía  $E^{(2)} = 94.8$  kcal/mol, dando cuenta de la importancia de la estructura resonante 1b [34]. Esta deslocalización electrónica explica las ocupaciones electrónicas observadas para los orbitales en cuestión, que resultan anormalmente bajas para el caso del  $lp(N_{(3)})$  (1,62 e) y elevadas para el orbital antienlazante  $\pi^*(C=S)$  (0,48 e). Esta interacción sugiere que el enlace  $N_{(3)}-C$  posee un carácter de doble enlace, en consonancia con la distancia de enlace corta ya mencionada para este parámetro geométrico.

Las estructuras resonantes 1c y 1d están relacionadas con la donación de densidad electrónica desde el orbital no enlazante del átomo de nitrógeno [ $lp(N_{(1)})$ ] hacia orbitales antienlazantes de simetría apropiada, los correspondientes  $\pi^*(C=S)$  y  $\pi^*(C=O)$ . Las energías de estabilización calculadas son 52,9 y 60,1 kcal/mol, siendo mayor cuando el aceptor electrónico es el orbital  $\pi^*(C=O)$ . De manera cualitativa, la donación de este par libre hacia dos aceptores electrónicos hace que la deslocalización en cada enlace C–N sea menos pronunciada que la encontrada para el  $lp(N_{(3)})$ , efecto que se traduce en un menor carácter de doble enlace para los enlaces C–N<sup>(1)</sup>, en acuerdo con los valores de distancias de enlace calculados. A fin de obtener una descripción cuantitativa, se calcularon los índices de enlace de Wiberg (parámetros que pueden asociarse con los órdenes de enlace), cuyos valores para los diferentes enlaces carbono-nitrógeno son: 1,30 para el enlace  $N_{(3)}-C(S)$ , 1,14 para  $C(O)-N(1)$  y 1,05 para el enlace  $N^{(1)}-C(S)$ , en perfecto acuerdo con la descripción anterior.

Finalmente, cabe destacarse que para la forma S del  $CH_3C(O)NHC(S)NHCH_3$  pudo determinarse una interacción donante  $\rightarrow$  aceptor entre el par libre del átomo de oxígeno carbonílico,  $lp\pi(O)$ , hacia el orbital antienlazante  $s^*(N_{(3)}-H)$  en un claro indicio de una interacción puente de hidrógeno. La energía de esta interacción es de 7,6 kcal/mol, un valor muy alto considerando este tipo de interacciones denominadas “remotas”, es decir, que se establecen entre un receptor que se encuentra a una distancia de más de un enlace del centro donador de densidad electrónica.

### Tautomería tiona-tiol

Al igual que el caso de los compuestos tiosemicarbazonas [35], para el caso de tioureas de 1-acilo es posible el establecimiento de un equilibrio tautomérico del tipo tiona-tiol, ya que están presentes tanto el grupo funcional tioamida,  $-NHC=S-$ , como un grupo carbonilo con capacidad de aceptar protones ácidos [36]. La forma tiona -discutida anteriormente en este trabajo- es el tautómero preponderante observado en fase sólida y de hecho no existen antecedentes de compuestos de este tipo que muestren la forma tiol como el tautómero más estable. Sin embargo, algunos indicios experimentales recientes sugieren que el tautómero tiol puede estabilizarse en cierta medida. Por ejemplo, Zhou y colaboradores reportaron que el espectro infrarrojo del compuesto tiourea de 1-(2-fluorobenzoyl)-3-(4-metoxifenilo) ( $R^1 = 2-FC_6H_4$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = 4-CH_3O-C_6H_4$ ) muestra una banda de baja intensidad a 2438  $cm^{-1}$  que podría estar asociada con el modo de estiramiento  $n(S-H)$  del tautómero tiol [32]. Aydin et al. reportaron que un equilibrio tautomérico similar estaría presente en la tiourea de 1-benzoil-3-(4-fenilacetato) ( $R^1 = C_6H_4$ ,  $R^2 = H$ ,  $R^3 = 4-EtOC(O)-C_6H_4$ ), promovido por un intercambio intramolecular entre los grupos N–H y C=S [37]. En el caso de tioureas de 1-acilo- 3-mono sustituidas ( $R^2 = H$ ), donde existen dos grupos N–H no se ha establecido cuál de los grupos está involucrado en el equilibrio tautomérico.

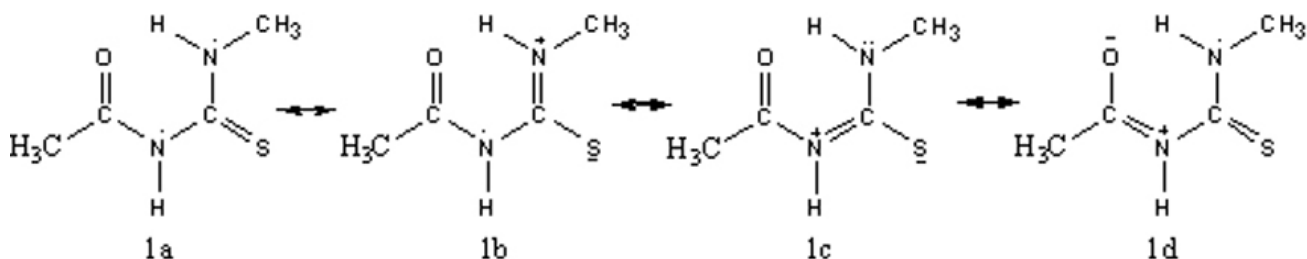


Fig. 6. Representación esquemática de las estructuras resonantes de  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  evaluadas por el método de Orbitales Naturales de Enlace (NBO) al nivel B3LYP/6-311++G\*\*.

Por otro lado, si bien la preferencia del tautómero ceto del grupo amida  $-\text{NH}-\text{C}=\text{O}-$ , es bien conocida, no se han reportado estudios acerca de esta posibilidad tautomérica para el caso de las especies aquí estudiadas. Es así que el estudio teórico de este equilibrio tautomérico para la especie modelo  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  puede resultar de algún interés.

Se consideraron los tautómeros tiol del  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  teniendo en cuenta las dos posibles formas de intercambio sigmatrópico del tipo [1,3] de hidrógeno desde los grupos N–H tioamida y amida, llamados “tiol 1” y “tiol 2” en la Fig. 7.

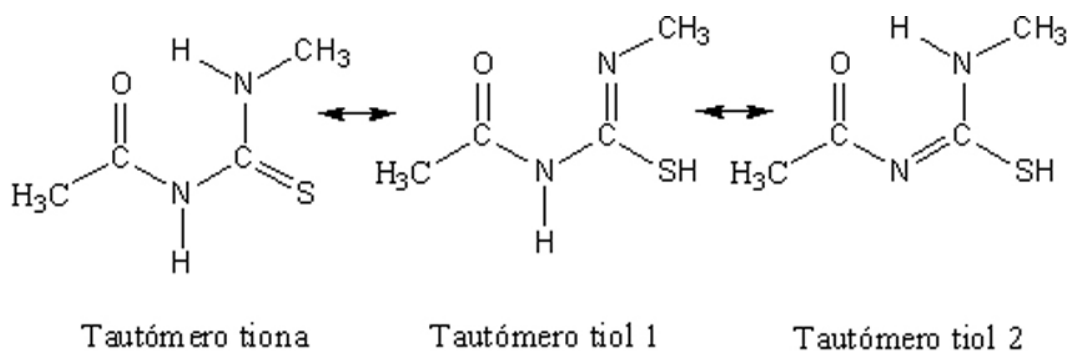


Fig. 7. Representación esquemática del equilibrio tautomérico tiol/tiona de  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$

Los resultados teóricos obtenidos al nivel de cálculo B3LYP/6-311++G\*\* establecen que el tautómero tiona es más estable que los tautómeros tioles, con una diferencia de energía electrónica ( $\Delta E^\circ$ , corregido por energía de punto cero) de 13,7 y 23,6 kcal/mol para las formas tiol 2 y tiol 1 aisladas en vacío, respectivamente. La consideración de efectos de solvente (modelo PCM al nivel de cálculo B3LYP/6-311++G\*\*) no produce efectos tan marcados como para el caso del equilibrio conformacional, con valores de  $\Delta E^\circ$  de 15,7 y 18,9 kcal/mol, para las formas tiol 2 y tiol 1 en  $\text{H}_2\text{O}$ , respectivamente. El tautómero alcohol se encuentra muy por encima en la hipersuperficie de energía potencial para este tipo de compuestos ( $\Delta E^\circ > 45$  kcal/mol), siendo difícil que puedan ser detectados experimentalmente. La forma tiol 2 parece estabilizarse respecto del tiol 1 por la persistencia del enlace de hidrógeno intramolecular  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{C}=\text{O}$ . Estos resultados, aunque preliminares, son interesantes ya que muestran que el equilibrio tautomérico, aunque escasamente estudiado para especies del tipo  $-\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$ , se encuentra comprendido en un rango de energías similar al equilibrio conformacional.

## Conclusiones

Los cálculos químico cuánticos para la especie modelo  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_3$  demuestran que la estructura molecular y las propiedades electrónicas y vibracionales de especies tioureas de 1-acilo-3-mono sustituidas, se encuentran determinadas mayormente por la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular  $\text{N-H}\cdots\text{O}=\text{C}$  a través de la formación de un pseudo-anillo de seis miembros. Aunque la conformación molecular se encuentra muy favorecida hacia la forma *S*, debe tenerse en cuenta posibles equilibrios conformacionales (forma *U*) como tautoméricos (forma tiol 2) en la descripción de las propiedades fisicoquímicas de este tipo de compuestos, especialmente en presencia de solventes.

## Métodos

Los cálculos químico cuánticos de optimización de geometría y frecuencias vibracionales se realizaron utilizando el programa Gaussian 03 [38]. El funcional híbrido B3LYP se utilizó junto con funciones estándar incluyendo la función de valencia triple- $\zeta$  aumentada con funciones de polarización y difusas en átomos pesados y también para hidrógeno [6-311++G\*\*]. Además se utilizó el conjunto de funciones bases de Dunning aug-ccpVTZ. A fin de tener en cuenta efectos relacionados con la completitud del conjunto de funciones bases en el cálculo de energías electrónicas, se utilizó el método desarrollado por Petersson y colaboradores CBS-QB3 [39, 40]. Los diferentes conformeros estudiados fueron también optimizados en solventes de acuerdo al método del continuo polarizable implementado por Barone y colaboradores [41, 42]. Los cálculos de interacción donante  $\rightarrow$  aceptor fueron realizados en el marco del análisis poblacional de NBO (Natural Bond Orbitals) desarrollado por Weinhold y colaboradores [43, 44].

## Agradecimientos

El autor desea expresar su reconocimiento al Prof. Dr. Carlos O. Della Védova por su amistad y el apoyo recibido en el desarrollo de su trabajo de investigación y las valiosas discusiones y aportes. El agradecimiento se hace extensivo a todo el grupo de investigación del CEQUINOR y numerosos colaboradores del país y el extranjero.

El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y agradece el apoyo de las instituciones que financiaron este trabajo, en especial al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (ANPCYT) y a la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata.

## Referencias

- [1] D.C. Schroeder, *Chem. Rev.* **55**, 181 (1955).
- [2] B. Mertschenk, F. Beck & W. Bauer, Thiourea and Thiourea Derivatives, in: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000.
- [3] E. Neucki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **6**, 598 (1873).
- [4] S. Murru, C.B. Singh, V. Kavala & B.K. Patel, *Tetrahedron* **64**, 1931 (2008).
- [5] A.A. Aly, E.K. Ahmed, K.M. El-Mokadem & M.E.- A.F. Hegazy, *J. Sulfur Chem.* **28**, 73 (2007).
- [6] K.R. Koch, *Coord. Chem. Rev.* **216-217**, 473 (2001).

- [7] G.A. Hope, R. Woods, S.E. Boyd & K. Watling, *Colloids Surf. A* **232**, 129 (2004).
- [8] E. Otazo-Sanchez, L. Perez-Marin, O. Estevez-Hernandez, S. Rojas-Lima & J. Alonso-Chamarro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2211** (2001).
- [9] D. Wilson, M. de los Ángeles Arada, S. Alegret & M. del Valle, *J. Hazard. Mater.* **181**, 140 (2010).
- [10] M. Afzaal, M.A. Malik & P. O'Brien, *J. Mat. Chem.* **20**, 4031 (2010).
- [11] J.C. Bruce, N. Revaprasadu & K.R. Koch, *New J. Chem.* **31**, 1647 (2007).
- [12] A. Solinas, H.I.N. Faure, H. Roudaut, E. Traiffort, A.I. Schoenfelder, A. Mann, F. Manetti, M. Taddei & M. Ruat, *J. Med. Chem.* **55**, 1559 (2012).
- [13] J.R. Burgeson, A.L. Moore, J.K. Boutilier, N.R. Cerruti, D.N. Gharaibeh, C.E. Lovejoy, S.M. Amberg, D.E. Hruby, S.R. Tyavanagimatt, R.D. Allen I & D. Dai, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **22**, 4263 (2012).
- [14] Z. Weiqun, L. Baolong, Z. liming, D. Jiangang, Z. Yong, L. Lude & Y. Xujie, *J. Mol. Struct.* **690**, 145 (2004).
- [15] T. Yesilkaynak, G. Binzet, F.M. Emen, U. Flörke, N. Külcü & H. Arslan, *Eur. J. Chem.* **1**, 1 (2010).
- [16] A.M. Plutín, H. Márquez, E. Ochoa, M. Morales, M. Sosa, L. Morán, Y. Rodríguez, M. Suárez, N. Martín & C. Seoane, *Tetrahedron* **56**, 1533 (2000).
- [17] M.G. Woldu & J. Dillen, *Theor. Chem. Acc.* **121**, 71 (2008).
- [18] A. Okuniewski, J. Chojnacki & B. Becker, *Acta Crystallogr.* **E68**, o619 (2012).
- [19] A. Saeed & U. Flörke, *Acta Crystallogr.* **E63**, o3695 (2007).
- [20] H. Arslan, D.S. Mansuroglu, D. VanDerveer & G. Binzet, *Spectrochim. Acta* **72A**, 561 (2009).
- [21] A. Saeed, M.F. Erben & U. Flörke, *J. Mol. Struct.* **982**, 91 (2010).
- [22] A. Saeed, M.F. Erben, U. Shaheen & U. Flörke, *J. Mol. Struct.* **1000**, 49 (2011).
- [23] A. Saeed, M.F. Erben, N. Abbas & U. Flörke, *J. Mol. Struct.* **984**, 240 (2010).
- [24] A. Saeed, M.F. Erben & M. Bolte, *J. Mol. Struct.* **985**, 57 (2010).
- [25] A. Saeed, M.F. Erben & M. Bolte, *J. Org. Chem.* **77**, 4688 (2012).
- [26] A. Saeed, M.F. Erben & M. Bolte, *Spectrochim. Acta* **102A**, 408 (2013).
- [27] Y. Y. Kharitonov, T.N. Gushchina, A.V. Gusev & N.I. Kirillova, *Zh. Neorg. Khim.* **33**, 2228 (1988).
- [28] S.A. Slivko, Y.Y. Kharitonov, S.L. Kuznetsov & T.N. Glushchina, *J. Struct. Chem.* **34**, 225 (1993).
- [29] H. Arslan, U. Flörke, N. Külcü & G. Binzet, *Spectrochim. Acta* **68A**, 1347 (2007).
- [30] O. Estévez-Hernández, E. Otazo-Sánchez, J.L. Hidalgo-Hidalgo de Cisneros, I. Naranjo-Rodríguez & E. Reguera, *Spectrochim. Acta* **A62**, 964 (2005).
- [31] G.G. Suchkova & L.I. Maklakov, *Vibrational Spectrosc.* **51**, 333 (2009).
- [32] W. Yang, W. Zhou & Z. Zhang, *J. Mol. Struct.* **828**, 46 (2007).
- [33] Z. Popovic, D. Matkovic-Calogovic, Z. Soldin, G. Pavlovic, N. Davidovic & D. Vikić-Topić, *Inorg. Chim. Acta* **294**, 35 (1999).
- [34] S. Torrico-Vallejos, M.F. Erben, O.E. Piro, E.E. Castellano & C.O. Della Védova, *Polyhedron* **28**, 937 (2009).
- [35] V. Vrdoljaka, M. Cindrića, D. Milića, D. MatkovićČalogovića, P. Novakb & B. Kamenar, *Polyhedron* **24**, 1717 (2005).
- [36] K. Gholivand, S. Farshadian, M.F. Erben & C.O. Della Védova, *J. Mol. Struct.* **978**, 67 (2010).
- [37] F. Aydin, H. Ünver, D. Aykaç & N.O. Iskeleli, *J. Chem. Crystallogr.* **40**, 1082 (2010).
- [38] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J.

- Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez & J.A. Pople, in, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [39] J.J.A. Montgomery, M.J. Frisch, J.W. Ochterski & G.A. Petersson, *J. Chem. Phys.* **110**, 2822 (1999).
- [40] A.C. Larry, R. Krishnan, W.T. Gary & A.P. John, *J. Chem. Phys.* **94**, 7221 (1991).
- [41] M. Cossi, V. Barone, B. Mennucci & J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* **286**, 253 (1998).
- [42] V. Barone, M. Cossi & J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* **19**, 404 (1998).
- [43] A.E. Reed, L.A. Curtiss & F. Weinhold, *Chem. Rev.* **88**, 899 (1988).
- [44] A.E. Reed, R.B. Weinstock & F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **83**, 735 (1985).

*Manuscrito recibido el 5 de abril de 2013.  
Aceptado el 15 de mayo de 2013.*