

Bis- y tris-smetilisotiureas derivadas del benzotiazol

Cruz Alejandro*¹, García Báez Venancio Efrén¹, Bautista Ramírez María Esther²

¹Instituto Politécnico Nacional UPIBI, Departamento de Ciencias Básicas

²Departamento de Ciencia y Tecnología Farmacéutica
Av. Acueducto s/n, Barrio la Laguna Ticomán, México, D. F., CP 07340.

*alecruz@ipn.mx

Fecha de aceptación: 29 de Julio de 2015

Fecha de aceptación: 23 de Septiembre de 2015

RESUMEN

En esta investigación reportamos algunos avances sobre la síntesis de compuestos bis- y tris-isotiureas derivadas del benzotiazol. El procedimiento es por el uso de dos o tres equivalentes molares del intermediario ditiometilcarboimidatobenzotiazol por reacción con un equivalente molar de di- o tri-aminas aromáticas y alifáticas en reflujo de etanol. La reacción procede por ataque nucleofílico de las aminas sobre el grupo carboimidato, provocando el desplazamiento de moléculas de HSMe. Las isotiureas obtenidas aún contienen un grupo S-Me, lo que permite explorar una segunda sustitución con aminas alifáticas y anilina para conducir a las correspondientes bis- o tris-guanidinas. Las estructuras de los compuestos se asignaron por Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C. Se logró sintetizar un compuesto mixto que contiene el grupo isotiurea y guanidino, cuya estructura se determinó por difracción de rayos-X.

Palabras clave: 2-aminobenzotiazol, ditiometilcarboimidatobenzotiazol, isotiurea, bis-isotiurea, tris-isotiurea.

ABSTRACT

In this investigation, we report some advances on the synthesis of bis- and tris-benzothiazolisoithiureas derived from 2-aminobenzothiazole, when two or three molar equivalents of dithiomethylcarboimidatebenzothiazole as intermediate with one molar equivalent of aliphatic and aromatic di- or three-amines in refluxing de ethanol. The reaction proceeds by nucleophilic attack of the amines on the carboimidate group to force the leave of a HSMe molecule. The SMe group of the obtained isoithiureas can be leave with a second mol of amine to get the corresponding bis- or tris-guanidines. The structures of compounds were assigned by ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance. One compound that contains guanidine and isoithiurea groups was synthetized and its structure studied by X-ray diffraction analysis.

Key words: 2-aminobenzothiazole, dithiomethylcarboimidate, isoithiurea, bis-isoithiurea, tris-isoithiurea.

INTRODUCCIÓN

La obtención de compuestos guanidina es muy importante en síntesis orgánica (Manimala y Anslyn, 2002; McManus *et al.*, 2003; Ishikawa, T.; Kumamoto, T. 2006), puesto que existen compuestos con actividad biológica y farmacéutica que contienen este grupo (Gilman *et al.*, 1990). Por otro lado, estos compuestos se pueden usar como ligantes en la preparación de complejos metálicos (Barker y Kilner, 1994; Bailey y Pace, 2001; Edelmann, 2009).

Típicamente, la síntesis de estos compuestos involucra el tratamiento de una amina con especies amidina y carbodiimida.

Un método adecuado para obtener guanidinas es por condensación de una amina con una carbodiimida. En esta reacción para llevarse a cabo, se requiere de un catalizador. Se encontró que algunos complejos metálicos son eficientes catalizadores con una amplia gama de aminas primarias aromáticas y aminas secundarias alifáticas (Gilman *et al.*, 1990; Montilla *et al.*, 2004; Ong *et al.*, 2006; Zhou *et al.* y Li *et al.*, 2007; Shen *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2005, 2005, 2007; Alonso-Moreno *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010, 2009; Du *et al.*, 2008; Shu *et al.*, 2009; Shang *et al.*, 2012). Sin embargo, se reportó que esta reacción con aminas secundarias alifáticas requirió de elevadas temperaturas de reacción y/o tiempos de reacción prolongados (Zhou *et al.* y Li *et al.*, 2007; Shen *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2005, 2005, 2007; Alonso-Moreno *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2010, 2009; Du *et al.*, 2008; Shu *et al.*, 2009; Shang *et al.*, 2012). Recientemente, se ha encontrado que complejos heterobimetálicos, son altamente activos como precatalizadores para la adición de aminas a carbodiimidias (Shang *et al.*, 2011). Inclusive, la doble adición de diaminas aromáticas a carbodiimidias produce las correspondientes bisguanidinas con rendimientos casi cuantitativos a 25°C, y la reacción con diaminas alifáticas procede a 40-60°C para dar las correspondientes bisguanidinas con excelentes rendimientos.

En este trabajo se reporta un método para la obtención de bis- y tris-guanidinas derivadas del benzotiazol por un método fácil y sin catalizadores.

METODOLOGÍA

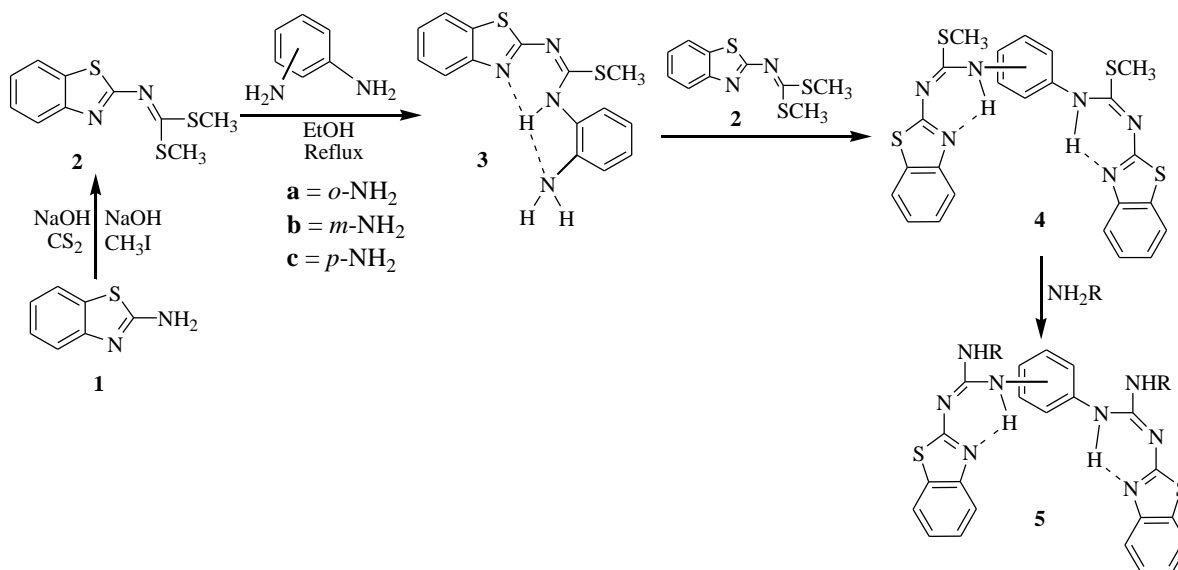
Se utiliza como intermediario el ditiometilcarboimidatobenzotiazol **2**, el cual se obtiene por reacción del 2-aminobenzotiazol **1** con NaOH, CS₂ y CH₃I, esquema 1 (Merchan *et al.*, 1982, 1985, 1987). Se sabe que la reactividad del compuesto **2** se debe a la facilidad con que se desplazan 2 moléculas de HSMe como grupo saliente por el uso de aminas alifáticas y aromáticas para obtener Smetilisotiureas y posteriormente guanidinas (Cruz *et al.*, 2001, 2008, 2012). Con base en esto, propusimos sintetizar bis- y tris-SMetilisotiureas y sus correspondientes bis- y tris-guanidinas por reacción de dos equivalentes molares del compuesto **2** con un equivalente molar de bis- y tris-aminas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La reacción de dos equivalentes molares del compuesto **2** con los isómeros *o*-, *m*- y *p*-fenilendiaminas en reflujo de etanol por 24 horas arrojaron los siguientes resultados: la reacción con la *orto*-fenilendiamina produce la isotiurea **3a** en mezcla con un equivalente del compuesto **2** sin reaccionar. El espectro de RMN de ¹H del compuesto **3a** presenta una señal NH ancha en 11.9 ppm en CDCl₃. El desplazamiento de esta señal a alta frecuencia, es indicativo de la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el protón NH de la *o*-fenilendiamina y el átomo de nitrógeno del benzotiazol, se propone que este protón también participa en una interacción por puente de hidrógeno con el par de electrones del nitrógeno del segundo grupo amino, como se indica en el esquema 1, esta condición hace que el intermediario **3a** sea suficientemente estable para ser aislado. La señal para el SCH₃ está como un singulete en 2.46 ppm, cuya integración es 3:8 en relación con los átomos de hidrógeno de

los anillos aromáticos. En el espectro de RMN ^{13}C presenta 15 señales, lo que está de acuerdo con la estructura propuesta. Un criterio que explica por qué la reacción del segundo equivalente del compuesto **2** falla en el caso de la *o*-fenilendiamina, se debe al efecto estérico en la posición *orto* del segundo grupo NH_2 y la fuerte interacción por puente de hidrógeno con el par de electrones libres del nitrógeno de la *o*-anilina, los que son impedimentos para la segunda sustitución del grupo SMe , lo que impide la formación de la correspondiente bis-isotiourea **4a**.

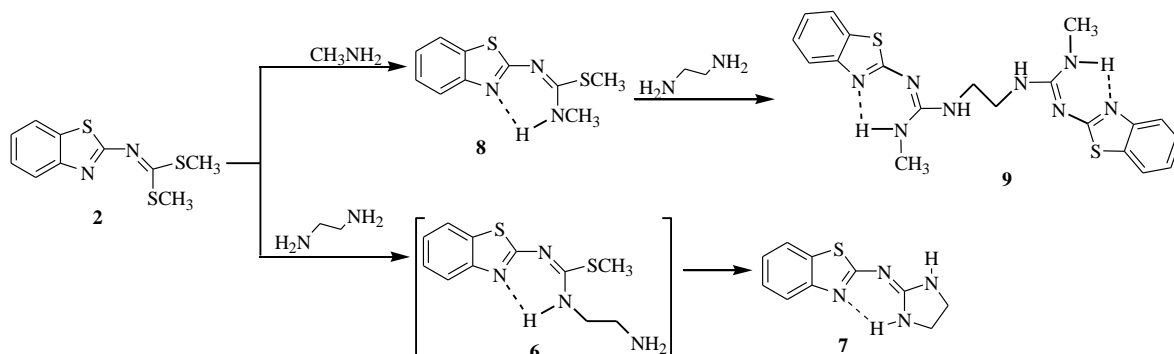
Las reacciones con *meta*- y *para*-fenilendiaminas, produjeron las bis-isotioureas **4b** y **4c** respectivamente, esquema 1. En RMN de ^{13}C se observaron 13 y 11 señales para los compuestos **4b** y **4c**, respectivamente. Las bis-isotioureas **4b,c** contienen un grupo SMe , el cual puede ser sustituido por aminas alifáticas para obtener las bis-guanidinas, reacciones que están en estudio.



Esquema 1.- Bis-isotioureas **4** y **5** por reacción de **2** con *m*- y *p*-fenilendiaminas.

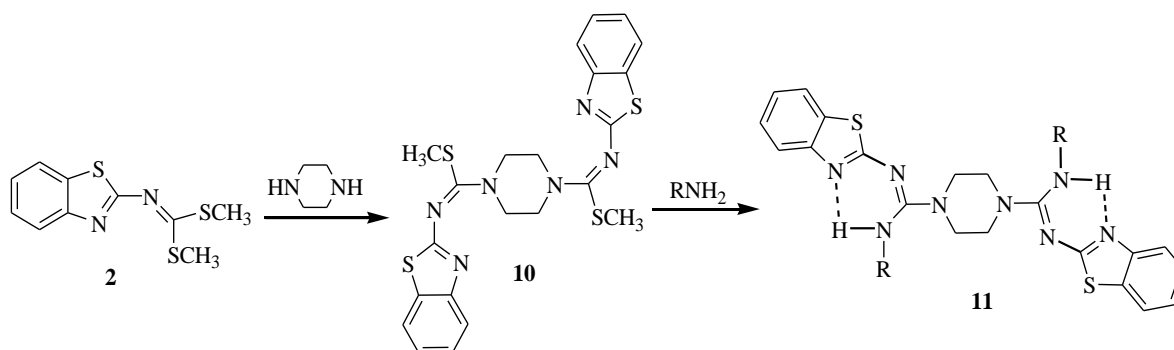
Por otro lado, con el propósito de obtener bis-isotioureas derivadas de la etilendiamina y piperazina, llevamos a cabo la misma reacción con el ditiometilcarboimidato **2** y la correspondiente diamina en una relación molar 2:1, esquema 2.

En la reacción con etilendiamina, los compuestos observados en RMN de ^1H y ^{13}C correspondieron al 2-imidazolidinobenzotiazol **7** en mezcla con un equivalente de **2** sin reaccionar. Los dos nitrógenos de la etilendiamina son fuertemente básicos que cuando se forma in situ la isotiourea **6**, el segundo grupo amina reacciona de inmediato para sustituir el segundo grupo SMe , esto impide que se forme la bis-isotiourea. El espectro de RMN de ^1H del compuesto **7** presenta una señal ancha en 7.9 ppm (2H) y un singulete en 3.54 ppm (4H), 42.4 ppm (^{13}C). una estrategia para la síntesis de la etilén bisguanidina **9**, fue obtener primero la Smetilisotiourea **8** derivada de la metilamina y la subsecuente reacción de esta con la etilendiamina, sin embargo esta última reacción no condujo a la bisguanidina **9**, en su lugar, se obtiene el compuesto **7**.



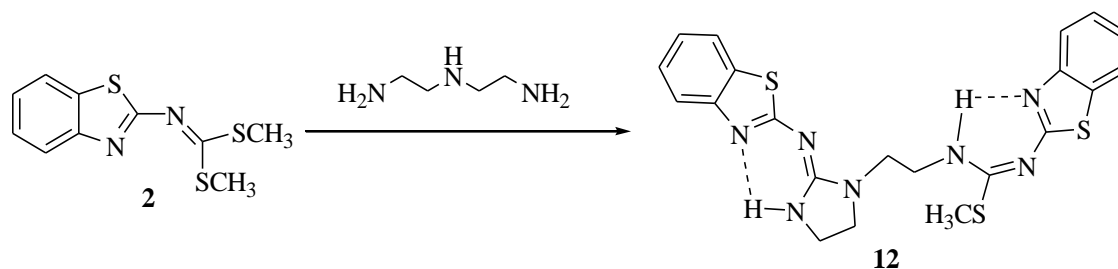
Esquema 2. Reacciones del ditiometilcarboimidatobenzotiazol **2** con etilendiamina.

En la reacción con la piperazina, esquema 3, los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **10** presentan en la zona alifática, dos señales en 3.94 (8H), 2.26 (6H) y 47.65, 16.68 ppm, respectivamente, lo que está de acuerdo con la simetría del compuesto **10**. El compuesto **10** se hizo reaccionar con dos equivalentes de metilamina para obtener la bis-guanidina **11** correspondiente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **11**, presentan en la zona alifática, dos señales en 3.94 (47.65) y 2.26 (16.68) ppm, respectivamente, la integración de las señales de los átomos de hidrógeno es 8:6. En la zona aromática, se presentan las respectivas dos señales dobles y dos señales triples, lo que está de acuerdo con la estructura simétrica del compuesto **11**.



Esquema 3. bis-isotiourea **7** y bis-guanidina **8** obtenidas por reacción del ditiometilcarboimidatobenzotiazol **2** con piperazina, respectivamente.

La misma reacción se llevó a cabo con un equivalente de dietilentriamina y dos equivalentes del compuesto **2**, lo que condujo a un compuesto mixto **12**, el cual contiene un grupo guanidina y un grupo isotiourea, esquema 4. En RMN de ^1H se observan dos señales NH, en 10.92 y 8.86 ppm, que corresponden a los hidrógenos puenteados con los átomos de nitrógeno de los anillos de benzotiazol, respectivamente. En la zona alifática se observan un singulete en 2.54 ppm para grupo SME y señales en 3.6-3.7 ppm que corresponden a los grupos metileno.



Esquema 4. Reacción de **2** con dietilentriamina para obtener un compuesto bifuncional **12**.

El compuesto **12** se recrystalizó de una solución de etanol y su estructura se estudió por difracción de rayos-X, figura 1. Las interacciones de los grupos NH con los átomos de nitrógeno de los anillos benzotiazol, hacen que los sistemas guanidina e isotiurea, estén en el plano de los respectivos anillos de benzotiazol, unidos por los carbonos de los grupos metileno.

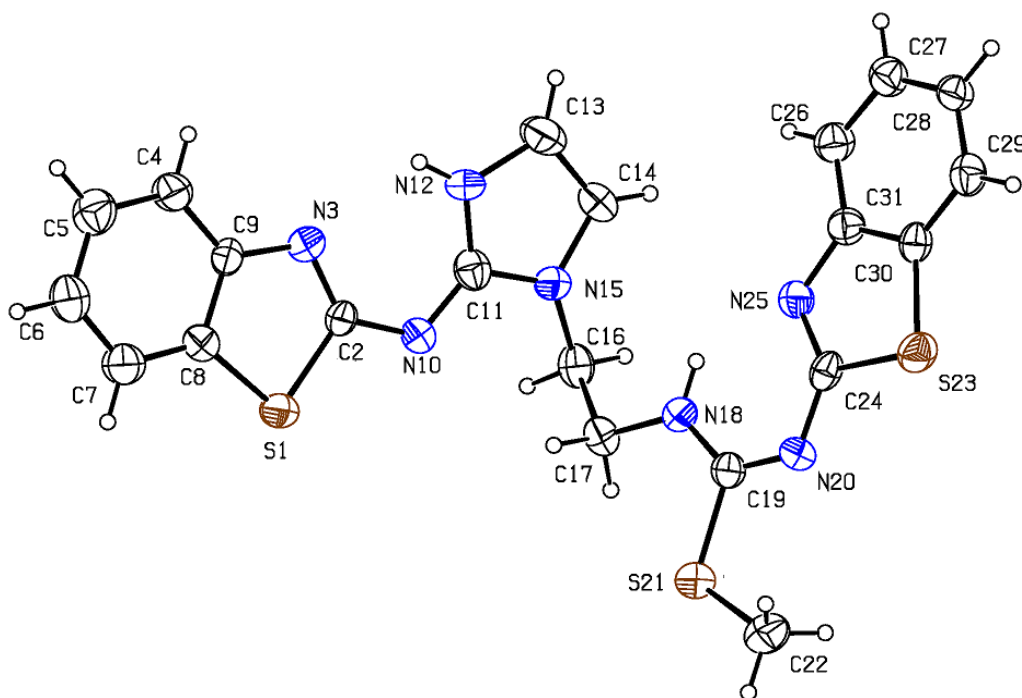


Figura 1. Estructura de difracción de rayos-X del compuesto **12**.

Tablas de distancias y ángulos de enlace del compuesto **12**.

Distancias de enlace (Angstrom).

S(1)-C(2) 1.772(9) S(1)-C(8) 1.715(10) S(21)-C(19) 1.781(10) S(21)-C(22) 1.784(11)
S(23)-C(24) 1.757(8) S(23)-C(30) 1.741(8) N(3)-C(2) 1.303(11) N(3)-C(9) 1.356(12)
N(10)-C(2) 1.348(12) N(10)-C(11) 1.330(12) N(12)-C(11) 1.343(12) N(12)-C(13) 1.454(14)
N(15)-C(11) 1.354(12) N(15)-C(14) 1.448(12) N(15)-C(16) 1.465(12) N(18)-C(17) 1.453(11)
N(18)-C(19) 1.331(12) N(20)-C(19) 1.315(11) N(20)-C(24) 1.354(10) N(25)-C(24) 1.333(11)
N(25)-C(31) 1.400(11)

Ángulos de enlace (Grados)

C(2)-S(1)-C(8) 88.7(4) C(19)-S(21)-C(22) 102.6(5) C(24)-S(23)-C(30) 90.7(4)
C(2)-N(3)-C(9) 110.2(7) C(2)-N(10)-C(11) 117.7(8) C(11)-N(12)-C(13) 113.0(8)

C(11)-N(15)-C(14) 110.9(8) C(11)-N(15)-C(16) 121.8(7) C(14)-N(15)-C(16) 124.7(8)
C(17)-N(18)-C(19) 125.6(7) C(19)-N(20)-C(24) 118.5(8) C(24)-N(25)-C(31) 112.5(7)
S(1)-C(2)-N(3) 115.2(7) S(1)-C(2)-N(10) 114.8(6) N(3)-C(2)-N(10) 130.0(8)

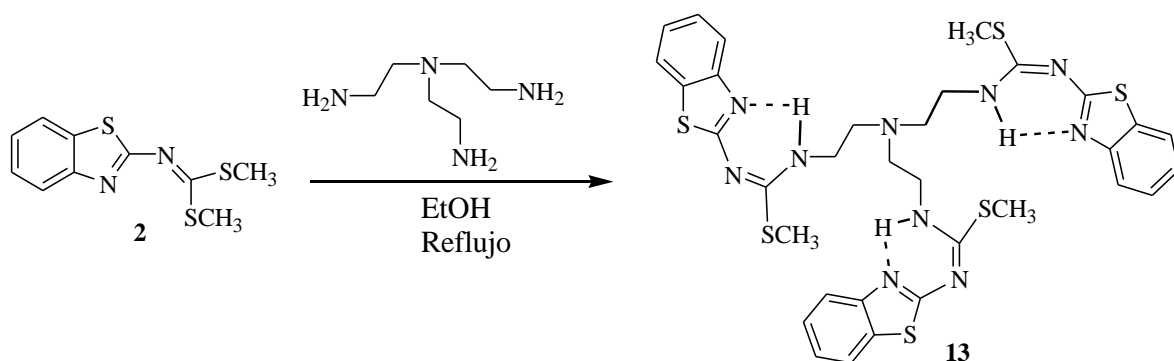
Ángulos de torsión (Deg.)

S(1)-C(2)-N(10)-C(11) -172.3(7) N(3)-C(2)-N(10)-C(11) 5.6(14) N(12)-C(11)-N(10)-C(2) 1.1(15)
N(15)-C(11)-N(10)-C(2) 176.8(8) N(10)-C(11)-N(15)-C(16) 14.2(13) N(12)-C(13)-C(14)-N(15) -9.0(10)
N(15)-C(16)-C(17)-N(18) -64.2(10) S(21)-C(19)-N(18)-C(17) 4.3(12) S(21)-C(19)-N(20)-C(24) 177.8(7)
N(18)-C(19)-N(20)-C(24) -0.8(15) S(23)-C(24)-N(20)-C(19) 178.5(7) N(25)-C(24)-N(20)-C(19) -1.8(14)
N(12)-C(11)-N(15)-C(14) -6.3(10) N(15)-C(11)-N(12)-C(13) 0.0(11)

Nr Typ Res Donador --- H...Aceptor [ARU] D - H H...A D...A D - H...A

1 Intra 1 N(12) --H(12) ..N(3) [] 0.86 2.20 2.733(11) 120
2 Intra 1 N(18) --H(18) ..N(25) [] 0.86 2.03 2.681(10) 132
3 Intra 1 C(17) --H(17A) ..S(21) [] 0.97 2.62 2.959(10) 101

La reacción de tres equivalentes molares del compuesto **2** con la tris-etilentetraamina condujo a la tris-isotiourea **13**, esquema 5.



Esquema 5. Reacción del ditiometilcarboimidatobenzotiazol **2** con tris-etilentetraamina para obtener la tris-isotiourea **13**

CONCLUSIONES

Las reacciones de dos equivalentes de dimetilcarboimidatobenzotiazol **2** con un equivalente de las anilinas *m*- y *p*-sustituidas en reflujo de etanol, permitieron aislar las bis-isotiureas correspondientes. Las bis-isotiureas reaccionan con dos equivalentes de metilamina y conducen a las correspondientes bis-guanidinas. En las mismas condiciones, la dietilentriamina y tris-etilentetraamina reacciona con dos equivalentes del compuesto **2** para conducir a un al compuesto **12** que contiene un grupo guanidina y un grupo isotiourea y la tris-isotiourea **13**, respectivamente.

REFERENCIAS

- Alonso-Moreno, C.; Carrillo-Hermosilla, F.; Garc_es, A.; Otero, A.; López-Solera, I.; Rodríguez, A. M.; Antiñolo, A. (2010) *Organometallics*, 29, 2789.
- Bailey, P. J.; Pace, S. (2001) *Coord. Chem. Rev.*, 214, 91.
- Barker, J.; Kilner, M. (1994) *Coord. Chem. Rev.*, 133, 219.
- Cruz, A.; Gayosso, M.; Contreras, R. (2001). Syntheses of optically active 2-(2-benzothiazoly-limino)- heterazolidines. *Heteroat. Chem.*, 12, 586–593.
- Cruz, A.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V.; Juárez-Juárez, M. (2008). S-Methyl-(-N-aryl and -N-alkyl)isothioureas derived from 2-aminobenzothiazole. *ARKIVOC*, v, 200–209.
- Cruz, A.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V. (2012). a synthetic method to access symmetric and non-symmetric 2-(N,N'-disubstituted)guanidinebenzothiazoles. *Molecules*, 17, 10178–10191.
- Du, Z.; Li, W.; Zhu, X.; Xu, F.; Shen, Q. (2008), *J. Org. Chem.*, 73, 8966.
- Edelmann, F. T. (2009) *Chem. Soc. Rev.*, 38, 2253.
- Garín, J.; Meléndez, E.; Merchan, F.L.; Ortíz, D.; Tejero, T. (1985). Facile synthesis of 8-aryl-aminoand 8-hetarylamino purines and their 1- and 3-deaza analogs. *Synthesis*, doi:10.1055/s-1985-35505
- Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T.W. (1990). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th ed, Murad, F., Eds.; Pergamon: New York, NY, p 899.
- Ishikawa, T.; Kumamoto, T. (2006) *Guanidines in Organic Synthesis*, *Synthesis* 5, 737-792.
- Li, D.; Guang, J.; Zhang, W.-X.; Wang, Y.; Xi, Z. (2010), *Org. Biomol. Chem.*, 8, 1816.
- Li, Q. H.; Wang, S.; Zhou, S.; Yang, G.; Zhu, X.; Liu, Y. (2007), *J. Org. Chem.*, 72, 6763.
- Manimala, J. C.; Anslyn, E. V. (2002) Solid-Phase Synthesis of Guanidinium Derivatives from Thiourea and isothiourea functionalities *Eur. J. Org. Chem.* 23, 3909-3922.
- McManus, J. C.; Genski, T.; Carey, J. S.; Taylor, R. J. K. (2003) Enantiopure Guanidine Bases For Enantioselective Enone Epoxidations: 1, Acyclic Guanidines, *Synlett*, 369.
- Merchán, F.; Garín, J.; Meléndez, E.; Tejero, T. (1982). 2-(2-Benzimidazolylamino)-benzothiazoles and 2-(2-Imidazolidinylidenamino)-benzothiazoles. *Synthesis*, doi:10.1055/s-1982-30068.
- Merchan, F.L.; Garín, J.; Meléndez, E.; Tejero, T. (1987). a facile synthesis of 2-(2-benzothiazolyl-amino)-1,3-heterazoles. *Synthesis*, doi:10.1055/s-1987-27946.
- Montilla, F.; Pastor, A.; Galindo, A. (2004), *J. Organomet. Chem.*, 689, 993
- Ong, T. G.; O'Brien, J. S.; Korobkov, I. (2006) *Richeson, D. S. Organometallics*, 25, 4728.
- Shen, H.; Chan, H. S.; Xie, Z. (2006), *W. Organometallics*, 25, 5515.
- Tin, M. K. T.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *Inorg. Chem.* 1998, 37, 6728.
- Tin, M. K. T.; Thirupathi, N.; Yap, G. P. A.; Richeson, D. S. *Dalton Trans.* 1999, 17, 2947.
- Zhang, W. X.; Nishiura, M.; Hou, Z. (2005), *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 16788.

Zhang, W. X.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Synlett* (2006), 1213.

Zhang, W. X.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Chem.-Eur. J.* (2007), 13, 4037.

Zhang, W. X.; Li, D.; Wang, Z.; Xi, Z. *Organometallics* (2009), 28, 882.

Zhang, X.; Wang, Ch.; Cunwei Qian, C.; Fubin Han, F.; Xu, F.; Shen, Q. (2011). Heterobimetallic dianionic guanidinate complexes of lanthanide and lithium: highly efficient precatalysts for catalytic addition of amines to carbodiimides to synthesize guanidines, *Tetrahedron*, 67, 8790-8799.

Zhou, S. L.; Wang, S.; Yang, G.; Li, Q.; Zhang, L.; Yao, Z.; Zhou, Z.; Song, H. (2007), *Organometallics*, 26, 3755.

Zhu, X.; Du, Z.; Xu, F.; Shen, Q. (2009), *J. Org. Chem.*, 74, 6347.