



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA

TESIS

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE AZUFRE DERIVADOS DE BENZAZOLES Y
 α -AMINOÁCIDOS COMO AGENTES CONSERVADORES**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO EN ALIMENTOS

PRESENTA:

GUERRERO MUÑOZ GERARDO

DIRIGIDA POR:

**DR. CRUZ ALEJANDRO
M. EN C. ARIZA ORTEGA TERESITA DE JESÚS**

JUNIO 2015

SEP

SECRETARÍA DE
EDUCACIÓN PÚBLICA



Instituto Politécnico Nacional
Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología
"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón"



México, D.F. a 29 de abril de 2015
Oficio No. SA-UPIBI-603-2015

C. GERARDO GUERRERO MUÑOZ
PASANTE DE LA CARRERA DE
INGENIERÍA EN ALIMENTOS
PRESENTE.

ASUNTO: Registro de Tema y Designación de Directores de Tesis

Me es grato informar a Usted que con fecha de este oficio, ha quedado registrado su tema titulado: "SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE AZUFRE DERIVADOS DE BENZAZOLES Y α -AMINOÁCIDOS COMO AGENTES CONSERVADORES", que para efectos de su titulación profesional presentó en la Opción TESIS, en su modalidad Individual.

De igual forma, comunico a Usted que apegados al reglamento de Titulación Profesional (Artículos 22, 23, 24 y 25), he tenido a bien designar a los Directores: **DR. ALEJANDRO CRUZ** y la **M. EN C. TERESITA DE JESÚS ARIZA ORTEGA**.

Debo recordarle que de acuerdo al mencionado reglamento, dispone de un año como plazo máximo para presentar su primera versión de tesis (4 ejemplares), esto es, un día hábil antes del **05 DE JUNIO DE 2016** la cual deberá contar con el visto bueno de su director (Artículo 27), para continuar con los trámites correspondientes.

Agradeciendo de antemano su fino proceder quedo a sus apreciables órdenes.

ATENTAMENTE
"LA TÉCNICA AL SERVICIO DE LA PATRIA"




Q.F.I. ALEJANDRO MUÑOZ HERRERA
SUBDIRECTOR ACADÉMICO
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
UNIDAD PROFESIONAL INTERDISCIPLINARIA DE BIOTECNOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN ACADÉMICA

ccp Jefatura de la carrera de Ing. en Alimentos
Expediente del Pasante
Archivo

AMH/SEGS/nlg*



México, D.F., a 29 de abril de 2015
 Oficio No. SA-UPIBI-604-2015

**C. GERARDO GUERRERO MUÑOZ
 PASANTE DE LA CARRERA DE
 INGENIERÍA EN ALIMENTOS
 PRESENTE.**

ASUNTO: Información de la Designación del Jurado Calificador

En atención a la presentación de su informe final y con base en los artículos 32 y 39 del Reglamento de Titulación Profesional de nuestro instituto, me permito informarle que el jurado que evaluará y sancionará su Opción **TESIS**, en su modalidad individual está formado por:

PRESIDENTE	DRA. ITZIA IRENE PADILLA MARTÍNEZ
SECRETARIO	DR. ALEJANDRO CRUZ
PRIMER VOCAL	DR. EFRÉN VENANCIO GARCÍA BÁEZ
SEGUNDO VOCAL	DRA. MARINA OLIVIA FRANCO HERNÁNDEZ
TERCER VOCAL	M. EN C. TERESITA DE JESÚS ARIZA ORTEGA

Por lo anterior solicito a Usted que se ponga en contacto con cada uno de ellos para que reciba los comentarios, opiniones o sugerencias realizadas a su versión escrita, mismas que deberán ser evaluados conjuntamente con su(s) asesor(es), con objeto de integrar aquellas que consideren pertinentes de aparecer en la impresión final de la misma.

ATENTAMENTE
"LA TÉCNICA AL SERVICIO DE LA PATRIA"




Q.F.I. ALEJANDRO MUÑOZ HERRERA
SUBDIRECTOR ACADÉMICO

INSTITUTO POLITÉCNICO
 NACIONAL
 UNIDAD PROFESIONAL
 INTERDISCIPLINARIA DE
 BIOTECNOLOGÍA
 SUBDIRECCIÓN ACADÉMICA

ccp Expediente del Pasante de la Carrera de Ingeniería en Alimentos
 Archivo

AMH/SEGS/nlg*

Q.F.I. ALEJANDRO MUÑOZ HERRERA
 SUBDIRECTOR ACADÉMICO DE LA UPIBI-IPN
 PRESENTE

ASUNTO: Aval de Calidad Académica para impresión de Trabajo de Tesis

Los abajo firmantes, designados por la Subdirección Académica como miembros del Jurado Calificador del Trabajo de Tesis titulado: **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE AZUFRE DERIVADOS DE BENZAZOLES Y α -AMINOÁCIDOS COMO AGENTES CONSERVADORES"**, que presenta el **C. GERARDO GUERRERO MUÑOZ** egresado de la carrera de **ING. EN ALIMENTOS** con boleta número **2011620452**, formamos que después de haber revisado cuidadosamente el informe escrito, consideramos que reúne las características de calidad académica que se requieren para aspirar a la obtención del título mencionado.

Por lo anterior otorgamos nuestro aval para que continúen los trámites de titulación y se proceda a programar el Examen Profesional correspondiente de acuerdo al artículo 39 del Reglamento de Titulación Profesional vigente en nuestro Instituto.

NOMBRE

FIRMA

DRA. ITZIA IRENE PADILLA MARTÍNEZ

PRESIDENTE

DR. ALEJANDRO CRUZ

SECRETARIO

DR. EFRÉN VENANCIO GARCÍA BAEZ

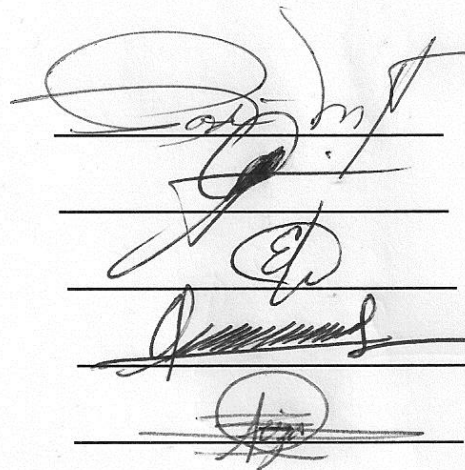
PRIMER VOCAL

DRA. MARINA OLIVIA FRANCO HERNÁNDEZ

SEGUNDO VOCAL

M. EN C. TERESITA DE JESÚS ARIZA ORTEGA

TERCER VOCAL



Se extiende la presente a los **05** días del mes de **JUNIO** de 2015.

Autorización de uso de obra

Instituto Politécnico Nacional

Presente

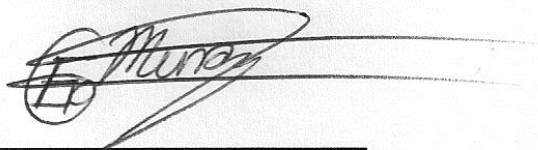
Bajo protesta de decir verdad el que suscribe *C. Guerrero Muñoz Gerardo* (se anexa copia simple de identificación oficial), manifiesto ser autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de la obra intitulada *"Síntesis de compuestos de azufre derivados de benzazoles y α -aminoácidos como agentes conservadores"*, en adelante "La Tesis" y de la cual se adjunta copia, por lo que por medio del presente y con fundamento en el artículo 27 fracción II, inciso b) de la Ley Federal del Derecho de Autor, otorgo a el Instituto Politécnico Nacional, en adelante El IPN, autorización no exclusiva para comunicar y exhibir públicamente total o parcialmente en medios digitales (*uso en el reservorio digital del IPN*) "La Tesis" por un periodo de (*2 años*) contado a partir de la fecha de la presente autorización, dicho periodo se renovará automáticamente en caso de no dar aviso expreso a "El IPN" de su terminación.

En virtud de lo anterior, "El IPN" deberá reconocer en todo momento mi calidad de autor de "La Tesis".

Adicionalmente, y en mi calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales de "La Tesis", manifiesto que la misma es original y que la presente autorización no contraviene ninguna otorgada por el suscrito respecto de "La Tesis", por lo que deslindo de toda responsabilidad a El IPN en caso de que el contenido de "La Tesis" o la autorización concedida afecte o viole derechos autorales, industriales, secretos industriales, convenios o contratos de confidencialidad o en general cualquier derecho de propiedad intelectual de terceros y asumo las consecuencias legales y económicas de cualquier demanda o reclamación que puedan derivarse del caso.

México, D. F., 05 de Junio de 2015.

Atentamente



C. Guerrero Muñoz Gerardo

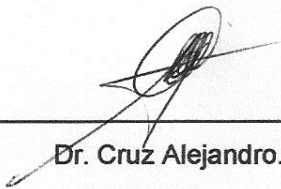
Declaración de originalidad

“Yo declaro que esta tesis, así como los resultados en ella reportados, son producto de mi trabajo y que hasta donde yo sé, no contiene material previamente publicado o escrito por otra persona, ni tampoco contiene material que haya sido utilizado para obtener algún grado o diploma en alguna otra institución educativa excepto donde se reconoce como tal. Declaro igualmente que hago justo reconocimiento en la tesis a las personas que contribuyeron con su trabajo y, finalmente, declaro que esta tesis es producto de mi propio trabajo con el apoyo permitido de terceros en cuanto a la concepción del proyecto, al estilo de la presentación o a la expresión escrita.”




Guerrero Muñoz Gerardo.

Vo. Bo.



Dr. Cruz Alejandro.
Asesor Interno



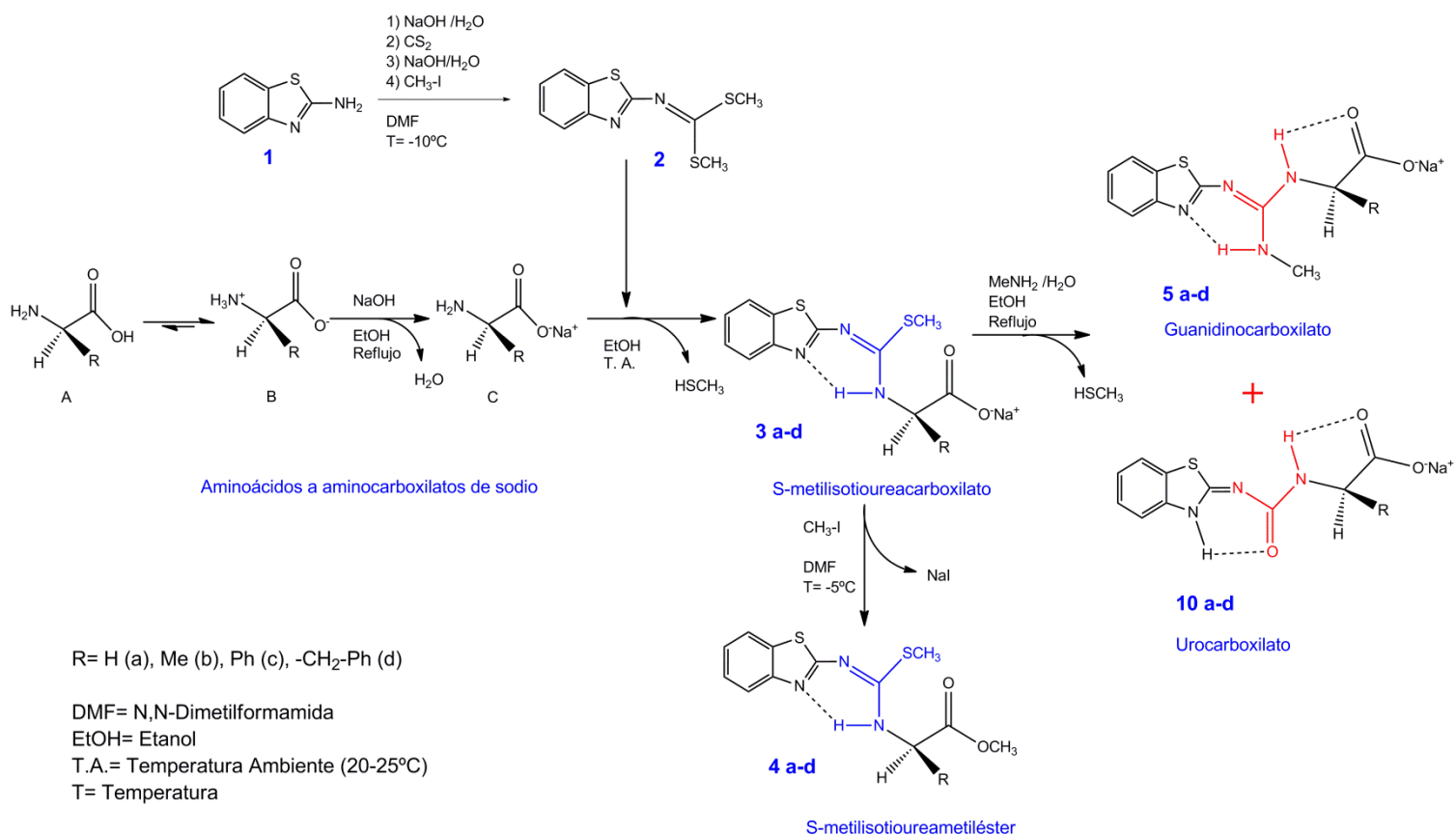
M. en C. Teresita de Jesús Ariza Ortega
Asesora Externa

“Todo lo que se desarrolla comienza por ser pequeño. Es al alimentarse gradualmente como, con constantes progresos, llega a hacerse grande”.

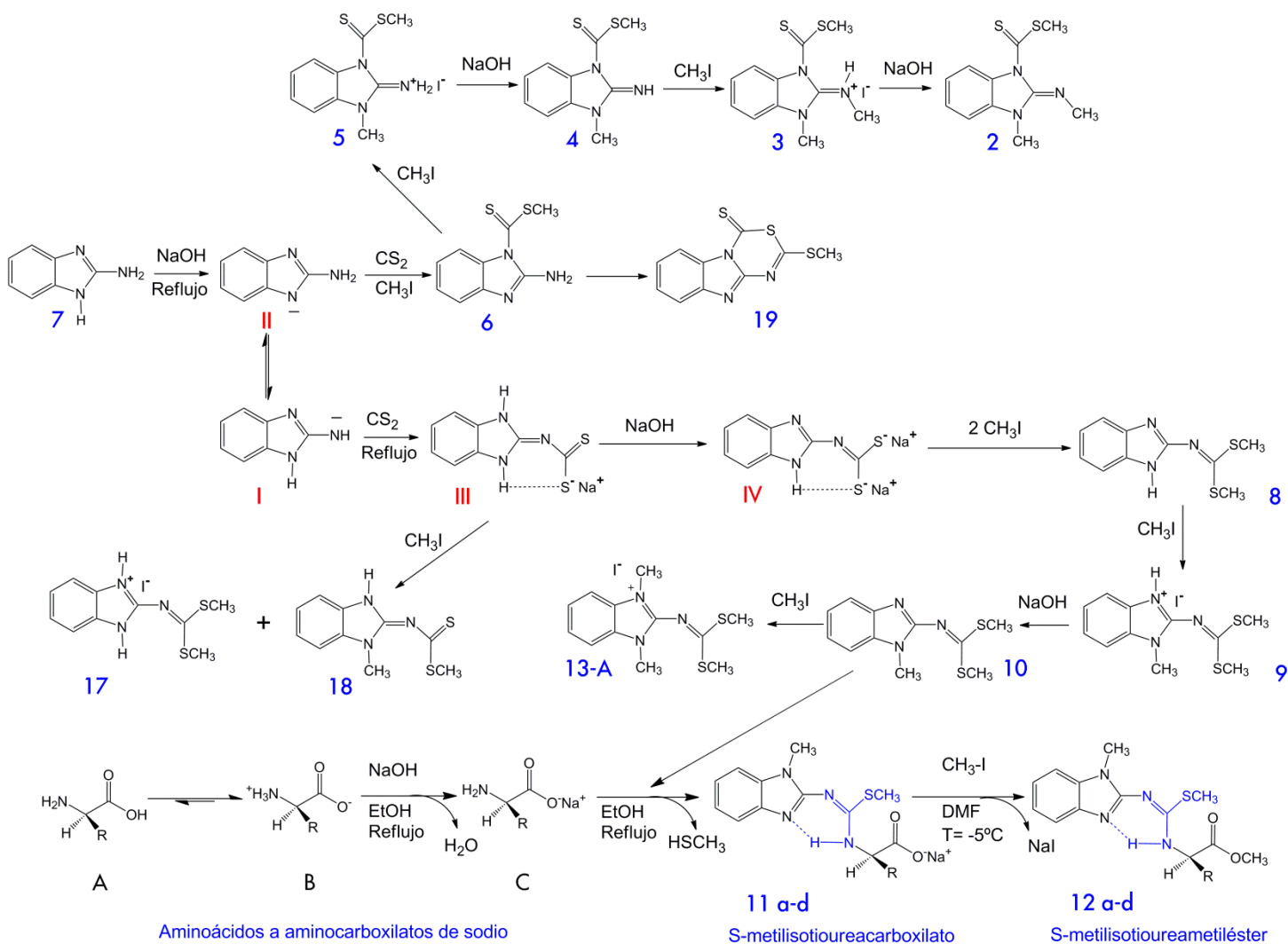
Ruy Pérez Tamayo

Resumen

Como resultado de 4 años de investigación sobre la importancia de los α -aminoácidos y los sistemas benzazoles en la formación de compuestos de azufre, todas ellos aplicados en una amplia gama de áreas multidisciplinarias con interés económico como lo son la alimentaria con agentes controladores de plagas en pre- y post-cosecha, aditivos y coadyuvantes alimentarios (edulcorantes, tensoactivos, conservadores, antioxidantes, colorantes, etc.), farmacéutica (pro-fármacos, nutracéuticos, agentes terapéuticos, etc.), nanotecnología con materiales híbridos, entre otras. El presente trabajo está desarrollado sobre la reactividad de dos compuestos derivados de benzazoles con α -aminoácidos como lo son la glicina, alanina, fenilglicina y fenilalanina; el primero es el 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) el cual da origen a diversos compuestos derivados de: urea, isotiurea y guanidínico no simétricos;



el segundo es el N-metil-2-ditiometilcarboimidatobencimidazol (10), producto del resultado de abordar en este mismo trabajo la reactividad del 2-aminobencimidazol (7) con disulfuro de carbono (CS₂) y yodometano (CH₃-I) en medio básico (NaOH), además se aborda la actividad antibacteriana de las isotioureacarboxilatos de benzazoles (3 y 11 a-d) contra *Pectobacterium carotovorum* y *Erwinia amylovora*, ambas bacterias fitopatógenas; así como la actividad antioxidante de las isotioureacarboxilatos del benzotiazol (3 a-d) mediante el ensayo del radical ABTS^{•+}.



Demostramos que la reactividad del 2-aminobenzotiazol y del 2-aminobencimidazol es diferente en la química del disulfuro de carbono, mientras que el radical del carbono quiral del α-aminoácido no es un factor que impida la formación de dichos compuestos. Se tiene actividad inhibitoria de las isotioureacarboxilatos de benzazoles contra bacterias fitopatógenas. Se proponen rutas sintéticas y mecanicistas para entender la formación de los diversos compuestos obtenidos, así como la caracterización estructural por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C en solución; y el estudio estructural de 9 moléculas por difracción de rayos X de monocristal.

Agradecimientos

A la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional, por la Beca de Estímulo Institucional de Formación de Investigadores (BEIFI), así mismo por todos los productos científicos invaluable que propiciaron de forma directa e indirecta para la formación como investigador.

A la Comisión de Operación y Fomento de Actividades Académicas (COFAA) del Instituto Politécnico Nacional, por los apoyos económicos brindados para asistencia y participación a eventos científicos nacionales.

A Fundación Politécnico y Fundación Telmex, por la Beca Telmex.

A la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del Instituto Politécnico Nacional, por la formación profesional brindada y la oportunidad de demostrar ser Politécnico.

Al Dr. Alejandro Cruz, por la oportunidad brindada de pertenecer a su proyecto de investigación y su apoyo incondicional en el desarrollo del mismo.

Al Dr. Efrén Venancio García Báez, por la colaboración en el desarrollo de las estructuras moleculares generadas por difracción de rayos X de los compuestos aquí presentados.

A la Dra. Rocio Cruz Muñoz y la Dra. Teresita de Jesús Ariza Ortega, por la colaboración en el desarrollo de la evaluación biológica aquí presentada.

A mis padres, por lograr el objetivo en la formación de una persona con valores y sentido de competitividad en la misma superación del autor.

Productos derivados de esta tesis.

Carteles en Congresos u otras reuniones científicas.

1. Cruz, A; Juárez-Juárez, M; Guerrero-Muñoz, G. 2012. Síntesis de Derivados del Bencimidazol. Recent Advances in Chemistry: 5th International Workshop Colima. Universidad de Colima. 29 al 31 Agosto.
2. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V. 2014. Isotiourea-Carboxilatos y –Metilésteres Derivados del 2-Aminobenzotiazol y Aminoácidos. 49º Congreso Mexicano de Química, 33º Congreso Nacional de Educación Química, Expo Química 2014. Mérida, Yucatán. 17 al 21 Septiembre.
3. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; Ariza-Ortega, T. de J. 2015. Inhibición del crecimiento de bacterias fitopatógenas de isotioureacarboxilatos de benzotiazol derivados de α -aminoácidos. XVI Congreso Nacional de Biotecnología y bioingeniería. Guadalajara, Jalisco. 21 al 26 Junio.

Exposiciones orales en Congresos u otras reuniones científicas.

1. Cruz, A; Juárez-Juárez, M; Guerrero-Muñoz, G. 2012. Síntesis de Derivados de Azufre del Bencimidazol. IX Encuentro Participación de la Mujer en la Ciencia. León, Guanajuato. 16 al 18 Mayo.
2. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V. 2013. Síntesis de Compuestos Azufrados a partir del 2-Aminobencimidazol. Expociencias Metropolitana 2013. ESIME, Culhuacán del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. 20 al 22 Marzo.
3. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V. 2013. Síntesis de Compuestos Azufrados a partir del 2-Aminobencimidazol. Expociencias Nacional 2013. Mazatlán, Sinaloa, 20 al 23 Noviembre.
4. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A. 2014. Síntesis y Evaluación Biológica de Guanidino-péptidos a partir de Aminoácidos e Isotioureas de Benzazoles. Expociencias Metropolitana 2014. ESIME, Culhuacán del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. 24 al 26 Marzo.
5. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V; Padilla-Martínez, I. I; Ramírez-Palacios, J. C. 2014. Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con aminoácidos. V Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco. México, D.F. 24-26 Septiembre.

6. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A. 2014. Síntesis y Evaluación Biológica de Guanidino-péptidos a partir de Aminoácidos e Isotioureas de Benzazoles. Expociencias Nacional 2014. Tepic, Nayarit. 16 al 19 Noviembre.

Exposiciones orales en Congresos u otras reuniones científicas con resumen publicado *en extenso*.

1. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. 2013. Síntesis de Compuestos Azufrados a partir del 2-Aminobencimidazol. Expociencias Metropolitana 2013. ESIME, Culhuacán del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. 20 al 22 Marzo.
2. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. 2013. Síntesis de Compuestos Azufrados a partir del 2-Aminobencimidazol. Expociencias Nacional 2013. Mazatlán, Sinaloa. 20 al 23 Noviembre.
3. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A. 2014. Síntesis y Evaluación Biológica de Guanidino-péptidos a partir de Aminoácidos e Isotioureas de Benzazoles. Expociencias Metropolitana 2014. ESIME, Culhuacán del Instituto Politécnico Nacional. México, D.F. 24 al 26 Marzo.
4. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V; Padilla-Martínez, I. I; Ramírez-Palacios, J. C. 2014. Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con aminoácidos. V Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química. Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco. México, D.F. 24-26 Septiembre.
5. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A; García-Báez, E. V. 2014. Isotiourea-Carboxilatos y -Metilésteres Derivados del 2-Aminobenzotiazol y Aminoácidos. 49º Congreso Mexicano de Química, 33º Congreso Nacional de Educación Química, Expo Química 2014. Mérida, Yucatán. 17 al 21 Septiembre.
6. Guerrero-Muñoz, G; Cruz, A. 2014. Síntesis y Evaluación Biológica de Guanidino-péptidos a partir de Aminoácidos e Isotioureas de Benzazoles. Expociencias Nacional 2014. Tepic, Nayarit. 16 al 19 Noviembre.

Artículos.

1. Cruz, A; Padilla-Martínez, I.I; García-Báez, E.V; Guerrero-Muñoz, G. 2014. Synthesis and Structure of Sulfur Derivatives from 2-Aminobenzimidazole. *Molecules*. 19:13878-13893.

ÍNDICE

1. Introducción	1
1.1. Agentes conservadores	1
1.2. Aminoácidos	4
1.3. Benzazoles	10
1.3.1. Importancia de los benzazoles	10
1.3.1.1. Benzotiazoles	11
1.3.1.2. Bencimidazoles	15
1.3.1.3. Benzoxazoles	21
1.4. Organosuperbases	24
1.4.1. Compuestos ácidos NH	26
1.4.2. Ureas, Tioureas e Isotioureas	29
1.4.3. Guanidinas	32
1.4.3.1. Tácticas y estrategias para la síntesis de grupos guanidino	38
2. Antecedentes	44
3. Justificación	53
4. Objetivos	55
4.1. Objetivo General	55
4.2. Objetivos Particulares	55
5. Metodología	56
5.1. Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con α -aminoácidos	56
5.2. Reactividad del 2-aminobencimidazol	58
5.3. Caracterización estructural y fisicoquímica	59
5.4. Pruebas preliminares de actividad antibacteriana y antioxidante	59
6. Resultados y Discusión	61

6.1.	Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con α -aminoácidos	63
6.1.1.	S-metilisotiureas	64
6.1.1.1.	Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear: ^1H y ^{13}C	77
6.1.1.2.	Caracterización estructural mediante espectroscopia de Infrarrojo (IR).	78
6.1.1.3.	Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X	79
6.1.1.3.1.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 4-a	79
6.1.1.3.2.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 4-b	81
6.1.1.3.3.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 4-c	84
6.1.2.	Guanidinas no simétricas derivados de S-metilisotiureas	88
6.1.2.1.	Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear: ^1H y ^{13}C	104
6.1.2.2.	Caracterización estructural mediante espectroscopia de Infrarrojo (IR)	105
6.2.	Reactividad del 2-aminobencimidazol	106
6.2.1.	Alquilaciones del 2-aminobencimidazol con iodometano	106
6.2.2.	Compuestos de azufre del 2-aminobencimidazol	113
6.2.2.1.	Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear: ^1H y ^{13}C	132
6.2.2.2.	Caracterización estructural mediante espectroscopia de Infrarrojo (IR)	133
6.2.2.3.	Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X	134
6.2.2.3.1.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 19	134
6.2.2.3.2.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 9	136
6.2.2.3.3.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 8	138
6.2.3.	Reactividad del N-metil-2-ditiometilcarboimidatobencimidazol con α -aminoácidos	140
6.2.3.1.	Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear: ^1H y ^{13}C	145
6.2.3.2.	Caracterización estructural mediante espectroscopia de Infrarrojo (IR)	146
6.2.3.3.	Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X	147
6.2.3.3.1.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 12-a	147
6.2.3.3.2.	Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 12-b	150
6.3.	Prueba preliminar de actividad antibacteriana y antioxidante	152
7.	Conclusiones	156

8. Recomendaciones para trabajos futuros	158
9. Referencias	159
10. Anexos	
Anexo A: Desarrollo Experimental	
Anexo B: Resonancia Magnética Nuclear (RMN): ^1H y ^{13}C	
Anexo C: Espectroscopia de Infrarrojo (IR)	
Anexo D: Difracción de Rayos X	
Anexo E: Artículo	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura general de un aminoácido (Belitz, 2009).	4
Figura 2: Estructura química de la fenilglicina (PhG) y el ácido 2-aminoisobutírico (AIB).	5
Figura 3: Estructura química de α -aminoácidos con cadena lateral sin carga y apolar.	5
Figura 4: Estructura química de α -aminoácidos con cadena lateral sin carga y polar.	5
Figura 5: Estructura química de α -aminoácidos con cadena larga cargada.	5
Figura 6: Diagrama ORTEP de D- y L- Alanina, un α -aminoácido (Wilson et al., 2005).	7
Figura 7. Sistemas Benzazoles (Gilchrist, 1995; Chaudhary et al., 2010).	10
Figura 8: Moléculas bioactivas derivados del 2-Aminobenzotiazol (Khatun et al., 2012; Chaudhary et al., 2010).	13
Figura 9: A la izquierda, estudio SAR de derivados del 2-amino- benzotiazol y -benzoxazol, donde ()n= -, CH ₂ , CH ₂ O; X=O, S; R ₁ = F, Cl, Br, CH ₃ , C ₂ H ₅ ; R ₂ = 5-Cl ó H. A la derecha, compuesto 47 reflejando una actividad antibacterial contra <i>S. aureus</i> con un CMI (μ g/mL) de 0.5 (Ouyang et al., 2012).	14
Figura 10: En ambas figuras, compuesto 47 acoplado en el sitio activo de <i>S. aureus</i> metionil-tRNA sintetasa. a) Residuos implicados en la interacción con el ligando. b) Representación superficial del acoplamiento de la molécula proteica y el compuesto 47 (Ouyang et al., 2012).	15
Figura 11: Estructuras químicas de Tiabendazol (48), Parabendazol (49), Cambendazol (50), Mebendazol (51), Oxibendazol (52) y Benomilo® (53) (Danaher et al., 2007).	16
Figura 12: Estructuras químicas de Fenbendazol (54), Albendazol (55) y Oxfendazol (56) (Danaher et al., 2007).	16
Figura 13: A la izquierda, estructural molecular de cobalaminas (57): Vitamina B ₁₂ (R=CN); coenzima B ₁₂ (R= 5'-deoxi-5'-ado); y a la derecha numeración y simbología usada en ambos casos (Butler et al., 2006).	17
Figura 14: Estructura química del anión tiosulfato (58), nicotinamida (59-A) y timidina (59-B) (Butler et al., 2006).	18
Figura 15: Estructuras químicas de derivados de bencimidazol de interés farmacéutico (Viudes et al., 2010).	18
Figura 16: A) Representación superficial de la estructura cristalina de uroquinasa (superficie sólida coloreada por tipo de átomo) complejando a 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) (amarillo: átomos de carbono). B) Interacciones de 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) con el S1' empaquetado de uroquinasa (verde: átomos de carbono, alta resolución), incluyendo puentes de hidrógeno (líneas moradas punteadas) entre la fracción del aminoimidazol y Asp189 y Gly218. C) Comparando la estructura cristalina de 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) (amarillo: átomos de carbono) y B428 (68) (cian: átomos de carbono) (Hajduk et al., 2000).	20
Figura 17: Bencimidazol, un núcleo multifuncional (Bansal, 2012).	21
Figura 18: A la izquierda, estructura molecular del llebatoxazole (77) y a la derecha modelo molecular de	22

energía-minimizada del mismo mediante correlaciones observadas con diagnóstico NOESY por Resonancia Magnética Nuclear de protón (^1H), carbono (^{13}C) y nitrógeno (^{15}N) (Rodríguez <i>et al.</i> , 2006).	
Figura 19: Estructuras químicas de bis(benzoxazoles) (Huang, 2006).	22
Figura 20: Cinco tipos generales de amidinas (Shriner <i>et al.</i> , 1944).	24
Figura 21: A) Amidina dicatiónica formada en medio muy ácido; B) Resonancia estabilizada de amidinas en medio muy alcalino (Aly <i>et al.</i> , 2008).	25
Figura 22: Estructuras de derivados de aminas y sus respectivos ejemplos ($\text{p}K_a$ de los ácidos conjugados en H_2O): DBU= 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene; TMG=1,1,3,3-tetrametilguanidina (Ishikawa, 2009).	25
Figura 23: Grupos funcionales correspondientes a compuestos ácidos NH (Guarino <i>et al.</i> , 2007).	26
Figura 24: Fracciones NH ácidas: "Imida" y "Amida" de una hidantoína (90) genérica (Guarino <i>et al.</i> , 2007).	27
Figura 25: Mecanismo de formación de pro-fármacos (Guarino <i>et al.</i> , 2007).	27
Figura 26: La derivatización de fenitoína (91), compuesto ácido NH genérico, a los pro-fármacos 92 y 93 (Guarino <i>et al.</i> , 2007).	28
Figura 27. Estructura molecular de edulcorantes (Dzendolet, 1968; Belitz, 2009).	29
Figura 28. Representación de la asociación molecular de la molécula urea (97) en solución por puente de hidrógeno representado por líneas punteadas (Dzendolet, 1968).	30
Figura 29: Compuesto ternario de Ag^+ (98; Segura <i>et al.</i> , 2014) y Fe^{+2} (99; Meyer <i>et al.</i> , 2010) quelatados por tioureas.	30
Figura 30: Estructura química de Clobenpropit® y Dimaprit® (Denk <i>et al.</i> 2005).	31
Figura 31: Estructura química de guanidinas genéricas y algunos ejemplos (Oliver <i>et al.</i> , 2004; Cruz <i>et al.</i> , 2012).	32
Figura 32: Estructura química de la cimetidina (Taylor <i>et al.</i> , 2012).	33
Figura 33: Productos naturales que contienen grupos guanidinas (Orner <i>et al.</i> 2001).	33
Figura 34: Fármacos que contienen grupos guanidinas (Orner <i>et al.</i> 2001).	34
Figura 35: Puenteo de hidrógenos con pares de bases nitrogenadas de guanidina (G-clamp-Adenina (116) con análogos de citosina (117-119): I) amino (117) -G-clamp(116), II) guanidino (118)-G-clamp (116), y III) el monómero PNA fenotiazina fluorescente (119). Abreviaciones: ODN = oligodeoxinucleótido, PNA= ácido nucleótido peptídico, dR= desoxirribosa.	35
Figura 36: A la izquierda, compuesto 120-A (R1, R2, R3, R4= H; R5= Br) (átomos de carbón son verdes) acoplados al interior de la cavidad de la tubulina, ambas cadenas de aminoácidos activos y puenteo de hidrógeno son mostrados. THR 179 (ángulo $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N} = 146.729^\circ$, distancia = 2.249Å), ASN - 349 (ángulo $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N} = 161.980^\circ$, distancia = 1.584 Å). A la derecha compuesto 120-B (R1, R2, R4, R5 = H; R3 = NO_2), diagrama estructural molecular con desplazamiento del 30% de probabilidad elipsoidal y los átomos H son mostrados como pequeñas esferas de radio arbitrario (los aniones Cl^- son omitidos para mayor claridad) (Qian <i>et al.</i> , 2010).	36

Figura 37: Cambio de la fracción guanidínica de la Timegadina (121) al compuesto 122 (Bansal <i>et al.</i> , 2012).	36
Figura 38: Estructura química genérica de edulcorantes con fracción guanidínica (Nunes & Freitas, 2013; Kanters <i>et al.</i> , 1988).	37
Figura 39: Moléculas derivadas de la reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) con alquilaminas (Cruz <i>et al.</i> , 2008).	48
Figura 40: Difracción de rayos X de guanidinoglucósidos (Liu & Cao, 2008).	48
Figura 41: Difracción de Rayos X de sistemas de coordinación del carboimidatobenzotiazol (Contreras <i>et al.</i> , 2009).	49
Figura 42: Difracción de Rayos X del 1(1,3-benzotiazol-2-il)-3-(tiofeno-5carbonil) tiourea (178) con desplazamiento elipsoidal al 50% de probabilidad (Saeed <i>et al.</i> , 2010).	49
Figura 43: Difracción de Rayos X de ditiocarboimidatos derivado del 2-amino-bencimidazol y -5-cloro-benzoxazol (Peña-Hueso <i>et al.</i> , 2010).	50
Figura 44: Difracción de Rayos X del 1(-S-metilcarbotionato)-2-aminobencimidazol (6) y su coordinación con Co ⁺² (180) (Esperanza-Ruíz <i>et al.</i> , 2011).	50
Figura 45: Difracción de Rayos X de 2-cianomidabenzotiazol (181) y guanidinobenzotiazoles no simétricos 182 y 183 (Cruz <i>et al.</i> , 2012).	51
Figura 46. Difracción de rayos X de dos tioureas de benzotiazol (184) con átomos de renio (Potgieter <i>et al.</i> , 2012).	51
Figura 47: Derivados de N-orto-ferrocenilbenzoil con fracción de etiléster-L-fenilalanina (185) y N-para-ferrocenilbenzoil con fracción de etiléster glicina (186) (Savage <i>et al.</i> , 2005:2006).	52
Figura 48: Derivados de N-(p-etinilbenzoil) (arriba) y N-(p-bromobenzoil) (abajo) con fracción de metiléster -glicina (187, 189) y -L-alanina (188, 190) (Eißmann & Weber, 2011).	52
Figura 49: Importancia de los α-aminoácidos (Guillena, 2000).	54
Figura 50: α-Aminoácidos y biomoléculas involucradas en el metabolismo humano.	57
Figura 51: Ecuación de captación de radicales libres del ensayo por el radical ABTS ^{•+} .	60
Figura 52: Espectro de RMN- ¹ H del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (2) en solución CDCl ₃ .	63
Figura 53. Espectro de RMN- ¹³ C del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (2) en solución CDCl ₃ .	64
Figura 54: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 3-a derivado de glicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	65
Figura 55: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 3-a derivado de glicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	65
Figura 56: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 4-a derivado de glicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	67
Figura 57: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 4-a derivado de glicina en solución CDCl ₃ .	67
Figura 58: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 3-b derivado de L-alanina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	69
Figura 59: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 3-b derivado de L-alanina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	70
Figura 60: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 4-b derivado de L-alanina en solución CDCl ₃ .	71

Figura 61: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 4-b derivado de L-alanina en solución CDCl ₃ .	72
Figura 62: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 3-c derivado de D-fenilglicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	73
Figura 63: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina en solución CDCl ₃ .	74
Figura 64: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 3-d derivado de L-fenilalanina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	75
Figura 65: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 4-d derivado de D-fenilalanina en solución CDCl ₃ .	76
Figura 66: Diagrama ORTEP del compuesto 4-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.	80
Figura 67: Apilamiento mediante interacciones π [3.621 Å] y puenteo de hidrógeno C–H \cdots O–CH ₃ [3.842 Å] del compuesto 4-a.	80
Figura 68: Diagrama ORTEP del compuesto 4-b derivado de L-alanina al 30% de probabilidad.	82
Figura 69: Diagrama ORTEP del compuesto 4-b en 2D.	83
Figura 70: Diagrama ORTEP en 2D de N-(<i>p</i> -etilnilbenzoil) (izquierda) y N-(<i>p</i> -bromobenzoil) (derecha) con fracción de L-Alanina (Eiβmann & Weber, 2011).	83
Figura 71: Diagrama ORTEP del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina al 30% de probabilidad.	84
Figura 72: Diagrama ORTEP del compuesto (D-) 4-c en 2D.	85
Figura 73: Diagrama ORTEP del compuesto 4-c derivado de L-fenilglicina al 30% de probabilidad.	86
Figura 74: Diagrama ORTEP del compuesto (L-) 4-c en 2D.	87
Figura 75: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5-a en solución DMSO- <i>d</i> ₆ , C) lavado con Etanol, B) lavado con Acetona, A) lavado con cloroformo. En asteriscos (*) se marcan las impurezas.	88
Figura 76: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5-a en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	89
Figura 77: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 5-a solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	90
Figura 78: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 10-a obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-a, en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	91
Figura 79: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 10-a obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-a, en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	92
Figura 80: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5-b en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	93
Figura 81: Espectro de RMN- ¹ H del tratamiento de la muestra <i>in situ</i> con agua pesada (D ₂ O) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	94
Figura 82: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5-c en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	94
Figura 83: Espectro de RMN- ¹ H del tratamiento de la muestra <i>in situ</i> con agua pesada (D ₂ O) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	95
Figura 84: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 10-c obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-c, en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	96
Figura 85: Ensayo de protones ácidos con agua deuterada (D ₂ O) para el compuesto 10-c.	97

Figura 86: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 10-d en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	101
Figura 87: Espectro de RMN- ¹³ C. del compuesto 10-d solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	102
Figura 88: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 10-b en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	103
Figura 89: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 10-b solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	103
Figura 90: Espectro de RMN- ¹ H del 2-aminobencimidazol (7) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	107
Figura 91: Espectro de RMN- ¹³ C del 2-aminobencimidazol (7) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	107
Figura 92: Espectro de RMN- ¹ H de la reacción del 2-aminobencimidazol y iodometano (1:1) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	108
Figura 93: Espectro de RMN- ¹³ C de la reacción del 2-aminobencimidazol y iodometano (1:1) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	109
Figura 94: Espectro de RMN- ¹ H de la reacción en DMF del 2-aminobencimidazol y iodometano (1:1) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	110
Figura 95: Espectro de RMN- ¹³ C de la reacción en DMF del 2-aminobencimidazol y iodometano (1:1) en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	110
Figura 96: Espectro de RMN- ¹ H del 1,3 dimetil-2-iminobencimidazol en solución CDCl ₃ .	111
Figura 97: Espectro de RMN- ¹³ C del 1,3 dimetil-2-iminobencimidazol en solución CDCl ₃ .	111
Figura 98: Espectro de RMN- ¹ H de la mezcla de los compuestos 19 y 6 en solución CDCl ₃ .	113
Figura 99: Espectro de RMN- ¹ H del 2-metil-4H-[1, 3,5] tiadiazino [3,4- α] bencimidazol-4-tiona en solución CDCl ₃ .	114
Figura 100: Espectro de RMN- ¹ H del 1-(<i>S</i> - metilcarboditioato)-2-aminobencimidazol (6) en solución CDCl ₃ .	116
Figura 101: Espectro de RMN- ¹³ C del 1-(<i>S</i> - metilcarboditioato)-2-aminobencimidazol (6) en solución CDCl ₃ .	117
Figura 102: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	118
Figura 103: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 5 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	118
Figura 104: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 4 en solución CDCl ₃ .	119
Figura 105: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 3 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	120
Figura 106: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 3 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	120
Figura 107: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 2 en solución CDCl ₃ .	121
Figura 108: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 2 en solución CDCl ₃ .	121
Figura 109: Espectro de RMN- ¹ H de la mezcla de compuestos 18 y 8 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	124
Figura 110: Espectro de RMN- ¹³ C de la mezcla de compuestos 18 y 8 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	124
Figura 111: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 17 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	126

Figura 112: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 17 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	126
Figura 113: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 8 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	127
Figura 114: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 8 en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	128
Figura 115: Espectro de RMN- ¹ H de una mezcla de los compuestos 18 y 19 en solución CDCl ₃ .	129
Figura 116: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 10 en solución CDCl ₃ .	131
Figura 117: Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 10 en solución CDCl ₃ .	131
Figura 118: Diagrama ORTEP del compuesto 19 al 30% de probabilidad.	134
Figura 119: Diagrama ORTEP del compuesto 19 al 30% de probabilidad.	135
Figura 120: Diagrama ORTEP del compuesto 9 al 30% de probabilidad.	136
Figura 121: Diagrama ORTEP del compuesto 9 en 2D al 30% de probabilidad.	137
Figura 122: Diagrama ORTEP del compuesto 8 al 30% de probabilidad.	138
Figura 123: Apilamiento mediante interacciones π [3.270 Å (S14) y 2.841 Å (H15A)] y puenteo de hidrógeno N-H \cdots N [2.128 Å] del compuesto 8 en 2D al 30% de probabilidad.	139
Figura 124: Diagrama ORTEP del compuesto 10 en 2D al 30% de probabilidad (Peña-Hueso <i>et al.</i> , 2010).	139
Figura 125: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 11-a derivado de glicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	140
Figura 126: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 12-a derivado de glicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	141
Figura 127: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 11-b derivado de L-alanina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	142
Figura 128: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 12-b derivado de L-alanina en solución CDCl ₃ .	143
Figura 129: Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 11-c derivado de D-fenilglicina en solución DMSO- <i>d</i> ₆ .	144
Figura 130: Diagrama ORTEP del compuesto 12-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.	148
Figura 131: Diagrama ORTEP en 2D del compuesto 12-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.	149
Figura 132: Diagrama ORTEP del compuesto 12-b derivado de L-alanina al 12% de probabilidad.	150
Figura 133: Diagrama ORTEP en 2D del compuesto 12-b al 12% de probabilidad.	151
Figura 134: Isotioureacarboxilatobenzazoles de sodio (3 y 11 a-d).	152
Figura 135: Actividad antimicrobiana de isotioureacarboxilatos de benzazoles sobre <i>P. carotovorum</i> .	153
Figura 136: Actividad antimicrobiana de isotioureacarboxilatos de benzazoles <i>E. amylovora</i> .	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Constantes de disociación aparente (pK) y punto isoeléctrico (pI) de α -aminoácidos (25°C).	7
Tabla 2: Rotación específica de los aminoácidos ($[\alpha]_D^t$) (Belitz, 2009).	8
Tabla 3: Inhibidores de Actividad de Uroquinasa (Hajduk <i>et al.</i> , 2000).	19
Tabla 4: Valores de RS de algunos edulcorantes con estructura química 123.	37
Tabla 5: Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos 3 y 4 a-d .	77
Tabla 6: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹ H de los compuestos 3 y 4 a-d en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o .	77
Tabla 7: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹³ C de los compuestos 3 y 4 a-d en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o .	78
Tabla 8: Frecuencia de estiramiento en IR de los compuestos 3 y 4 a-d λ (cm ⁻¹).	78
Tabla 9: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-a derivado de glicina.	79
Tabla 10: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-b derivado de L-alanina.	82
Tabla 11: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina.	84
Tabla 12: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-c derivado de L-fenilglicina.	86
Tabla 13: Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos 5 a-c y 10 a-d .	104
Tabla 14: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹ H de los compuestos 5 a-c y 10 a-d en DMSO- <i>d</i> ₆ .	104
Tabla 15: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹³ C de los compuestos 5 a-c y 10 a-d en DMSO- <i>d</i> ₆ .	105
Tabla 16: Frecuencias de estiramiento en IR de los compuestos 10 a-d λ (cm ⁻¹).	105
Tabla 17: Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos de azufre derivados del 2-aminobencimidazol.	132
Tabla 18: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹ H de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o .	133
Tabla 19: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹³ C de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o .	133
Tabla 20: Frecuencias de estiramiento en IR de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol λ (cm ⁻¹).	133
Tabla 21: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 19.	135
Tabla 22: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 9.	136
Tabla 23: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 8.	138

Tabla 24: Propiedades fisicoquímicas de las isotioureacarboxilatos de N-metil-bencimidazol (11 a-d y 12 a-c).	145
Tabla 25: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹ H de los compuestos 11 a-c y 12 a-b en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o	145
Tabla 26: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ¹³ C de los compuestos 11 a-c y 12 a-b en CDCl ₃ * y DMSO- <i>d</i> ₆ ^o .	146
Tabla 27: Frecuencias de estiramiento en IR de las isotiourea- carboxilatos (11 a-d) y - metilésteres (12 a-c) derivados del N-metil-2-ditiometilcarboimidatobencimidazol λ (cm ⁻¹).	146
Tabla 28: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 12-a derivado de glicina.	147
Tabla 29: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 12-b derivado de L-alanina	151
Tabla 30: Halos de inhibición de isotioureacarboxilato de benzazoles (8 mg/mL) contra <i>Pectobacterium carotovorum</i> (Gram negativo (-)).	153
Tabla 31: Halos de inhibición de isotioureacarboxilato de benzazoles (8 mg/mL) contra <i>Erwinia amylovora</i> (Gram negativo (-)).	154
Tabla 32: Actividad de antioxidante de isotioureacarboxilatobenzotiazol de sodio contra radical ABTS ⁺ .	155

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1: Mecanismos de inhibición del pardeamiento de Maillard (carbonilo-amino) mediante algunos oxoaniones de azufre (IV) (Wedzicha, 1984).	3
Esquema 2: Ionización de aminoácidos (Belitz, 2009).	6
Esquema 3: Arginina (Arg) es convertida por la enzima arginasa a urea y L-Ornitina (23), precursor de poliaminas (Tapiero <i>et al.</i> , 2002).	9
Esquema 4: Reacción relacionada al modelo ABTS (ABTS (30) y Trolox (28)) (Litescu <i>et al.</i> , 2010).	11
Esquema 5: Mecanismo propuesto para la oxidación catalizada por lacasa-ABTS de tioles heterocíclicos (29) a disulfuros (31) (Mohsen <i>et al.</i> , 2013).	12
Esquema 6: Pasos involucrados en la bioquímica de la reacción de emisión de luz catalizada por la enzima luciferasa (Day <i>et al.</i> , 2004).	12
Esquema 7: Tautomería del 2-Aminobenzotiazol (1) (Annese <i>et al.</i> 1994).	14
Esquema 8: Síntesis de análogos bis(bencimidazoles) (Huang, 2006).	23
Esquema 9: Conjugación de iones amidinio y guanidinio (Ishikawa, 2009).	26
Esquema 10: Ruta mecanicista de S-alkil-isotiureas (Denk <i>et al.</i> 2005).	31
Esquema 11: Tácticas de guanilación involucrando la alquilación de guanidinas protegidas. Métodos desarrollados por: Vaidynathan (ecuación 1), Knozikowski (ecuación 2) y Goodman (ecuación 3). (Orner <i>et al.</i> 2001).	38
Esquema 12: Condiciones de guanilación para la transformación de una amina a guanidina. Métodos desarrollados por Barvian (ecuación 4), Barton (ecuación 5), Goodman (ecuación 6) y Bernatowicz (ecuación 7).	39
Esquema 13: Métodos de guanilación involucrando derivados tioureas. Condiciones optimizadas por: Maryanoff (ecuación 8), Ratcliffe (ecuación 9), Cody (ecuación 10).	40
Esquema 14: Métodos de guanilación involucrando derivados tioureas. Condiciones optimizadas por: Cammidge (ecuación 11), Lipton (ecuación 12) y Poss (ecuación 13).	41
Esquema 15: Estrategias generales para guanilación. Métodos desarrollados por Rasmussen (ecuación 14), Atwal (ecuación 15), Poss (ecuación 16), Cammige (ecuación 17) y Orner & Hamilton (ecuación 18).	43
Esquema 16: Rutas sintéticas para la síntesis de derivados 2-guanidinobenzotiazol (Kurser <i>et al.</i> , 1960; Weiss <i>et al.</i> , 1975).	44
Esquema 17: Metodología para la síntesis de derivados ditiometilcarboimidato (2) a partir de 2-aminobenzotiazol (1) (Merchán <i>et al.</i> , 1982).	44
Esquema 18: Rutas sintéticas para la obtención de derivados alquilados, acilados y tioureas del 2-aminobencimidazol (Rastogi & Sharma, 1983).	45

Esquema 19: Ruta sintética de compuestos derivados de triazina a partir del 2-guanidinobencimidazol (Rastogi & Sharma, 1983).	46
Esquema 20: Ruta sintética para la formación de diversas moléculas con grupos funcionales tiourea (11-A, 11-B), isotiourea (3), guanidino(12) a partir del 2-aminobenzotiazol (1) (Telléz <i>et al.</i> , 2004).	47
Esquema 21: Ruta sintética de la formación de isotioureas y guanidinas a partir del 2-aminobenzotiazol (1) (Cruz <i>et al.</i> , 2008).	48
Esquema 22: Ruta sintética de la formación de guanidinoglucósidos (Liu & Cao, 2008).	48
Esquema 23: Ruta mecanicista para la obtención de S-metilisotioureas (3) y guanidinas (5) a partir de aminocarboxilatos de sodio y metilamina.	56
Esquema 24: Transformación de aminoácidos (B) a aminocarboxilatos (C).	58
Esquema 25: Reacción general propuesta para la síntesis de isotioureametilésteres de bencimidazol (12).	58
Esquema 26: Ruta sintética propuesta para la formación de carboxilatos (3) y metilésteres (4) S-metilisotioureas y sus respectivos derivados guanidínicos (5).	61
Esquema 27: Ruta sintética de la formación de compuestos azufrados a partir del 2-aminobencimidazol.	62
Esquema 28: Ruta sintética de la formación de isotioureas –carboxilatos (11) y –metilésteres(12) de bencimidazol a partir de aminocarboxilatos de sodio.	62
Esquema 29: Ruta mecanicista del probable desvío de la reacción para la formación de derivados guanidino.	92
Esquema 30: Tautómeros para derivadores urea de benzotiazol.	98
Esquema 31: Isómeros y confórmeros propuestos para derivados urea de aminocarboxilatos de benzotiazoles.	98
Esquema 32: Tautomería propuesta del 2-aminobencimidazol (7).	106
Esquema 33: Ruta sintética de reacciones de alquilaciones del 2-aminobencimidazol (7).	112
Esquema 34: Ruta mecanicista para la formación del compuesto 19.	115
Esquema 35: Síntesis del 1-(S- metilcarboditioato)-2-aminobencimidazol (6) (Esparza-Ruiz <i>et al.</i> , 2011).	116
Esquema 36: Ruta sintética para la obtención de los compuestos 5 a 2.	123
Esquema 37: Ruta sintética propuesta para la formación de la mezcla de los compuestos 18 y 8.	125
Esquema 38: Ruta sintética de la formación de la mezcla de los compuestos 18 y 19.	130
Esquema 39: Ruta sintética del Nmetil-2-ditiometilcarboimidato (Peña-Hueso <i>et al.</i> , 2010).	130

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Agentes conservadores

Muchas sustancias se añaden deliberadamente a los alimentos para mejorar sus propiedades funcionales, aunque con frecuencia dichas sustancias se encuentran también presentes de forma natural en algunos alimentos. Sin embargo, cuando estas sustancias químicas se añaden a los alimentos procesados se les denomina como aditivos alimentarios. Desde el punto de vista normativo, cada uno de los aditivos alimentarios deben desempeñar alguna función o impartir un atributo útil y aceptable que justifique su uso, entre algunas funciones se encuentra la mejora de la conservabilidad, el aumento del valor nutritivo, conferir o mejorar alguna propiedad funcional, facilitar el procesado e incrementar la aceptación por el consumidor.

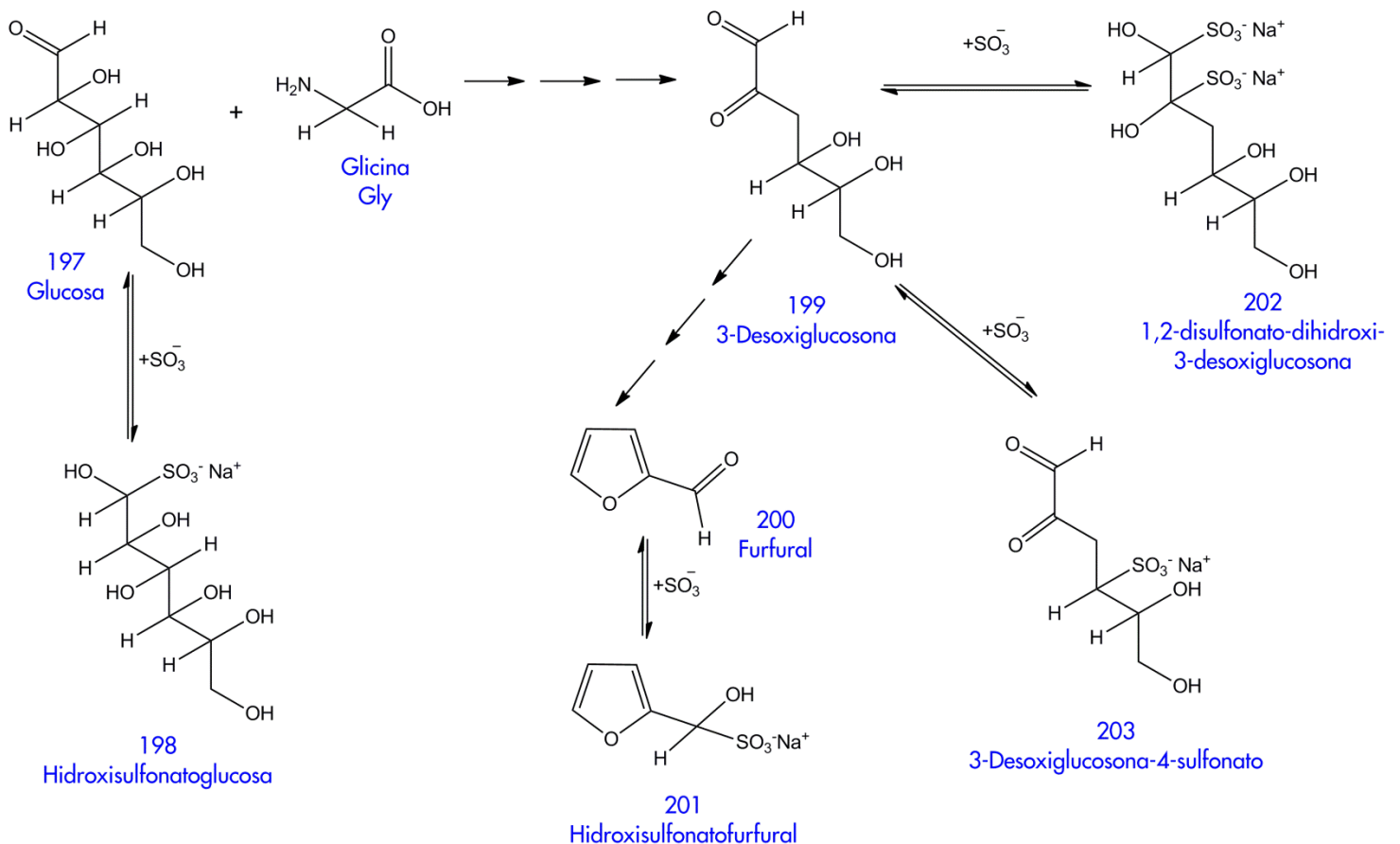
En particular, el acuerdo por el que se determinan los aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios, su uso y disposiciones sanitarias (2012) define como agente conservador a toda sustancia o mezcla de sustancias que previenen, retardan o detienen cualquier alteración causada por microorganismos, entre estos puede existir sustancias antimicrobianas, agentes antimicóticos, agentes de control bacteriófagos, agentes fungistáticos, inhibidores de mohos y hongos filamentosos, o sinergistas antimicrobianos.

Debemos entender que la eliminación de los microorganismos no puede hacerse, en ciertos casos, por métodos físicos (térmicos), lo que motiva el empleo de sustancias con acción antimicrobiana. El abanico de las sustancias que se usan no ha variado desde hace tiempo, pues es difícil encontrar nuevos compuestos con acciones mejores o más amplias y que a la vez carezcan o posean una débil toxicidad para los mamíferos, además de poseer un bajo coste (Belitz, 2006). Existen diversos agentes conservadores como son las sales de nitros (NO_2^-) y nitratos (NO_3^-), el ácido benzoico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$), ácido acético (CH_3COOH), ácido propiónico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$) o ácido sórbico (C-C=C-C=C-COOH), algunos antibióticos naturales como el polipéptido nisina producido por *Lactococcus lactis* que es activo frente a bacterias gran positivo, mientras que la natamicina (pimaricina) producida por *Streptomyces natalensis* y *S. chattanogensis* es activa frente a levaduras y mohos; y en particular trataremos con más detalle a los oxoaniones de azufre (IV) comprendiendo a los iones sulfitos (SO_3^{-2}), bisulfitos (HSO_3^-), metabisulfito ($\text{S}_2\text{O}_5^{-2}$), al dióxido de azufre (SO_2) y sus derivados los

cuales desempeñan ya desde hace mucho tiempo un papel importante en la inhibición del pardeamiento no enzimático, inhibición de reacciones catalizadas por enzimas e inhibición y control del crecimiento de microorganismos, además de actuar como antioxidante y agente reductor (Wedzicha, 1984).

El dióxido de azufre actúa tanto como un agente biocida como bioestático siendo más activo frente a bacterias que en mohos o levaduras, también es más efectivo frente a las bacterias Gram negativas que Gram positivas. Gran parte de la eficacia de este conservador alimentario tanto en aplicaciones microbianas como en químicas es por la afinidad del ion sulfuro (S^{2-}) con diversos sitios químicos; se sabe que existen interacciones de las oxoformas del azufre (IV) con los ácidos nucleicos que originan los efectos bioestáticos y biocidas, entre los mecanismos propuestos para explicar la inhibición de los microorganismos se incluyen la reacción del bisulfito con el acetaldehído en la célula, la reducción de enlaces disulfuros de enzimas produciendo su desnaturalización y la formación de compuestos de adición del bisulfito que interfieren con las reacciones respiratorias donde interviene la nicotinamida dinucleótido (Wedzicha, 1992).

Por otro lado, el dióxido de azufre es el inhibidor más eficaz contra el pardeamiento no enzimático en donde múltiples mecanismos químicos están implicados en dicho proceso (Esquema 1), pero uno de los más importantes implica la reacción de los oxoaniones de azufre (IV) (bisulfitos) con los grupos carbonilos de los azúcares reductores y de otros compuestos participantes en el pardeamiento. A los compuestos reversibles de adición del bisulfito se combinan con los grupos carbonilos y de este modo retardan el proceso de pardeamiento, pero también se ha propuesto que la reacción elimina los cromóforos carbonilos de las estructuras de tipo melanoidinas produciendo un efecto de blanqueo sobre el pigmento. También los oxoaniones del azufre (IV) reaccionan de modo irreversible con los grupos hidroxilos en la posición 4 de los azúcares y del ácido ascórbico, ambos participan en la reacción de pardeamiento para producir sulfonatos ($R-CHSO_3^-CH_2-R'$). La formación de derivados sulfonatos son relativamente estables los cuales retrasan el pardeamiento en general e interfieren sobre las rutas de formación de pigmentos coloreados (Wedzicha, 1992).



Esquema 1: Mecanismos de inhibición del pardeamiento de Maillard (carbonilo-amino) mediante algunos oxoaniones de azufre (IV) (Wedzicha, 1984).

Entre otras aplicaciones donde participa el dióxido de azufre es en frutas y hortalizas inhibiendo el pardeamiento enzimático donde existe oxidación de compuestos fenólicos catalizadas por enzimas; mientras que en la industria panaria la adición del respectivo conservador a la harina de trigo produce una escisión reversible de los enlaces disulfuro de las proteínas, lo cual puede tener efectos deseables sobre las propiedades de horneado de las masa panaria, también la adición de bisulfito sódico reduce la fase de mezclado y mejora la elasticidad de esta (Fennema, 2000).

1.2. Aminoácidos

Los aminoácidos suelen tener dos grupos funcionales como su nombre lo indica; consisten desde el punto de vista estructural, en un grupo amino (-NH₂) y un grupo ácido carboxílico (-COOH) unidos a un carbono- α , el cual posee una o dos cadenas hidrocarbonadas laterales que le confieren su individualidad y sus características químicas. Dicho carbono es un centro estereogénico cuando estas dos cadenas son diferentes, por lo que presentan isómeros con actividad óptica (Figura 1) (Belitz, 2009).

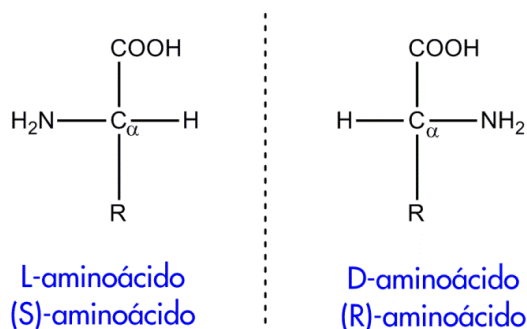


Figura 1: Estructura general de un aminoácido (Belitz, 2009).

Los α -aminoácidos son precursores de los péptidos y las proteínas, siendo 20 aminoácidos los que conforman a estas últimas, sin embargo el número total de aminoácidos existentes en la naturaleza es del orden de 200 (Meister, 1965). Estas biomoléculas se clasifican desde distintos puntos de vista.

Históricamente, los α -aminoácidos se han dividido en dos grandes grupos:

- I. **Aminoácidos proteogénicos:** Todas las proteínas, ya se trate de las que aparecen en las bacterias más antiguas, o las que se encuentran en las formas de vida superiores, están constituidas a partir del mismo conjunto básico de 20 aminoácidos unidos covalentemente, originando secuencias características y cumpliendo funciones catalizadoras de procesos químicos (Jones, J. H., 1979).
- II. **Aminoácidos no proteogénicos:** compuestos que atienden a la sustitución sobre el carbono α , dividiéndose en α -monosustituidos como las glicinas sustituidas citando a fenilglicina (Figura 2, PhG), y los α,α -disustituidos como los α -aminoácidos α -alquilados citando al ácido 2-aminoisobutírico (Figura 2, AIB).

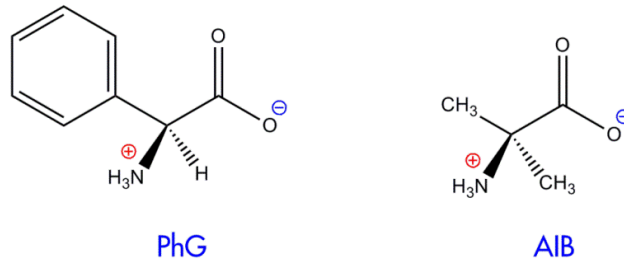


Figura 2: Estructura química de la fenilglicina (PhG) y el ácido 2-aminoisobutírico (AIB).

Como quiera que la cadena lateral de los α -aminoácidos proteogénicos es decisiva para las interacciones intra- e inter-moleculares de las proteínas, se puede clasificar así:

- **Aminoácidos con cadena lateral sin carga y apolar** (Figura 3): glicina (Gly), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), prolina (Pro), fenilalanina (Phe), triptófano (Trp), metionina (Met).

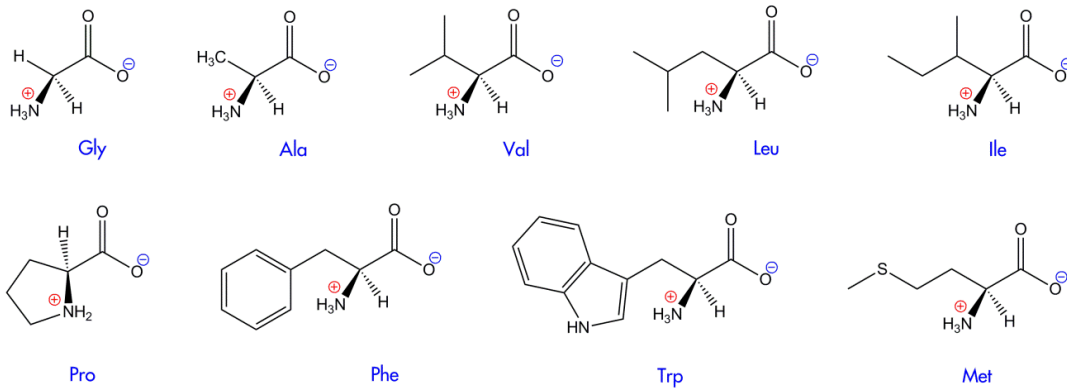


Figura 3: Estructura química de α -aminoácidos con cadena lateral sin carga y apolar.

- **Aminoácidos con cadena lateral sin carga y polar** (Figura 4): serina (Ser), treonina (Thr), cisteína (Cys), tirosina (Tyr), asparagina (Asn), glutamina (Gln).

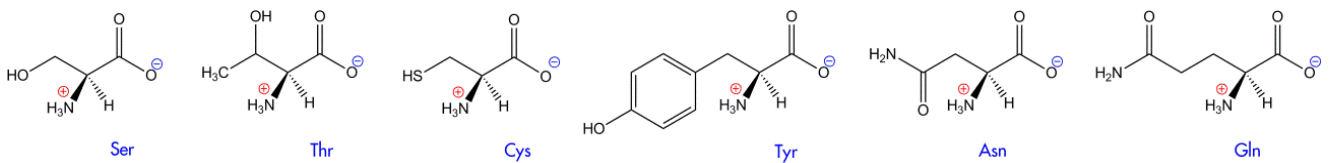


Figura 4: Estructura química de α -aminoácidos con cadena lateral sin carga y polar.

- **Aminoácidos con cadena larga cargada** (Figura 5): ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), lisina (Lys), histidina (His), arginina (Arg).

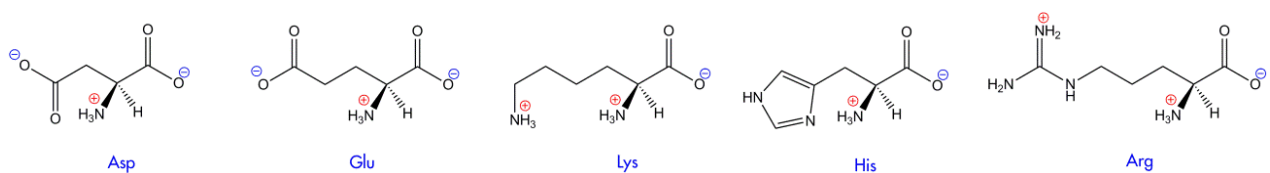
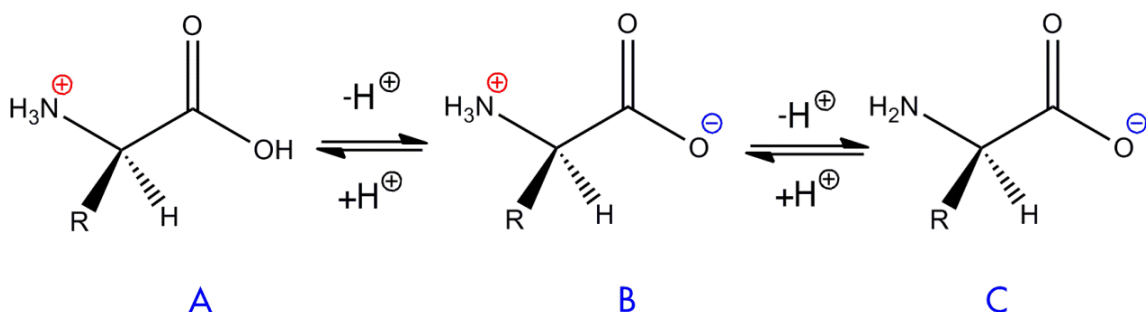


Figura 5: Estructura química de α -aminoácidos con cadena larga cargada.

Desde el punto de vista de la fisiología de la nutrición se pueden dividir en:

- A. **Aminoácidos esenciales:** valina (Val), leucina (Leu), isoleucina (Ile), fenilalanina (Phe), triptófano (Trp), metionina (Met), treonina (Thr), histidina (His, esenciales para el lactante), lisina (Lys) y arginina (Arg, semiesencial).
- B. **Aminoácidos no esenciales:** glicina (Gly), alanina (Ala), prolina (Pro), serina (Ser), cisteína (Cys), tirosina (Tyr), asparagina (Asn), glutamina (Gln), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu).

Entre algunas propiedades físicas de estas biomoléculas se encuentra la capacidad de disociación en solución acuosa, dependiendo del valor del potencial de hidrógeno (pH), se hallan en forma de cationes, iones híbridos (iones dipolares) o aniones (Esquema 1), sin embargo, los α -aminoácidos se encuentran a pH fisiológico (pH 7.3) por lo que el grupo α -amino está cargado positivamente y el grupo α -carboxilo está negativamente comportamiento conocido como zwitterión (Esquema 2, B). El pH del medio en el que se encuentran los α -aminoácido es esencial para determinar sus propiedades ácido-base, aspecto importante pues de ello depende las propiedades químicas y la función biológica de los péptidos y proteínas que forman; estas propiedades vienen determinadas por los grupos protonables que posea. Los α -aminoácidos son conocidos como sustancias anfóteras por tener la capacidad de actuar como ácidos o como bases, pudiendo tener hasta tres grupos con carácter ácido-base: el α -amino, el α -carboxilo y, en algunos casos, el resto $-R$. En general estas biomoléculas poseen un carácter ácido-base débil, lo que hace que, dependiendo del pH, el correspondiente equilibrio pueda desplazarse en un sentido o en otro (hacia la forma protonada (Esquema 2, A) o hacia la desprotonada (Esquema 2, C) (Belitz, 2009).



Esquema 2: Ionización de aminoácidos (Belitz, 2009).

Generalmente, la constante de disociación (pK) del grupo carboxilo terminal de los α -aminoácidos tiene un valor promedio de 2 y el grupo amino terminal un valor promedio de 8, mientras que el grupo $-R$ puede variar dependiendo de los grupos funcionales que lo constituyen; en la tabla 1 se muestran algunos α -aminoácidos con sus correspondientes pK y punto isoeléctrico (pI).

Tabla 1: Constantes de disociación aparente (pK) y punto isoeléctrico (pI) de α -aminoácidos (25°C).

α -aminoácidos	$pK1$	$pK2$	$pK3$	$pK3$	pI
Alanina	2.34	9.69	-	-	6.0
Arginina	2.18	9.09	12.60	-	10.8
Cisteína	1.71	8.35	10.66	-	5.0
Glicina	2.34	9.60	-	-	6.0
Histidina	1.80	5.99	9.07	-	7.5
Metionina	2.28	9.21	-	-	5.7
Fenilalanina	1.83	9.13	-	-	6.3
Prolina	1.99	10.60	-	-	6.3
Tirosina	2.20	9.11	10.07	-	5.7
Fenilglicina	1.93	9.17	-	-	6.3

Otra propiedad física es la actividad óptica, por lo que todos los aminoácidos, con excepción de la glicina (Gly), tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y son ópticamente activos (Figura 6). Todos los α -aminoácidos componentes de las proteínas tienen la misma configuración en el átomo del C- α ; son los L-aminoácidos, o bien (S)-aminoácidos según el sistema *Cahn-Ingold-Prelog* (con excepción de la L-cisteína, que pertenece a la serie R), mientras que los D-aminoácidos, o bien (R)-aminoácidos también ocurren en la naturaleza, por ejemplo en una serie de péptidos de origen microbiano (Belitz, 2009).

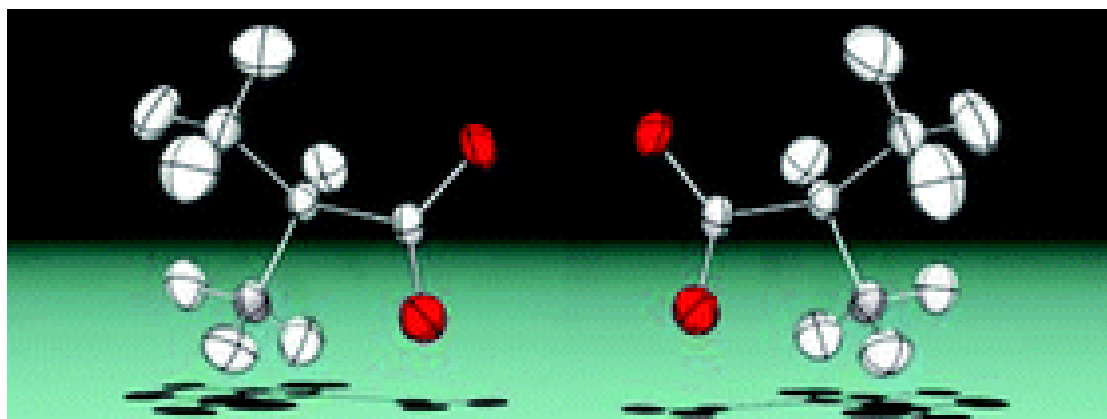


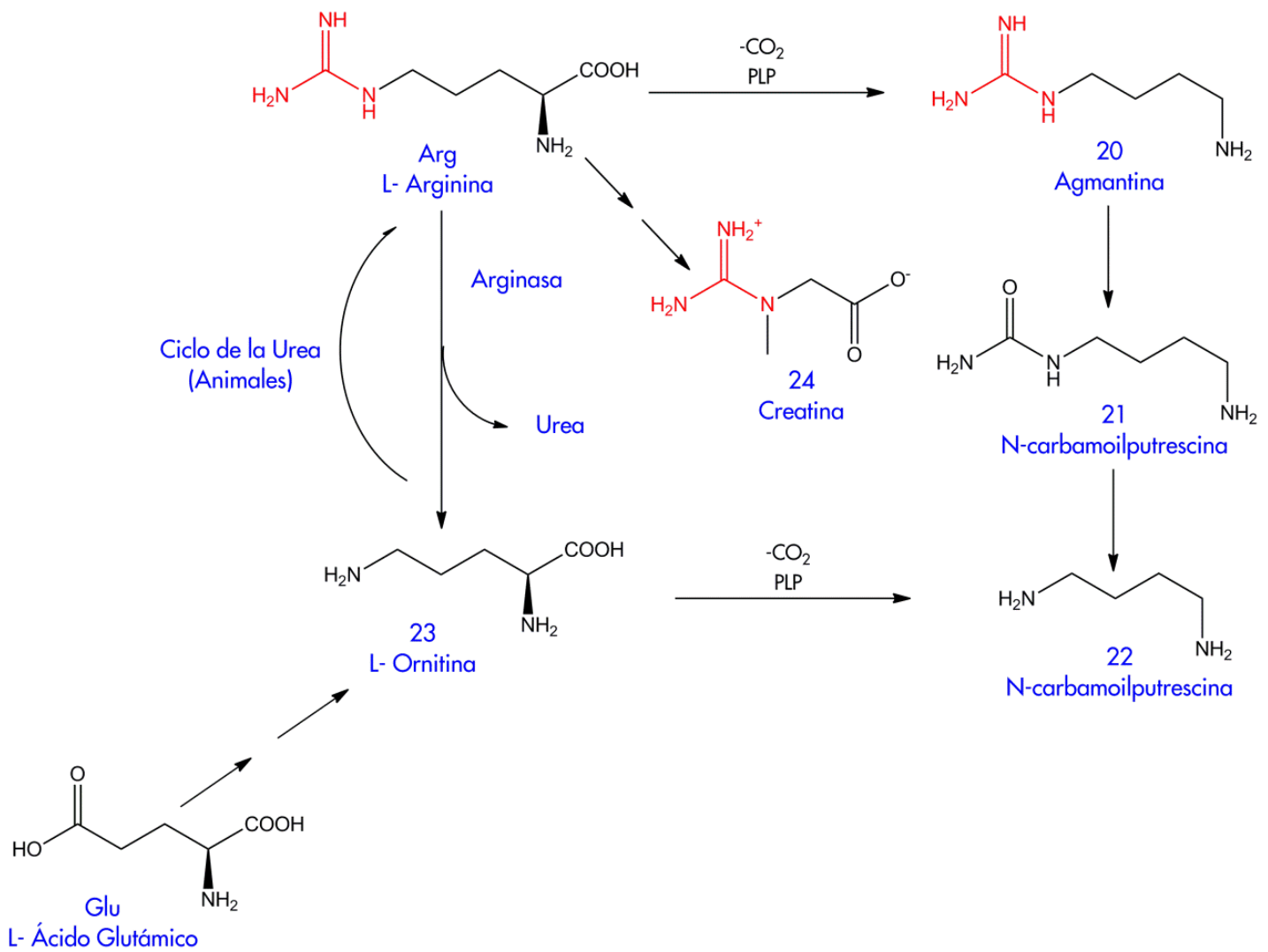
Figura 6: Diagrama ORTEP de D- y L- Alanina, un α -aminoácido (Wilson *et al.*, 2005).

La rotación óptica específica de las disoluciones acuosas de los aminoácidos depende fuertemente del valor del pH, siendo en general mínima en la zona neutral y aumenta por adición de ácido o de álcali (Tabla 2) (Belitz, 2009).

Tabla 2: Rotación específica de los aminoácidos ($[\alpha]_D^t$) (Belitz, 2009).

α -aminoácidos	Disolvente	Temperatura (°C)	$[\alpha]_D$
L-Alanina	0.97mol/1 HCl	15	+14.7°
	Agua	22	+2.7°
	3mol/1 NaOH	20	+3.0°
L-Cistina	1.02 mol/1 HCl	24	-214.4°
Ácido L-glutámico	6.0 mol/1 HCl	22.4	+31.2°
	Agua	18	+11.5°
	1mol/1 NaOH	18	+10.96°
L-Histidina	6.0 mol/1 HCl	22.7	+13.0°
	Agua	25.0	-39.01°
	0.5mol/1 NaOH	20	-10.9°
L-Leucina	0.6mol/1 HCl	25.9	+15.1°
	Agua	24.7	-10.8°
	3.0 mol/1 NaOH	20	+7.6°

De esta manera, la importancia de los α -aminoácidos radica en el hecho de que constituyen las moléculas sillares de péptidos, proteínas y de otros productos naturales (Barton *et al.*, 1999). Además, los α -aminoácidos actúan bioquímicamente como mediadores en el metabolismo del nitrógeno y dan lugar a materias primas necesarias para la producción de algunos metabolitos primarios y secundarios de vital importancia. Por ejemplo, la arginina (Arg) es clasificada como un aminoácido proteogénico esencial para aves, carnívoros, mamíferos jóvenes y condicional para adultos; involucrado en los procesos de división celular, en la cicatrización de heridas (Quek, 2013), secreción de la hormona de crecimiento influyendo directamente en la función inmunitaria, y penetración celular de muchos péptidos (CCPs, por sus siglas en inglés) y péptidos catiónicos antimicrobianos (CAMPs, por sus siglas en inglés) (Bionda & Cudic, 2013); también es precursor de una serie de moléculas como lo son: la creatina (Esquema 3, 24), importante en la ruta metabólica energética muscular, nervioso y testicular; la L-ornitina (23), sintetizada por acción de la enzima arginasa, es precursora de poliaminas y urea jugando ambas un papel importante en el ciclo de la urea (Esquema 3) (Tapiero *et al.*, 2002).



Esquema 3: Arginina (Arg) es convertida por la enzima arginasa a urea y L-Ornitina (23), precursor de poliaminas (Tapiero *et al.*, 2002).

La reacción de L-arginina (Arg) con la enzima arginina descarboxilasa en presencia de la coenzima piridoxal 5'-fosfato (PLP) produce la poliamina conocida como agmatina (Esquema 3, 20). Castagnolo *et al.* reportaron que estas poliaminas guaniladas exhiben alta actividad biológica debido al grupo guanidino que es comúnmente usado por proteínas y enzimas al reconocer y ligar aniones a través de apareamiento iónico y puentes de hidrógeno.

1.3. Benzazoles

Heterociclos pertenecientes a la familia de los benzofusionados (Figura 7) (Gilchrist, 1995) cuya estructura se encuentra formada por 2 sistemas aromáticos fusionados, un anillo fenilo unido en la posición *orto* a un anillo de 5 miembros en la posición 4- y 5- conocido como azol, con un heteroátomo ya sea azufre (S) para benzotiazol (Figura 7, 25), nitrógeno (N) para bencimidazol (Figura 7, 26) u oxígeno (O) para benzoxazol (Figura 7, 27) en la posición 1 y un átomo de nitrógeno (N) en la posición 3 (Carpenter, R. D. & Kurth, M. J., 2010).

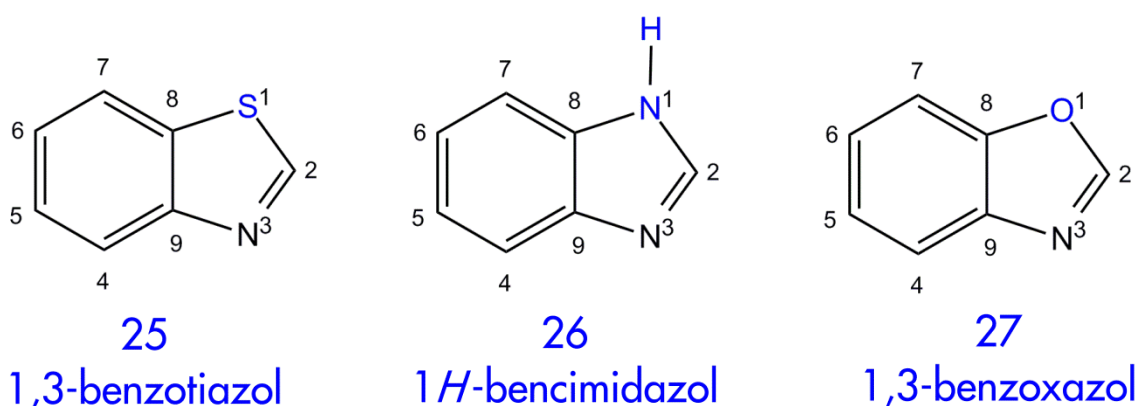


Figura 7. Sistemas Benzazoles (Gilchrist, 1995; Chaudhary *et al.*, 2010).

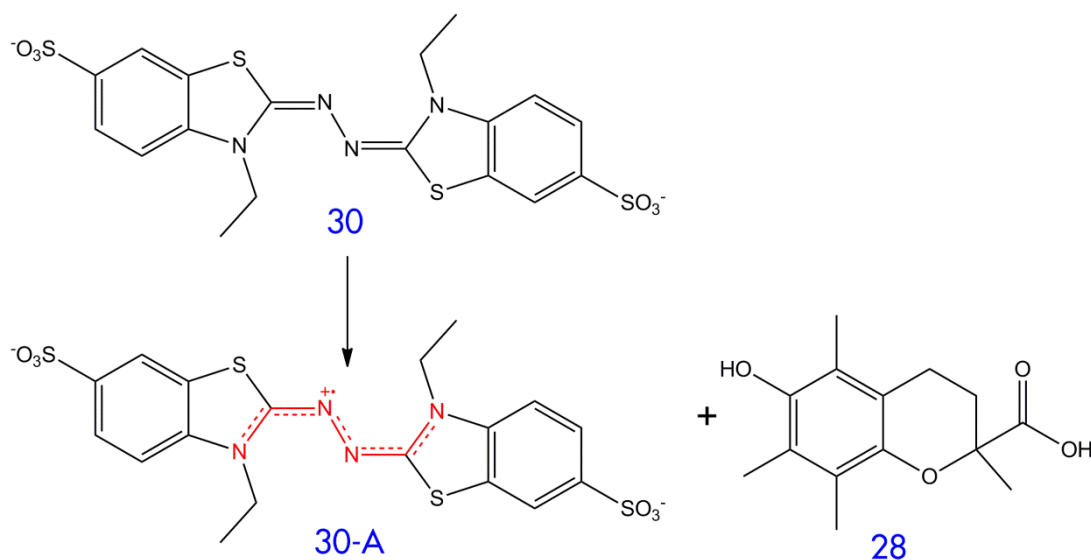
Los sistemas benzazoles son heterociclos altamente versátiles, brindando una amplia gama de actividades biológicas, excelentes propiedades farmacocinéticas, y sobresalen como ligandos con reactivos organometálicos, terapéuticos y semiconductores. (Carpenter *et al.*, 2010). Se han encontrado en diversos sistemas biológicos realizando importantes funciones, muchos de estos mediante su interacción con átomos metálicos (Contreras *et al.*, 2009).

1.3.1. Importancia de los Benzazoles.

Los benzazoles han recibido importante atención en la comunidad científica estando presente en más de 50,000 artículos, tomado un papel crucial en la química, biología, medicina y ciencia de los materiales (Carpenter *et al.*, 2010); citando a continuación algunos ejemplos del papel que han tomado estos compuestos recientemente en la ciencia.

1.3.1.1. Benzotiazoles

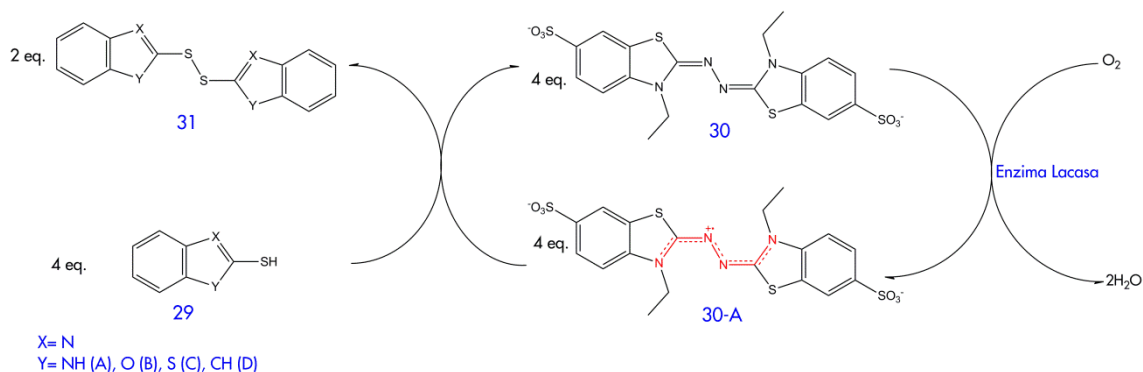
En los últimos años, una amplia gama de ensayos espectrofotométricos se han adoptado para la medición de la actividad antioxidante de los alimentos, entre ellos, el ensayo del ácido 2,2'-Azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonato), ABTS (Esquema 4, 30), es el más popular (Floegel *et al.*, 2011); siendo desarrollado y comercializado por Randox Laboratories (San Francisco, USA) (Litescu *et al.*, 2010). El ensayo ABTS (30) está basado sobre la generación de un radical catiónico cromógeno (azul/verde), $ABTS^{\bullet+}$ (30-A), centrado en átomos de nitrógeno por la oxidación de un electrón, y este llega a ser incoloro cuando se reduce, mediante la vía de donación de electrón, a su forma no radical, ABTS (30), por antioxidantes (Huang *et al.*, 2005; Lee & Yoon, 2008); este ensayo de decoloración cuantifica la actividad de la reacción radical-antioxidante por medición, con un espectrofotómetro, de la absorbancia a 743nm sobre un determinado tiempo. Los resultados son expresados con respecto a un estándar, generalmente Trolox (28) (Charles, D. J., 2013).



Esquema 4: Reacción relacionada al modelo ABTS (ABTS (30) y Trolox (28)) (Litescu *et al.*, 2010).

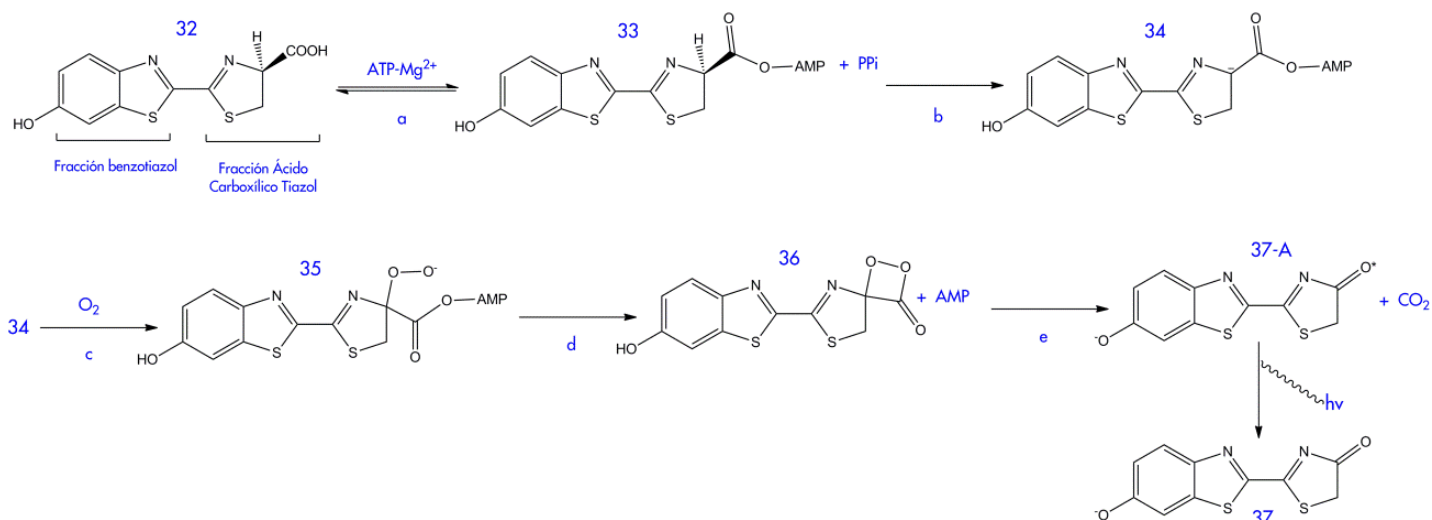
Abdel-Mohsen *et al.* realizaron reacciones oxidativas de dimerización de grupos tioles con enzimas lacasas de origen fúngico y como agente mediador de la enzima al ABTS (30); ya que los grupos disulfuros tienen actividad citotóxica y, además juegan un papel vital en sistemas vivos con respecto al plegamiento, estabilidad y actividad de numerosas proteínas, así como las propiedades de unirse al ADN. Para la dimerización de los grupos tioles, se entiende que la reacción empieza con la oxidación del ABTS (30) a los correspondientes radicales $ABTS^{\bullet+}$ (30-A) catalizada por la enzima lacasa que se acompaña por la reducción de O_2 a agua. Ello está seguido

por la dimerización oxidativa de tioles (29): 2-mercaptobenzotiazol (29-C) o 2-mercaptobenzoxazol (29-B) para generar los correspondientes disulfuros (31): bis(2-benzotiazol)disulfuro (31-C) o bis(2-benzoxazol)disulfuro (31-B) respectivamente. Este proceso es acompañado con la reducción de radicales ABTS^{•+} (30-A) a ABTS (30) (Esquema 5).



Esquema 5: Mecanismo propuesto para la oxidación catalizada por lacasa-ABTS de tioles heterocíclicos (29) a disulfuros (31) (Mohsen *et al.*, 2013).

Por otro lado, en la bioluminiscencia se lleva a cabo la conversión de energía química a luz (Esquema 6), proceso dependiente de dos componentes: la enzima luciferasa y el sustrato luciferina, esta última compuesta por una fracción de benzotiazol unido a una fracción de ácido carboxílico tiazol (Esquema 6, 33) (Day *et al.*, 2004).



Esquema 6: Pasos involucrados en la bioquímica de la reacción de emisión de luz catalizada por la enzima luciferasa. Inicialmente, luciferina (32) de insecto (luciérnagas, escarabajos o gusanos) a) con dependencia de ATP-Mg²⁺ se activa el complejo ternario de luciferasa de insecto produciendo la adenilación de luciferina (33) de insecto liberando pirofosfato (P_i), b) siguiendo con la abstracción del protón (34), c) la luciferina adenilato reacciona con oxígeno (35), d) dando a la formación de un peróxido cíclico (36), e) posteriormente su descarboxilación origina la formación de un estado excitado de oxiluciferina (37-A), f) cuya relajación produce la emisión de un fotón (*hν*) y a la oxiluciferina (37) (Day *et al.*, 2004).

Particularmente, el 2-aminobenzotiazol (1) es actualmente considerado como matriz privilegiada en la síntesis de fármacos y ha ganado gran popularidad en las ramas de la biorgánica y química médica. Varios farmacóforos llevan a la fracción del 2-aminobenzotiazol, revelando un amplio espectro de actividades biológicas que comprende: anti-inflamatoria, antimicrobiano, antitumoral, neuroprotectora, anticonvulsiva, antidiabética y antiepiléptica. Por mencionar algunos derivados se encuentra el Riluzole (Figura 8, 38) un glutamato neurotransmisor, el compuesto 39 es un potente inhibidor del metabolismo del ácido retinoico, el compuesto 40 es un tRA-induciendo expresión de potenciador de CYP26B1 y el compuesto 41 y 42 que son inhibidores de N-miristoiltransferasa (Nmr). (Chaudhary *et al.*, 2010). Algunos otros farmacóforos poseen al 2-aminobenzotiazol como unidad central entre ellos, el compuesto antibacterial 43 (Figura 8), el agonista PPAR (Figura 8, 44), el ligando receptor de H3 (Figura 8, 45) y el ligando de receptores de nicotínico de la acetilcolina (Figura 8, 46) (Khatun *et al.*, 2012).

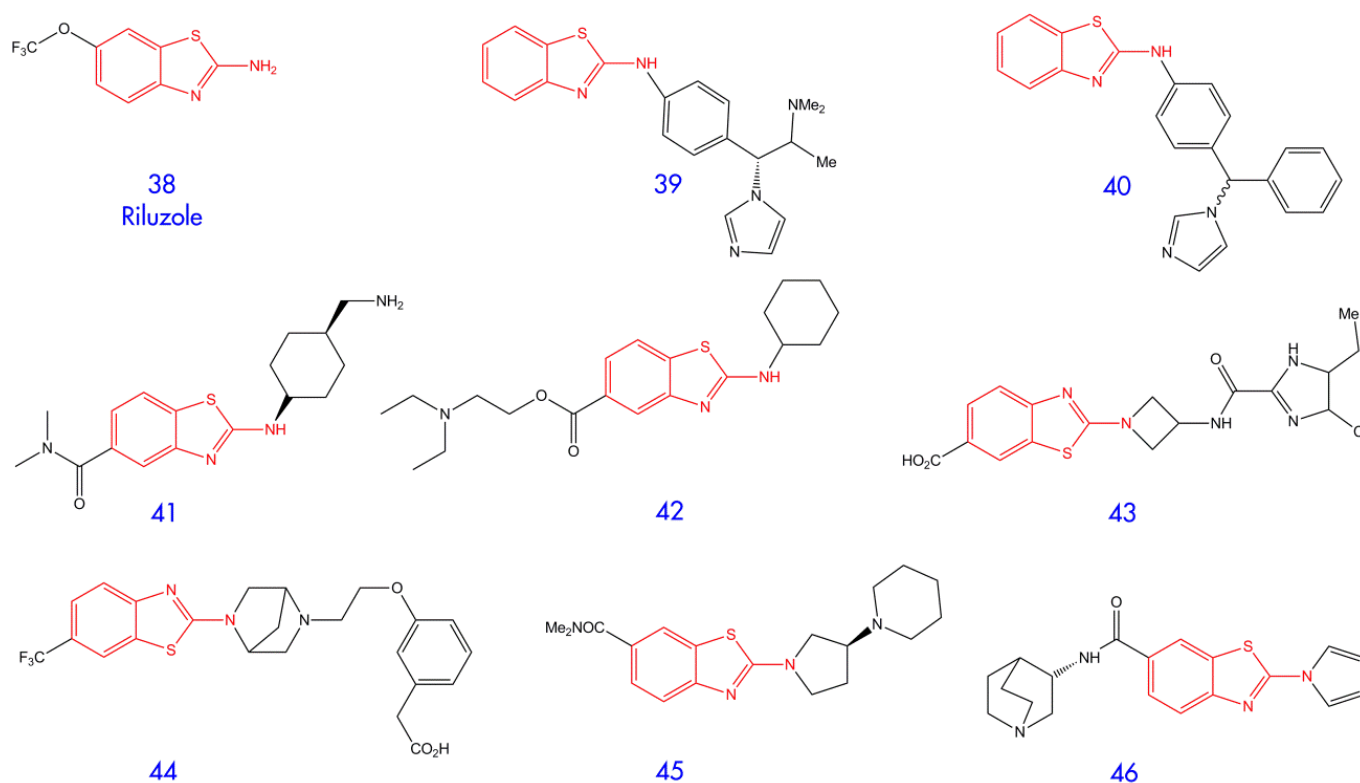
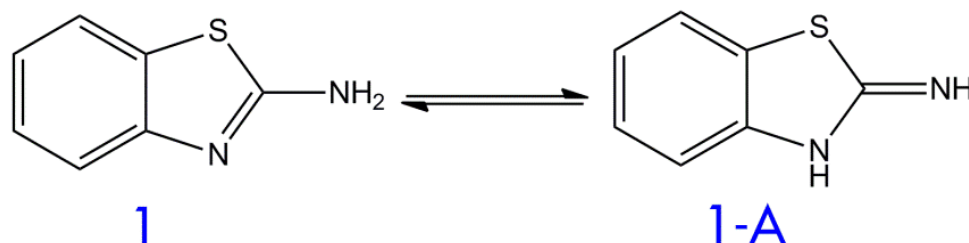


Figura 8: Moléculas bioactivas derivados del 2-Aminobenzotiazol (Khatun *et al.*, 2012; Chaudhary *et al.*, 2010).

Es característico de la molécula del 2-aminobenzotiazol (1) poseer dos importantes propiedades que lo hacen un buen candidato para estudios de coordinación, la primera es su tautomería (Esquema 7) reflejando sistemas deslocalizados dienil N-C-N (Esquema 7, 1) y la segunda al tener un grupo imina C=N-H (Esquema 7, 1-A) donde el protón NH es al mismo tiempo una base y un ácido muy reactivo (García-Hernández, 2006).



Esquema 7: Tautomería del 2-Aminobenzotiazol (1) (Annese *et al.* 1994).

Ouyang *et al* realizaron un estudio de relación estructura–actividad (SAR, por sus siglas en inglés) de la fracción 2-amino-benzotiazol- y -benzoxazol (Figura 9, izquierda) mostrando que el compuesto 47 (Figura 9, derecha) con un benzotiazol 5,6-difluoro -disustituido es un potente inhibidor de bacterias Gram-positivas patógenas y bacterias resistentes a fármacos, sin citotoxicidad en concentraciones terapéuticas. Además, el posible objetivo de inhibición del compuesto 47 es la enzima *Staphylococcus aureus* metionil-tRNA sintetasa como se muestra en la Figura 10.

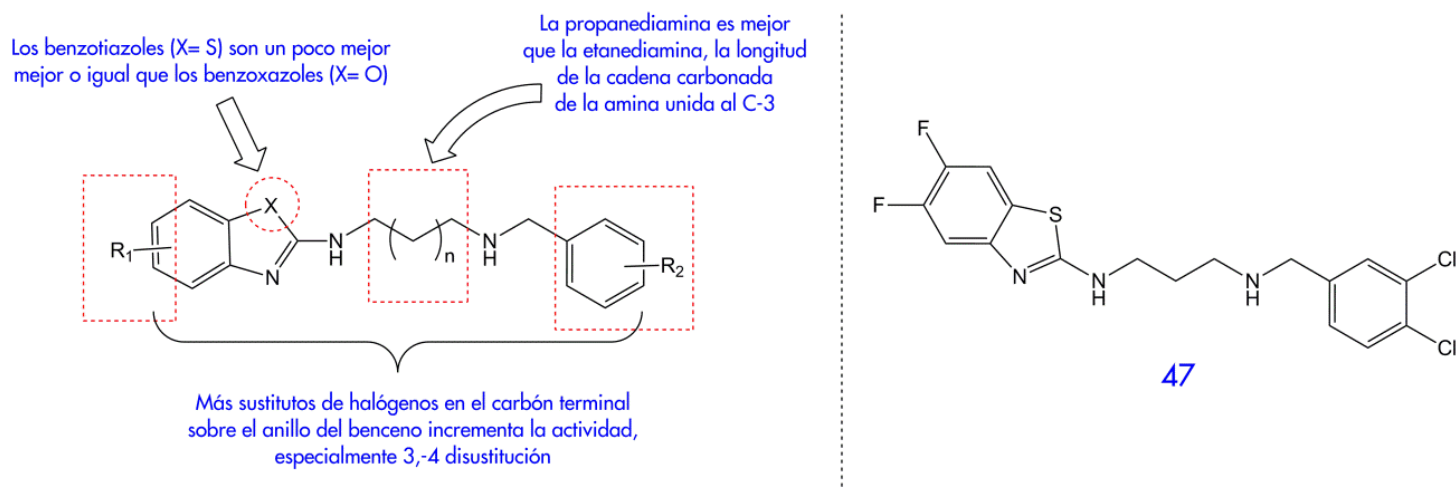


Figura 9: A la izquierda, estudio SAR de derivados del 2-amino- benzotiazol y -benzoxazol, donde ()n= -, CH₂, CH₂O; X=O, S; R₁= F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅; R₂= 5-Cl ó H. A la derecha, compuesto 47 reflejando una actividad antibacterial contra *S. aureus* con un CMI (µg/mL) de 0.5 (Ouyang *et al.*, 2012).

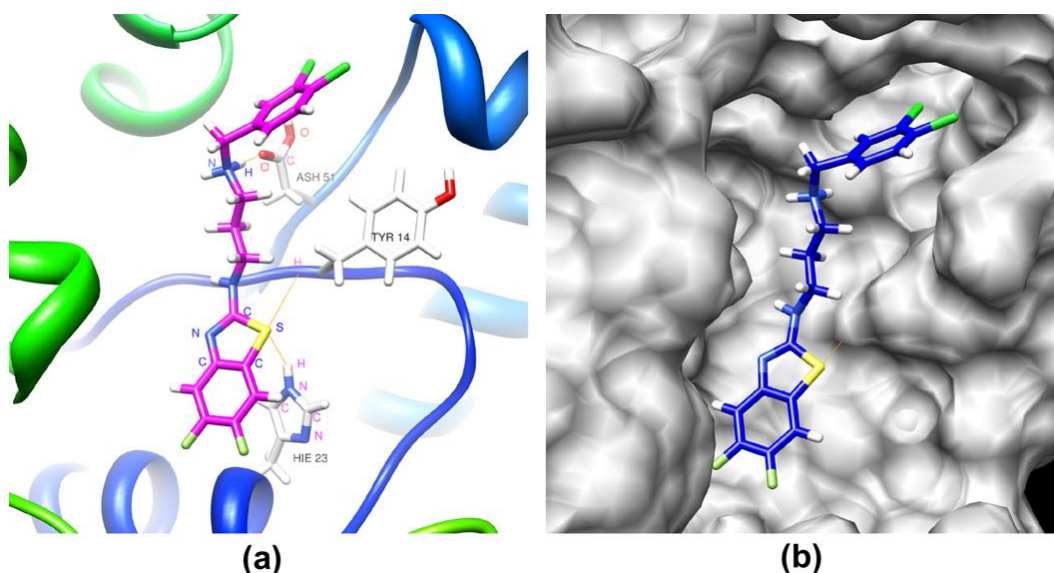


Figura 10: En ambas figuras, compuesto 47 acoplado en el sitio activo de *S. aureus* metionil-tRNA sintetasa. a) Residuos implicados en la interacción con el ligando. b) Representación superficial del acoplamiento de la molécula proteica y el compuesto 47 (Ouyang *et al.*, 2012).

1.3.1.2. Bencimidazoles

Pertencen a una amplia familia química usados en el tratamiento de enfermedades endoparasitarias en animales domésticos, prevención y tratamiento de infecciones generadas por parásitos en agricultura y acuicultura. Algunos derivados (Figura 11) han sido aplicados como fungicidas en pre- o post- cosecha para el control de una amplia gama de afecciones fúngicas de maíz de campo o para conservar, transportar frutas y/o verduras en general. Por ejemplo (Figura 11), tiabendazol (48) fue el primer bencimidazol que dejó huella ya hace más de 40 años, este ha sido usado ampliamente para el control de nematodos gastrointestinales, vermes y como agente fungicida; después de su introducción al mercado, un número de bencimidazoles alternativos ofrecieron actividades similares, como el parabendazol (49), cambendazol (50), mebendazol (51) y oxicendazol (52) (Danaher, et al., 2007); otro de ellos es el Benomilo (53) (Metil 1-(butilcarbamoil) bencimidazol-2-il carbamato) actualmente usado en la agricultura mexicana como fungicida contra Antracnosis (*Colletotrichum gloeosporioides*), Fumagina (*Capnodium spp.*), mancha de la hoja (*Cercospora purpurea*) y roña o sarna (*Sphaceloma perseae*). Estas enfermedades post-cosecha de frutas y hortalizas son causadas por hongos (60%) y en menor proporción por bacterias, virus y nematodos (Sommer, 2002), estimando que las pérdidas post-cosecha ronda entre 30 y 60% total de la producción nacional frutícola (Allende, 2000).

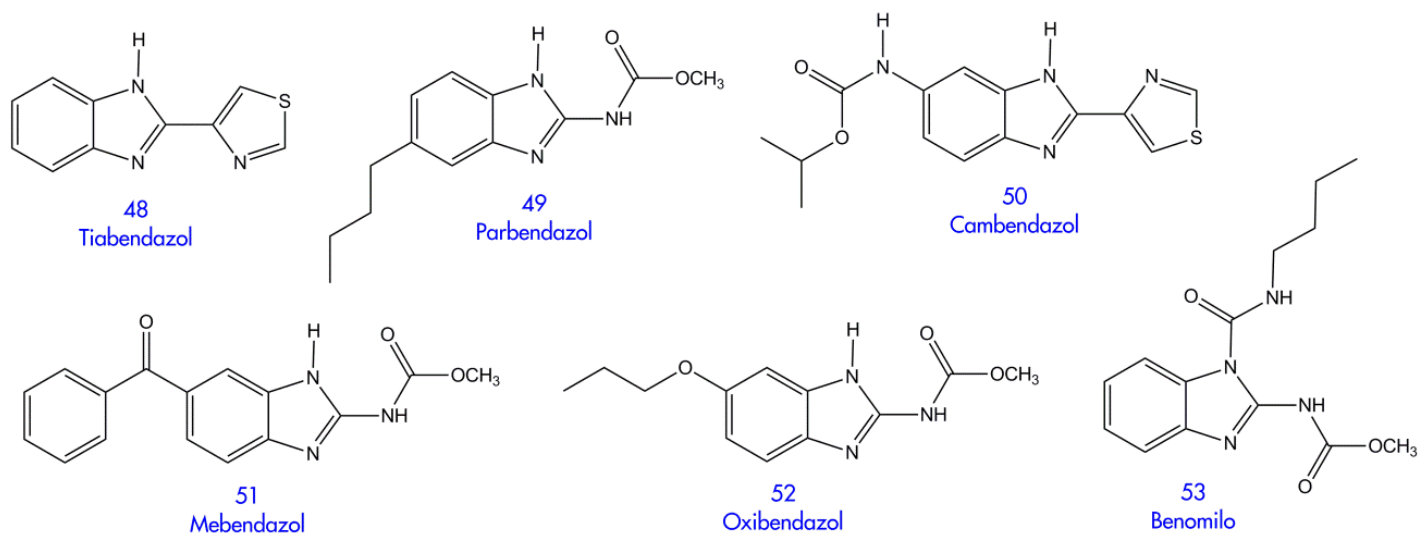


Figura 11: Estructuras químicas de Tiabendazol (48), Parbendazol (49), Cambendazol (50), Mebendazol (51), Oxibendazol (52) y Benomilo® (53) (Danaher *et al.*, 2007).

Compuestos derivados del bencimidazol que poseen grupos funciones sulfuro y sulfóxido (Figura 12), ofrece un amplio espectro de actividad y aumento de eficacia, entre estos: Albendazol (54), Fenbendazol (55) y Oxfendazol (56) fueron los primeros en tener éxito en el tratamiento del crecimiento de nematodos gastrointestinales (Danaher *et al.*, 2007).

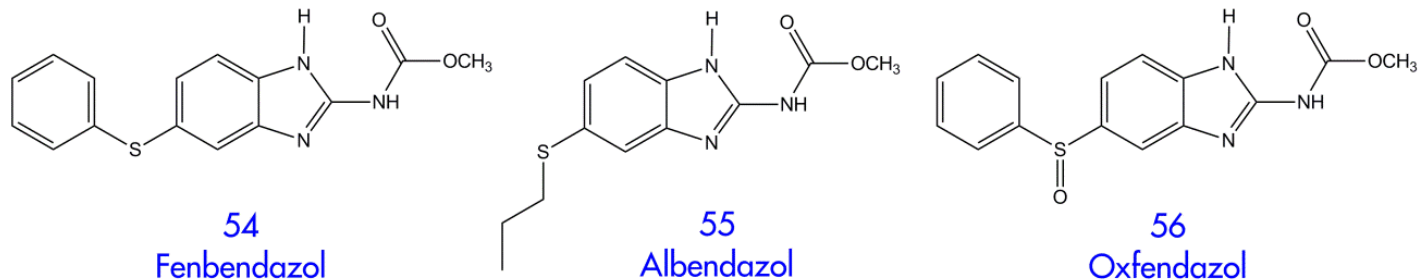


Figura 12: Estructuras químicas de Fenbendazol (54), Albendazol (55) y Oxfendazol (56) (Danaher *et al.*, 2007).

La fracción del bencimidazol coordinado por un átomo de cobalto (II) en la molécula de la vitamina B₁₂ o coenzimas-B₁₂ (Figura 13, 57) son considerados cofactores organometálicos más complejos e interesantes desde el punto de vista fisiológico. Los derivados de B₁₂ catalizan reacciones enzimáticas únicas que dependen directamente de la reactividad del cobalto coordinado por ligandos orgánicos. El metabolismo de la mayoría de los organismos depende de la catálisis por enzimas dependientes de B₁₂ (Butler *et al.*, 2006).

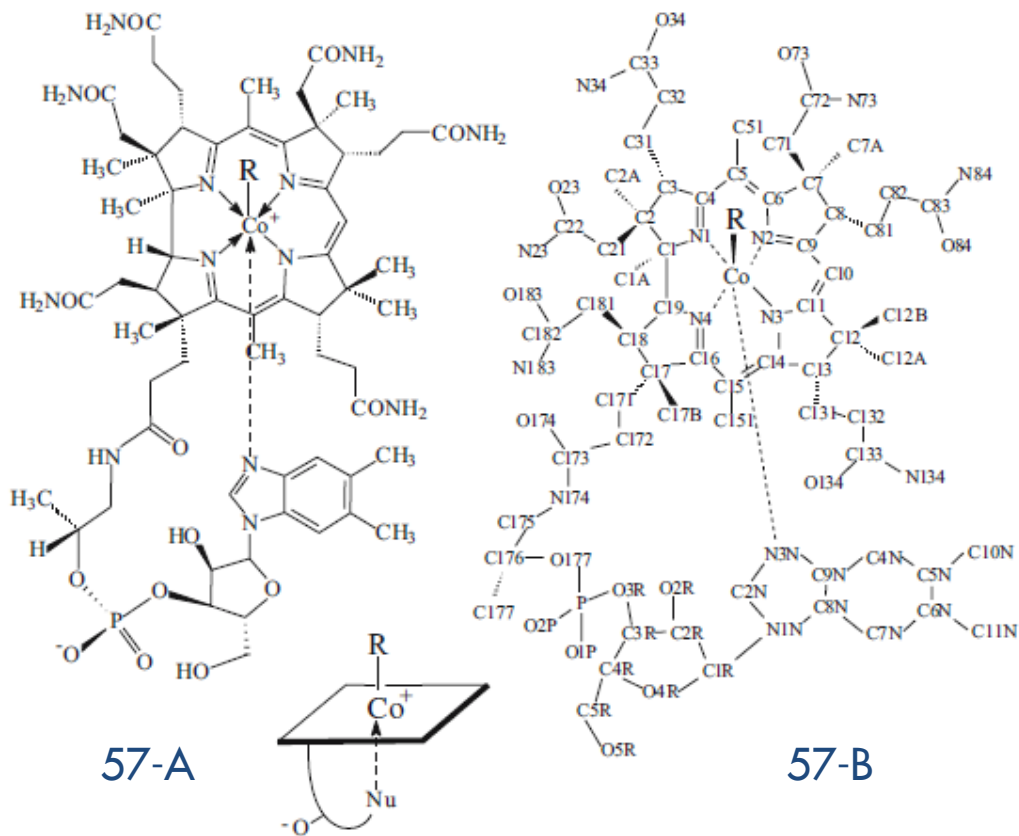


Figura 13: A la izquierda, estructural molecular de cobalaminas (57): Vitamina B₁₂ (R=CN); coenzima B₁₂ (R= 5'-deoxi-5'-ado); y a la derecha numeración y simbología usada en ambos casos (Butler *et al.*, 2006).

Un consumo medio de alimento con una cantidad alrededor de 3-4µg de vitamina B₁₂ es considerado necesario para un adecuado bienestar físico, siendo factores intrínsecos (FI), transcobalamina (TC) y haptocorrina (HC) las proteínas que participan en la absorción y transporte de cobalaminas en humanos, garantizando que se alcancen niveles adecuados de cobalamina para el funcionamiento de las enzimas intracelulares, metionina sintasa (en citosol) y metilmalonil-CoA mutasa (en mitocondria) (Butler *et al.*, 2006).

La alta nucleofilicidad de las cobalaminas hace de estas una herramienta ideal para el atrapamiento y detección de agentes electrofílicos en la evaluación del riesgo del cáncer, siendo más reactivas que el anión tiosulfato (58) o nicotinamida (59-A). A menudo, los tumores requieren más vitamina B₁₂ que el tejido normal, con una división celular acelerada se requieren altas cantidades anormales de cobalamina para la síntesis de timidina (59-B), favoreciendo la replicación del ADN a división celular; por ello, ha sido hipotetizado que la vinculación de cobalamina a transcobalamina (TC) puede ser usada como una molécula transportadora de células cancerosas (Butler *et al.*, 2006).

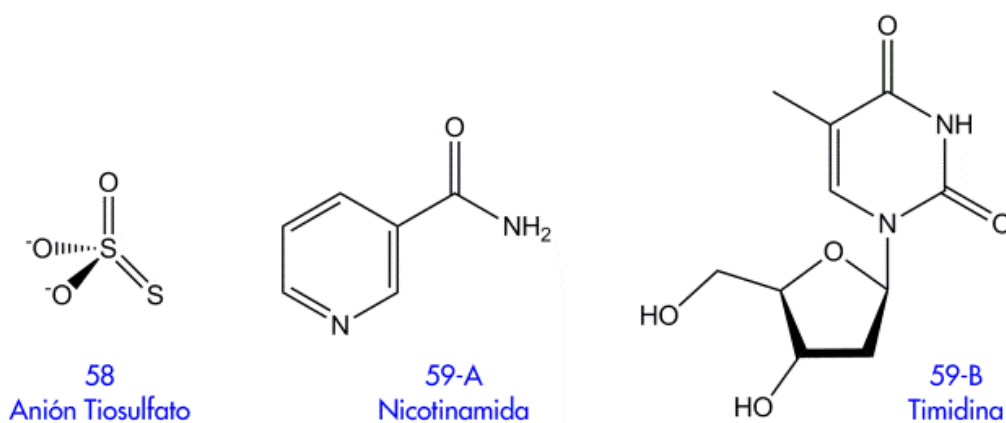


Figura 14: Estructura química del anión tiosulfato (58), nicotinamida (59-A) y timidina (59-B) (Butler *et al.*, 2006).

Particularmente, el 2-aminobencimidazol (7) es el principal centro de construcción de un gran número de derivados bioactivos (Figura 15). Hay 30 derivados registrados en el mundo como medicamentos, los cuales exhiben diversa actividades farmacológicas, por ejemplo, antiparasitaria, antifúngica, antiviral y antialérgica (Viudes *et al.* 2010). Además, como inmunotrófico, diurético, antihistamínico, así como la alta selectividad en la inhibición de p38aMAP quinasa, supresor de la replicación de los cardiomiocitos (Sudha *et al.*, 2011).

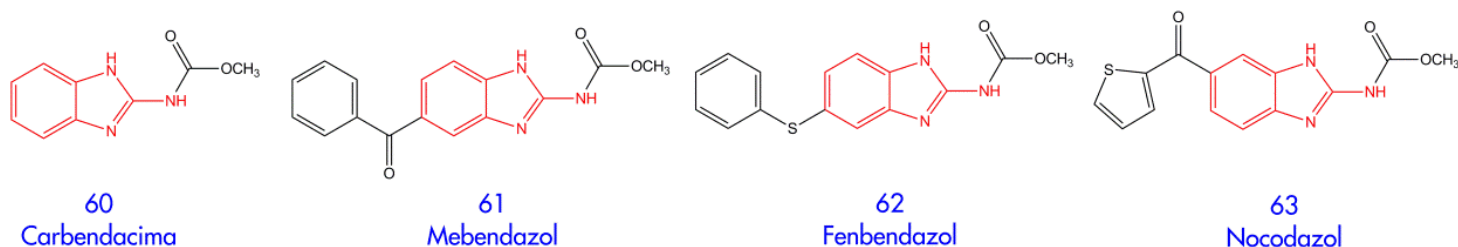
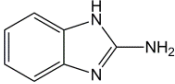
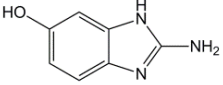
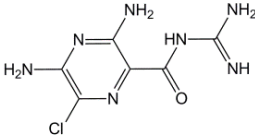
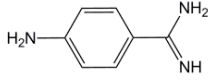
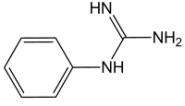
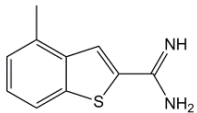


Figura 15: Estructuras químicas de derivados de bencimidazol de interés farmacéutico (Viudes *et al.*, 2010).

La polifuncionalidad de la molécula del 2-aminobencimidazol resultado de la fracción guanidínica cíclica ha hecho que esta molécula sea el principal centro de construcción para la síntesis de un gran número de derivados del bencimidazol de interés farmacéutico. La fracción bencimidazol es también un receptor quimiosensor usado para el reconocimiento selectivo de aniones (Sudha, 2011). Hajduk *et al.* describen el descubrimiento de un nuevo derivado del 2-aminobencimidazol (Tabla 3, 64) basado por RMN como inhibidor de la enzima uroquinasa, siendo esta un potente activador de plasminógeno y desempeña un papel esencial en el mecanismo principal de la degradación de la membrana basal y metástasis tumoral.

En resumen, los compuestos que contienen un grupo amina o guanidina comúnmente tienen un valor de pK_a mayor a 9.0 donde el 2-aminobencimidazol (Tabla 3, 7) tiene un valor de pK_a aproximado a 7.5, por lo tanto, los compuestos quienes contengas ésta fracción no estarán descargados a pH fisiológico, mejorando la biodisponibilidad de inhibición de uroquinasa. Sin embargo, la potencia del compuesto 64 (Tabla 3) es 10 veces menor que los inhibidores tradicionales (Tabla 3).

Tabla 3: Inhibidores de Actividad de Uroquinasa (Hajduk *et al.*, 2000).

Nombre	Estructura	Concentración media de inhibición (IC_{50}) en μM	pK_a^a
2-Aminobencimidazol	7 	200	7.5 ^{b,c}
2-amino-5-hidroxil bencimidazol	64 	10	7.4
Amilorida	65 	7	8.6
p-aminobenzamidina	66 	7	11.4
Fenilguanidina	67 	20	10.9
B428	68 	0.5	9.1

^aTodos los valores pK_a fueron calculados usando el paquete ACD/ pK_a v3.6. Información sobre el software puede ser buscado en <http://www.acdlabs.com>. ^bEl valor para este compuesto en literatura es también 7.5 (Albert *et al.* *J. Chem. Soc.* 1948, 2240). ^cLos valores de pK_a para 2-aminobencimidazol y 2-amino-5-hidroxil fueron confirmados por seguimiento de absorbancia UV de los compuestos en función de pH.

El análogo más potente entre estos compuestos fue el 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) exhibiendo un valor de concentración inhibitoria máxima media (IC_{50}) de $10\mu M$ para uroquinasa similar a lo observado por la clase de inhibidores más convencionales quienes contienen una fracción guanidina o amida funcional (Tabla 3). Así, estos derivados del 2-aminobencimidazol pueden servir como equipotencial remplazando la fracción arilamida por guanidina con la ventaja de mejorar los valores de pK_a (Hajduk, 2000).

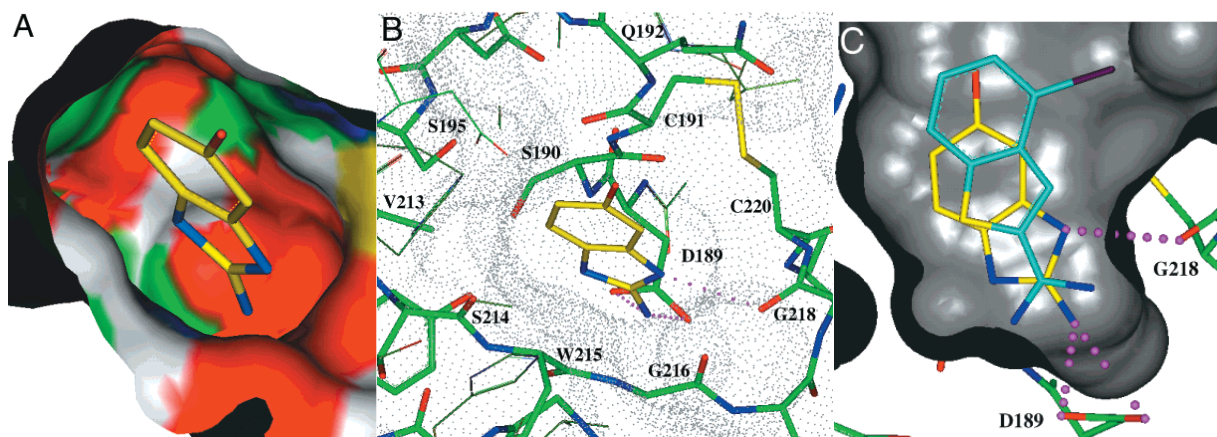


Figura 16: A) Representación superficial de la estructura cristalina de uroquinasa (superficie sólida coloreada por tipo de átomo) complejando a 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) (amarillo: átomos de carbono). B) Interacciones de 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) con el S1' empaquetado de uroquinasa (verde: átomos de carbono, alta resolución), incluyendo puentes de hidrógeno (líneas moradas punteadas) entre la fracción del aminoimidazol y Asp189 y Gly218. C) Comparando la estructura cristalina de 5-hidroxil-2-aminobencimidazol (64) (amarillo: átomos de carbono) y B428 (68) (cian: átomos de carbono) (Hajduk *et al.*, 2000).

En términos generales, el núcleo del bencimidazol puede ser denominado como una “llave Maestra” por ser el centro principal de muchos compuestos con diversas propiedades farmacológicas (Figura 17). Aunque pueden ser sustituidos las siete posiciones del núcleo del bencimidazol con una gran variedad de entidades químicas, la mayoría de los compuestos biológicamente activos basados en el núcleo del bencimidazol llevan grupos funcionales en la posición -1, -2 y/o -5 (o -6). Por consiguiente, los compuestos puede ser mono-, di- o tri- sustituidos. En el diseño, síntesis y evaluación de los diversos compuestos derivados del bencimidazol son categorizados sobre su actividad biológica: antihipertensivo, anti-inflamatorio, antibacterial, antifúngica, antihelmíntica, antiviral, antioxidante, antiulceral, antitumoral, psicoactivo, etc. como se puede condensar en la Figura 17 (Bansal *et al.*, 2012).

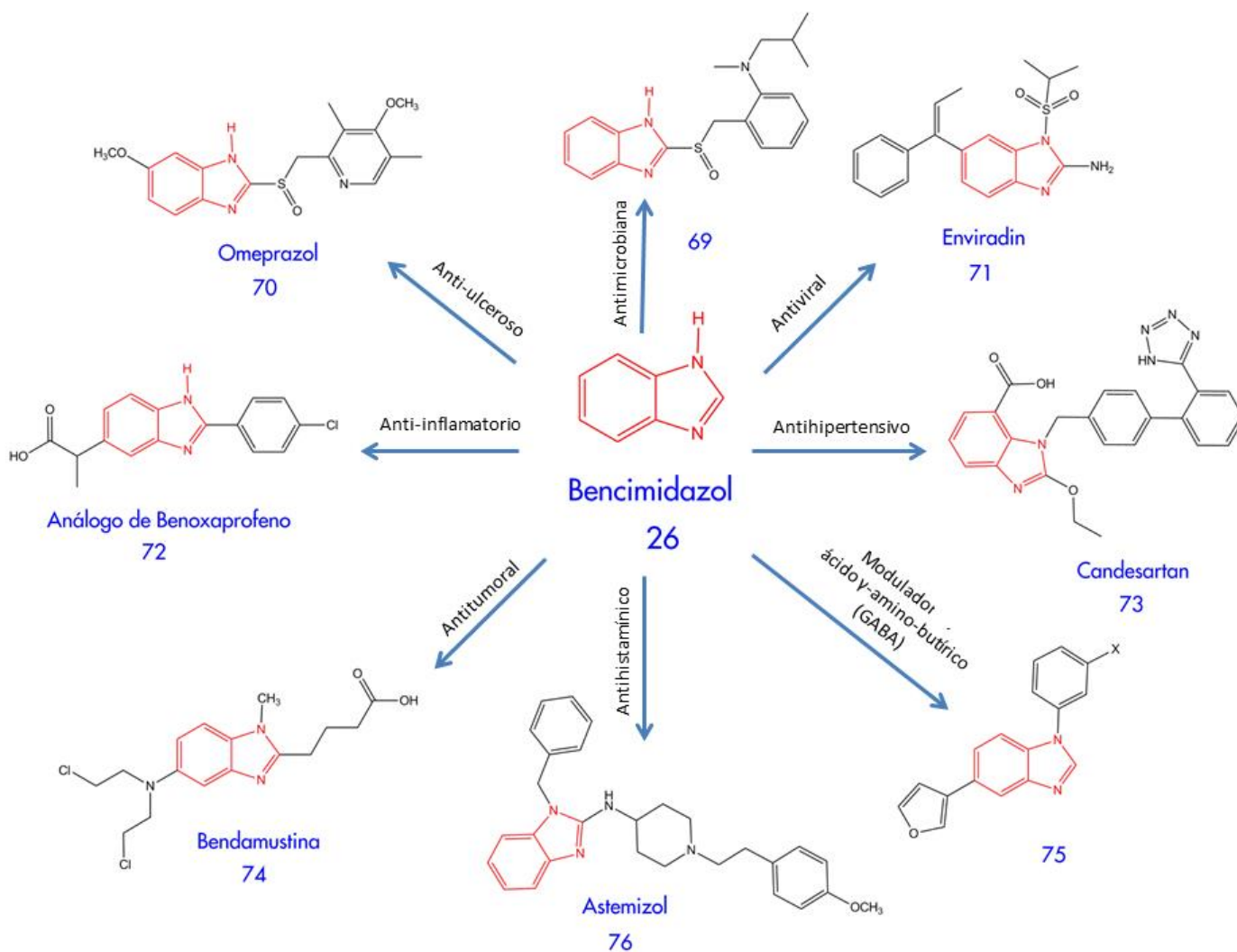


Figura 17: Bencimidazol, un núcleo multifuncional (Bansal, 2012).

1.3.1.3. Benzoxazoles

Representan una categoría de compuestos heterocíclicos naturales teniendo una gran variedad de propiedades farmacológicas entre ellas la actividad antituberculosa. Algunos derivados han sido encontrados en metabolitos de organismos marinos como los corales duros y blandos (*Pseudopterogorgia elisabethae*) provenientes del mar del Caribe; estos compuestos han demostrado poseer actividad antimicrobiana. Rodríguez *et al.* reportaron la extracción, caracterización y evaluación de actividad antimicrobiana de un diterpeno alcaloide (77) nombrado ileabetoxazol (Figura 18, 77).

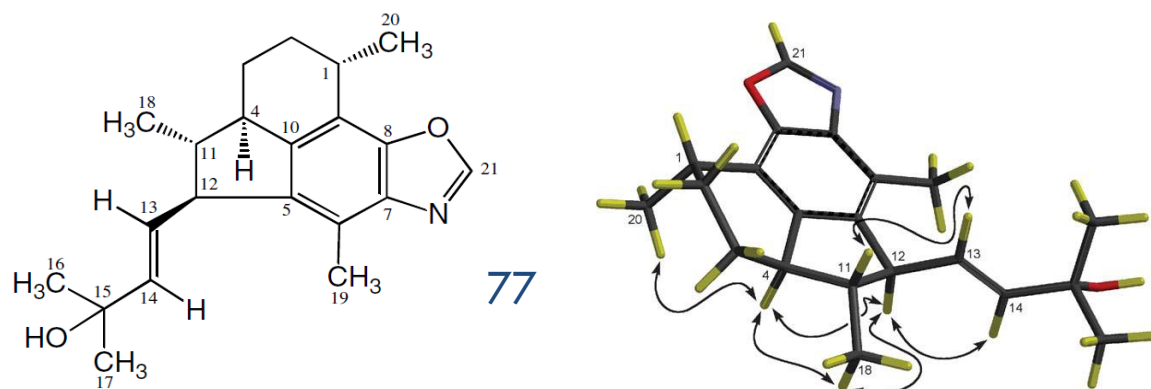


Figura 18: A la izquierda, estructura molecular del llebatoxazole (77) y a la derecha modelo molecular de energía-minimizada del mismo mediante correlaciones observadas con diagnóstico NOESY por Resonancia Magnética Nuclear de protón (^1H), carbono (^{13}C) y nitrógeno (^{15}N) (Rodríguez *et al.*, 2006).

De igual forma, se han encontrado derivados de bis(benzoxazoles) del micelio de actinomicetos aislados por Taniguchi *et al.*, compuesto 78 nombrado como “UK-1” (Figura 19, 78). Posteriormente, Tsuji *et al.* aislaron al compuesto 79 (Figura 19, 79) desde el extracto del micelio de *Streptomyces sp.* El compuesto 78 (“UK-1”) mostro actividad citotóxica contra células B16 (melanoma murino), HeLa (carcinoma epitelial murino) y P338 (tumor murino), pero no mostro ninguna inhibición de crecimiento de bacterias Gram-positivo, hongos o levaduras por arriba de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El compuesto 78 mostró actividad citotóxica contra células Jurkat (linfocitos T para el estudio de leucemia aguda) y P388 con una concentración mínima inhibitoria (IC_{50}) de 0.88 y 1.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ respectivamente.

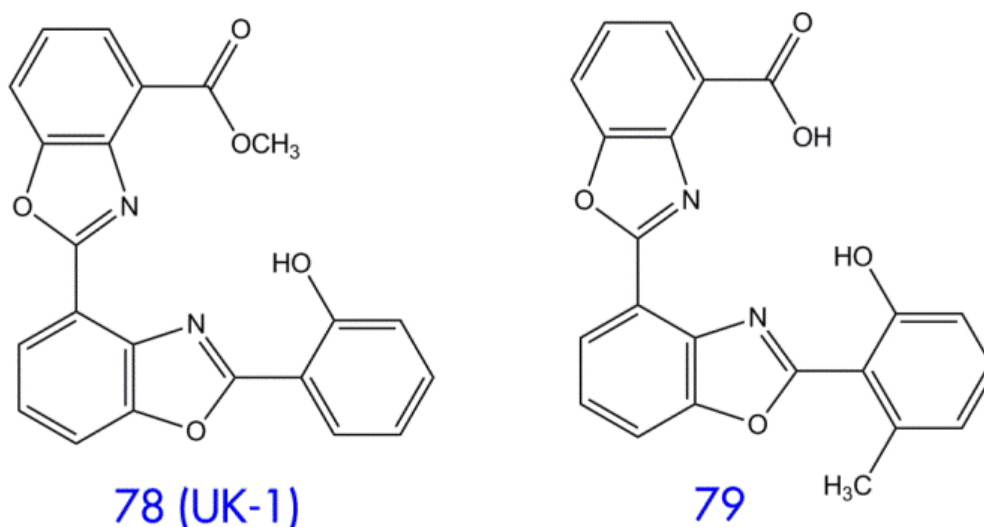
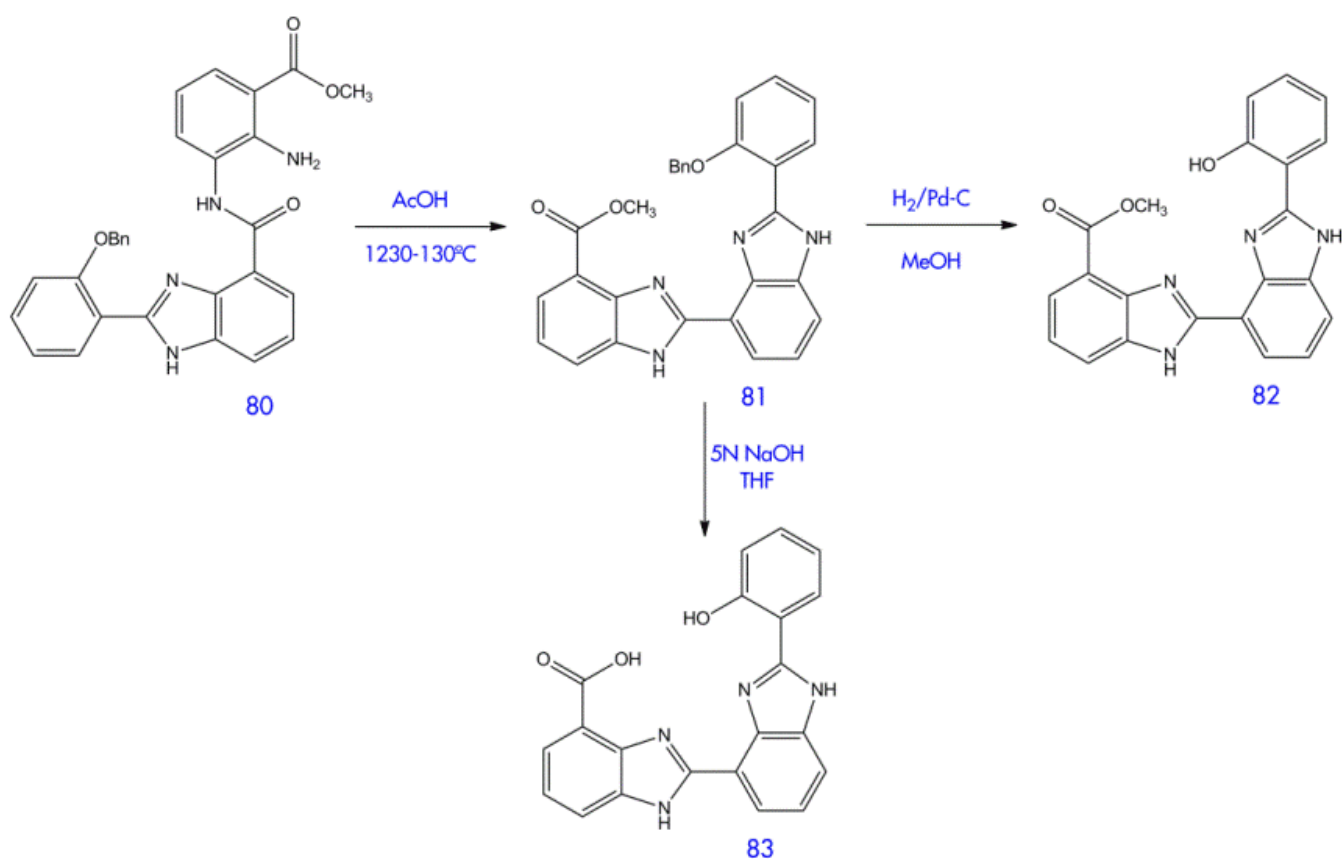


Figura 19: Estructuras químicas de bis(benzoxazoles) (Huang, 2006).

Huang *et al.* (2006) sintetizaron y evaluaron la actividad anticancerígena de análogos de bis(bencimidazoles) y bis(benzoxazoles) concluyendo que los productos naturales del bis(benzoxazoles) como el compuesto 78, tiene potencial para el uso contra líneas de células cancerígenas. Así como, estructuras similares del bis(bencimidazole), compuestos 81 y 82 (Esquema 8) exhibieron actividad potencial anticancerígena, mientras que el compuesto 80 precursor sintético de los compuestos 81 al 83 (Esquema 8) es más potente que el compuesto 78 contra líneas celulares de carcinoma pulmonar (A-549) y epitelial (HeLa).



Esquema 8: Síntesis de análogos bis(bencimidazoles) (Huang, 2006).

1.4. Organosuperbases.

En química orgánica una base es generalmente definida como un reactivo capaz de atraer protones resultando especies de carbaniones. Organobases son normalmente limitadas a aminas, quienes son categorizadas como bases muy débiles de acuerdo con la definición. La introducción de una imina funcional (=NH) al α -carbón de aminas ofrece especies de aminas más básicas conocidas como amidinas, estas son análogos de nitrógeno de ácidos carboxílicos conteniendo 2 átomos de nitrógeno en los grupos funcionales amida e imina, quienes corresponden estructuralmente a una amina equivalente de ésteres carboxílicos (ácidos carboxílicos de imidatos), el valor de su constante de disociación ácida (pK_a) es del rango de 5 a 12 y la protonación ocurre sobre el nitrógeno imino lo que da a la formación de un ión amidinio simétrico que puede ser estabilizado por resonancia (Quek *et al.*, 2013). Shriner *et al.* notaron que hay cinco tipos generales de amidinas clasificadas de acuerdo al número y distribución de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno. Ellos son: no sustituido (i), monosustituido (ii), disustituido simétrico (iii), disustituido asimétrico (iv) y trisustituido (v), en la figura 20 se muestra la estructura general de estos diferentes tipos de amidinas.

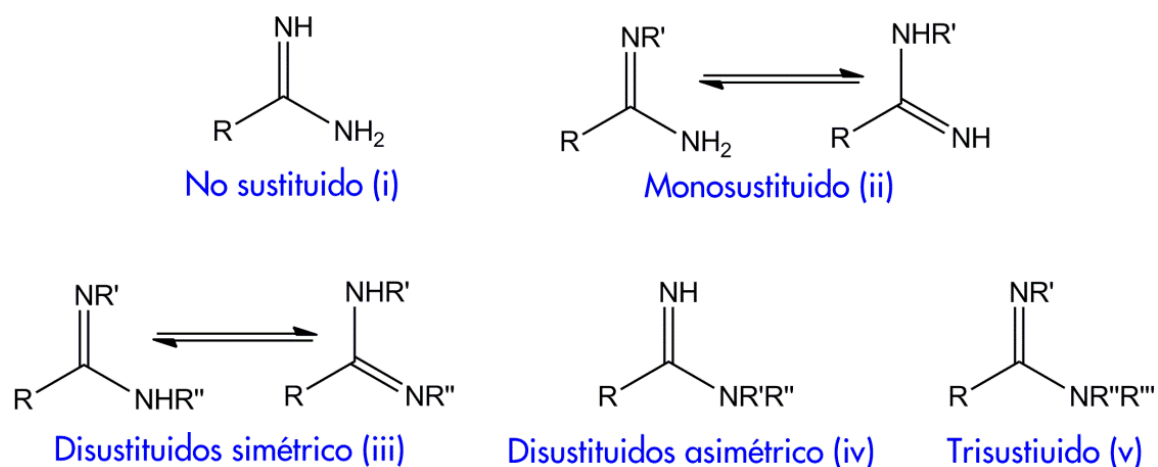


Figura 20: Cinco tipos generales de amidinas (Shriner *et al.*, 1944).

Aly & Nour El-Din reportan que bajo diferentes condiciones de pH son formadas diferentes estructuras en resonancia de las amidinas; en medio muy ácido se forma un dicatión (Figura 21, A) teniendo localizado un doble enlace carbono-nitrógeno, mientras que en medio muy básico se formará un anión (Figura 21, B).

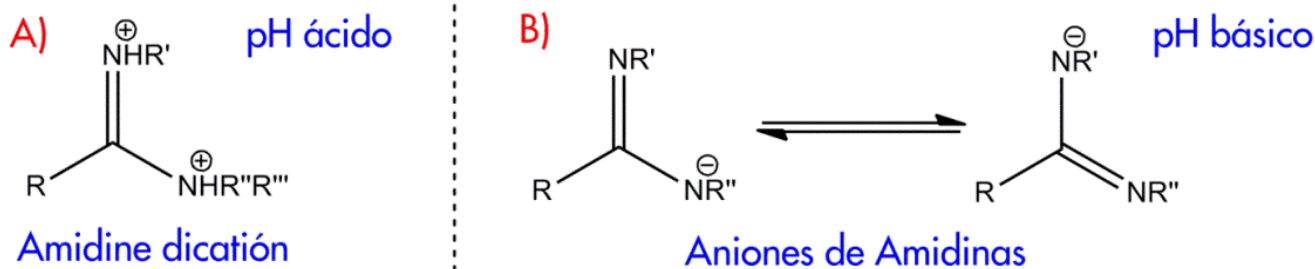


Figura 21: A) Amidina dicatiónica formada en medio muy ácido; B) Resonancia estabilizada de amidinas en medio muy alcalino (Aly *et al.*, 2008).

De esta manera, la basicidad es proporcional al número de los nitrógenos funcionales sustitutos en el mismo átomo de carbón (Ishikawa, 2009), algunos ejemplos se muestran en la figura 22.

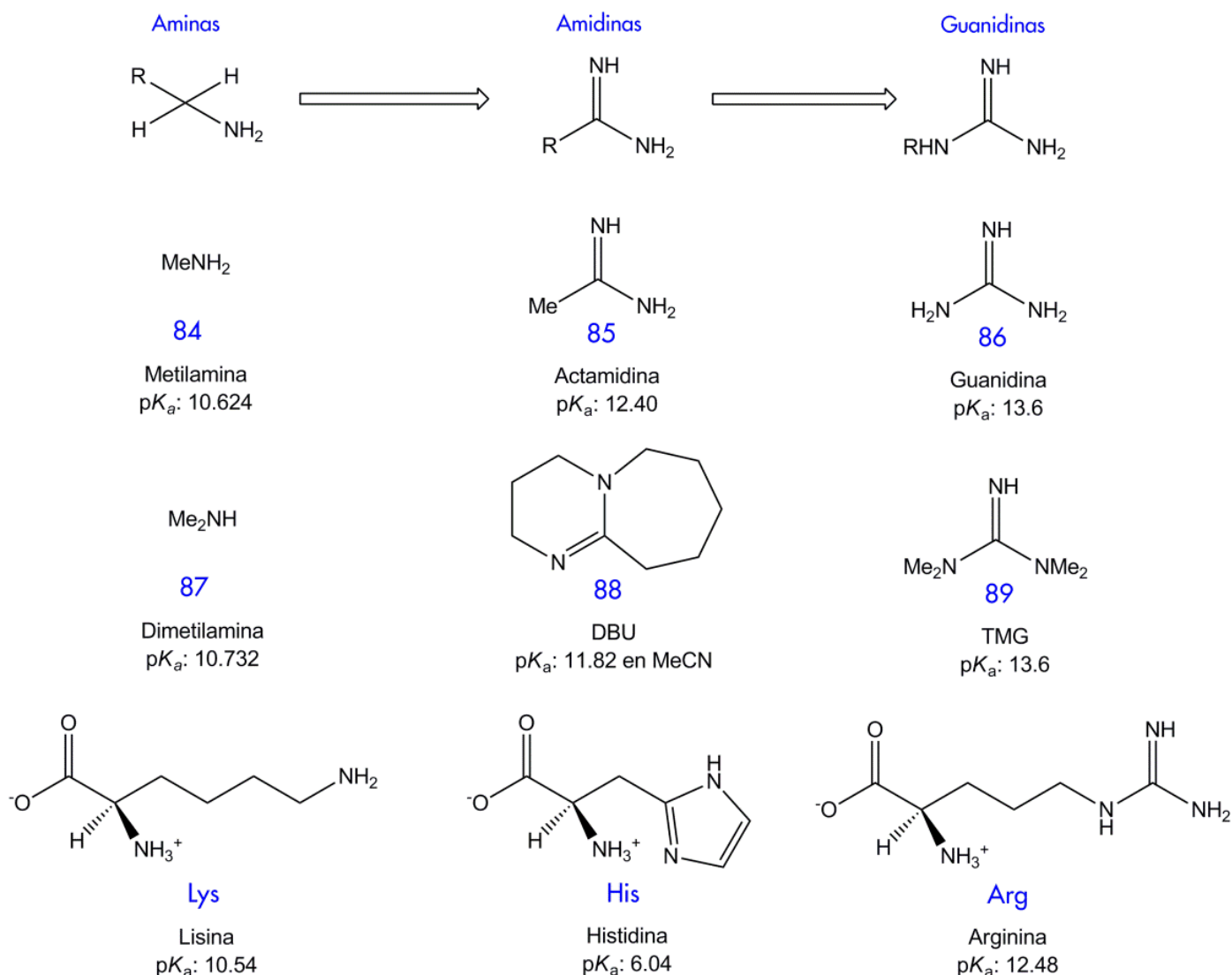
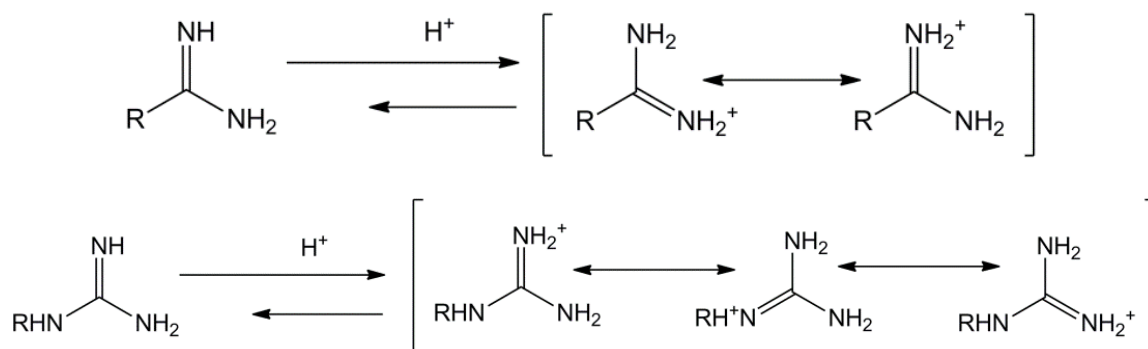


Figura 22: Estructuras de derivados de aminas y sus respectivos ejemplos (pK_a de los ácidos conjugados en H₂O): DBU= 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undec-5-ene; TMG=1,1,3,3-tetrametilguanidina (Ishikawa, 2009).

La basicidad de estos derivados amino es debido a la formación de sistemas de conjugación después de la protonación bajo condiciones reversibles; primitivamente esto es un reflejo del número de formas canónicas, especialmente formas isoelectrónicas en los sistemas de resonancia (Esquema 9). Esto es una de las razones porque las guanidinas son bases más fuertes que las amidinas (Ishikawa, 2009).

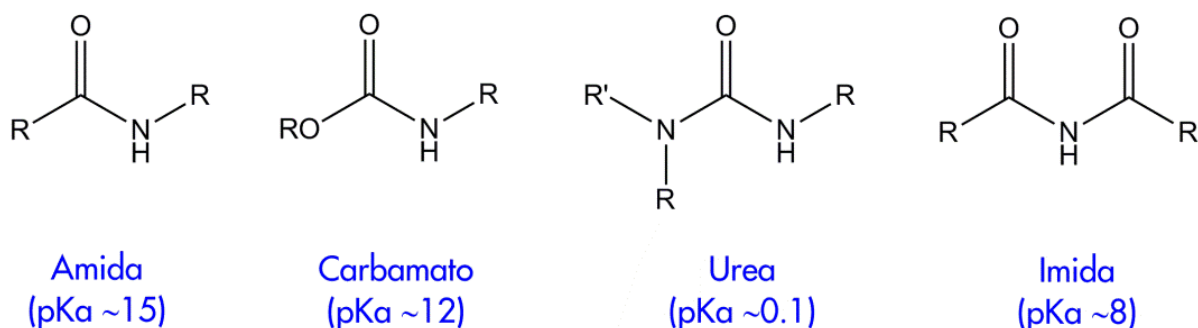


Esquema 9: Conjugación de iones amidinio y guanidinio (Ishikawa, 2009).

Desde el punto de vista físico-orgánico, la propiedad fisicoquímica más interesante de las organosuperbases es su excepcional basicidad asociada a la alta actividad cinética en reacciones de intercambio de protones. A causa de su alta basicidad y relativa baja nucleofilicidad, estos compuestos aniónicos han mostrado un amplia aplicación como catalizadores para reacciones orgánicas (Margetic, 2009).

1.4.1. Compuestos ácidos NH.

El término de “compuestos ácidos NH” refiere a las amidas, carbamatos, ureas e imidas (Figura 23), así como otros compuestos que contienen enlaces N-H con un valor de pK_a en el rango de los compuestos anteriormente mencionados (Guarino & Stella, 2007).



R= Arilo, Alquilo o Hidrógeno

Figura 23: Grupos funcionales correspondientes a compuestos ácidos NH (Guarino *et al.*, 2007).

El grupo funcional “imida” describe un compuesto ácido NH cuando el nitrógeno derivatizable está entre dos carbonilos funcionales adyacentes, mientras que el grupo funcional “amida” describe al compuesto cuando el nitrógeno está justo a un carbonilo funcional adyacente (Figura 24). Algunos compuestos ácidos NH, como las hidantoínas (Figura 24, 90) pueden ser encontradas entre las categorías de “amida” o “imida” dependiendo del tipo de nitrógeno donde se llevó a cabo la derivatización (Guarino *et al.*, 2007).

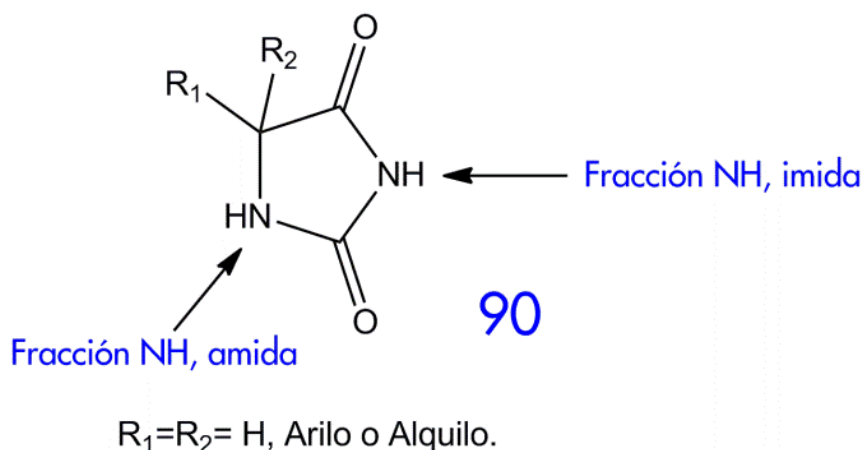


Figura 24: Fracciones NH ácidas: “Imida” y “Amida” de una hidantoína (90) genérica (Guarino *et al.*, 2007).

El protón lábil de grupos funcional ácido NH permite la conexión de una pro-fracción, lo que origina un pro-fármaco (Figura 25). Al eliminar este protón, un grupo donador de enlace de hidrógeno es eliminado teniendo un efecto dramático en el cambio sobre propiedades como la energía de red cristalina, solubilidad, velocidad de disolución y permeabilidad. Para compuestos de alto punto de fusión y pobre solubilidad, el desplazamiento del potencial para enlazar hidrógenos intermoleculares en estado sólido (debilitamiento de la red cristalina) puede ofrecer un decremento de la velocidad de disolución en soluciones acuosas o lipídicas simultáneamente (Guarino *et al.*, 2007).

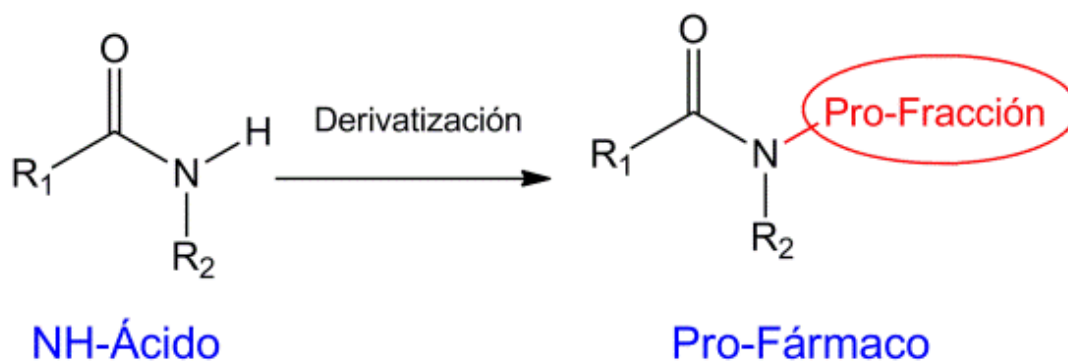


Figura 25: Mecanismo de formación de pro-fármacos (Guarino *et al.*, 2007).

Fenitoína (Figura 26, 91) es un compuesto ácido NH poco soluble cuyas propiedades farmacéuticas son inferiores reflejando principalmente desde su muy estable estructura de red cristalina. Stella *et al.* (1998;1999) muestran que al sustituir el protón NH “imida” de la fenitoína (91) por una pro-fracción de octanoiloximetilo da al correspondiente pro-fármaco 92, el cual posee mejoras comparadas a la fenitoína (91) inicial como: velocidades de disolución en soluciones acuosas en SIBLM (contenido simulado del GIT), solubilidad lipídica (ciclohexano) y biodisponibilidad oral en perros machos adultos beagle. Además de las posibles ventajas de la sustitución del enlace de hidrógeno donador (NH), también el cambio de la pro-fracción puede mejorar aún más el reparto de las propiedades del compuesto original. Por ejemplo, puede incrementar dramáticamente la solubilidad acuosa de un fármaco al adicionar un grupo ionizable a su estructura como la pro-fracción fosfato, un caso de ellos es fosfenitoína (Figura 26, 93), una fosfoiloximetil pro-fármaco de fenitoína soluble en agua (Guarino *et al.*, 2007).

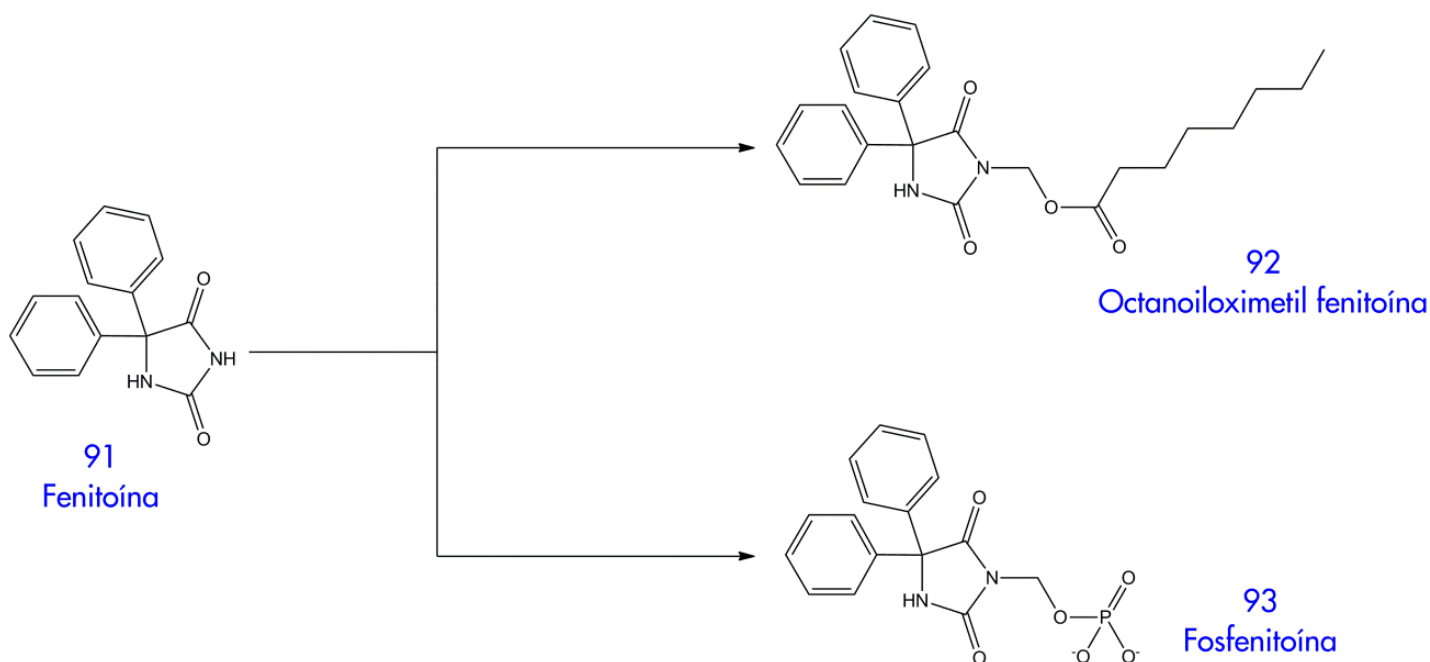


Figura 26: La derivatización de fenitoína (91), compuesto ácido NH genérico, a los pro-fármacos 92 y 93 (Guarino *et al.*, 2007).

1.4.2. Ureas, Tioureas e Isotioureas.

Las ureas (Figura 28, 97) son derivados aminos que contienen dos nitrógenos funcionales, siendo su estructura general expresada por dos grupos amino unidos a un grupo carbonilo, poseyendo un valor de pK_a alrededor de 0.1 en solución acuosa o de 26.9 en dimetil sulfóxido (DMSO) (Bordwell, 1991); su importancia radica en la basicidad para formar interacciones electrostáticas intermoleculares en solución, un fenómeno sobresaliente de ello es el estímulo del dulzor producido por algunos edulcorantes que poseen una fracción urea dentro de su estructura química, por ejemplo, el suosano (Figura 27, 94) con poder edulcorante de $f_{sac,g}(2) = 700$, cuyo sistema electrófilo/nucleófilo (e/n) es el sistema NH/COO^- de la fracción β -alanina, que corresponde al sistema e/n del aspartamo (Figura 27, 96), edulcorante dipéptido; otro es la dulcina (Figura 27, 95) con $f_{sac,g}(5) = 109$, actualmente prohibido por Food and Drug Administration (FDA) al demostrar que es cancerígeno (Belitz, 2009).

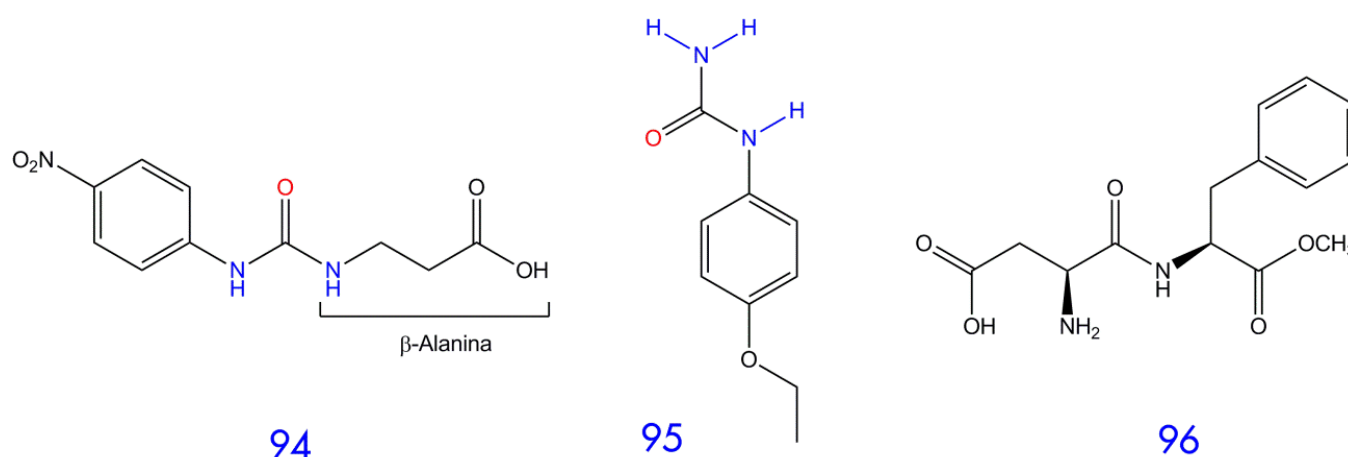


Figura 27. Estructura molecular de edulcorantes (Dzendolet, 1968; Belitz, 2009).

Dzendolet (1968) menciona que el estímulo de la sensación del dulzor como una percepción sensorial es producido por compuestos que aceptan protones entre uno de ellos se encuentra la urea (Figura 28, 94), además, el paso inicial del mecanismo es la remoción de protones desde los sitios de los receptores gustativos siendo la saliva un factor clave por ser un tanto básica ($pH \sim 7.4$) y así ser un medio propicio de aceptor de protones, permitiendo la presencia y estabilidad del ion hidroxilo (OH^-) favoreciendo la asociación de interacciones electrostáticas por puentes de hidrógeno con cadenas cortas característico de grupos urea, figura 28; debido a que los átomos de oxígeno y nitrógeno están involucrados en la asociación molecular es claro que tales asociaciones reducirían el poder edulcorante del compuesto.

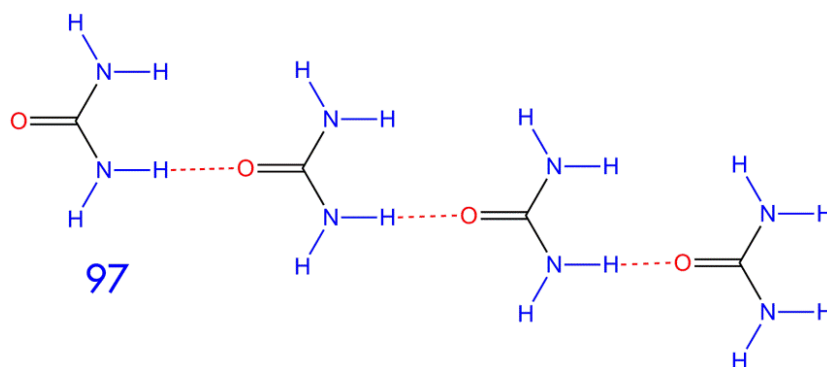


Figura 28. Representación de la asociación molecular de la molécula urea (97) en solución por puente de hidrógeno representado por líneas punteadas (Dzendolet, 1968).

Por otra parte, entre otros usos que tienen compuestos con fracción urea se encuentran, por ejemplo: en el área de síntesis orgánica, derivados de tiourea pueden ser usados como organocatalizadores (Harada *et al.*, 2009) por su eficiente activación con grupos carbonilo, imino y nitro mediante interacciones de dobles puentes de hidrógeno (Liu *et al.*, 2007). Como catalizador presenta características de donación por puente de hidrógeno de la fracción NH del electrófilo activo, esta característica permite a la tiourea la función de agente reconocedor-anión. Mientras estas propiedades ácidas de tiourea son bastante útiles, también pueden ser bases de Lewis para reacciones catalíticas, su natural coordinación muestra que pueden ser muy bien usadas como solvente polar o aditivo para catalizar metales; sin embargo, existen pocos ejemplos de la aplicación efectiva de ureas quirales como ligantes en reacciones asimétricas catalizadas por metales (Harada *et al.*, 2009).

El grupo funcional tiourea (Esquema 9, 100) en específico, es un grupo colector universal mostrado ser ligante eficiente, estable con metales de transición y tiene excelentes propiedades quelantes con iones metálicos (Figura 29), por ejemplo: Zinc (Zn^{2+}), Hierro (Fe^{2+}), Níquel (Ni^{2+}), Cobre (Cu^{2+}), Plomo (Pb^{2+}), Oro (Au^{3+}) y Plata (Ag^+) (Yuan *et al.*, 2012).

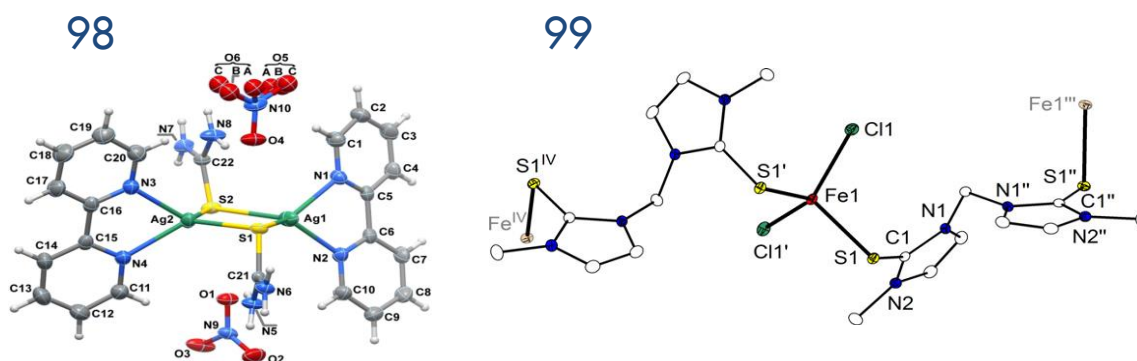
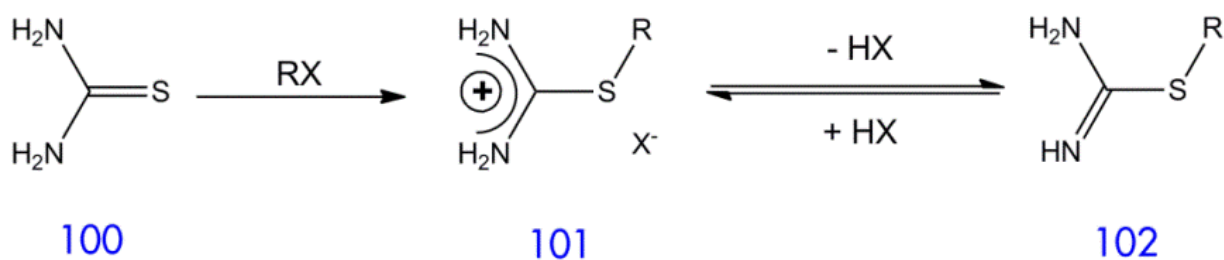


Figura 29: Compuesto ternario de Ag^+ (98; Segura *et al.*, 2014) y Fe^{+2} (99; Meyer *et al.*, 2010) quelatados por tioureas.

Sales de S-alquil-isotiuronio (Esquema 10, 101) y S-alquil-isotioureas (Esquema 10, 102) son materias primas para la síntesis de sistemas guanidínicos y heterocíclicos (Denk *et al.* 2005).



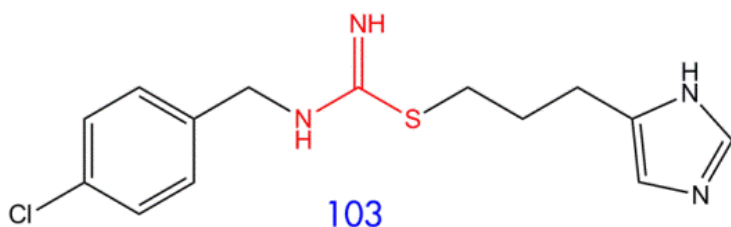
Tiourea

Sales de S-Alquil-isotiuronio

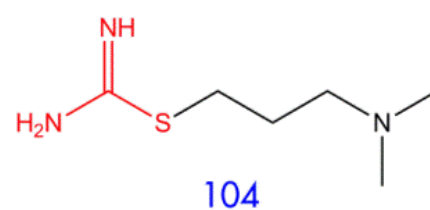
S-Alquil-isotioureas

Esquema 10: Ruta mecanicista de S-alquil-isotioureas (Denk *et al.* 2005).

En la última década, se ha reconocido que los compuestos tiourea e isotiourea son potentes inhibidores de apoptosis, un tipo de muerte celular programada en procesos inmunológicos (Nagy *et al.*, 2000); de sistemas enzimáticos como la sintetasa de óxido nítrico (NOS, por sus siglas en inglés) la cual ha marcado el uso en el tratamiento de shock séptico, después de una cirugía de trasplante. Entre algunos otros fármacos podemos mencionar al Clobenpropit® (Figura 30, 103) un potente antagonista de histamina H3, es usado como anticonvulsivo, mientras Dimaprit® (Figura 30, 104) es un inhibidor de histamina H2 así como antagonista de NOS (Denk, M. K. & Ye, X., 2005).



Clobenpropit®



Dimaprit®

Figura 30: Estructura química de Clobenpropit® y Dimaprit® (Denk *et al.* 2005).

1.4.3. Guanidinas

Las guanidinas (Figura 31) son derivados aminos que contienen tres nitrógenos funcionales, siendo su estructura general expresada por dos grupos amino y uno imino (Figura 31, G1), donde puede tener como radicales al hidrógeno para el caso de la guanidina (86), formar parte de la estructura de heterociclos (Figura 31, G2) como el 2-aminobencimidazol (7) o tener grupos arilos, azolilo o benzazolilo (Figura 31, G3) formando guanidinas simétricas o no simétricas como el 2-difenilguanidino benzotiazol (106), mientras que en el caso del catión guanidinio (105) contiene un grupo amino y dos iminos siendo esta una estructura corresponde a una amina equivalente de *orto* ésteres (diamidas carbonimídicas) (Oliver *et al.*, 2004; Cruz *et al.*, 2012); dichas estructuras muestra fuerte basicidad Brønsted con un valor general de pK_a cerca de 13.5, siendo comparable al ion hidroxilo (pK_a $OH^- = 14$) (Ishikawa, 2009), sin embargo esto puede ser alterado *vía* convenientes sustituciones del compuesto resultando la estabilidad resonante de sus ácidos conjugados, categorizados como organosuperbases, siendo comúnmente usados en organocatalizadores para reacciones orgánicas donde se requiere una organobase (Quek *et al.*, 2013). La basicidad única y naturaleza catiónica de la fracción guanidínica (Figura 31, 105) son principalmente responsable para interactuar y unirse a la carga negativa contra las regiones aniónicas presentes en las proteínas (Oliver *et al.*, 2004).

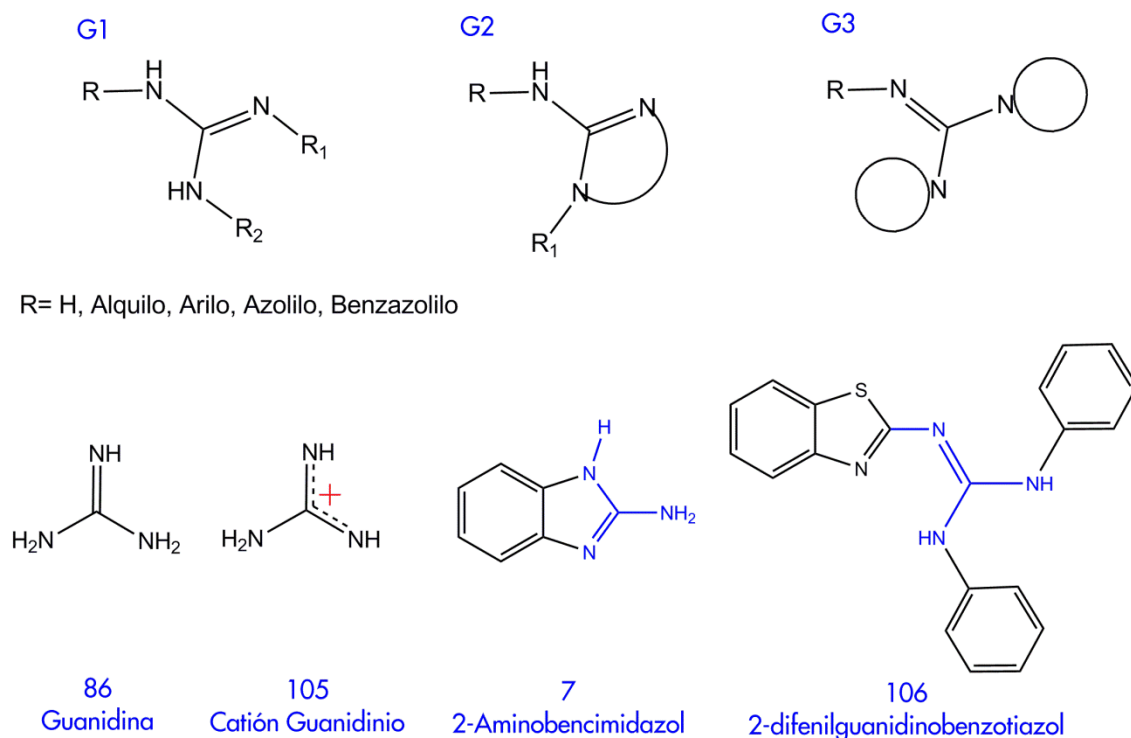


Figura 31: Estructura química de guanidinas genéricas y algunos ejemplos (Oliver *et al.*, 2004; Cruz *et al.*, 2012).

Compuestos con grupos guanidinas han sido investigados desde hace más de 30 años por su potencial terapéutico en temas de cáncer y virología; uno de ellos fue la cimetidina (Figura 32, 107), el primer medicamento con gran demanda en el uso del tratamiento de úlceras pépticas (Ishikawa, 2009) y antagonista de receptores-H₂ de histamina (Oliver *et al.*, 2004).

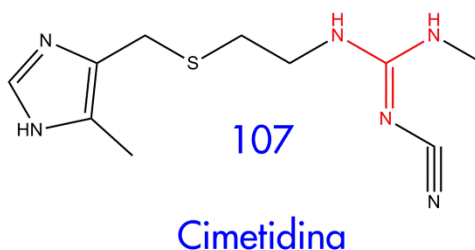


Figura 32: Estructura química de la cimetidina (Taylor *et al.*, 2012).

Recientes investigaciones han encontrado que el grupo guanidina está presente ampliamente en productos naturales, como lo son metabolitos de organismos (Figura 33), por ejemplo: la bisguanidina nombrada TAN-1057 D (108) aislada desde la bacteria PK-74 *Flexibacter sp.*, el compuesto mostró actividad potencial, compitiendo con la vancomicina (112), contra bacterias Gram-positivas resistente al grupo funcional β -lactámico; por otro lado, aminoácidos como la arginina (Arg), precursor de poliaminas, y la capreomicidina (109), precursor biosintético del antibiótico capreomicina (110). Actualmente, productos naturales más complejos han sido aislados y sujetos a estudio de síntesis, por ejemplo: la guanidina tricíclica nombrada ptilomicalin A (111) aislada de esponjas del mar Caribe y mar Rojo, mostrando actividad citoróxica, antifúngica, antimicrobial y antiviral (Orner *et al.*, 2001).

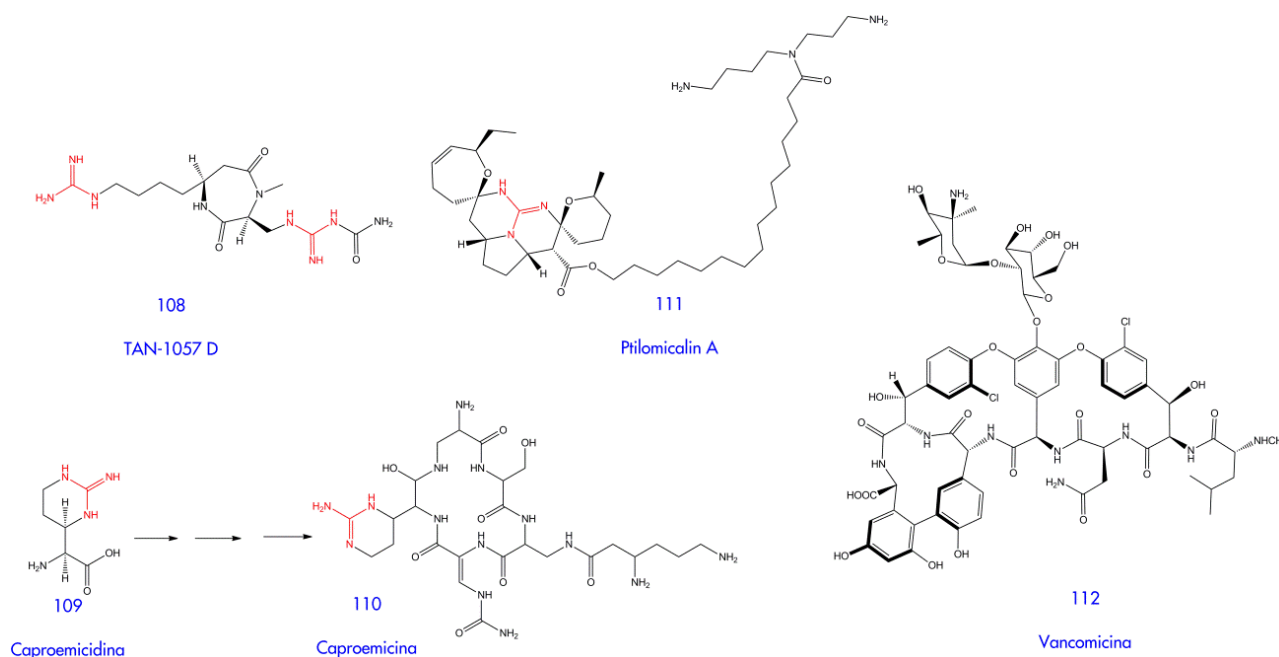


Figura 33: Productos naturales que contienen grupos guanidinas (Orner *et al.* 2001).

Además, compuestos de uso farmacéutico (Figura 34) como lo son: la N,N'-bis-guanidina sustituida (113) siendo un sub-micromolar antagonista de la glicoproteína C5a, receptor involucrado en la acumulación de leucocitos en los sitios de inflamación; un inhibidor de tirosina quinasa (114) sintetizado por Parke-Davis, contiene dos guanidinas; un ciano, tri-sustituido guanidina (115) desarrollado por Boehringer Ingelheim nombrado Therbogrel, demostró tener actividad similar a la aspirina (Orner *et al.*, 2001).

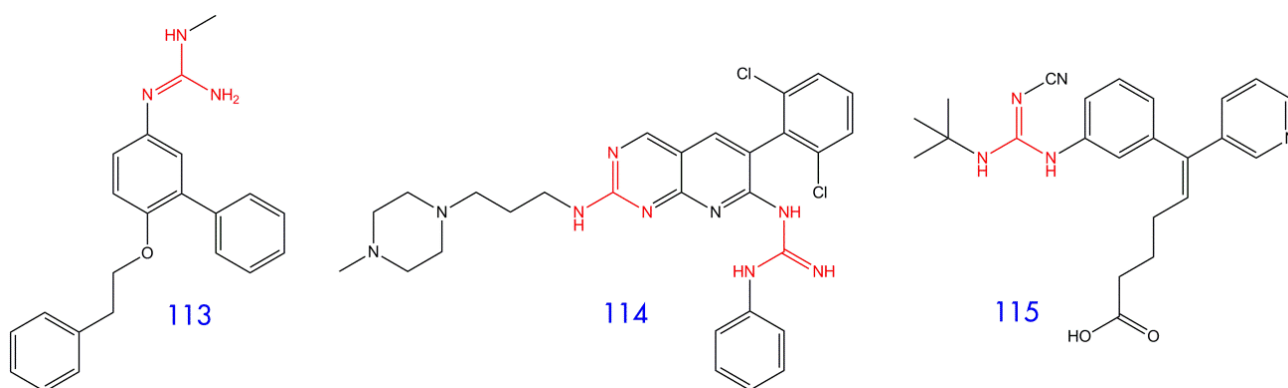


Figura 34: Fármacos que contienen grupos guanidinas (Orner *et al.* 2001).

El grupo funcional guanidino es considerado como un importante elemento farmacóforo de modo que sus propiedades de alta basicidad y capacidad de formar puentes de hidrógeno intermolecular se deban al apareamiento de cargas e interacciones catión- π . Muchos productos sintéticos y naturales poseen grupos funcionales guanidino mostrando un amplio rango de actividades biológicas incluyendo actividad antimicrobiana, inhibición de intercambio de Na-H (NHE, por sus siglas en inglés), inhibición de trombina, reparto de genes y propiedades de penetración celular (Bionda & Cudic, 2013). Además, como bloqueadores de canales de Na^+ y Ca^{2+} neuronal, inhibidor de liberación de glutamato, agente anti-isquémico, agente anticonvulsivo, agente bloqueador adrenérgico neuronal, inhibidor de proteasa VIH-1, canales abiertos de Potasio/ATP, agente antitumoral, inhibidor de Óxido Nítrico sintetasa, inhibidor de influenza neurominidasa, agente cardiotónico, receptores- H_3 antagonista de histamina, receptores H_2 agonista/antagonista y antihistamínico, anti-inflamatorio, antidiabético, agente antibacterial y fármacos antihipertensivo (Acharya *et al.*, 2001).

Ausín *et al.* han estudiado el potencial terapéutico de oligonucleótidos anti-sentido (ODNs, por sus siglas en inglés) mediante la simulación encaminada a modificaciones químicas estructurales de ácidos nucleicos, logrando incrementar la afinidad hacia sus compuestos complementarios mediante el aumento de interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno entre ellos, mostrando mejor resistencia a nucleasas y absorción celular. La introducción de análogos de bases policíclicas (Figura 35, 113-115) para incrementar el número de puentes de hidrógeno intermoleculares formados por adenina (Figura 35, 112) permite el reconocimiento simultaneo de interacciones de Watson-Crick y Hoogsteen vinculando la cara de la fracción guanidínica (Figura 35, 112). Para el caso I (Figura 35): mostró mayor permeabilidad celular, mientras que el caso II y III (Figura 35) tienen mayor resistencia a la degradación por nucleasas (3' exonucleasa) debido a los cinco puentes intermoleculares formados principalmente por las fracciones guanidínicas de ambas moléculas (Figura 35, II) lo que impidió el acoplamiento de la enzima nucleasa.

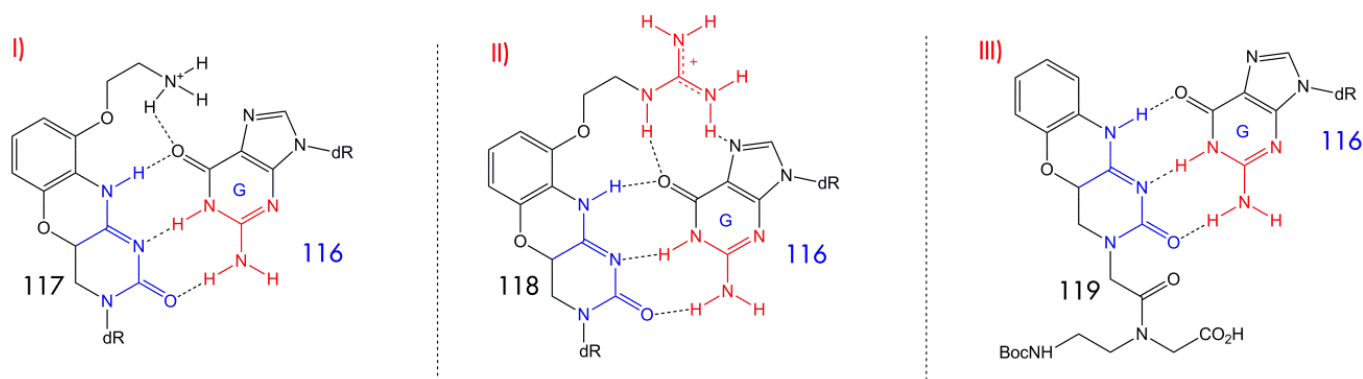


Figura 35: Puenteo de hidrógenos con pares de bases nitrogenadas de guanidina (G-clamp-Adenina (116) con análogos de citosina (117-119): I) amino (117) -G-clamp(116), II) guanidino (118)-G-clamp (116), y III) el monómero PNA fenotiazina fluorescente (119). Abreviaciones: ODN = oligodeoxinucleótido, PNA= ácido nucleótido peptídico, dR= desoxirribosa.

Qian *et al.* diseñaron, sintetizaron y evaluaron la actividad biológica de nuevos derivados chalcona guanidínicos demostrando su potencial como agente anticancerígeno mediante su actividad antiproliferativo y antitubulina; el compuesto 120-A (Figura 36) mostró mayor actividad en ambas pruebas ($CI_{50} = 0.09 \pm 0.01 \mu M$ para células de carcinoma mamario humano MCF-7 y $CI_{50} = 8.4 \pm 0.6 \mu M$ para tubulina), seguido por el compuesto 120-B. Esto es debido por la vinculación del compuesto a la cavidad colchicina de tubulina, estabilizado por interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno entre la fracción guanidina y las fracciones THR 179 y ANS 349.

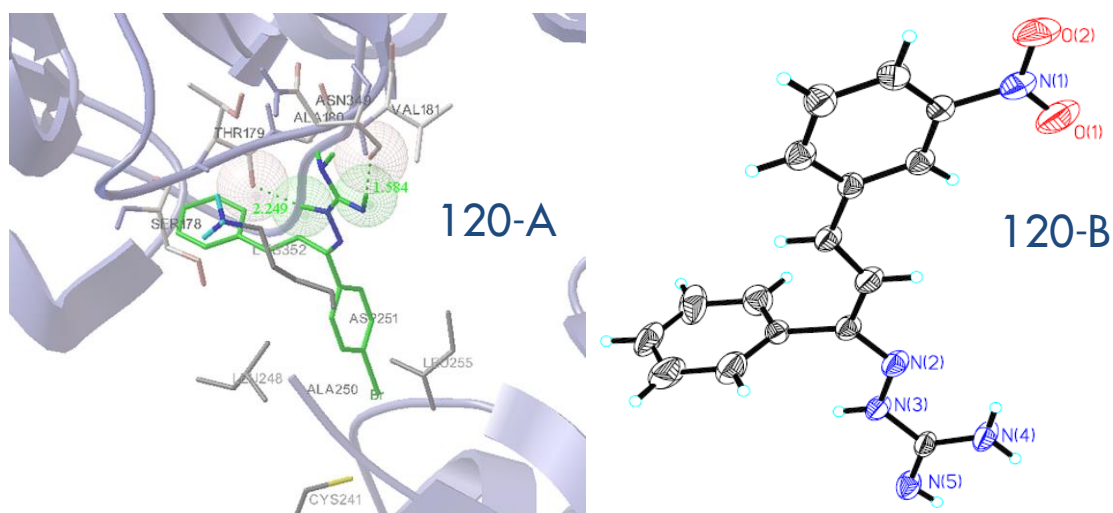


Figura 36: A la izquierda, compuesto 120-A (R1, R2, R3, R4= H; R5= Br) (átomos de carbón son verdes) acoplados al interior de la cavidad de la tubulina, ambas cadenas de aminoácidos activos y puenteo de hidrógeno son mostrados. THR 179 (ángulo $O\cdots H-N = 146.729^\circ$, distancia = 2.249Å), ASN -349 (ángulo $O\cdots H-N = 161.980^\circ$, distancia = 1.584 Å). A la derecha compuesto 120-B (R1, R2, R4, R5 = H; R3 = NO_2), diagrama estructural molecular con desplazamiento del 30% de probabilidad elipsoidal y los átomos H son mostrados como pequeñas esferas de radio arbitrario (los aniones Cl^- son omitidos para mayor claridad) (Qian *et al.*, 2010).

Basado en la importancia de la fracción guanidínica en timegadina (Figura 37, 121), un medicamento anti-inflamatorio, Taniguchi *et al.* sintetizaron diversos derivados del 2-aminobecimidazol (7) con diversas fracciones en la posición 1 del bencimidazol, entre uno de ellos, el compuesto 122 mostrando mayor actividad que los fármacos de referencia en inhibición de inflamación inducido por carragenina; y por torsión inducido por ácido acético. Sin embargo, remplazando el grupo amino con metileno en la posición 2 de la molécula causa completa pérdida de actividad, sosteniendo la importancia de la fracción guanidínica por la actividad anti-inflamatoria (Bansal, 2012).

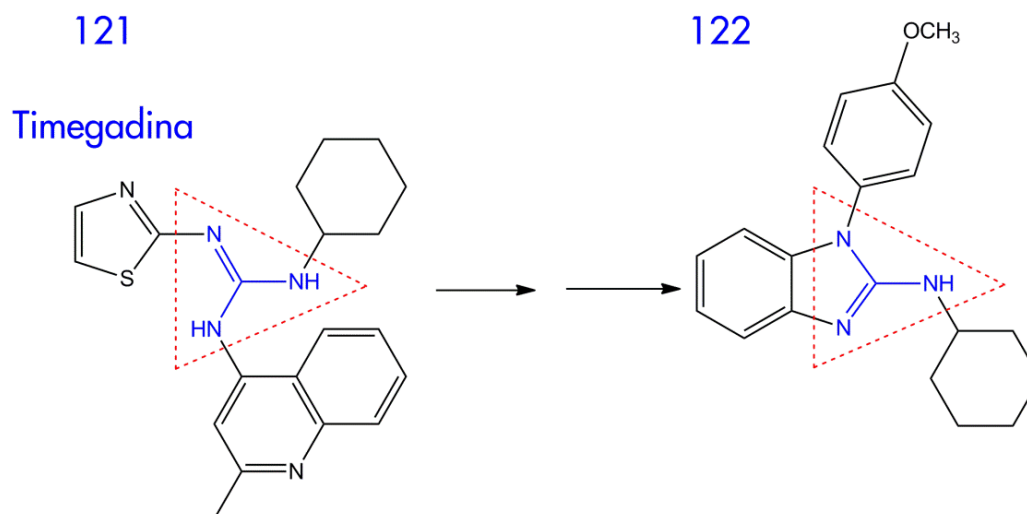


Figura 37: Cambio de la fracción guanidínica de la Timegadina (121) al compuesto 122 (Bansal *et al.*, 2012).

Desde otro punto de vista, la percepción del dulzor es una propiedad gustativa dependiente de la estructura molecular, existen 47 moléculas derivadas del ácido guanidinoacéticos como estructura química genérica (Figura 38, 123) (Nunes & Freitas, 2013; Belitz, 2009; Kanters *et al.*, 1988) con altos valores relativos a sacarosa (RS, por sus siglas en inglés) o poder edulcorante, por arriba de los 205000; y se encuentran interactuando con la proteína G acoplada con el receptor gustativo de las células gustativas, identificado como el receptor T1R3.

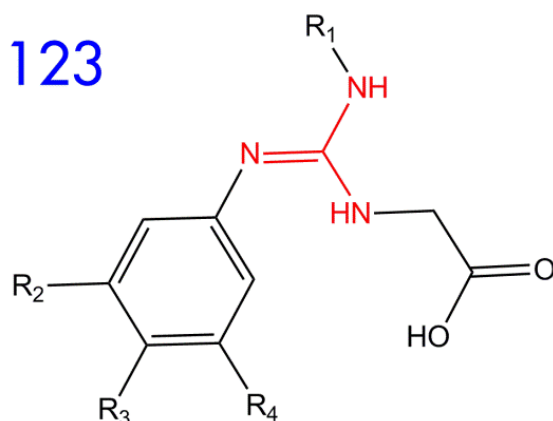


Figura 38: Estructura química genérica de edulcorantes con fracción guanidínica (Nunes & Freitas, 2013; Kanters *et al.*, 1988)

Tabla 4: Valores de RS de algunos edulcorantes con estructura química 123.

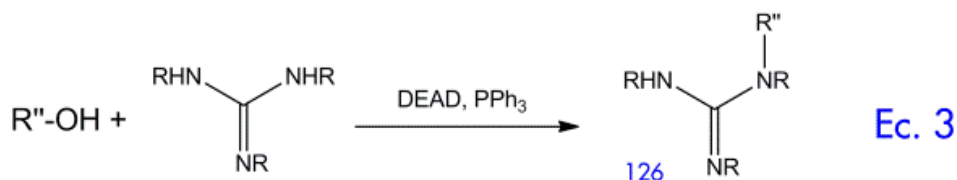
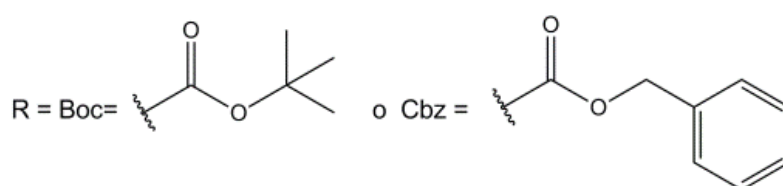
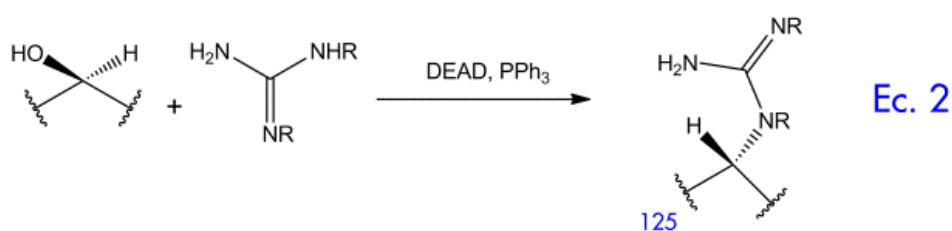
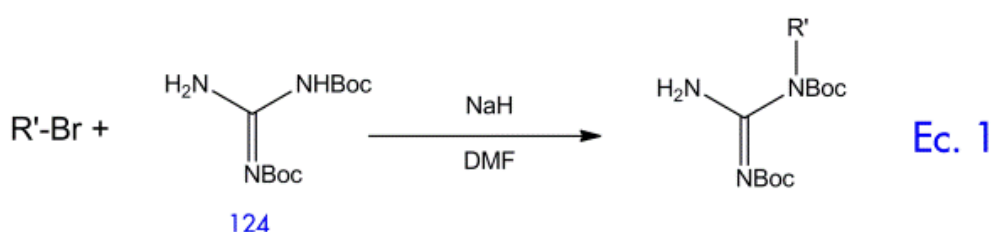
Compuesto	R1	R2	R3	R4	Log(RS)
A	c-C ₉ H ₁₇	H	CN	H	5.30
B	1-Naftil	H	CN	H	4.78
C	(S)-CH(CH ₃)-c-C ₆ H ₁₁	H	CN	H	4.70
D	CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	H	Cl	4.90
E	(S)-CH(CH ₃)-c-C ₆ H ₁₁	Cl	H	Cl	4.85
F	c-C ₈ H ₁₅	Cl	H	Cl	4.78

Se sabe que el sistema e/n constaría de un átomo de nitrógeno del grupo guanidino y del grupo carboxilato. Por el contrario, en los compuestos empleados, tales como el aspartamo (Figura 27, 96) y el suosano (Figura 27, 94), el poder edulcorante superior al de la guanidina es dos o tres potencias de diez, cabría atribuirle a los dos grupos hidrófobos, que ocupan posiciones estéricas diferentes con relación al sistema e/n y que eventualmente entrarían en contacto con dos posiciones distintas hidrófobas de unión del receptor, probablemente otros grupos polares de contacto jueguen un cierto papel además del sistema e/n (Belitz, 2009).

1.4.3.1. Tácticas y estrategias para la síntesis de grupos guanidino.

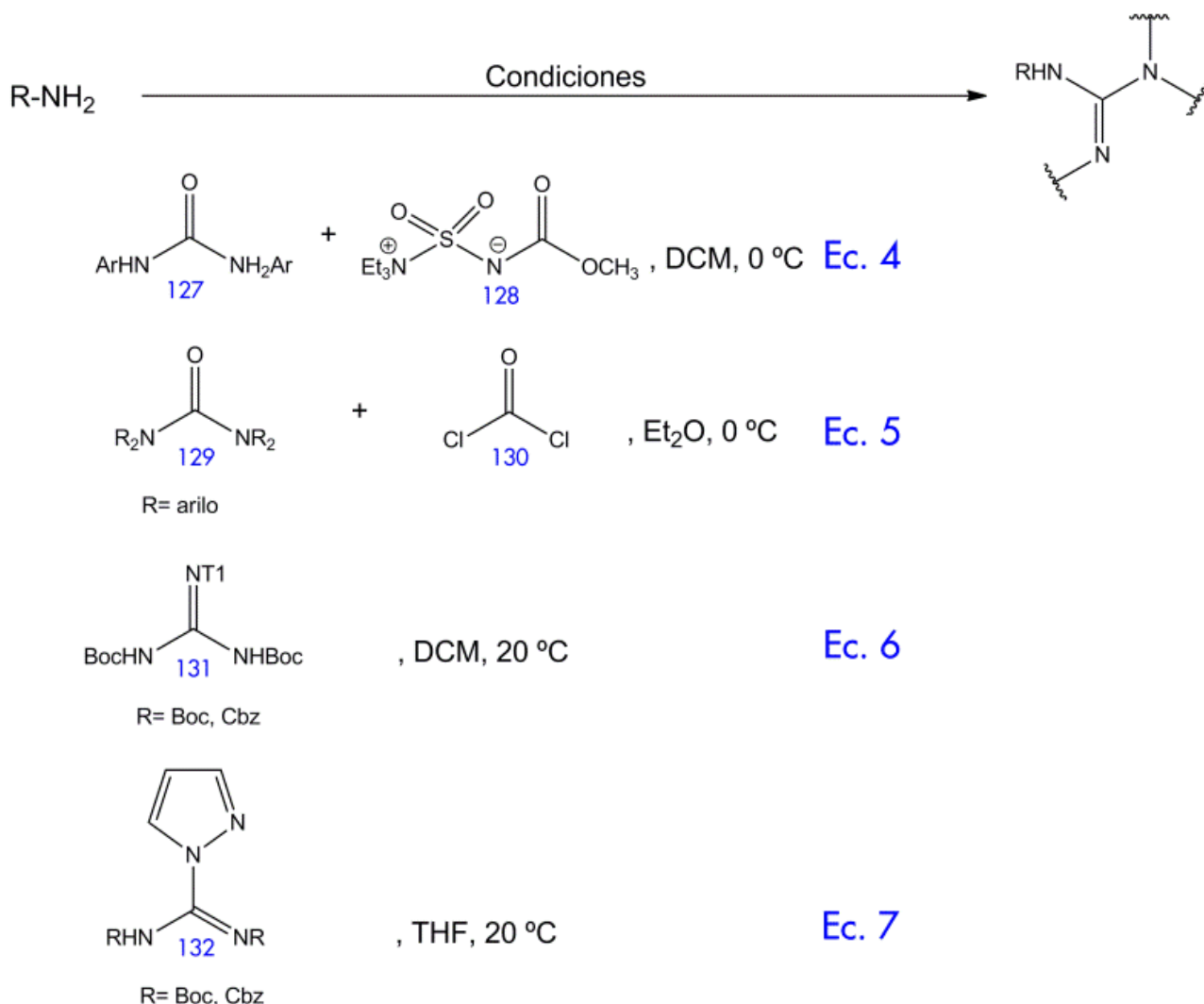
La síntesis de guanidinas es complicada ya que el producto es rico en electrones y fuertemente básico; por estas razones, muchas síntesis proporcionan productos con grupos protectores que son fácilmente removibles, no polares, y retiran electrones (Orner *et al.*, 2001).

Una manera directa para producir guanidinas sustituidas es alquilar la guanidina protegida. Vaidyanathan (1997) desarrollo una metodología por alquilación de bis-Boc guanidina (124) con bromuro de alquilo (Esquema 11, Ec.1), mientras que Kozikowski (Esquema 11, Ec.2) y Goodman (Esquema 11, Ec.3) usaron el método de Mitsunobu alquilando guanidinas de bisuretano (125) y trisuretano (126).



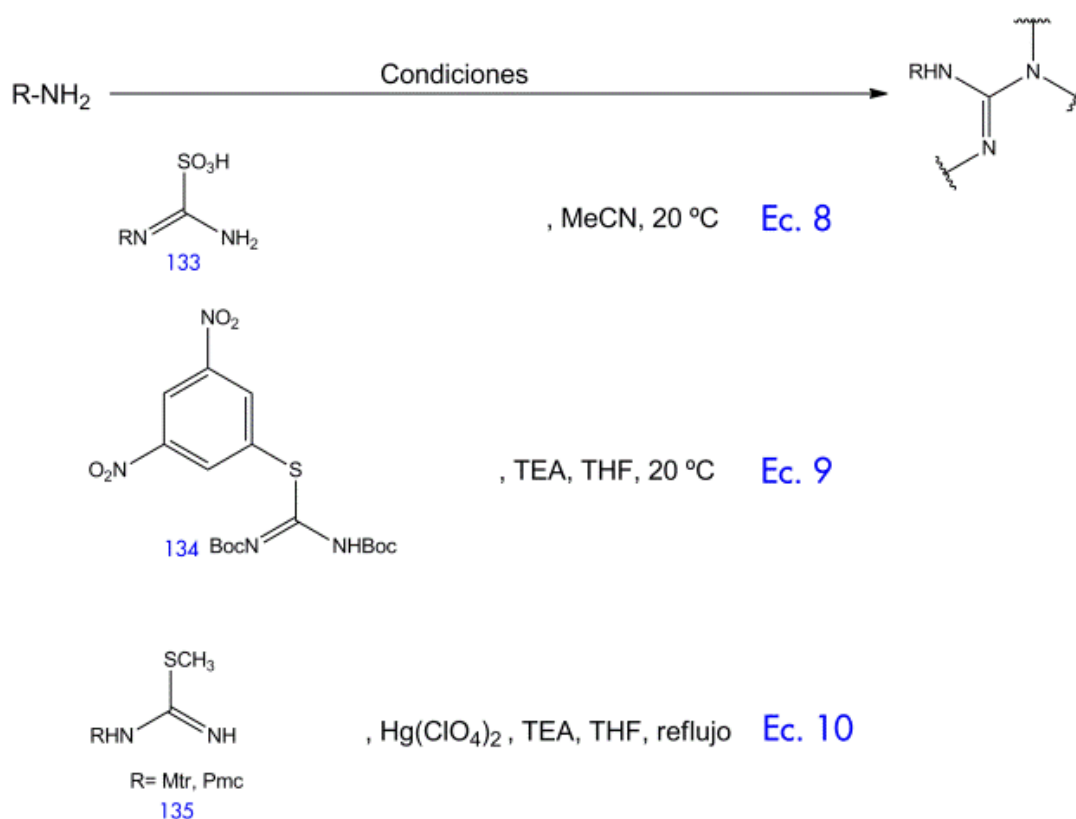
Esquema 11: Tácticas de guanilación involucrando la alquilación de guanidinas protegidas. Métodos desarrollados por: Vaidynathan (ecuación 1), Knozikowski (ecuación 2) y Goodman (ecuación 3). (Orner *et al.* 2001).

Los métodos más comúnmente empleados para guanidinilación, implican el ataque de una amina sobre diferentes reactivos activando la guanidinilación, por ejemplo: Barvian ha reportado que *N, N'*-bis-aril-ureas sustituida (127) al tratarlas con el reactivo Burgess' (128) y luego hacerlas reaccionar con 2-aminopiridina se produce la respectiva guanidina mediante la formación de la carboimida (Esquema 12, Ec.4), Barton sometió diferentes ureas (129) a fosgeno (130) para formar sales de Vilsmeier y luego tratarla con aminas para producir guanidinas, este método haya probablemente impedido la generación de la *N, N, N', N', N''*-pentaisopropil guanidina (Esquema 12, Ec.5), Goodman reacciono a la triflicguanidina (Esquema 12, 131, Ec.6) que es uno de los más versátiles y eficientes reactivos para obtener esta clase de compuestos; mientras que Bernatowicz mediante la técnica Bristol-Meyers Squibb usó guanilpirazol (132) como agente de guanilación (Esquema 12, Ec.7).

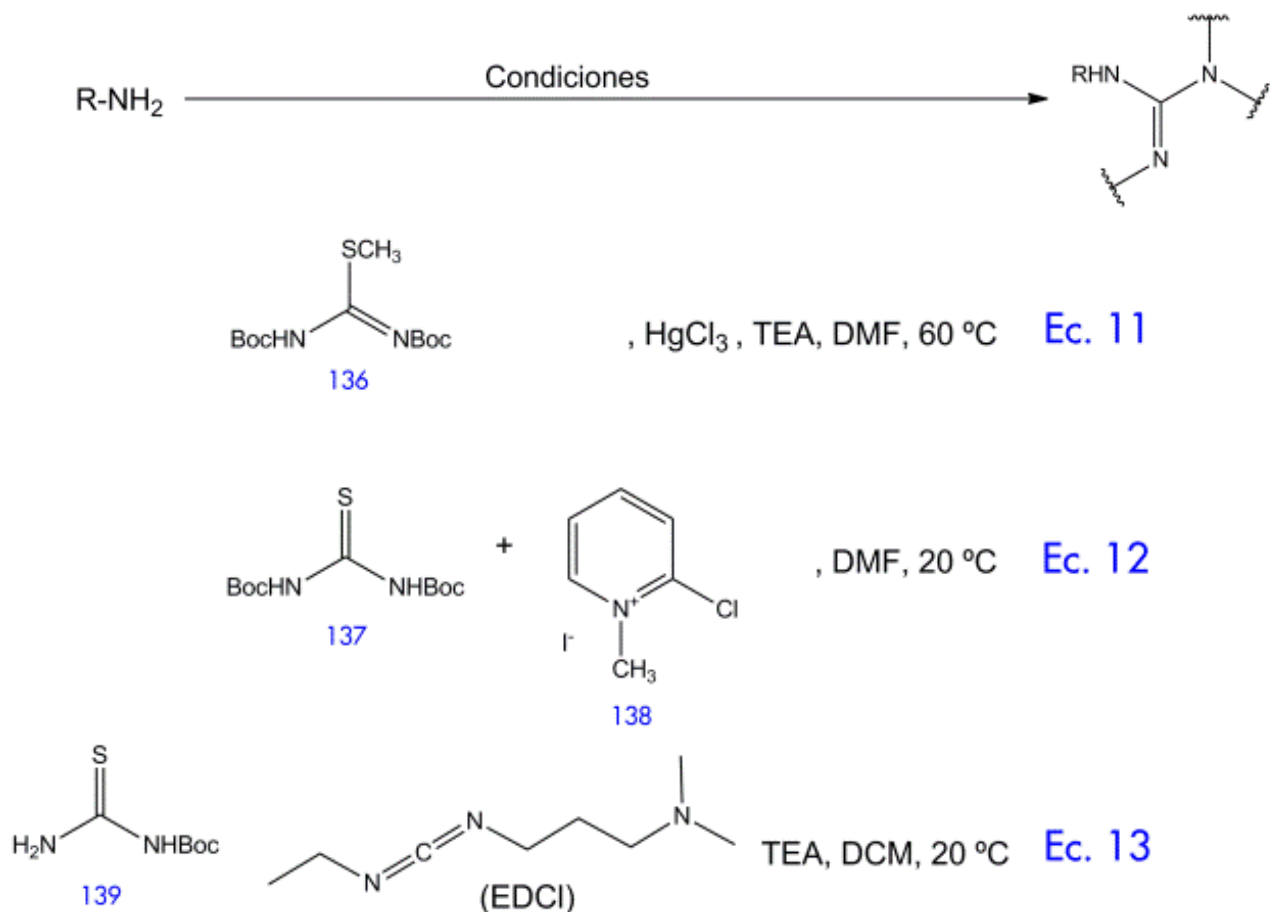


Esquema 12: Condiciones de guanilación para la transformación de una amina a guanidina. Métodos desarrollados por Barvian (ecuación 4), Barton (ecuación 5), Goodman (ecuación 6) y Bernatowicz (ecuación 7).

Aunque los derivados tioureas a menudo generan subproductos nocivos mal olientes, es el método más común de guanidinilación. El diseño general de estrategias de su síntesis ha sido proveer grupos protectores no polares con objeto de facilitar su purificación y activar el ataque a la amina entrante e incrementar la salida del grupo tendiente de azufre. Las condiciones de Maryanoff (Esquema 13, Ec. 8) dependen sobre el ataque del ácido sulfónico (133) derivado de N-alkil sustituidas tioureas a generar guanidinas, mientras que el diseño de Ratcliffe (Esquema 13, Ec. 9) de un agente de guanidinilación con un aumento en la electrofilicidad por la incorporación de dos electrones retirando grupos Boc y dinitrotiofenol (134) como grupo saliente; Cody (Esquema 13, Ec. 10) usó S-metilisotioureas Boc protegidas con grupos arilsulfonatos (135) en presencia de sales de mercurio para sintetizar guanidinas, y Cammidge (Esquema 14, Ec. 11) usó bis-Boc-isotioureas (136) con cloruro de mercurio; Lipton (Esquema 13, Ec. 12) desarrollo la metodología de usar el agente de Mukaiyama (138) para formar un carbodiimida desde bis-boc-tiourea (137) la cual fue tratada posteriormente con aminas; Poss (Esquema 14, Ec. 13) utilizó Boc-tioureas protegidas (139) para reaccionar con aminas con la presencia de la carbodiimida soluble en agua (EDCI, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimina) bajo condiciones muy suaves sin la generación de algún subproducto ofensivo.



Esquema 13: Métodos de guanilación involucrando derivados tioureas. Condiciones optimizadas por: Maryanoff (ecuación 8), Ratcliffe (ecuación 9), Cody (ecuación 10), Cammidge (ecuación 11), Lipton (ecuación 12) y Poss (ecuación 13).



Esquema 14: Métodos de guanilación involucrando derivados tioureas. Condiciones optimizadas por: Cammidge (ecuación 11), Lipton (ecuación 12) y Poss (ecuación 13).

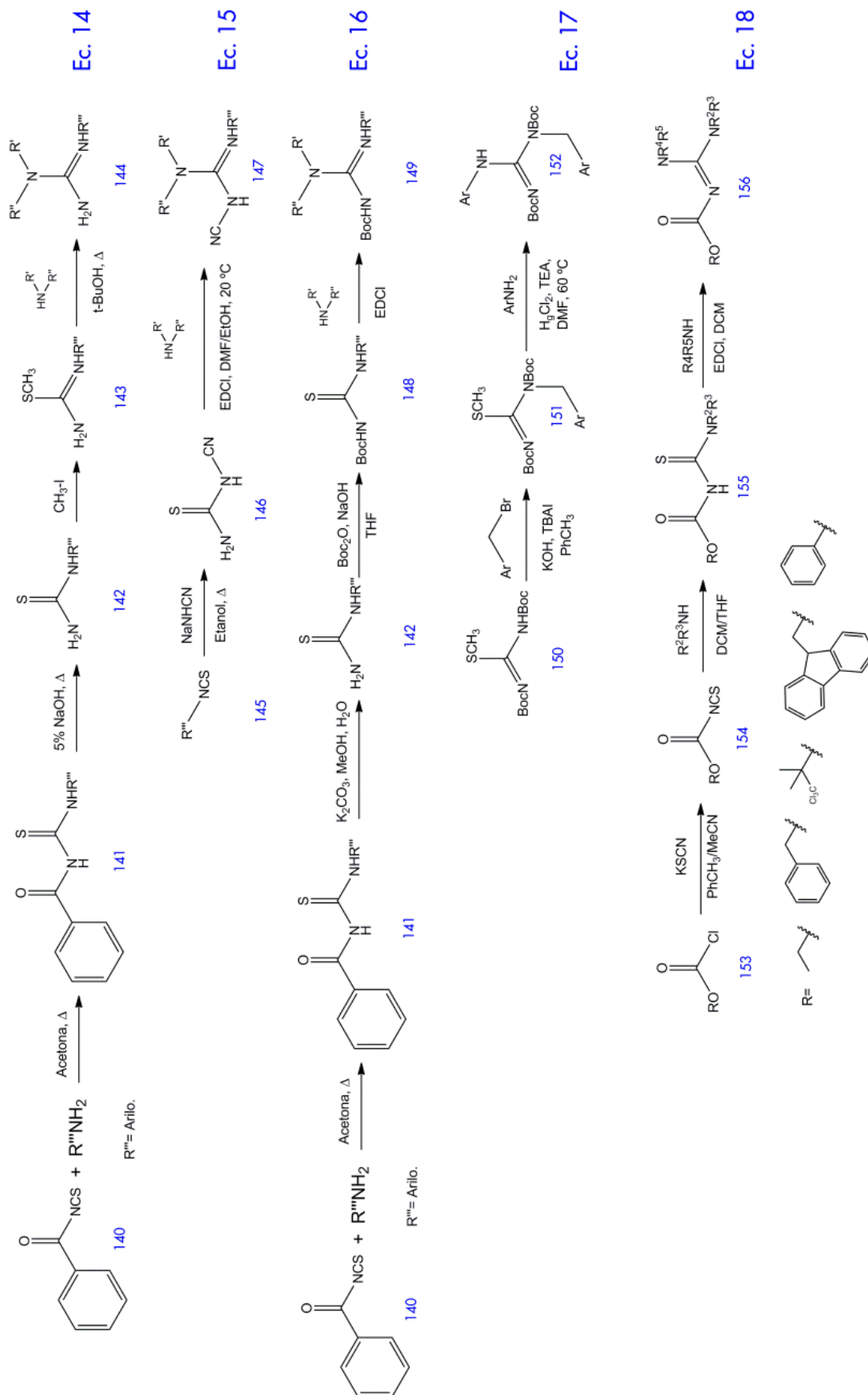
El desarrollo de metodologías generales de varias etapas han sido el objetivo de muchos investigadores para la formación de guanidinas sustituidas desde materias primas comercialmente disponibles, entre algunas de ellas se encuentra lo desarrollado por Rasmussen quien exploró un método de guanidinilación mediante el ataque de aril aminas sobre benzoilisotiocianato (140) y subsecuentemente la hidrólisis de la tiourea resultante (142, Ec. 14) para su posteriormente metilación la cual proporciona la *S*-metilisotiourea (143) , finalizando con el tratamiento de una amina a reflujo con *t*-butanol produciendo un compuesto guanidinilatado (144, Esquema 15).

Otra metodología fue la de Atwal *et al.* quienes sintetizaron cianoguanidina a partir de la reacción de arilisotiocianatos (145) con cianamida de sodio, la cual produce la cianotiourea (146) para su posterior tratamiento con una amina y el agente EDCI bajo suaves condiciones dando lugar a la cianoguanidina deseada (Esquema 15, Ec. 15).

El método de Poss es similar al propuesto por Rasmussen, sin embargo, el producto resultante está protegido por grupos Boc y así puede ser más fácilmente incorporado en una síntesis compleja (Esquema 15, Ec. 16). El método inicia con el tratamiento de benzoilisotiocianato (140) con una amina y la hidrólisis de la tiourea resultante. Protección de la tiourea con grupos Boc se efectúa sobre la fracción amino menos congestionada estéricamente, este mono-Boc-tiourea es luego tratada una amina en EDCI produciendo el mono-Boc-bis-guanidina substituida; y Cammige ha demostrado un método que proporciona bis-Boc, bis-guanidinas substituidas (Esquema 15, Ec. 17), la síntesis inicia con la alquilación de bis-Boc-S-metilisotioureas (150) cuyo producto se trata con una amina y cloruro de mercurio facilitando la salida del grupo azufre alquilado; esta estrategia proporciona una fácil purificación por ser el producto no polar y permite incorporar aminas menos reactivas como las nitroanilinas y diisopropilaminas.

Recientemente, Orner y Hamilton han desarrollado un método para la síntesis general de N-uretano protegido, N',N''-guanidina substituido (Esquema 15, Ec.18), su estrategia involucra un suave paso de guanidinilación con grupos protectores que pueden ser removidos bajo diferentes condiciones, por ejemplo, con etil, bencil, triclorodimetiletil, fluronilmetil y fenil carbamatos.

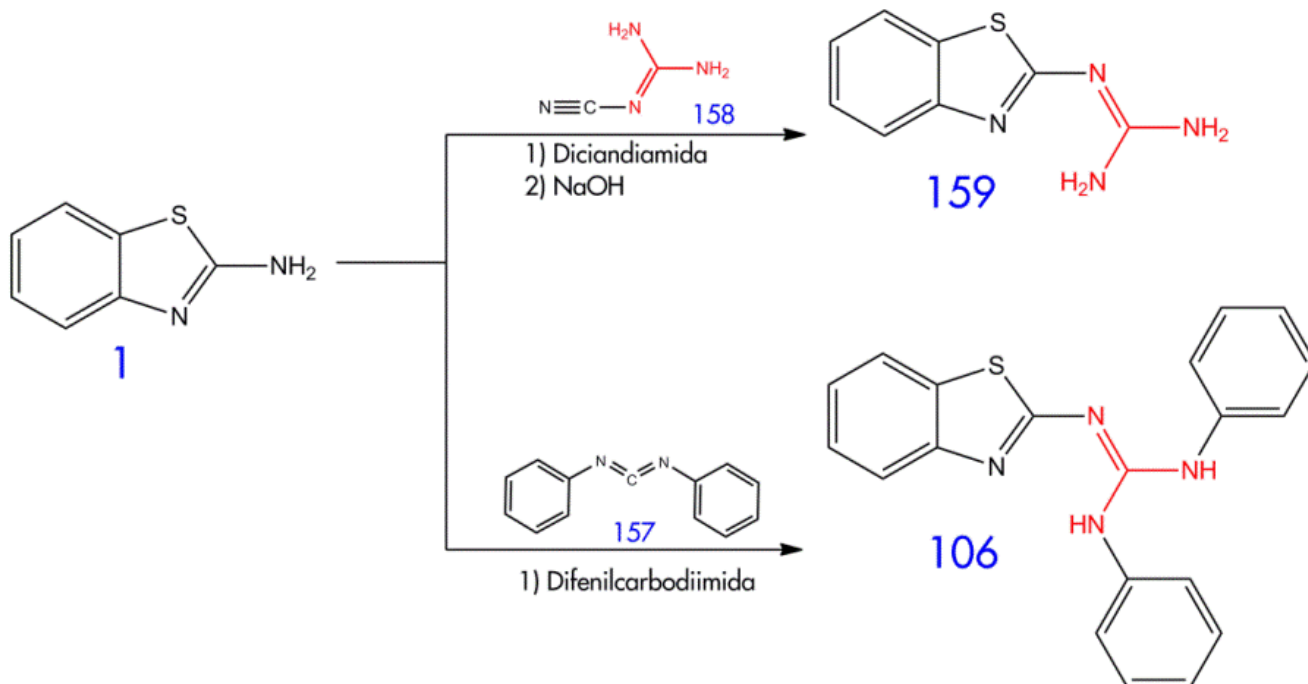
En contraste a la estrategia de Poss, Orner incorpora el carbamato desde el inicio y no hace el paso de desprotección /protección en la síntesis. Cloroformatos (153) disponibles comercialmente son regioselectivos substituidos para el tratamiento con tiocianato de potasio (KSCN) produciendo el isotiocianato (154) para su posterior tratamiento con una amina resultando la tiourea protegida (155), estas especies son luego sujetas a guanidinilación con EDCI y una segunda amina para producir el carbamato guanidina protegida.



Esquema 15: Estrategias generales para guanilación. Métodos desarrollados por Rasmussen (ecuación 14), Atwal (ecuación 15), Poss (ecuación 16), Cammige (ecuación 17) y Orner & Hamilton (ecuación 18).

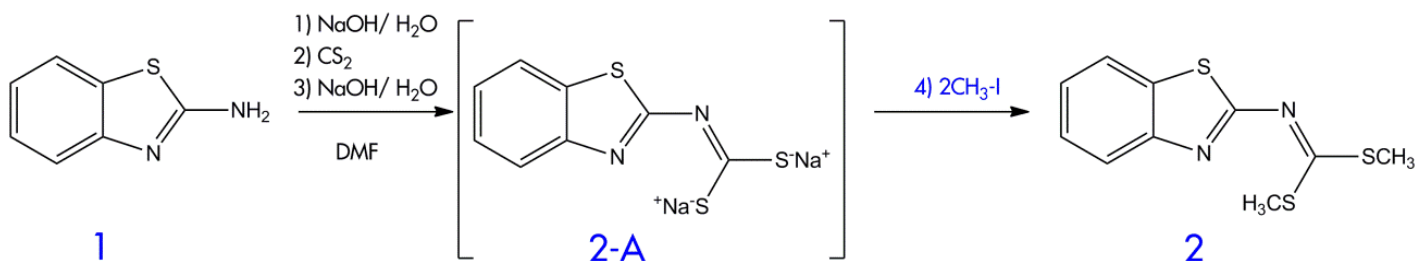
2. ANTECEDENTES

En la formación de compuestos guanidínicos a partir de sistemas de benzazoles, se tiene como primeros antecedentes lo reportado por Kurser *et al.* (1960) y Weiss *et al.* (1975) donde ambos trabajos logran la síntesis de guanidinas simétricas a partir del 2-aminobenzotiazol y alquilaminas como la difenilcarbodiimida (157), para Kurser, y diciandiamida (158) en medio básico (NaOH), para Weiss (Esquema 16).



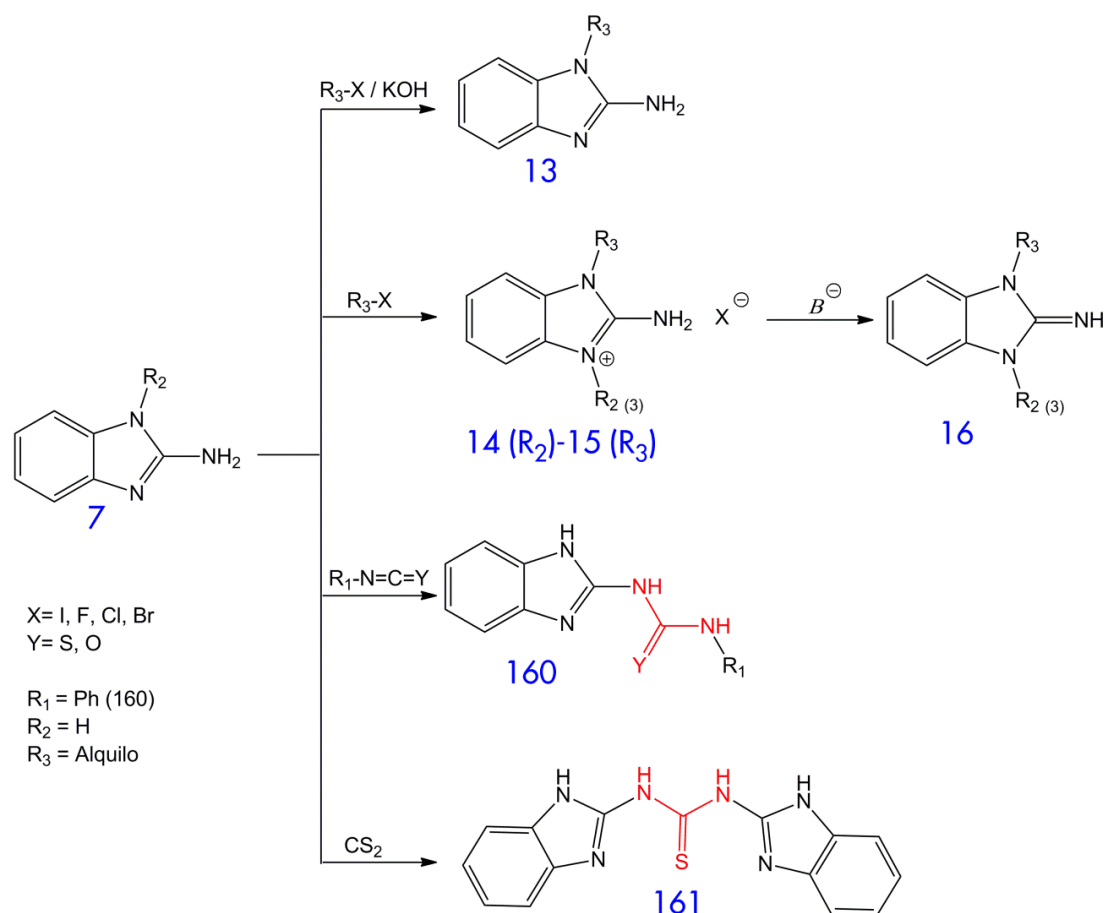
Esquema 16: Rutas sintéticas para la síntesis de derivados 2-guanidinobenzotiazol (Kurser *et al.*, 1960; Weiss *et al.*, 1975).

Posteriormente, en 1982, Merchán *et al.* descubrieron que al hacer reaccionar al 2-aminobenzotiazol (Esquema 7, 1) con disulfuro de carbono (CS_2) en una solución acuosa de hidróxido de sodio (20M NaOH) seguido por la adición de yodometano (CH_3I), produce el compuesto dimetilado 2 (Esquema 17).



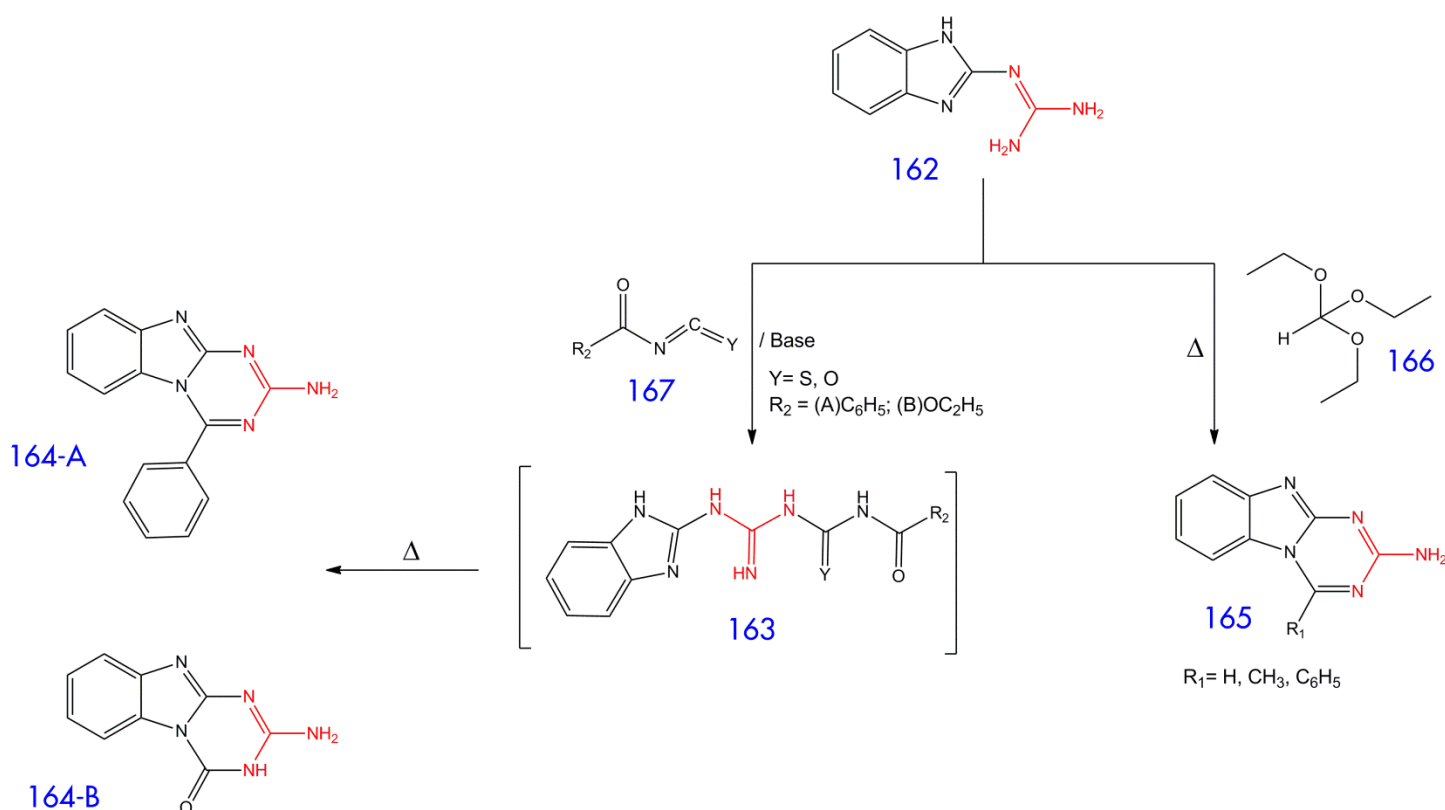
Esquema 17: Metodología para la síntesis de derivados ditiometilcarboimidato (2) a partir de 2-aminobenzotiazol (1) (Merchán *et al.*, 1982).

Un año después, Rastogi *et al.* hacen una recopilación de trabajos sobre la reactividad del 2-aminobencimidazol (7) en síntesis orgánica, rescatando interesantes reacciones para este trabajo en la formación de derivados alquilo y tioureas (Esquema 18). Trabajos de Yale (1976:1978), Yutilov (1967, 1977) y Simonov (1960, 1962) muestran la formación de los compuestos 13 al 16 mediante reacciones de alquilación o arilación del 2-aminobencimidazol con halogenuros de alquilo o acilo en medio básico (KOH) para la formación del compuesto 13 observando que el grupo NH en la posición 1 es lo suficientemente ácido que el grupo amino exocíclico, mientras que los compuestos 14 y 15 son las respectivas sales cuaternarias de amonio en la posición 3 al adicionar un equivalente del halogenuro de alquilo el cual puede ser liberado por el efecto de una base para dar a la formación del compuesto imínico 16; mientras que al hacer reaccionar con isocianatos o isotiocianatos al 2-aminobencimidazol forma la respectiva tiourea 160 con rendimientos del 70-80% (Srivastava, 1981; Abuzar, 1981; Paget, 1979; Mel'nikov, 1973; Golysin, 1973; Hoover, 1969); mientras que Crippa (1935) descubrió que el 2-aminobencimidazol actúa como una amina primaria al lograr la formación de la *N, N'*-bis[2-bencimidazol] tiourea (161) cuando reacciona con disulfuro de carbono (CS₂).



Esquema 18: Rutas sintéticas para la obtención de derivados alquilados, acilados y tioureas del 2-aminobencimidazol (Rastogi & Sharma, 1983).

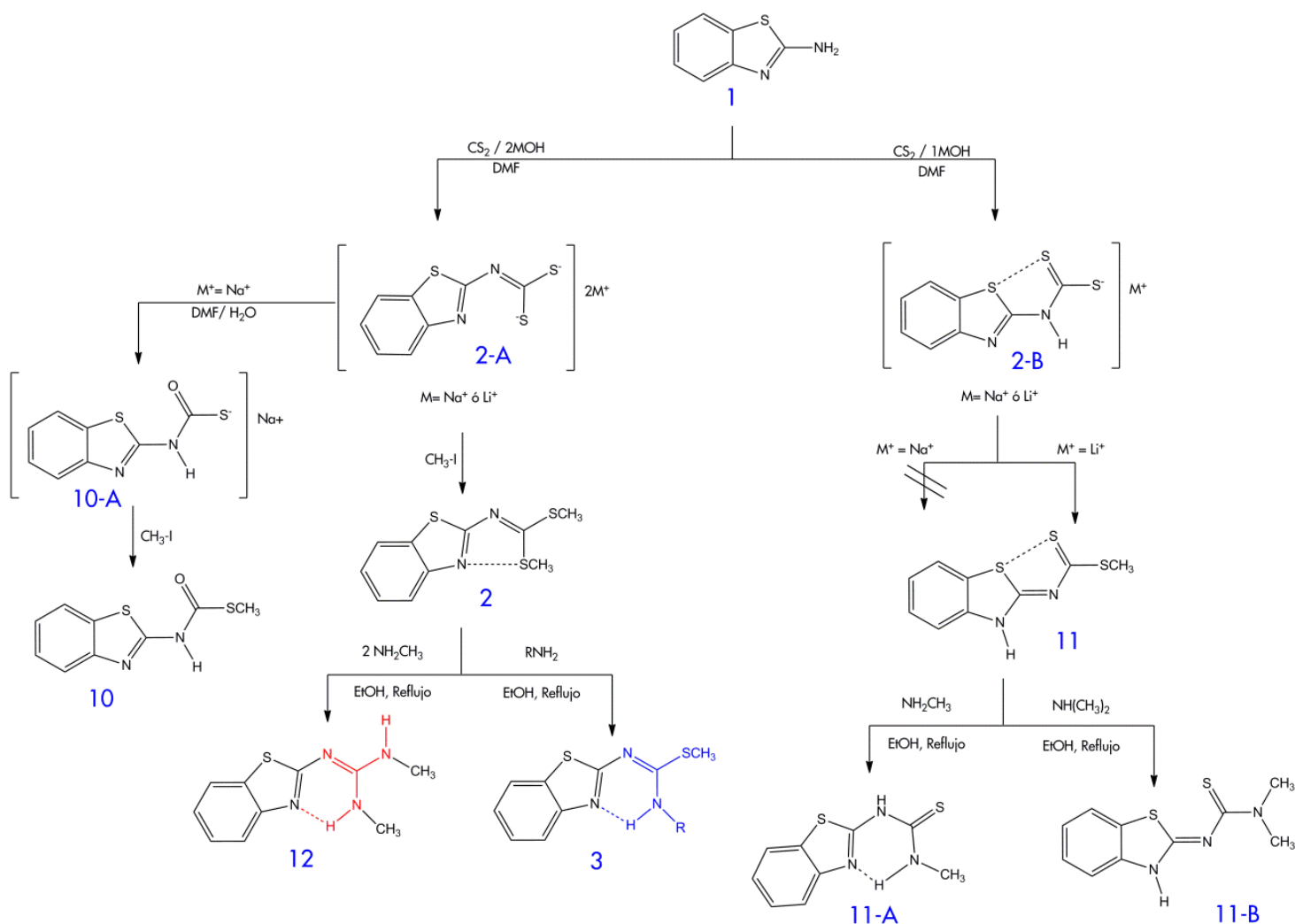
Además, Rastogi (1983) menciona el trabajo de Capuano (1974) y Lalezari (1980) que relacionan la reactividad del 2-guanidinobencimidazol (Esquema 19, 162), compuesto de alto interés científico por sus importantes propiedades biológicas entre una de ellas es su actividad como un suave desacoplador de la fotofosforilación en el proceso de la fotosíntesis (Barba-Behrens,1996), en la formación de triazinas donde se hizo reaccionar al 2-guanidinobencimidazol (162) con benzoil- o etoxicarbonil- isocianato (167) para formar la especie intermediaria inestable 163 con la simultánea eliminación de una molécula de HSCN desde el sitio de ciclación permitiendo la formación del 2-aminobencimidazol[1,2- α]-s-triazina (164). También es posible promover la formación de derivados triazina (165) mediante la inequívoca síntesis a partir del trietil ortoformiato (166).



Esquema 19. Ruta sintética de compuestos derivados de triazina a partir del 2-guanidinobencimidazol (Rastogi & Sharma, 1983).

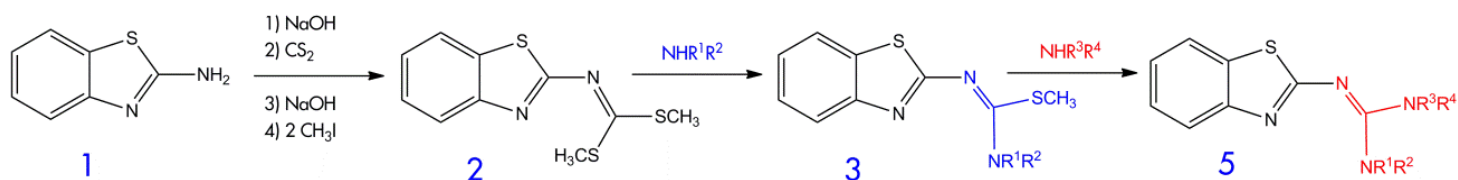
Algunos de los descubrimientos de la última década del 2-guanidinobencimidazol (162) son los trabajos reportados por Marie-Pierre (1998) & Ceniceros-Gómez (2000) sobre la síntesis de compuestos organometálicos coordinados con metales, por ejemplo: estaño (Sn⁺²) o cobalto (Co⁺³) respectivamente; y el estudio de la tautomería e isomerización del 2-guanidinobencimidazol (162) por parte de Hernández-García *et al.* (2003).

Para el 2004, el trabajo de Merchán dio paso a un estudio detallado realizado por Telléz *et al.* quienes reportan una serie de moléculas que contienen grupos funcionales tioureas (Esquema 20, 11-A y 11-B), isotioureas (Esquema 20, 3), ditiocarbamatos (Esquema 20, 2-B), ditiocarboimina (Esquema 20, 2-A), dimetilditiocarbamato (Esquema 20, 2), metilditiocarbamato (Esquema 20, 10) y guanidinas (Esquema 20, 12) productos de la reacción del CS₂ y el grupo amino exocíclico del 2-aminobenzotiazol (1).



Esquema 20: Ruta sintética para la formación de diversas moléculas con grupos funcionales tiourea (11-A, 11-B), isotiourea (3), guanidino(12) a partir del 2-aminobenzotiazol (1) (Telléz *et al.*, 2004).

Tiempo más tarde, en 2008, Cruz *et al.* proponen una ruta sintética para la formación de S-metilisotioureas y guanidinas simétricas y no simétricas a partir del 2-aminobenzotiazol (Esquema 21).



Esquema 21: Ruta sintética de la formación de isotiureas y guanidinas a partir del 2-aminobenzotiazol (1) (Cruz *et al.*, 2008).

Además, como resultado de ello reportan diversos compuestos (Figura 39) derivados de la reacción del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (Esquema 20, 2) con amoniaco (168), anilina (169), pirrolidina (170) y 1,4-piperazina (171).

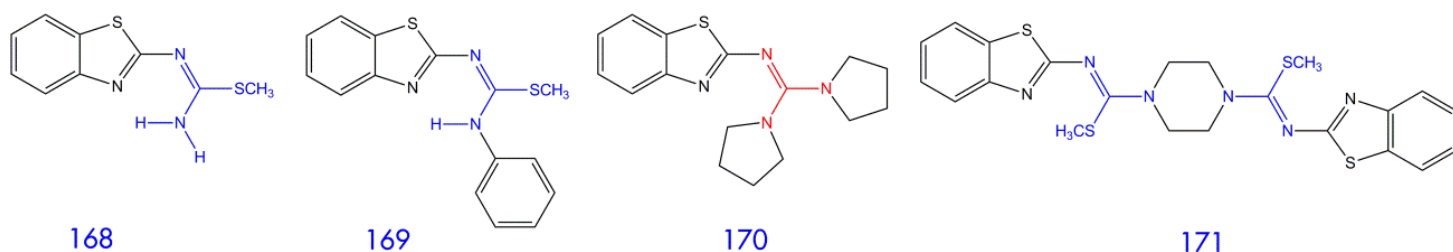
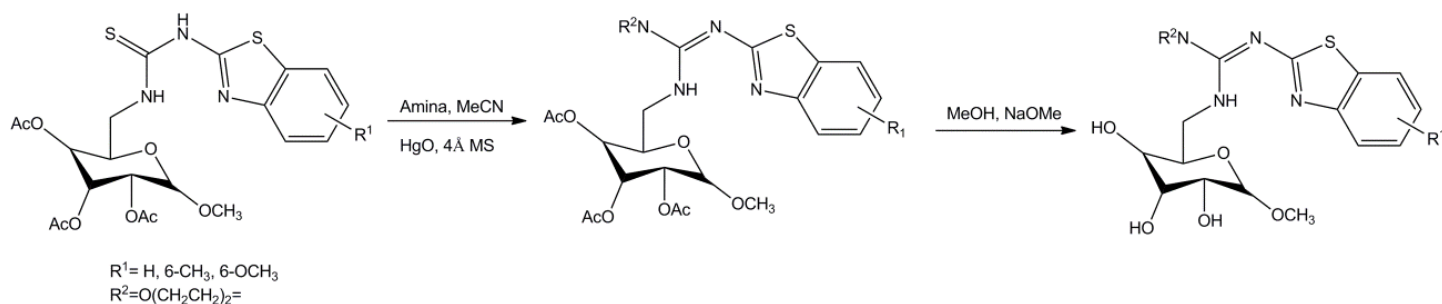


Figura 39: Moléculas derivadas de la reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) con alquilaminas (Cruz *et al.*, 2008).

En el mismo año, Liu & Cao reportan la síntesis de guanidinoglucósidos derivados de la fracción del 2-aminobenzotiazol, donde se lleva a cabo la guanilación por medio del uso del HgO-4Å MS desde una tiourea derivada de las fracción glucopiranosas y 2-aminobenzotiazol (Esquema 22 y Figura 40).



Esquema 22: Ruta sintética de la formación de guanidinoglucósidos (Liu & Cao, 2008).

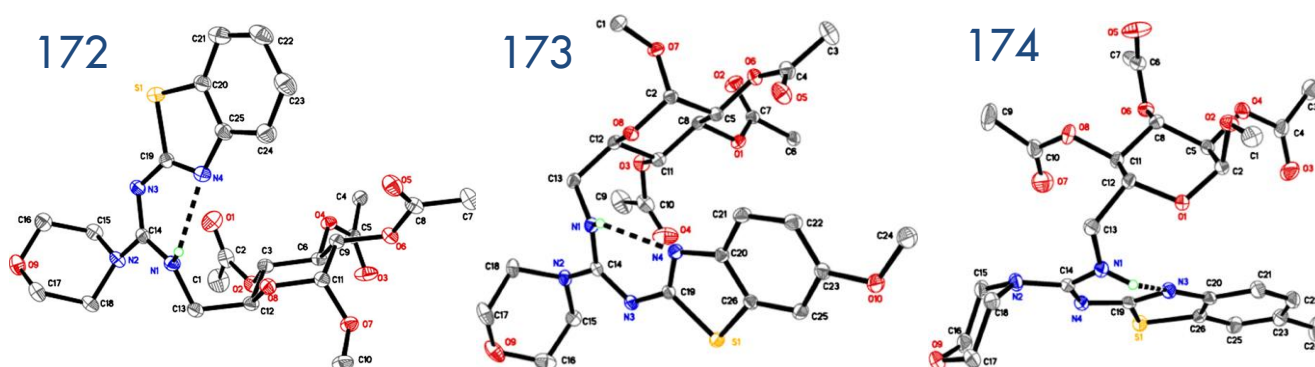


Figura 40: Difracción de rayos X de guanidinoglucósidos (Liu & Cao, 2008).

Contreras *et al.* (2009) reportaron un amplio análisis de estructuras, reactividad, deslocalización electrónica, equilibrio conformacional y tautomerismo de sistemas de coordinación de benzazoles (Figura 41); estudiando los sitios de coordinación por protonación y desprotonación mediante la sustitución de hidrógeno lábiles por átomos de cobalto (Figura 41, 175 Téllez *et al.*, 2004), fósforo (Figura 41, 176 García-Hernández *et al.*, 2006) o metales de transición, por ejemplo zinc (Figura 41, 177 Téllez *et al.*, 2004).

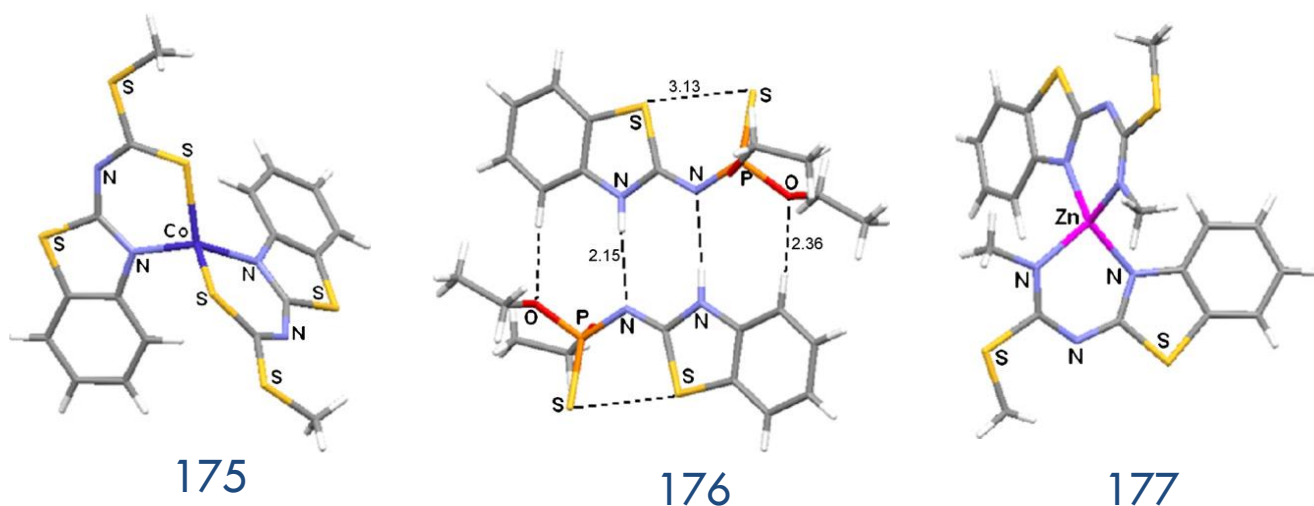


Figura 41: Difracción de Rayos X de sistemas de coordinación del carboimidatobenzotiazol (Contreras *et al.*, 2009).

En 2010, Saeed *et al.* sintetizaron y caracterizaron una serie de tioureas con fracción del 2-aminobenzotiazol, entre una de ellas el compuesto 178, demostrando tener actividad antimicrobial y su posible potencial como agente anticancerígeno (Figura 42).

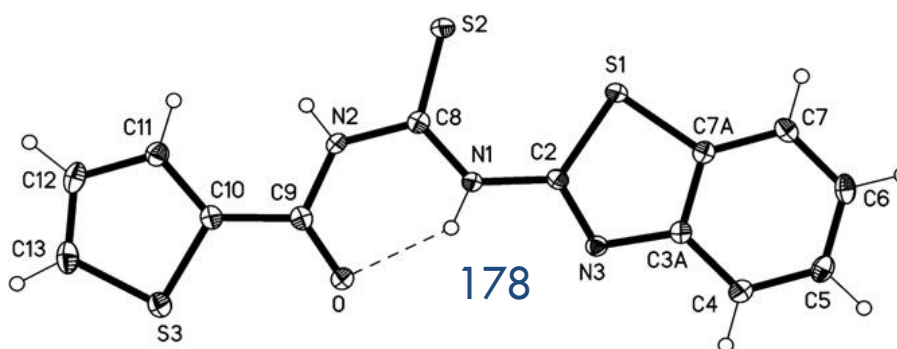


Figura 42: Difracción de Rayos X del 1(1,3-benzotiazol-2-il)-3-(tiofeno-5carbonil) (178) tiourea con desplazamiento elipsoidal al 50% de probabilidad (Saeed *et al.*, 2010).

En el mismo año, Peña-Hueso *et al.* reportan la síntesis y el análisis estructural de cuatro nuevos derivados ditiocarboimidatos de aminas heterocíclicas aromáticas, entre ellos se encuentra al 1-metil-2-dimetilditiocarboimidato bencimidazol (Figura 43, 10) y al 2-amino-5-cloro-benzoxazol (Figura 43, 179); la reacción se lleva a cabo cuando el 2-amino-bencimidazol o 5-clorobenzoxazol se encuentra presente con dos raciones de hidróxido de potasio y disulfuro de carbono (CS_2) en *N*,dimetilformamida (DMF) para su posterior alquilación con yoduro de metilo ($\text{CH}_3\text{-I}$) en baño de hielo.

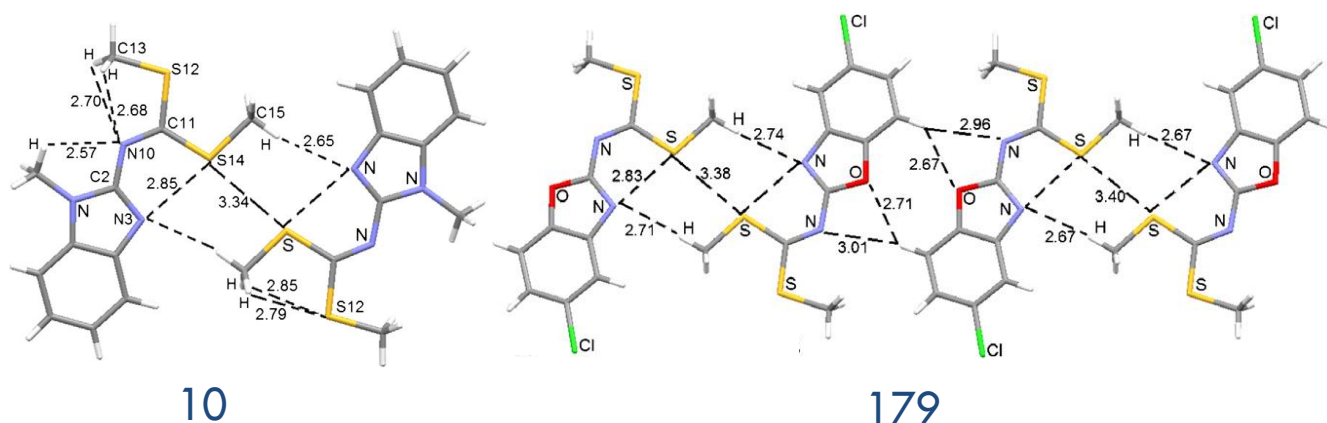


Figura 43: Difracción de Rayos X de ditiocarboimidatos derivado del 2-amino-bencimidazol y -5-clorobenzoxazol (Peña-Hueso *et al.*, 2010).

Posteriormente, Esperanza-Ruíz *et al.* (2011) reportan la síntesis y análisis estructural del 1(-*S*-metilcarbotionato)-2-aminobencimidazol (Figura 44, 6) y su sistema de coordinación con cobalto (Co^{+2}) (Figura 44, 180); la reacción para obtener el compuesto 6 se lleva a cabo cuando se encuentra presente al 2-aminobencimidazol (7) con una ración de disulfuro de carbono en medio básico (KOH) en *N*,dimetilformamida (DMF) para su posterior alquilación con yoduro de metilo ($\text{CH}_3\text{-I}$) en baño de hielo.

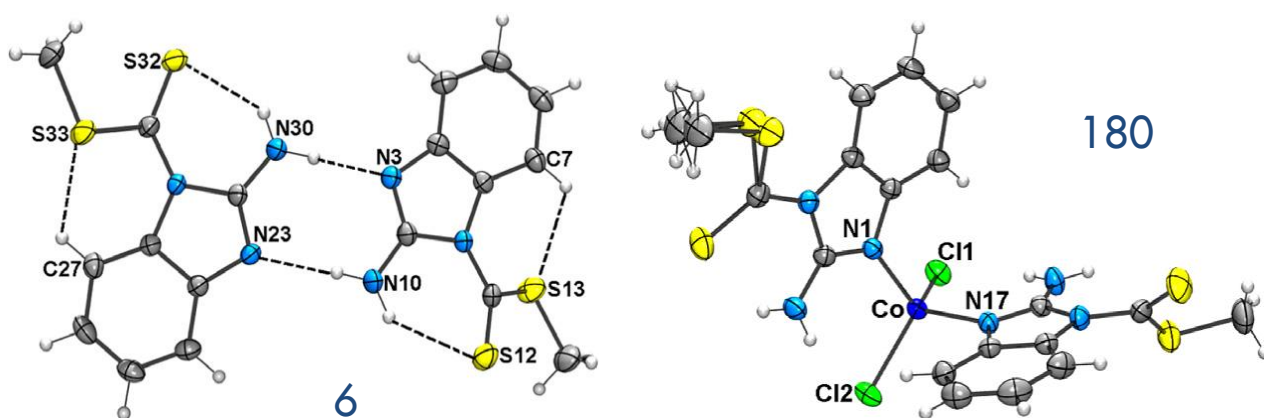


Figura 44: Difracción de Rayos X del 1(-*S*-metilcarbotionato)-2-aminobencimidazol (6) y su coordinación con Co^{+2} (180) (Esperanza-Ruíz *et al.*, 2011).

En 2012, Cruz *et al.* dan a conocer una serie de compuestos simétricos y no simétricos del 2-(N-H, N-metil, N-etilenilo y N-arilo) guanidinobenzotiazol sintetizados desde la reacción del 2-ditiocarboimidatobenzotiazol (Esquema 15, 2) y aminas (amoníaco, anilina, pirrolidina, metilamina, 1,4-piperazina) formando 2-cianomidabenzotiazol (Figura 45, 181) a partir de amoníaco, guanidinas no simétricas derivadas de: anilina–pirrolidina (Figura 45, 182) y metilamina–pirrolidina (Figura 45, 183).

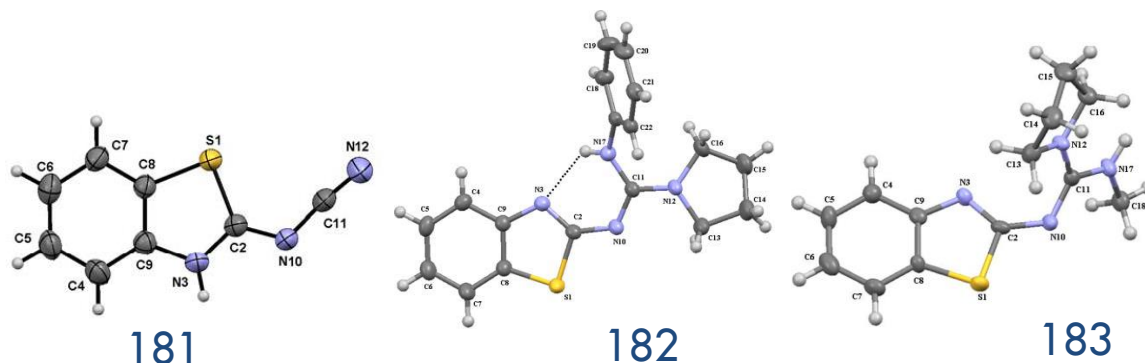
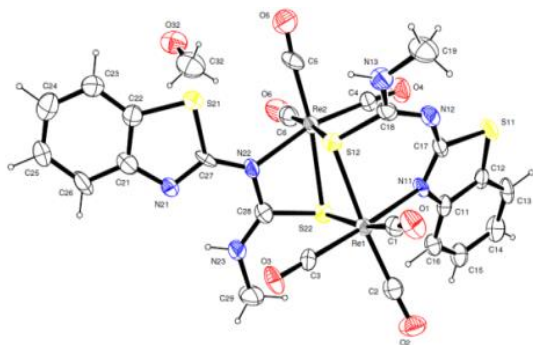


Figura 45: Difracción de Rayos X de 2-cianomidabenzotiazol (181) y guanidinobenzotiazoles no simétricos 182 y 183 (Cruz *et al.*, 2012).

Al mismo tiempo Potgieter *et al.*, reportan el estudio de un par de moléculas derivadas de tioureas del benzotiazol coordinadas por átomos de Renio (Re) en forma de *fac*-[Re(CO)₃]⁺ mediante la reacción de [Re(CO)₅Cl] con 1-(benzotiazol-2-ilideno)-3-metiltiourea (184-A) y la bis {1,2-(benzotiazol-2ilideno)} tiourea (184-B).

184-A



184-B

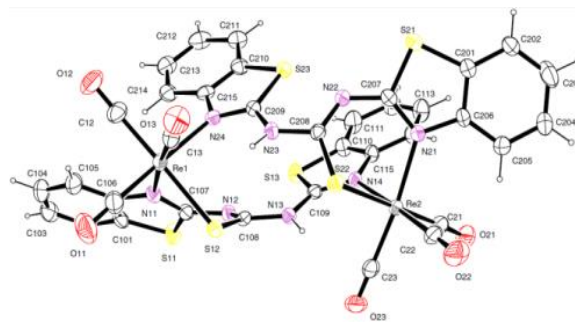


Figura 46. Difracción de rayos X de dos tioureas de benzotiazol (184) con átomos de renio (Potgieter *et al.*, 2012).

Por otra parte, trabajar con α -aminoácidos no es nuevo en el diseño de fármacos o pro-fármacos innovadores, por su importancia se tiene reportes de trabajos ya desde hace más de cinco décadas y un numeroso campo de aplicación como lo es el área de nanotecnología o bioorganometálica en síntesis, análisis conformacional y estructural de materiales híbridos. Sólo por mencionar algunos ejemplos se tiene los trabajos de Savage (2005: 2006) y Eißmann & Weber (2011).

Por una parte Savage *et al.* sintetizaron una serie de compuestos derivados de *N-para* y *N-orto* ferrocenilbenzoil a partir de etilésteres de L-fenilalanina, glicina, L- alanina, L- leucina, β -alanina y ácido 4-amino butírico (Figura 47).

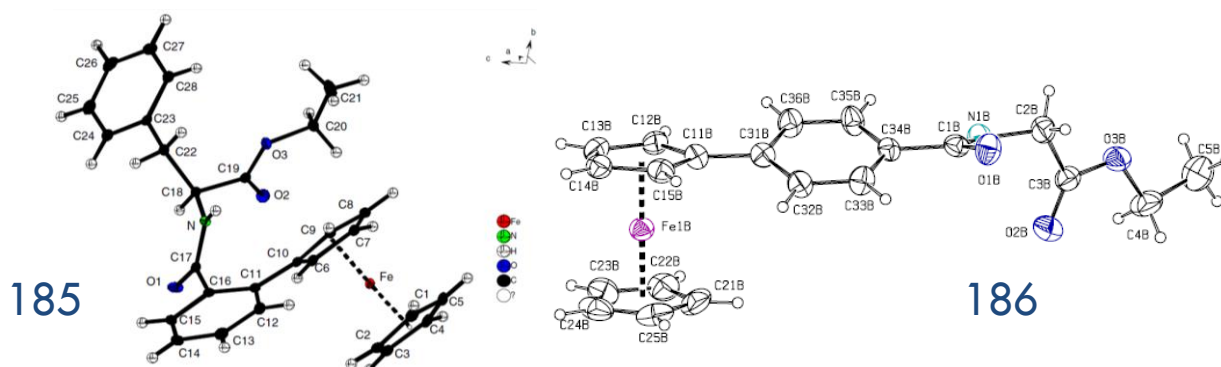


Figura 47: Derivados de *N-orto*-ferrocenilbenzoil con fracción de etiléster-L-fenilalanina (185) y *N-para*-ferrocenilbenzoil con fracción de etiléster glicina (186) (Savage *et al.*, 2005:2006).

Mientras que los trabajos de Eißmann & Weber (2011) reportan la síntesis y análisis estructural de una serie de derivados *N-(p-bromobenzoil)* y *N-(p-etinilbenzoil)* con fracción de aminoácidos (metilésterglicina y metiléster-L-alanina) (Figura 48) y dipéptidos (Glicina-Glicina y L-Alanina-Glicina).

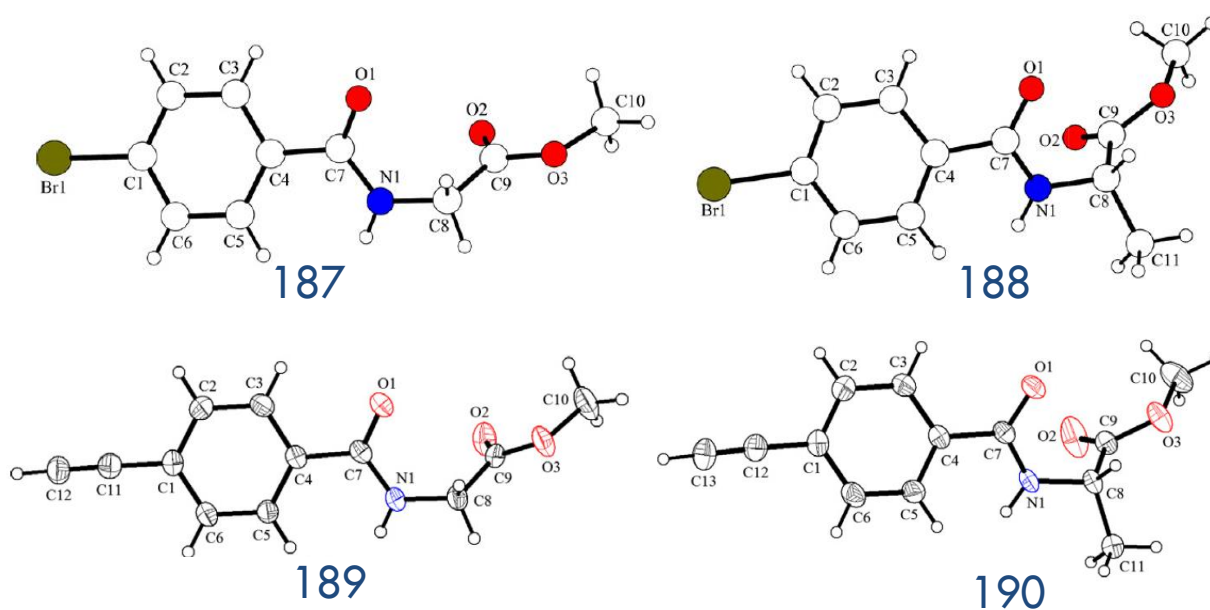


Figura 48: Derivados de *N-(p-etinilbenzoil)* (arriba) y *N-(p-bromobenzoil)* (abajo) con fracción de metiléster -glicina (187, 189) y -L-alanina (188, 190) (Eißmann & Weber, 2011).

3. JUSTIFICACIÓN

Por la trascendencia de su función que cumplen, tanto agentes conservadores como agentes antioxidantes, estos son los más importantes de entre todos los demás aditivos alimentarios, ya que juegan un papel decisivo en el control de la alteración de los alimentos, tanto microbiológica como fisicoquímica, respectivamente. De hecho, la utilización de sustancias químicas para prolongar la vida útil de los alimentos no es nuevo, sino que remota a los tiempos primitivos cuando ya se usaba el cloruro de sodio, el humo, el vinagre, el aceite, la miel, etc. para la conservación de los alimentos. Se calcula que más del 20% de todos los alimentos producidos en el mundo se pierden por acción de los microorganismos. Por otra parte, los alimentos alterados pueden resultar perjudiciales para la salud del consumidor, por la acción de metabolitos secundarios como lo son las aflatoxinas, enterotoxinas, y en general tóxicas como la producida por *Clostridium botulinum* que es una de las sustancias más venenosas que se conocen por ser mil veces más tóxica que el cianuro. De esta forma, existen razones poderosas para evitar la alteración de los alimentos por efecto de microorganismos, entre estos se encuentran los métodos físicos, como el calentamiento, deshidratación, irradiación o congelación, que pueden asociarse con métodos químicos, como los agentes conservadores, que causen la muerte de los microorganismos o que al menos eviten su crecimiento reduciendo el deterioro de los alimentos o la producción de sustancias tóxicas.

La investigación sobre compuestos de azufre innovadores como los derivados de benzazoles y α -aminoácidos tiene dos interesantes perspectivas sinérgicas, por un lado la importancia de los α -aminoácidos radica en el hecho de que constituyen las moléculas sillares de péptidos, proteínas y de otros productos naturales; contribuyen directamente al sabor de los alimentos y son precursores de los componentes aromáticos y las sustancias coloreadas que se forman mediante las reacciones térmicas y/o enzimáticas que ocurren durante la obtención, preparación y almacenamiento de los mismos. Además, los péptidos facilitarán la transferencia en la membrana celular, su alta especificidad y su gran actividad, implicando que en general tienen poca toxicidad y pocos efectos secundarios en la construcción de pro-fármacos, por lo tanto se puede administrar en pequeñas dosis reduciendo así las cantidades de producto a sintetizar a escala industrial. Por otro lado, los sistemas benzazoles tienen un amplio espectro de actividad desde actividad antimicrobiana hasta anticancerígena, por lo que la probabilidad de tener un efecto biológico en los compuestos de azufre innovadores es grande.

También hay que señalar que los aminoácidos han sido los reactivos y sustratos quirales más ampliamente utilizados para la construcción de materiales híbridos renovables o dispositivos nanotecnológicos. Así, ya hace más de 10 años la producción mundial de los veinte α -aminoácidos proteogénicos por diversos métodos como los enzimáticos, extractivos, fermentativos y sintéticos alcanzaban un valor de más de 5 billones de dólares que ha hecho que su aplicación en todas las áreas de la ciencia (química, medicina, biología, etc.), así como en diversas áreas de la industria crezca continuamente (Figura 49).

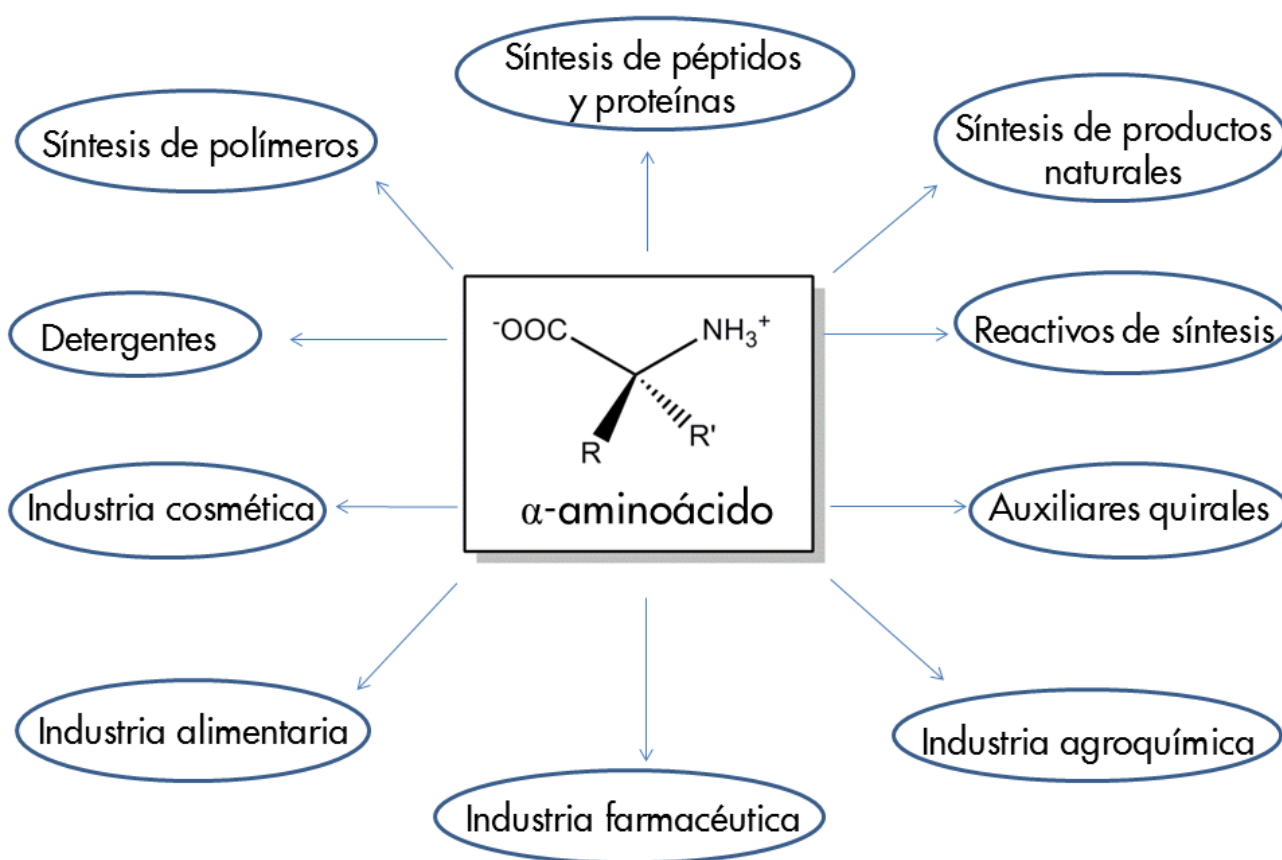


Figura 49: Importancia de los α -aminoácidos (Guillena, 2000).

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

4.1.1. *Estudiar la reactividad del 2-di(tiometil)carboimidato benzotiazol con α -aminoácidos y metilamina (CH_3NH_2).*

4.1.2. *Estudiar la reactividad del 2-aminobencimidazol con disulfuro de carbono (CS_2) y Iodometano ($\text{CH}_3\text{-I}$) en medio básico (NaOH).*

4.1.3. *Estudiar la reactividad del N-metil-2-ditiometilcarboimidato bencimidazol con α -aminoácidos.*

4.2. Objetivos Particulares

4.2.1.1. *Proponer posibles rutas mecanicistas y sintéticas de la formación de los compuestos obtenidos.*

4.2.1.2. *Caracterizar cada compuesto obtenido por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón (^1H) y carbono (^{13}C), y Difracción de Rayos X.*

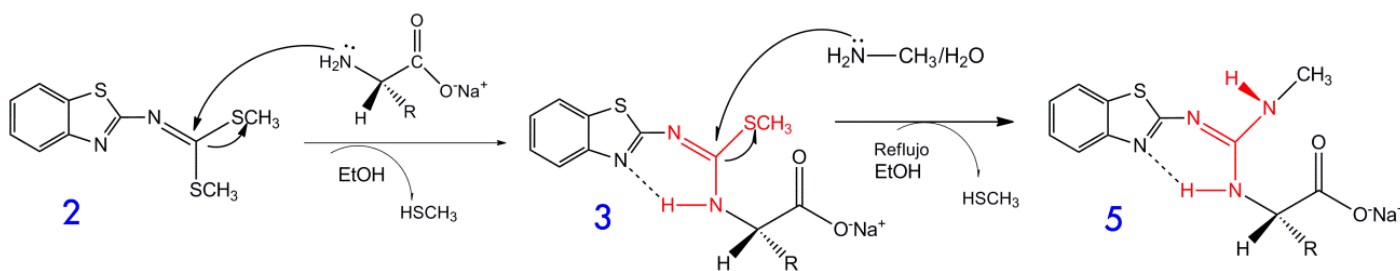
4.2.1.3. *Realizar pruebas preliminares de actividad antimicrobiana con bacterias fitopatógenas a los compuestos obtenidos.*

5. METODOLOGÍA

El presente trabajo está dividido en tres partes: la primera parte corresponde a la reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) con α -aminoácidos: Glicina (R=H, a), Alanina (R= CH₃, b), Fenilglicina (R=Ph, c) y Fenilalanina (R= -CH₂-Ph, d); en la segunda, se aborda la reactividad del 2-aminobencimidazol (7) con disulfuro de carbono (CS₂), iodometano(CH₃-I) y α -aminoácidos; y finalmente en la tercera, está enfocada a la evaluación antimicrobiana de isotioureacarboxilatos de ambos benzazoles contra *Erwinia amylovora* y *Pectobacterium carotovorum*, siendo ambas bacterias fitopatógenas; además se realiza una prueba de actividad antioxidante del radical ABTS^{•+} de las isotioureacarboxilatobenzotiazol (3 a-d). Tanto esta sección, como la discusión de resultados se encuentra divididos.

5.1. Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con α -aminoácidos.

Se empleó como metodología la ruta sintética reportada por Cruz *et al.* (2008), donde las reacciones están basadas en la sustitución nucleofílica del grupo amino de los aminocarboxilatos de sodio provenientes de α -aminoácidos para desplazar al grupo S-CH₃ del compuesto ditiometilado (2) formando S-metilisotiureas carboxilatos de sodio y estas a su vez se les hace reaccionar con una alquilamina (metilamina) a reflujo en etanol para obtener derivados de guanidinas de sodio (Esquema 23).



R= H, CH₃, Ph, -CH₂-Ph.

Esquema 23: Ruta mecanicista para la obtención de S-metilisotiureas (3) y guanidinas (5) a partir de aminocarboxilatos de sodio y metilamina.

La elección de los aminoácidos se hizo en base al volumen espacial del radical que tiene unido al carbono alfa. Por consiguiente, se usó a la Glicina (R=H, a) por ser el aminoácido proteogénico no esencial más simple y no quiral; D- y L-Alanina (R=CH₃, b) por ser el segundo aminoácido proteogénico no esencial teniendo un sustituyente metilo, está presente en el ciclo de la glucosa-alanina llevado acabó en hígado y

musculo (Lim, 2010); D- y L-Fenilglicina (R=Ph, c) por ser un aminoácido no proteogénico formando parte del subgrupo de las glicinas sustituidas (glicina arílica), se puede encontrar en la cadena lateral de antibióticos sintéticos del tipo β -lactámico como la cefalexina (Figura 50, 191) y cuya función parece ser la de aumentar la absorción de dichos antibióticos cuando la administración de éstos tiene lugar por vía oral (Williams *et al.*, 1992); por último D- y L-Fenilalanina (R= -CH₂-Ph, d), aminoácido proteogénico esencial representativo por su grupo funcional voluminoso bencilo (-CH₂Ph), es precursor de la tirosina (Figura 50, 192), compuesto esencial para la síntesis de catecolaminas: dopa (193), dopamina (194), noradrenalina (195), adrenalina (196) entre otras (Lim, 2010).

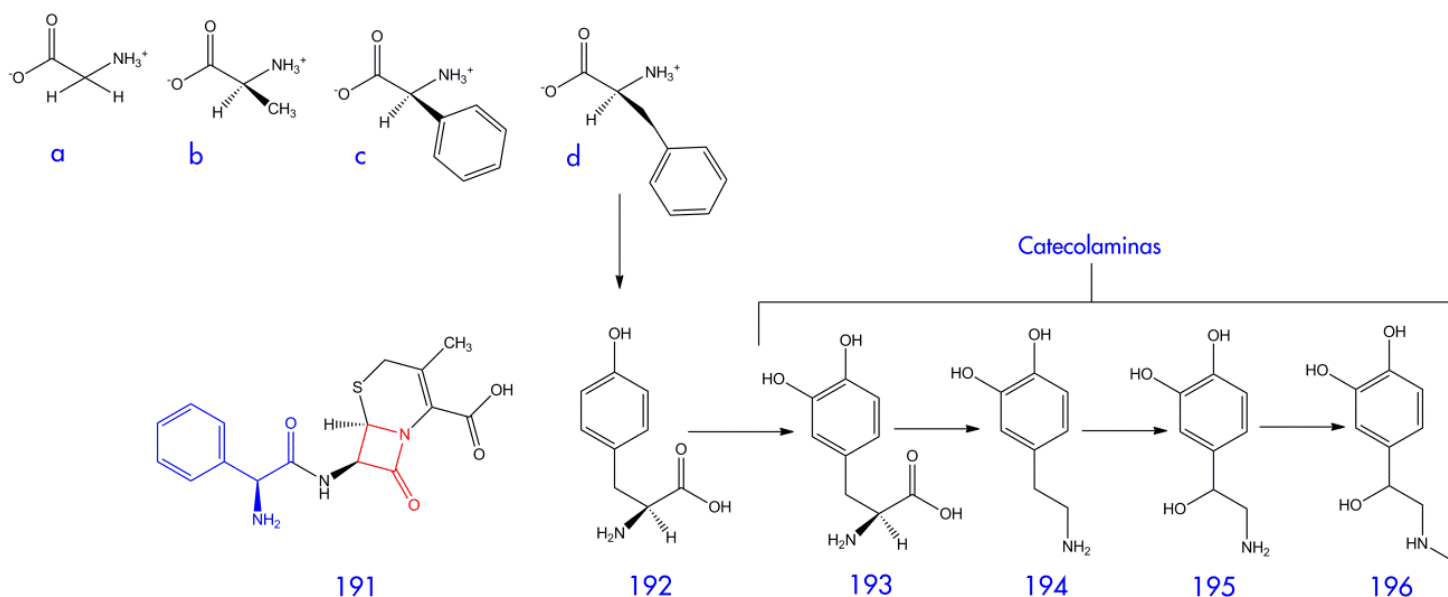
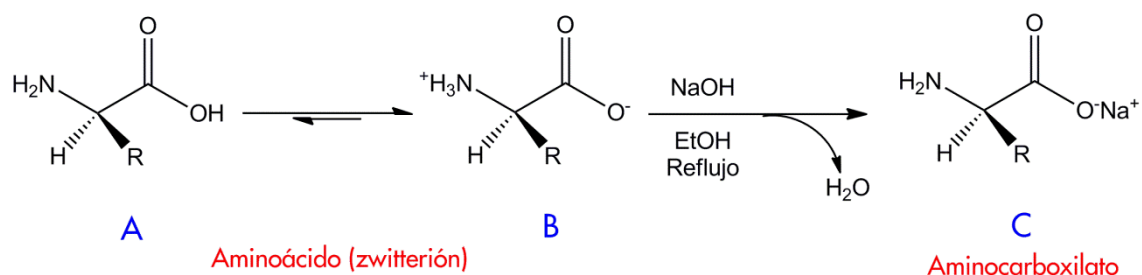


Figura 50: α -Aminoácidos y biomoléculas involucradas en el metabolismo humano.

Cada aminoácido tiene su individualidad y propiedades químicas únicas ejercidas por el radical unido al carbono alfa, pero todos ellos siguen teniendo en lo general un grupo amino (NH₂) y un carboxilo (COOH) los cuales comúnmente se encuentran protonados y desprotonados, comportamiento denominado zwitterión (Esquema 24, A y B). Para lograr que el aminoácido sea reactivo en la fracción amina y proteger al grupo carboxilo, evitando que entre aminoácidos reaccionen dando una polimerización, se hizo una reacción ácido-base a cada aminoácido con hidróxido de sodio (NaOH) en etanol a reflujo por media hora, logrando la transformación de aminoácidos (B) a aminocarboxilatos (C) más agua mediante la desprotonación e ionización del grupo carboxílico (COOH) a carboxilato de sodio (COO⁻Na⁺) y de sal de amonio (R-NH₃⁺) a amina (R-NH₂) reactiva ante ataques electrofílicos.

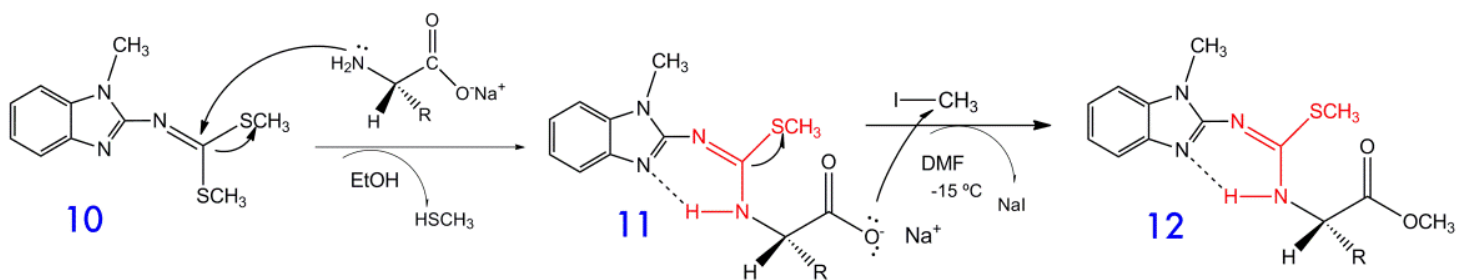


R= H (a), Me (b), Ph (c), $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ (d)

Esquema 24: Transformación de aminoácidos (B) a aminocarboxilatos (C).

5.2. Reactividad del 2-aminobencimidazol.

Se estudió la reactividad del 2-aminobencimidazol mediante reacciones de alquilaciones con yoduro de metilo ($\text{CH}_3\text{-I}$) para evaluar su nucleofilicidad, posteriormente se sigue la metodología propuesta por Merchán *et al.* con disulfuro de carbono en medio básico (NaOH) en condiciones de baja (0°C) y alta (150°C) temperatura y alquilando con yodometano ($\text{CH}_3\text{-I}$) los productos obtenidos. Posteriormente se empleó al N-metil-2-ditiometilcarboimidatobencimidazol (10) como análogo del compuesto ditiometilado del benzotiazol (2) utilizando la metodología propuesta por Peña-Hueso *et al.* (2011) para evaluar su reactividad con aminocarboxilatos de sodio (a-d) llevando solamente a la formación de isotioureametilésteres (12) para este trabajo bajo el mismo procedimiento anteriormente propuesto para el compuesto 2 del benzotiazol.



R= H, CH_3 , Ph, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$.

Esquema 25: Reacción general propuesta para la síntesis de isotioureametilésteres de bencimidazol (12).

5.3. Caracterización Estructural y Fisicoquímica.

Los compuestos obtenidos, se caracterizaron estructuralmente mediante: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (^1H) y carbono (^{13}C) en solución por medio de un espectrómetro Varian Mercury 300 MHz (^1H , 300.08; ^{13}C , 75.46 MHz) con referencia internacional interna al Tetrametil Silano (TMS), usando disolventes deuterados ($\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 y D_2O) dependiendo de su solubilidad; espectroscopia de infrarrojo (IR), utilizando el equipo Perkin-Elmer modelo FT-IR System Spectrum GX con transformada de Fourier, empleando la técnica de Reflexión Total Atenuada (ATR, por sus siglas en inglés); los cuales se encuentran en las instalaciones de la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del Instituto Politécnico Nacional. Para la caracterización mediante difracción de rayos X de monocristal, se contó con la colaboración de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y Universidad de Colima, cuyos espectros cristalográficos fueron obtenidos por un difractómetro Bruker SMART APEX y SAINT. Se usó el software SHELXS-97 para construir las estructura. Entorno a la caracterización fisicoquímica sólo se llevó a cabo la determinación del punto de fusión o descomposición mediante el equipo Electrothermal IA 9100 y la actividad óptica específica mediante el equipo Anton Paar MCP 300 utilizando una concentración promedio de 2.6g/100mL., ya sea agua para las isotioureacarboxilatos de sodio o CHCl_3 para las isotioureametilésteres sobre una celda de 50 mm a una temperatura de 26°C y longitud de onda (λ) a 589 nm.

5.4. Prueba preliminar de actividad antibacterial y antioxidante.

Para determinar el efecto antibacterial de las isotioureacarboxilatos de benzotiazol y bencimidazol, se utilizó la técnica de Kirby-Bauer (Bailey y Finnegold, 1991; Koneman *et al.*, 1999). Las dos bacterias fitopatógenas (*Erwinia amylovora* y *Pectobacterium carotovorum*) se reactivaron en agar Müller Hinton (AMH) y después en solución salina (0.9%) a una concentración de 1.5×10^8 UFC por comparación óptica con tubo a 0.5 de la escala nefelométrica de Mc Farland (Bailey *et al.* 1991 y Koneman *et al.* 1999). Se tomó una muestra de cada bacteria con un hisopo estéril y se sembró en cajas Petri con AMH de manera uniforme. Se colocaron sensidiscos, previamente impregnados con los compuestos de interés (isotioureacarboxilatos) a una concentración de 8 mg/mL. Se colocaron los controles positivos (sensidiscos con un antibiótico de amplio espectro como lo es el cloranfenicol a 30 μg y uno negativo el cual fue agua. Después de 24h de incubación a $28^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, se midieron los halos de inhibición.

Para la prueba antioxidante se empleó el ensayo de decoloración por radical libre siguiendo la metodología reportada por Ré *et al* (1999) donde se empleó el ABTS oxidado por $K_2S_2O_8$ para formar el radical $ABTS^{\bullet+}$ libre, este fue generado 16 horas antes mediante una solución 7mM del compuesto ABTS y un solución de $K_2S_2O_8$ en cuarto oscuro y a temperatura ambiente. Posteriormente, el radical $ABTS^{\bullet+}$ formado fue diluido con etanol hasta una absorbancia (734 nm) de 0.7 ± 0.1 . Durante el análisis se tomó 2mL del reactivo estandarizado con anterioridad para adicionar 20 μ L del analito, únicamente se evaluaron las isotiourecarboxilatobenzotiazol de sodio (3 a-d). Se midió por triplicado la absorbancia de cada ensayo en un intervalo de tiempo $t=0$ y $t=6$ minutos en un espectrofotómetro Lambda XLS (Perkin Elmer, MA, USA), el blanco fue etanol. La actividad antioxidante se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Captación radicales libre} = \frac{Abs_{ABTS_{t=0}} - Abs_{muestra \ t=6min}}{Abs_{ABTS_{t=0}}} * 100 \quad \text{Ec. 19}$$

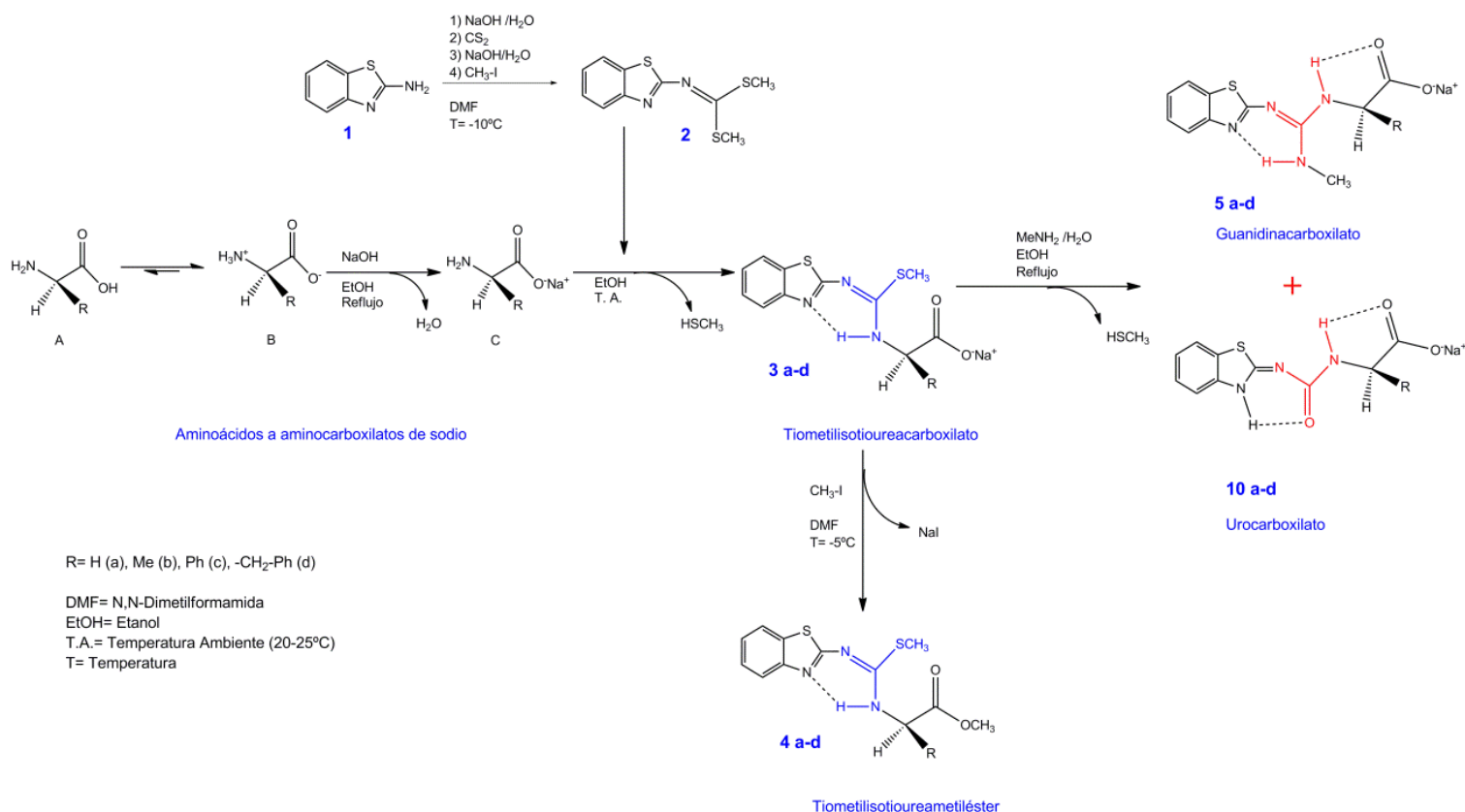
Figura 51: Ecuación de captación de radicales libres del ensayo por el radical $ABTS^{\bullet+}$.

Con los resultados generados de la ecuación anterior, se transformaron los datos a equivalentes de Trolox por ser un estándar para el ensayo, se tomó la curva tipo de Trolox reportada por Arango *et al.* (2012), $y = -0,205x + 0,691$ ($R^2 = 0,999$).

El análisis de los resultados de ambas pruebas preliminares se realizó mediante ANOVA de un factor ($\alpha=0.05$) para la comparación de las medias con la prueba post hoc del rango múltiple de Duncan (5%), para lo cual se usó el paquete estadístico Statistical Analysis System, SAS® (Versión 9.0 para Windows).

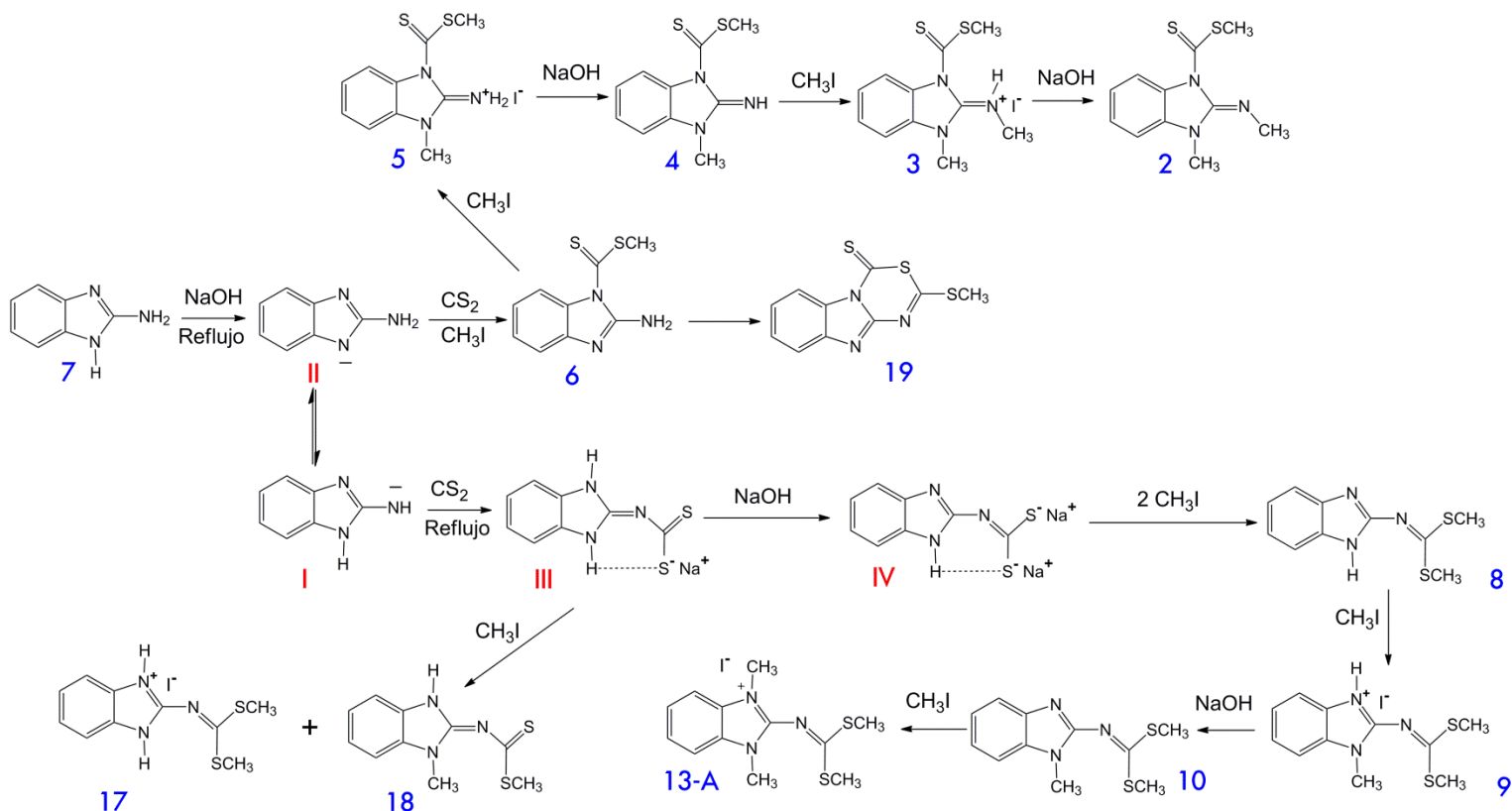
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se encuentra el resultado y análisis de cada experimento que se realizó. Proponemos la siguiente ruta sintética (Esquema 26) como resultado de la formación de *S*-metilisotioureacarboxilatos (3), *S*-metilisotioureametilésteres (4) y sus respectivos derivados de guanidinas no simétricas (5 y 6) a partir del 2-aminobenzotiazol (1) y α -aminoácidos (a, b, c y d).



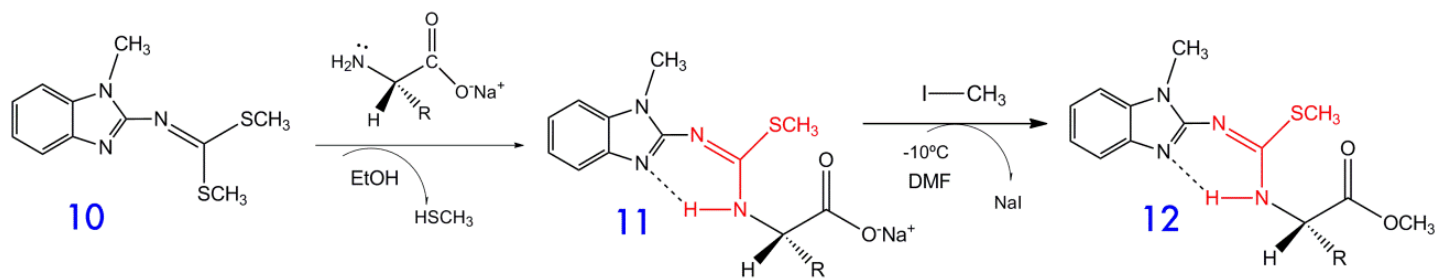
Esquema 26: Ruta sintética propuesta para la formación de carboxilatos (3) y metilésteres (4) *S*-metilisotiureas y sus respectivos derivados guanidínicos (5).

Se corroboró la existencia de 2 especies de tautómeros del 2-aminobenzimidazol (7) teniendo una presencia del 66% y 33% del tipo amino e imino respectivamente. En cuanto a la reactividad del 2-aminobenzimidazol (7) con disulfuro de carbono (CS₂) y iodometano (CH₃-I) en medio básico (NaOH) proponemos la siguiente ruta sintética (Esquema 27) para la formación de compuestos azufrados.



Esquema 27: Ruta sintética de la formación de compuestos azufrados a partir del 2-aminobenzimidazol.

Mientras que para la formación de *S*-metilisotiureas –carboxilatos (11) y –metilésteres (12) de benzimidazol, proponemos la siguiente ruta sintética (Esquema 29) partiendo del 1-metil-2-ditiometilcarboimidatobenzimidazol (10) como análogo del compuesto ditiometilado del benzotiazol 2.



R= H, CH₃, Ph, -CH₂-Ph.

Esquema 28: Ruta sintética de la formación de isotiureas –carboxilatos (11) y –metilésteres(12) de benzimidazol a partir de aminocarboxilatos de sodio.

Para mayor detalle del procedimiento, así como todos los datos referentes a la caracterización estructural, puedes encontrarlos en los respectivos Anexos.

6.1. Reactividad del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol con α -aminoácidos.

Siguiendo el procedimiento ya establecido por Merchán *et al.*, se inició con el respectivo tratamiento del 2-aminobenzotiazol (1) para la obtención entre un 65-72% de rendimiento del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) con un punto de fusión de 73.5 °C. El compuesto 2 posee dos grupos S-CH₃ con un desplazamiento químico (δ) entre 2.58 ppm, integrando a 6 protones (Figura 52), unidos al carbono carboimidato (C11) de la molécula con un δ en 174 ppm en RMN-¹³C (Figura 53), así como el respectivo grupo S-CH₃ a 15.88 ppm; por otro lado se observa en la zona de protones aromáticos las señales correspondientes al heterociclo central (1): dos dupletes por efecto vecinal para los protones H4 y H7 con δ de 7.89 ppm y 7.74 ppm respectivamente, y dos tripletes por efecto vecinal para los protones H5 y H6 con δ 7.39 ppm y 7.26 ppm respectivamente; mientras que en la figura 53 se muestran las ocho señales de la estructura carbonada. Concordando con Merchán *et al.* quienes reportan un rendimiento del 75% y un punto de fusión dentro del rango de 73-74 °C; así como δ del grupo S-CH₃ en 2.6 ppm (RMN-¹H) en DMSO-*d*₆, por lo tanto se obtuvo con éxito al derivado ditiometilado 2. En la figura 52 y 53 se muestra los respectivos espectros de RMN-¹H y -¹³C en CDCl₃.

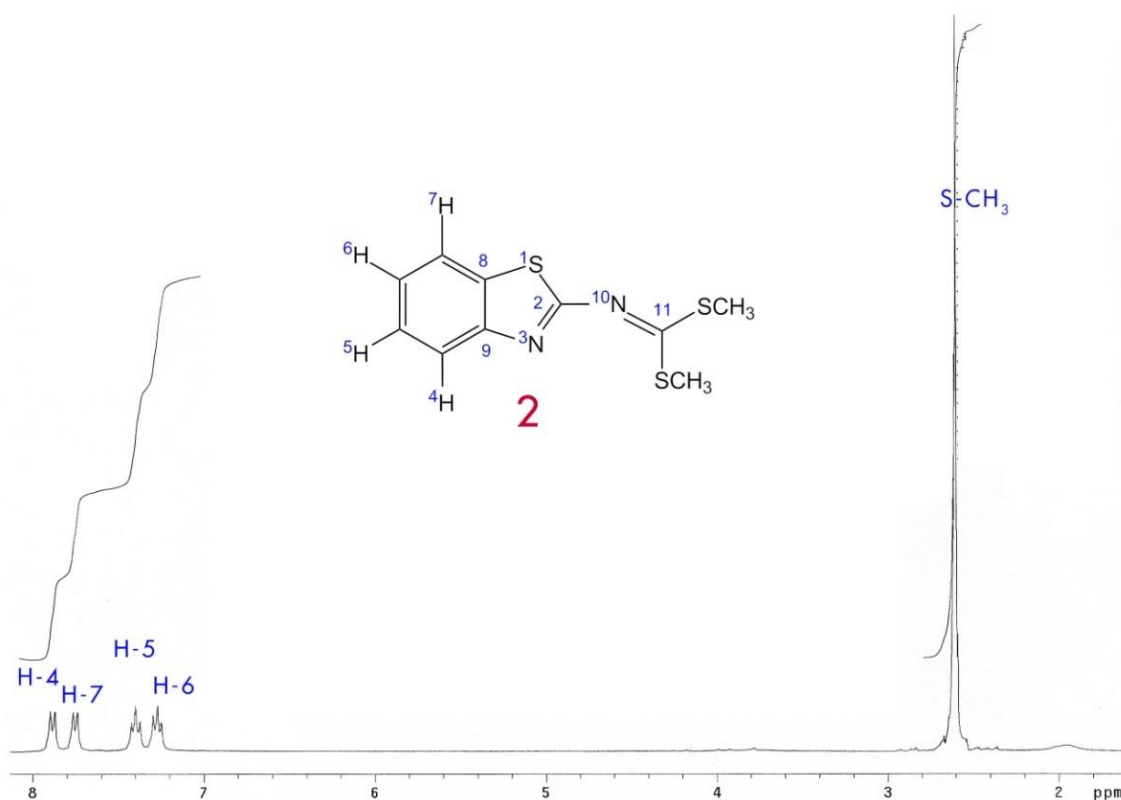


Figura 52: Espectro de RMN-¹H del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (2) en solución CDCl₃.

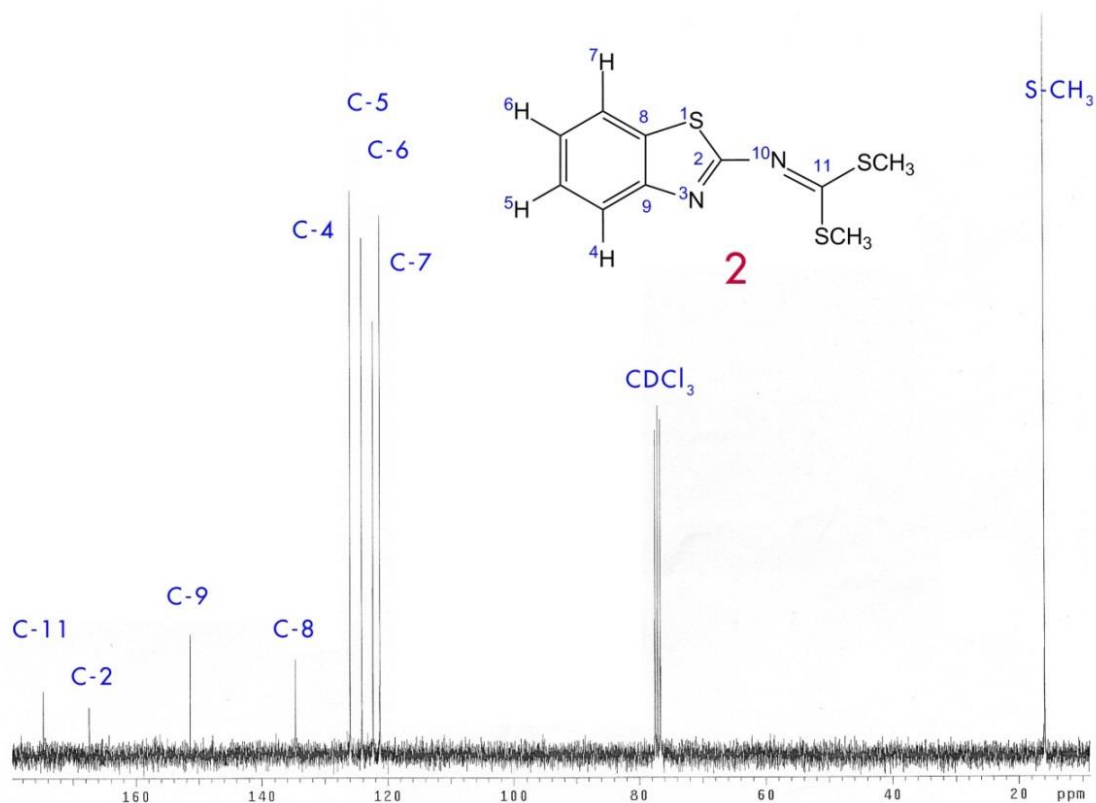


Figura 53. Espectro de RMN-¹³C del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (2) en solución CDCl₃.

6.1.1. S-metilisotiureas

Una vez obtenido al 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2); en agitación se adiciono equimolarmente glicina (a) e hidróxido de sodio (1:1) en solución de etanol a reflujo durante media hora, de esta manera se obtiene el correspondiente aminocarboxilato de sodio derivado de glicina, posteriormente se adiciono el mismo equivalente del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) a temperatura ambiente en un plazo de 6 días, aumentando la cantidad de disolvente para no permitir la precipitación de alguno de los componentes y continuar con la reacción en solución. Durante dicho periodo, se hace notar el desprendimiento de tiometano (HSMe) por su característico olor, dicho producto no tiene interés en este trabajo, por lo que sólo se atrapo en una trampa de solución de hipoclorito de sodio. Al finalizar el periodo, se elimina el disolvente y el producto se filtra con lavados de acetona o cloroformo para obtener un polvo blanco con un punto de descomposición de 210°C y rendimiento del 90%.

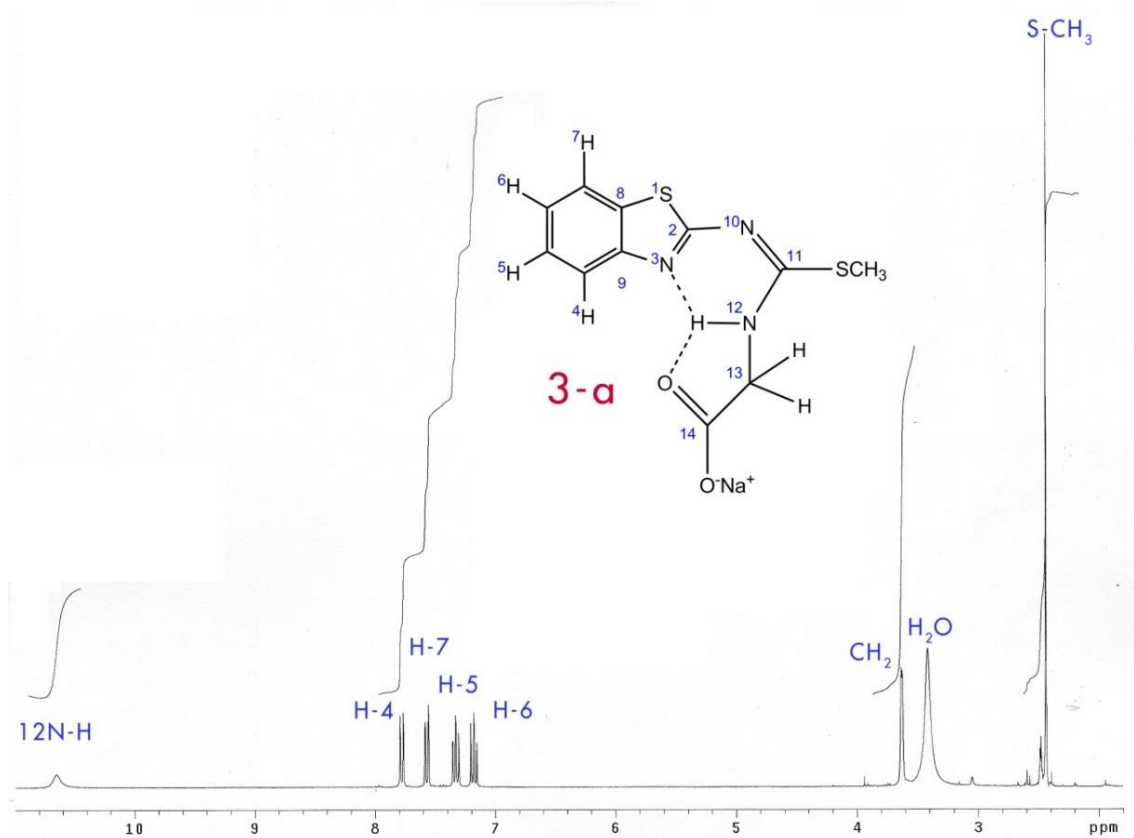


Figura 54: Espectro de RMN-¹H del compuesto 3-a derivado de glicina en solución DMSO-*d*₆.

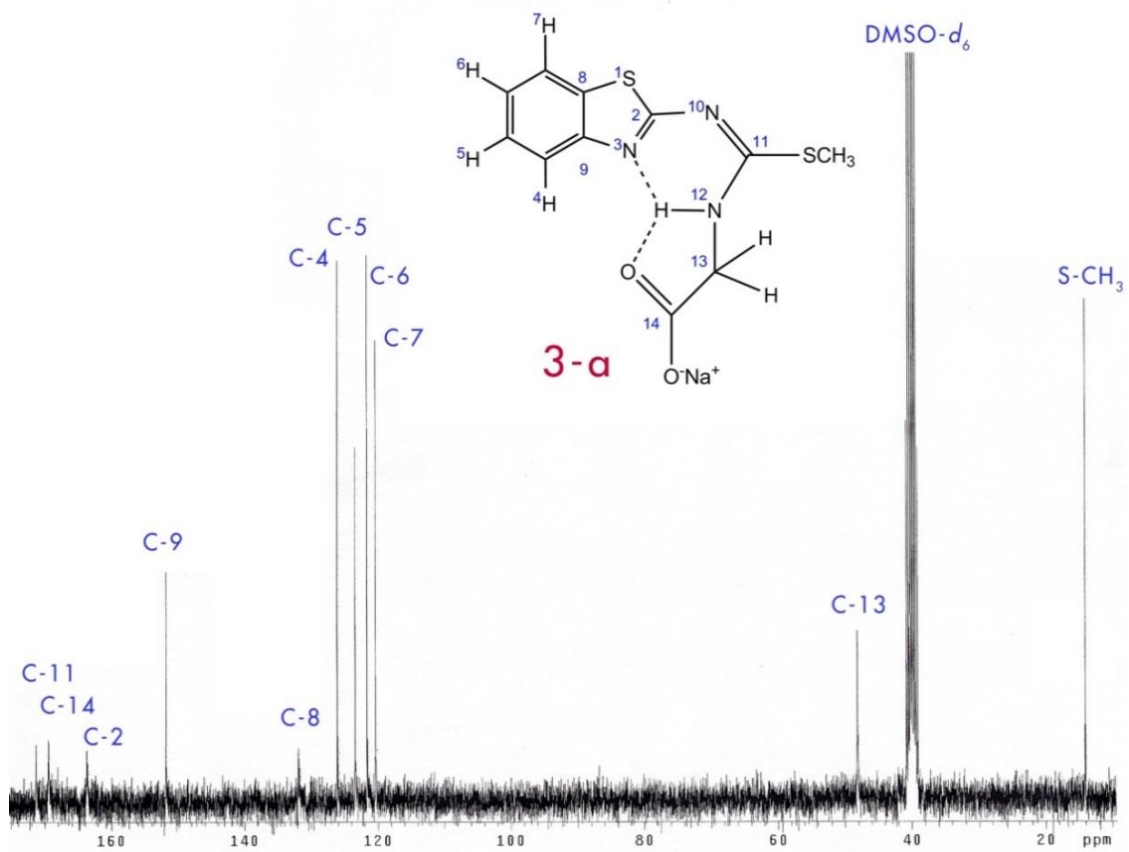


Figura 55: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 3-a derivado de glicina en solución DMSO-*d*₆.

En la figura 54 se muestra el espectro de RMN-¹H donde se expresan las señales características con un δ en 3.63 ppm y 3.62 ppm integrando para dos protones con un acoplamiento $J=3\text{Hz}$, correspondiente al grupo funcional CH₂ de la glicina; mientras que el grupo SCH₃ integrando para 3 protones con un δ de 2.43 ppm. La figura 55 del espectro RMN-¹³C observamos el carbono C13 con un δ de 48.09 ppm y el carbonilo (C=O) en 169.43 ppm, fracciones derivadas del aminoácido, unidos al carbono C11 con un δ 171.31 ppm, perteneciente al compuesto 2; comúnmente el carbonilo (C14:C=O) se encuentra a más alta frecuencia que el carboimidato (C11), esto es debido posiblemente a la presencia de interacciones electrostáticas intramoleculares con los pares de electrones del átomo de oxígeno del carbonilo. Analizando el espectro de infrarrojo (Anexo C) se encuentra la banda de estiramiento del carbonilo (C=O) a una longitud de onda (cm⁻¹) de 1643 con una fuerte banda de una amina secundaria (NH) en 3469 y el carbono C=N a 1548, pero no se logra distinguir las bandas de tensión posiblemente a la cantidad de agua presente en el compuesto; también está presente el grupo CH₂ en 1440.

Ante el compuesto 3-a obtenido, demostramos que la reacción es selectiva a un solo equivalente de aminocarboxilato a temperatura ambiente. Sin embargo, se observa un δ de 10.65 ppm de un protón en la zona de alta frecuencia donde se expresan protones ácidos, este debe corresponder la fracción NH del aminocarboxilato. Autores como Savage *et al.* (2005: 2006) y Eißmann & Weber (2011) reportan desplazamientos de 8.76 - 9.05 ppm para la fracción NH del aminocarboxilato formado parte de una pro-fracción de una molécula aromática como lo es el fenilo, pero Cruz, *et al.* (2008) mencionan que los desplazamientos a altas frecuencias de la fracción NH de una isotiourea refleja la acidez del protón NH por la presencia de una interacción por puente de hidrogeno intramolecular entre la fracción NH y el par de electrones del nitrógeno del benzotiazol.

Posteriormente, se disolvió equimolarmente el compuesto 3-a y Iodometano (1:1) en N,N-Dimetilformamida (DMF) con agitación por 12h. en baño de hielo observándose un precipitado, el compuesto se separó al adicionar agua a la solución de DMF, siendo este insoluble, se filtra y lavar con agua. Se obtuvo un rendimiento del 56.53%, mostrando un punto de fusión de 134.5°C formando cristales en solución de etanol o acetona; dichos cristales fueron adecuados para el estudio estructural por difracción de rayos X de monocristal que se muestra en el apartado 6.1.1.3.1.

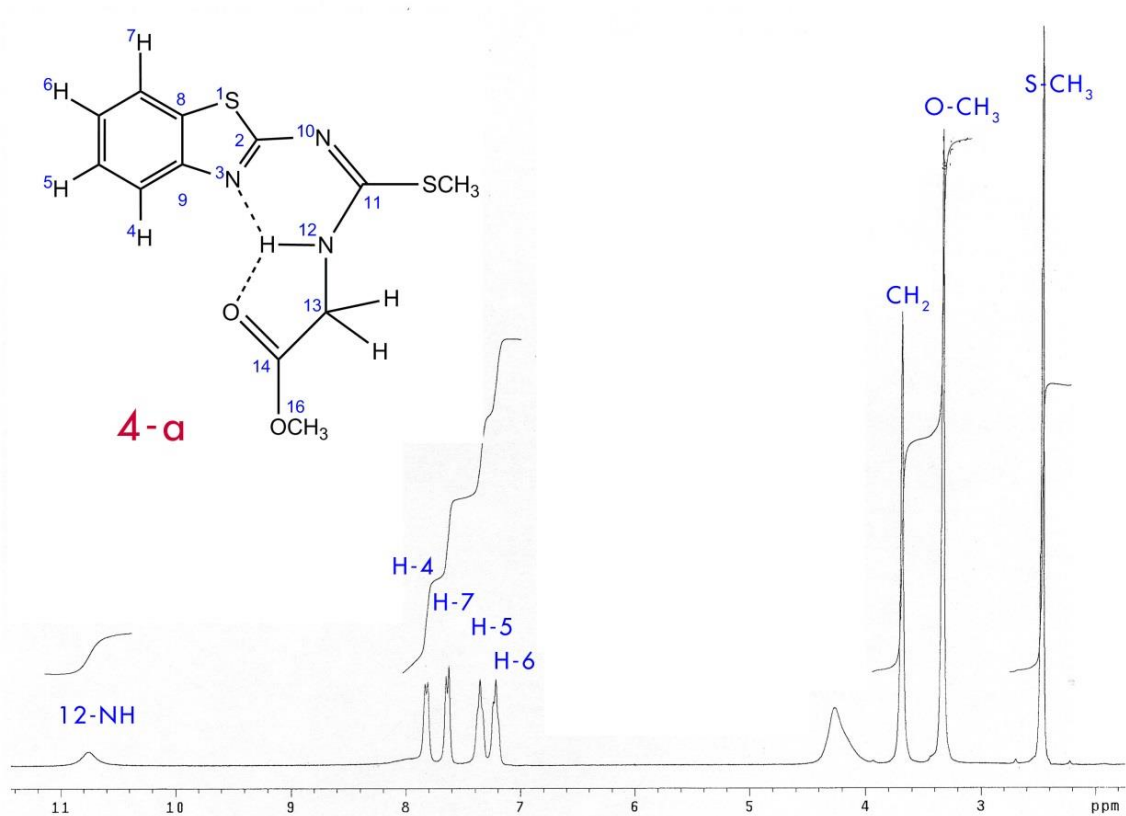


Figura 56: Espectro de RMN-¹H del compuesto 4-a derivado de glicina en solución DMSO-*d*₆.

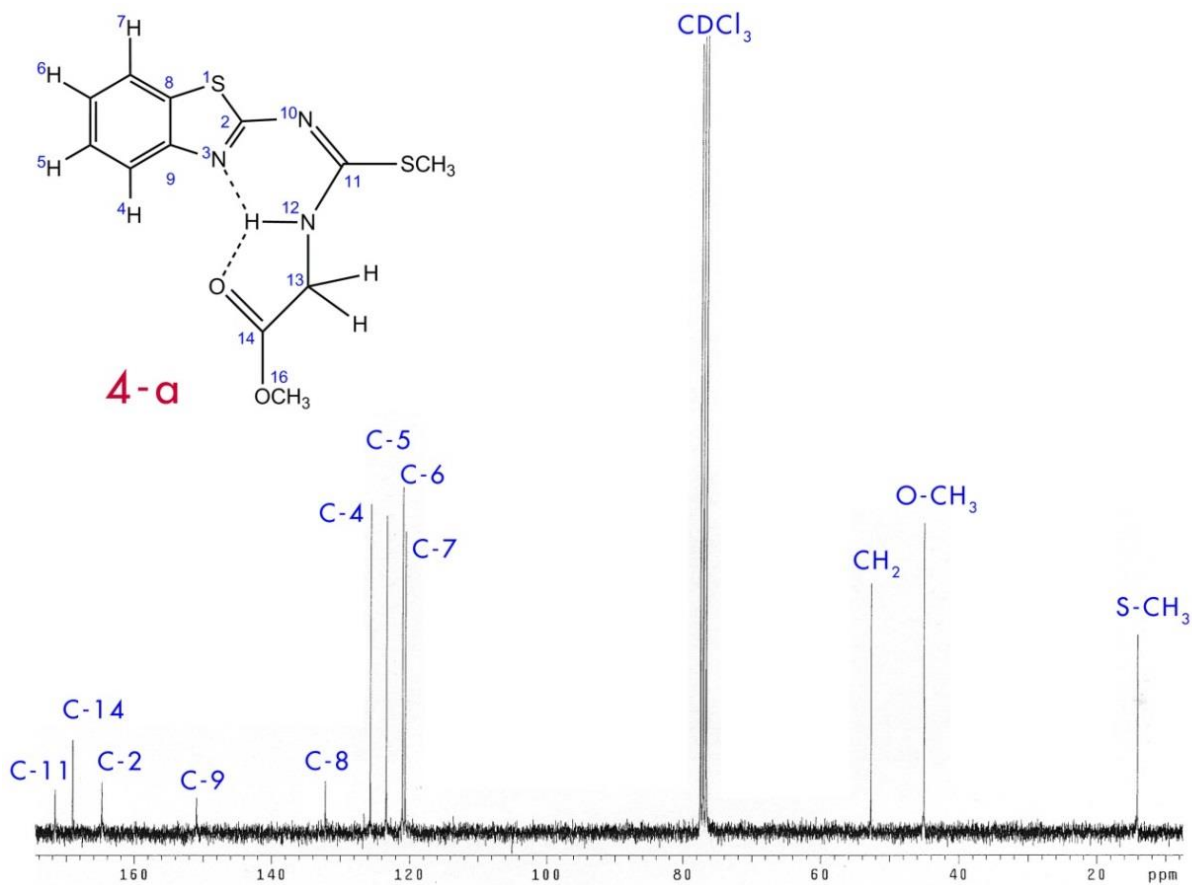


Figura 57: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 4-a derivado de glicina en solución CDCl₃.

En la figura 56 y 57 se expresa una nueva señal con un δ de 3.33 ppm (RMN-¹H), integrando para 3 protones, y 45 ppm (RMN-¹³C) referente al grupo funcional O-CH₃. Liu & Cao (2008) mencionan que el grupo O-CH₃ está expresados en el intervalo de 3.83-3.23 ppm para RMN-¹H y 45.23 ppm para RMN-¹³C en CDCl₃, mientras que Eißmann & Weber (2011) obtienen para compuestos con fracción de metilésteres derivados de glicina un desplazamiento entre 3.66 a 3.63 ppm para RMN-¹H y 51.81 ppm para RMN-¹³C en CDCl₃. Se mantiene el protón ácido NH con δ de 10.7 ppm integrando para un protón y el grupo S-CH₃, integrando para 3 protones, con δ = 2.46 ppm en RMN-¹H y 14.09 ppm en RMN-¹³C; esto lo corrobora datos reportados por Denk & Ye (2005), quienes mencionan para grupos funcionales S-CH₃ de isotioureas tienen valores de 2.49 ppm (RMN-¹H) y 13.8 ppm (RMN-¹³C) en CDCl₃. Además se puede observar en el espectro de infrarrojo un estiramiento en 1745 cm⁻¹ para el carbonilo, para la fracción del formiato en 1133 cm⁻¹, acetato 1249 cm⁻¹ y la banda del alquil ester en 1217 cm⁻¹ correspondiente a ésteres, mientras que una banda de estiramiento para amina secundaria en 2925 con una banda de estiramiento de amina tipo heterocíclico en 3491 cm⁻¹; continua la presencia de la banda de C=N en 1553cm⁻¹ correspondiente al carbono C11 del carboimidato.

Hasta el momento, la metodología empleada es efectiva para la sustitución de un grupo S-CH₃ por un equivalente de aminocarboxilato de sodio y su respectiva alquilación con iodometano, por lo tanto, se decide continuar con los siguientes aminoácidos.

Continuando con el experimento, se realizó el mismo tratamiento para L-Alanina (b) con el 2-ditiocarboimidatobenzotiazol (2) en las mismas condiciones antes mencionadas, obteniendo un S-metilisotioureacarboxilato de benzotiazol sódico derivado de alanina (3-b), se observó que dicho compuesto tiene un comportamiento conocido como liquido iónico, por presentar características fisicoquímicas únicas por ejemplo, estar en estado líquido a temperatura ambiente (25°C) y tener en su estructura iones en este caso el ion sodio (Na⁺). Romero (2008), menciona que los diferentes líquidos iónicos que se emplean en la industria de la síntesis química usados como disolventes, vienen a sustituir a la mayoría de los disolventes comúnmente conocidos (agua, DMF, THF, etc.). Estos compuestos están formados por un catión y un anión. La mayor parte de los cationes tiene naturaleza aromática con átomos de nitrógeno en el anillo o heterociclos nitrogenados; mientras que los aniones suelen estar constituidos por diferentes elementos químicos. Por la anterior descripción que nos ofrece Romero (2008); identificamos particularmente que la fracción catiónica la ofrece el heterociclo aromático del benzotiazol por poseer 1 átomo

de nitrógeno en su estructura cerrada, mientras que el ion sodio perteneciente al aminocarboxilato es la fracción aniónica. Estas dos fracciones ejercen fuerzas atractivas muy débiles que las sales convencionales (NaCl) por tener fracciones muy asimétricas y de gran tamaño. Frecuentemente las sales fundentes como el cloruro de sodio (NaCl) donde sus iones negativos de cloro se unen con los positivos del sodio produciendo un elevado empaquetamiento entre ellos para formar cristales. Sin embargo, al partir de dos iones poco uniformes y uno de ellos, el catión orgánico, muy asimétrico no puede lograrse un empaquetamiento que dé lugar a una estructura compacta. Basta un pequeño aporte de energía (temperatura ambiente) para separar los aniones y los cationes que configuran al sólido y transformarlo en líquido; cosa contraria para una sal fundente como el NaCl.

Algunas características que se reporta en general sobre los líquidos iónicos (Chen *et al.*, 2008), un tema de estudio que se debe abordar con mayor profundidad por sus singulares propiedades fisicoquímicas únicas en otro trabajo, se pueden mencionar algunas como lo son: baja volatilidad, bajo punto de fusión, elevada estabilidad térmica y química (condición imprescindible para su utilización como medio de reacción), formación de sistemas polifásicos, elevada densidad y viscosidad, baja toxicidad, etc.; que aportan grandes ventajas frente a otros disolventes para que se utilicen como fase líquida para efectuar reacciones químicas en condiciones de operación, presión y temperaturas moderadas.

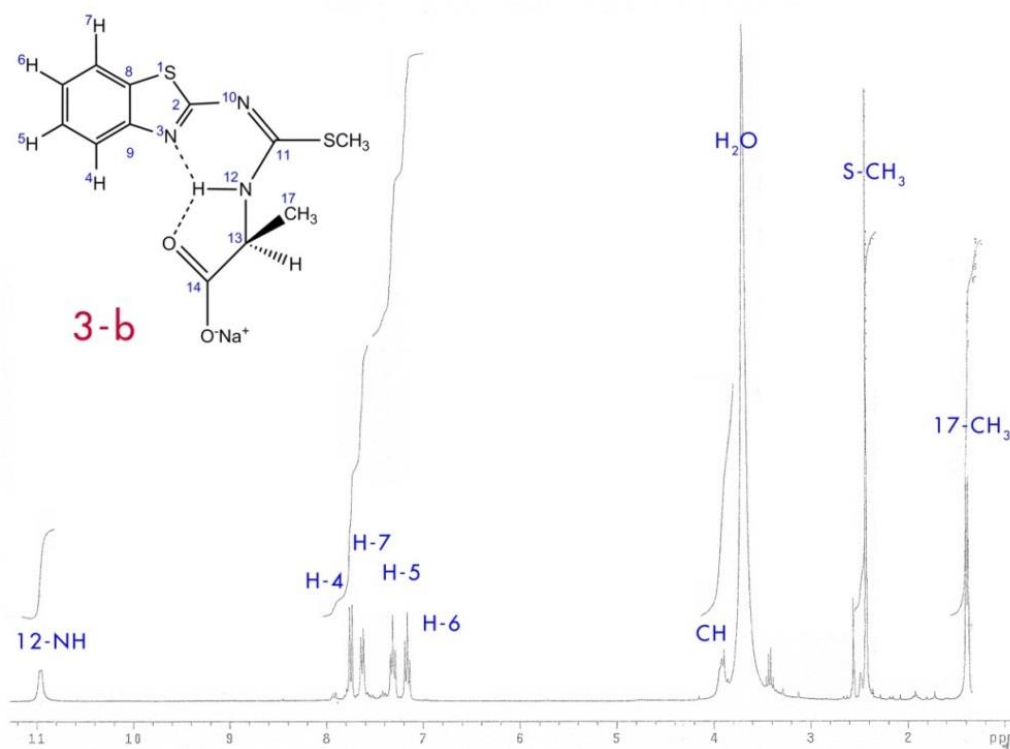


Figura 58: Espectro de RMN-¹H del compuesto 3-b derivado de L-alanina en solución DMSO-*d*₆.

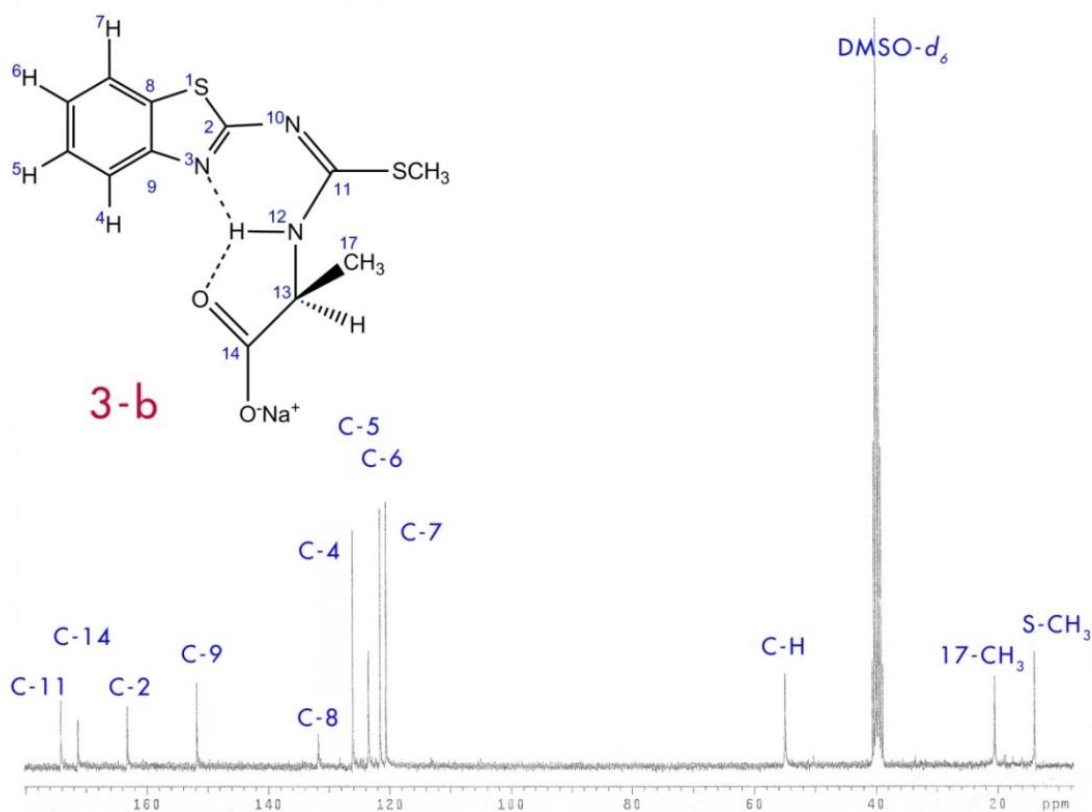


Figura 59: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 3-b derivado de L-alanina en solución DMSO-*d*₆.

La figura 58, correspondiente al espectro de RMN-¹H, se nota un doblete para el radical metilo (CH₃) de alanina con un δ de 1.39 ppm acoplado (J) con el protón del carbono quiral (C-H), $J = 7.1$ Hz. Dichos desplazamientos concuerdan con lo reportado por Wilkinson (2000) quien menciona que existe acoplamiento entre el metilo y el protón del carbono alfa con una $J = 7.2$ Hz, mientras que Eißmann & Weber (2011) obtienen un δ de 1.40-1.41 ppm con $J = 7.3-7.35$ Hz; se expresa el grupo S-CH₃ en 2.42 ppm integrando para 3 protón, de igual forma el protón NH del aminocarboxilato con carácter ácido en la zona de alta frecuencia, δ de 10.96 ppm. En la figura 59, representando al espectro de RMN-¹³C, se detecta el carbono quiral en 54.87 ppm, el carbono C11 de la fracción del benzotiazol en 176.24 ppm y el carbonilo (C=O) en 174.1 ppm. Analizando el espectro de infrarrojo se tiene la correspondiente banda intensa del carbonilo a una longitud de onda a 1710 cm^{-1} , para el radical metilo del aminocarboxilato se tiene una banda chica a 2977 cm^{-1} , una banda ancha de estiramiento a 3488 cm^{-1} correspondiente a aminas secundarias del tipo heterocíclicas, mientras que se expresa diferentes bandas de vibración de flexión del enlace N-H para amina secundaria a 1594 cm^{-1} y una banda intensa correspondiente a la torsión en aminas secundaria en 780 cm^{-1} , se continúa expresando la banda de estiramiento de C=N a 1551 cm^{-1} .

Debido a su comportamiento de líquido iónico no es posible obtener rendimiento y punto de fusión o descomposición, el compuesto 3-b se purificó mediante la precipitación por gravedad de sus impurezas al solubilizar todo el compuesto en etanol y su posterior filtrado. Se tiene reportes por Bao *et al.* (2003) de líquidos iónicos quirales derivados de L-alanina presentando puntos de fusión en un rango de 5 a 16°C con rendimientos entre 30-33%, mientras que Xu *et al.* (2006) reportan un rendimiento general entre 66-71% para todo derivado proveniente de L-alanina y otros aminoácidos levógiros (valina, leucina, isoleucina y prolina).

De igual forma, se hizo la respectiva alquilación con el compuesto 3-b en DMF en las mismas condiciones ya mencionadas, obteniendo un rendimiento del 55.08% y un punto de fusión del 97.8°C; el compuesto 4-b forma cristales en solución de etanol los cuales son analizados por difracción de rayos X en el apartado 6.1.2.3.

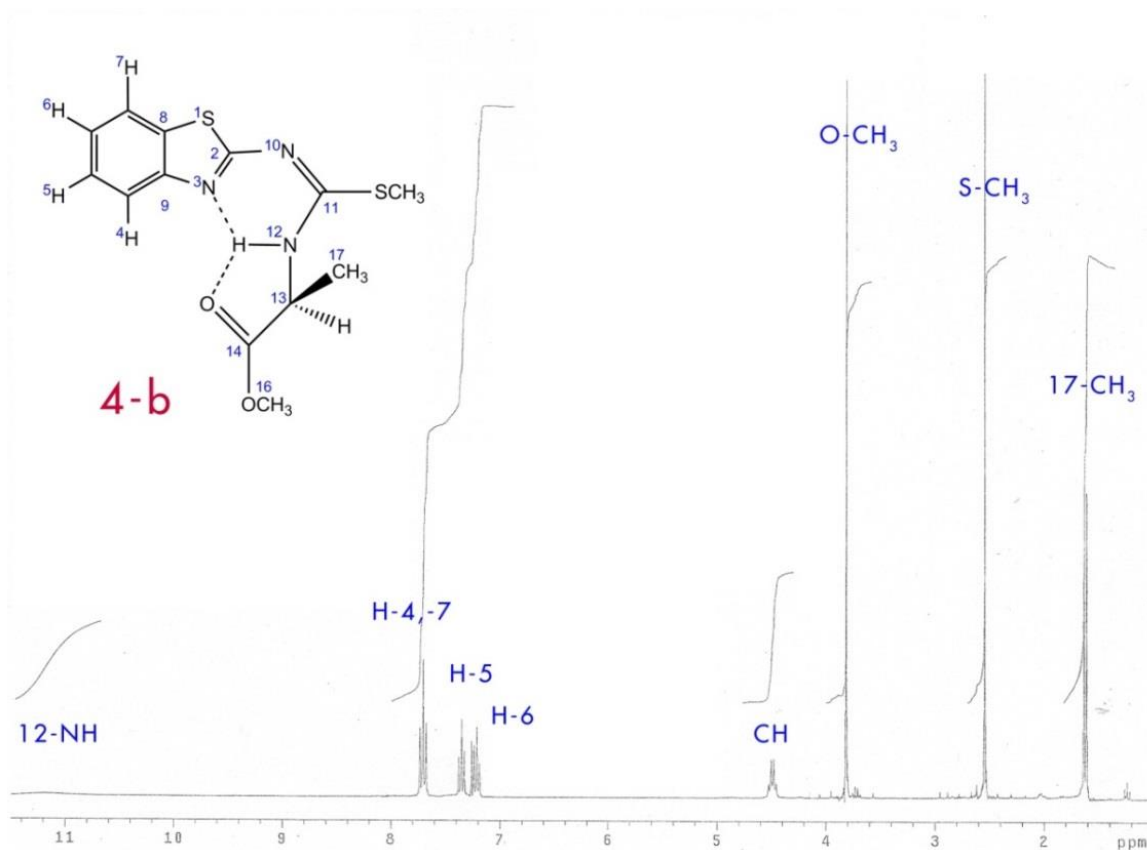


Figura 60: Espectro de RMN-¹H del compuesto 4-b derivado de L-alanina en solución CDCl₃.

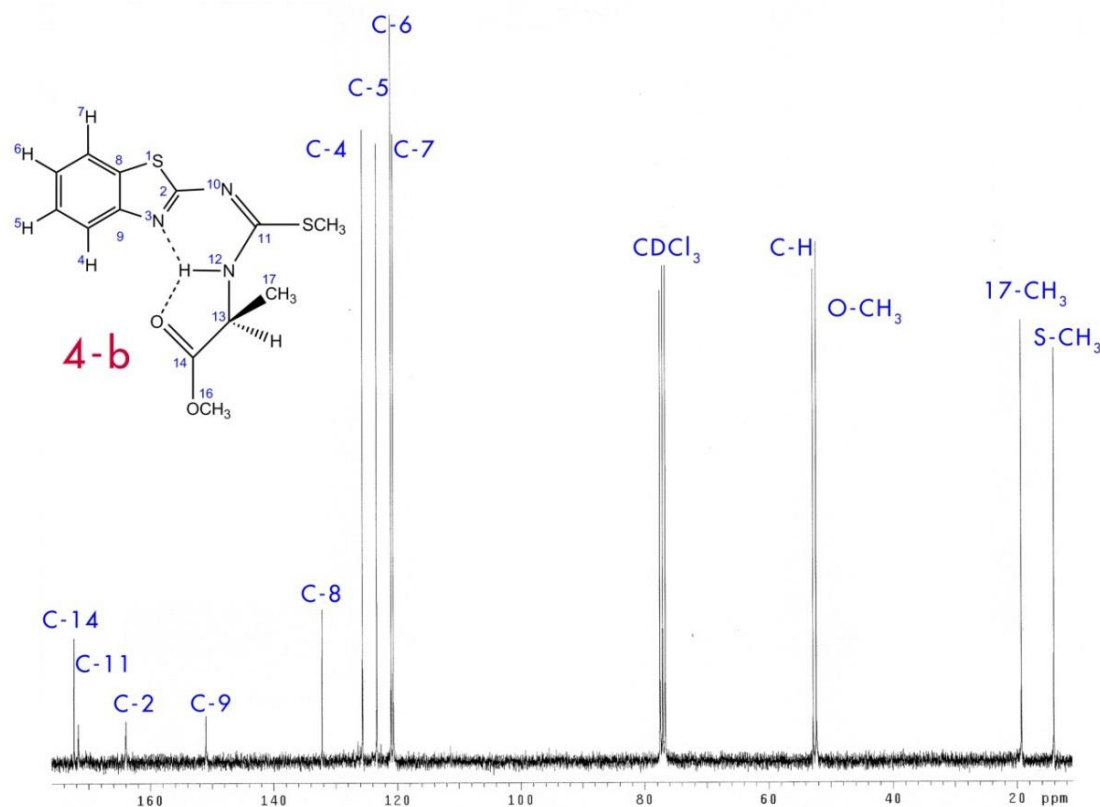


Figura 61: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 4-b derivado de L-alanina en solución CDCl₃.

Nuevamente, en la figura 60, se expresa la señal característica del grupo OCH₃ con un δ de 3.8 ppm (RMN-¹H) y 52.78 ppm (Figura 61, RMN-¹³C), de igual forma se nota la presencia del protón ácido NH con un δ = 11.2 ppm, ahora expresado a más altas frecuencias que en el caso del derivado de glicina (3 y 4- a); existe un acoplamiento vecinal, $J=7$ Hz, entre el protón del carbono quiral (C-H) y algún protón del grupo metilo del radical (C-CH₃). Por otro lado, es notorio el desplazamiento del carbonilo (C=O) a mayores frecuencias (δ = 172.33 ppm) que el carboimidato C11 (δ = 171.64) que en el espectro de la figura 61.

Nuevamente, comparando datos con los obtenidos por Eißmann & Weber (2011), para la fracción NH se tiene un δ 8.90 ppm, el carbonilo (C=O) se reporta un δ de 173.31 ppm y el OCH₃ se tiene un δ 3.65 (RMN-¹H) y 51.94 ppm (RMN-¹³C), mientras que el radical metilo tiene un δ 1.41 (RMN-¹H) y 16.73 ppm (RMN-¹³C). Los datos reportados son semejantes a los obtenidos pero no explican el fenómeno que se expresa a un cambio en la acidez de la fracción NH del aminocarboxilato así como el carboxilo se encuentra a mayores frecuencias que en el caso anterior del derivado de glicina (3 y 4- a); para dar una explicación a ello, se propone que la fracción del carbonilo no tiene ningún tipo de interacción electrostática con algún átomo de hidrógeno vecino por lo

que se expresa a más altas frecuencias que el carboimidato (C11) y de esta manera puede existir solamente la interacción $\text{NH}\cdots\text{N}$ haciendo que el protón se desplace a más altas frecuencias expresando alta acidez todo esto debido a un impedimento estérico por el radical metilo del aminocarboxilato ya sea por su volumen o la posición del mismo, es decir el enantiómero L. Lo anteriormente dicho se corrobora con los resultados obtenidos por la caracterización por difracción de rayos X en el apartado 6.1.1.3.2

Para comprobar el efecto de dicho fenómeno expresado con anterioridad, se sintetizó el respectiva isotioureametiléster, pero ahora con el aminocarboxilato dextrógiro (D-Alanina). Se sintetizó la isotiourea carboxilato de sodio siendo este un polvo blanco lavable en acetona pero no se logró determinar su punto de fusión por ser muy higroscópico, se puede atribuir hasta el momento que dicho comportamiento depende de la conformación molecular ya sea levógira o dextrógira, pero también recae principalmente en la simetría de la molécula. Se prosiguió a caracterizar el correspondiente metiléster, el cual al analizarlo por RMN ^1H y ^{13}C encontramos que no hay ninguna diferencia con los espectros de su enantiómero L.

Para los compuestos derivados de D- y L- Fenilglicina mostraron ser polvos para ambos enantiómeros pero el enantiómero D presentó comportamiento pseudo líquido iónico por su higroscopicidad pero dicho fenómeno se interrumpe al ser lavado con acetona ocasionando precipitación del compuesto siendo este un polvo blanco. Se tiene un rendimiento del 89.8% con un punto de descomposición de 250 °C.

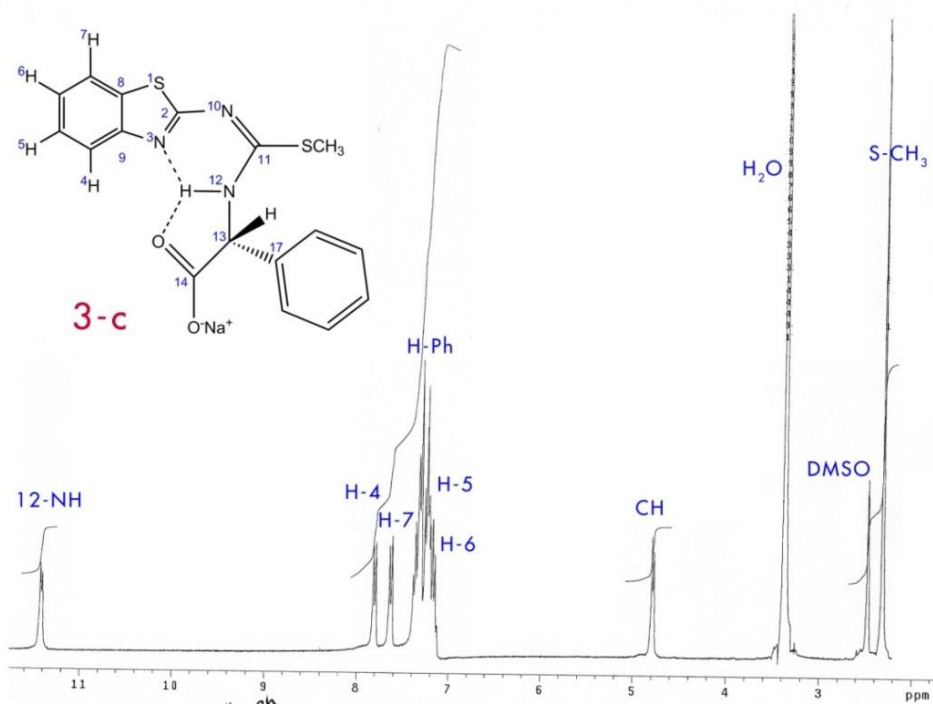


Figura 62: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 3-c derivado de D-fenilglicina en solución $\text{DMSO}-d_6$.

En la figura 62 se muestra el espectro de protón del compuesto 3-c dextrógiro, en él se observa el mismo protón ácido NH expresado en altas frecuencias siendo de 11.4 ppm. Posteriormente se logró la formación de las respectivas S-metilisotioureametilésteres (4 c) donde para ambos enantiómeros se logró obtener cristales de una solución de etanol con un rendimiento del 84% y un punto de fusión de 112-114°C, el correspondiente análisis estructural de difracción de rayos X se muestra en el apartado 6.1.1.3.3

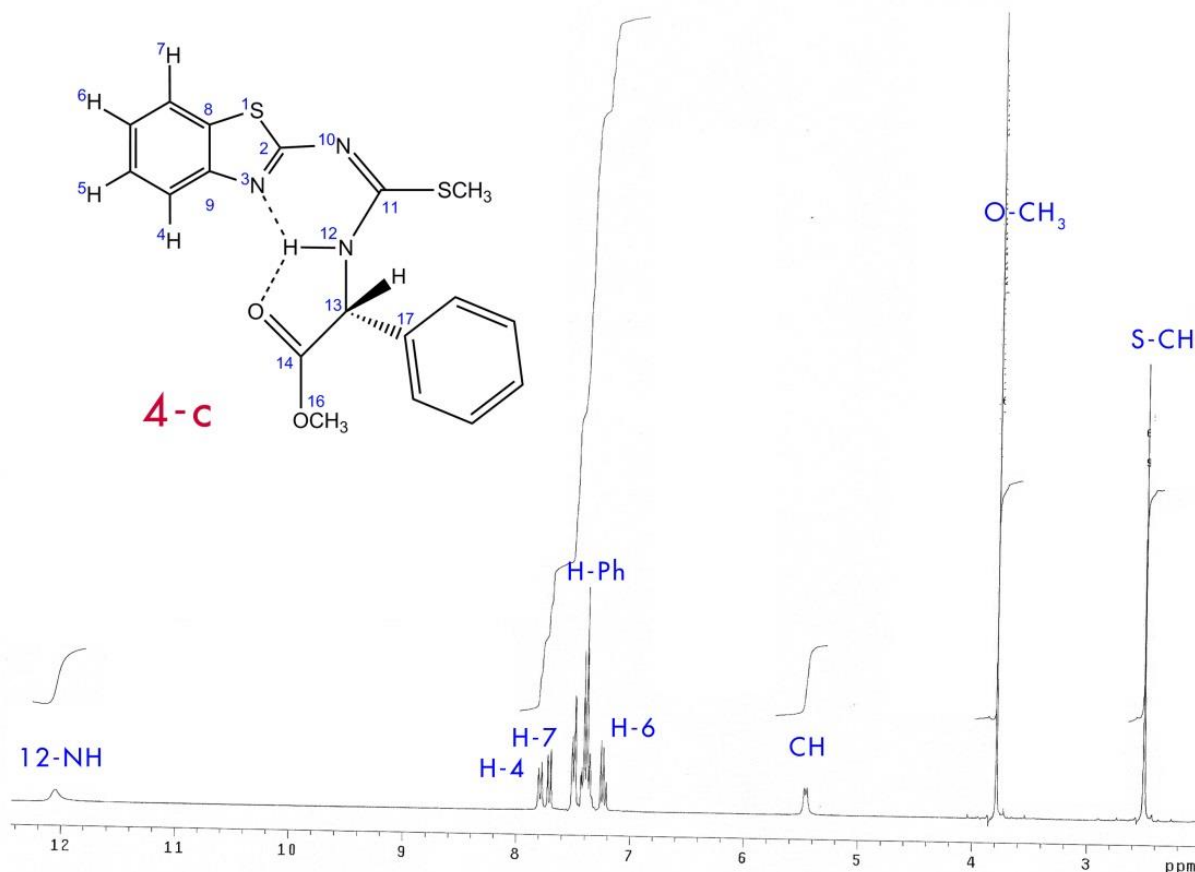


Figura 63: Espectro de RMN-¹H del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina en solución CDCl₃.

Analizando ambos enantiómeros de las S-metilisotioureametilésteres por RMN-¹H (Figura 63) y -¹³C, no se encontró nuevamente diferencia en sus desplazamientos químicos que nos indicara un cambio en la acidez del protón NH del aminocarboxilato, el protón ácido NH se desplaza a 11.48 ppm, mientras que el carbonilo (C=O) se desplaza a 171.58 ppm; se muestra el grupo O-CH₃ en δ = 3.72 ppm (RMN-¹H) y 53.29 ppm (RMN-¹³C), el protón del carbono quiral en 5.47 ppm y los protones del grupo fenilo dentro del rango de 7.3-7.5 ppm. Se tiene reportado por Bang *et al.* (2012) desplazamientos químicos para D- y L-fenilglicina donde el protón del carbono quiral se expresa entre 5.0-5.1 ppm, mientras que el grupo fenilo en un rango de 7.2-7.5 ppm en RMN-¹H;

Para las isotiureas carboxilatos de sodio derivados de D- y L- Fenilalanina mostraron un comportamiento fisicoquímico sólido y líquido iónico respectivamente. El primero es posible lavarlo con acetona formando un sólido blanco siendo parcialmente soluble, teniendo un rendimiento del 82% y un punto de descomposición de 225°C. El segundo se purifico por precipitación de impurezas con etanol, por su naturaleza sólo se logró esto.

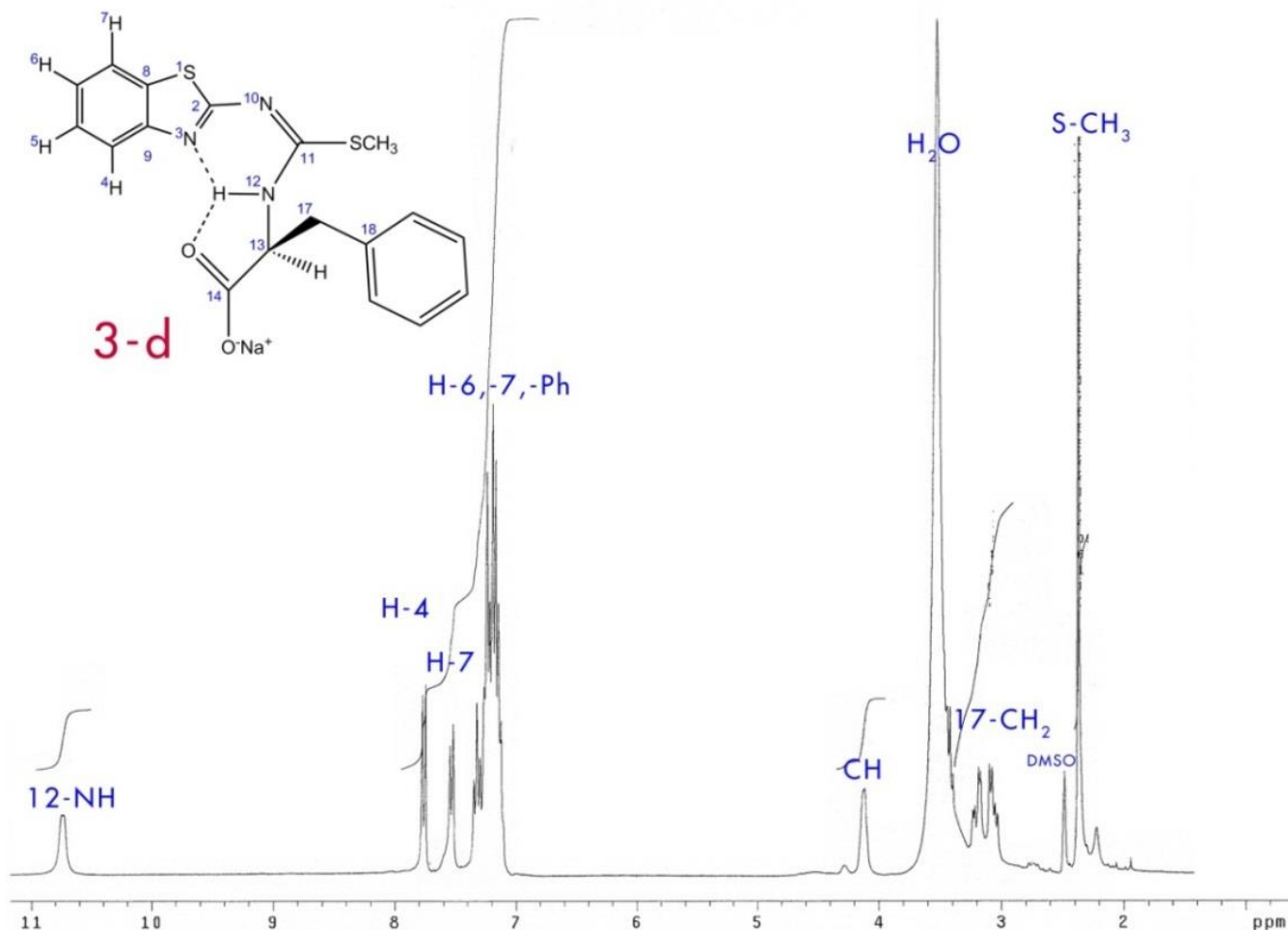


Figura 64: Espectro de RMN-¹H del compuesto 3-d derivado de L-fenilalanina en solución DMSO-*d*₆.

En la figura 64, se observa el espectro de protón del compuesto 3-d levógiro en él se observa el mismo protón ácido NH expresado en altas frecuencias siendo de 10.8 ppm. Posteriormente se logró la formación de las respectivas S-metilisotiurea-metilésteres (4-d) para ambos enantiómeros, se obtuvo un rendimiento del 78.26% y un punto de fusión de 69-71°C.

No ha sido posible la cristalización de ambos enantiómeros con cloroformo, etanol, metanol, acetona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano (THF) o acetonitrilo debido a la presencia fisicoquímica de capacidad de gelificación, siendo más predominante dicho comportamiento en el enantiómero levógiro. Kim *et al.* (2011) mencionan que esta capacidad es probablemente debida a la estructura supramolecular donde el centro quiral está localizado muy cerca de los sitios de puenteo de hidrógeno y atrapa moléculas de solvente por medio de cadenas con grupos alquilo.

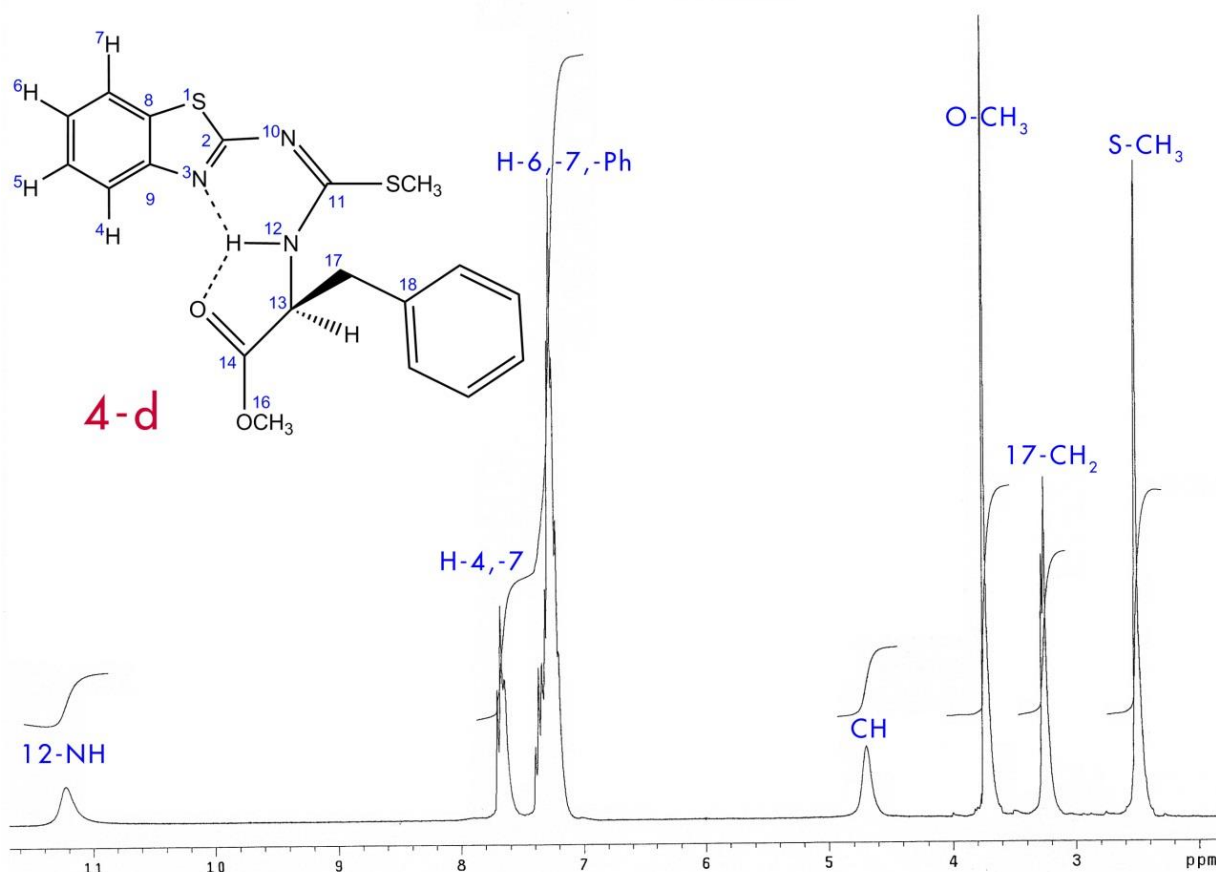


Figura 65: Espectro de RMN-¹H del compuesto 4-d derivado de D-fenilalanina en solución CDCl₃.

Nuevamente se sintetizaron las *S*-metilisotioureametilésteres derivados de D- y L-Fenilalanina donde una vez más los espectros de RMN ¹H (Figura 65) y ¹³C no mostraron diferencia entre enantiómeros, la presencia del grupo O-CH₃ en 3.75 ppm (RMN-¹H) formando un doblete por acoplamiento vecinal, $J= 1.2$ Hz, y 53.61 ppm (RMN-¹³C), con un protón del grupo S-CH₃; el grupo CH₂ se expresa en 3.7 ppm y el fenilo en un intervalo de 7.2-7.4 ppm, ambos formando parte del grupo bencilo, mientras que el protón del carbono quiral en 4.7 ppm. Bang *et al.* (2012) reportan para el éster de fenilalanina el desplazamiento del protón del carbón quiral se encuentra en 4.2-4.3 ppm, el grupo CH₂ del bencilo en 3.3 ppm y los protones del fenilo en un rango de 7.2-7.4 ppm mientras que el grupo O-CH₃ se expresa en 3.8-3.9 ppm.

En la tabla 5 se muestra todos los datos referentes a la caracterización fisicoquímica de todos los compuestos anteriormente obtenidos.

Tabla 5: Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos **3 y 4 a-d**.

Compuesto	Peso Molecular (g/mol)	Rendimiento (%)	Punto de Fusión o Descomposición (°C)	Apariencia Física	Rotación óptica específica [α] ₅₈₉ ^{26°C}
1	150.20	---	126-129	Polvo blanco	No quiral
2	230.32	65-72	73.5	Cristales amarillos	No quiral
3-a	279.23	89	210	Polvo blanco	No quiral
3-b	293.26	No determinado	No determinado	Líquido iónico verde	(L)+78.86 (D)-78.86
3-c	355.4	90	250	Polvo blanco	(L)-194.13 (D)+194.13
3-d	369.44	82	No determinado	Líquido iónico amarillo	(L)-12.01 (D)+12.01
4-a	271.26	56.53	134.5	Cristales café	No quiral
4-b	285.29	55.73	97.8	Cristales amarillos	(L)+145.74 (D)-145.75
4-c	347.43	83.81	112-114	Cristales traslucidos	(L)-258.8 (D)+258.8
4-d	361.47	78.26	69-71	Polvo verde	(L)-41.16 (D)+41.16

6.1.1.1. Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C.

En la tabla 6 se muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN-¹H a 300MHz de los S-metilisotiourea –carboxilatos (3 a-d) y –metilésteres (4 a-d) de benzotiazol obtenidos, observando la misma interacción del protón amino NH del aminocarboxilato en zona de bajas frecuencias donde se expresa los protones ácidos; de igual forma se observa en todos los casos al grupo SCH₃. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C de todos los compuestos se encuentran en el Anexo B.

Tabla 6: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN-¹H de los compuestos **3 y 4 a-d** en CDCl₃* y DMSO-d₆⁰.

Comp.	H4	H5	H6	H7	NH	S-CH ₃	CH	CH ₂	CH ₃	Ph	O-CH ₃
2*	7.9	7.39	7.26	7.74	4.83	2.6	-	-	-	-	-
3-a⁰	7.79	7.33	7.18	7.58	10.65	2.44	-	3.62	-	-	-
L- 3-b⁰	7.75	7.31	7.18	7.63	11.00	2.42	3.92	-	1.38	-	-
L- 3-c⁰	7.80	7.32	7.18	7.64	11.44	2.32	4.80	-	-	7.2-7.3	-
L- 3-d⁰	7.76	7.32	7.18	7.54	10.74	2.36	4.12	3.1	-	7.2	-
4-a*	7.72	7.34	7.21	7.69	10.75	2.55	-	4.23	-	-	3.83
L- 4-b*	7.72	7.37	7.25	7.69	11.20	2.55	4.49	-	1.61	-	3.81
L- 4-c*	7.80	7.40	7.24	7.72	12.05	2.50	5.47	-	-	7.2-7.3	3.79
L- 4-d*	7.70	7.37	7.20	7.66	11.22	2.52	4.70	3.3	-	7.2	3.75

La tabla 7 muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ^{13}C de los S-metilisotiourea-carboxilatos (3 a-d) y -metilésteres (4 a-d) de benzotiazol.

Tabla 7: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de los compuestos **3 y 4 a-d** en CDCl_3^* y $\text{DMSO}-d_6^o$.

Co.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C11	C13	C14	S-CH ₃	CH ₂ /CH ₃	Ph	O-CH ₃
2*	167.4	125.9	122.3	121.2	124.1	134.6	151.3	174.6	-	-	15.8	-	-	-
3-a^o	163.6	126.1	123.4	121.6	120.4	131.9	151.8	171.3	48.1	169.4	14.1	-	-	-
L-3-b^o	163.2	126.1	123.5	121.5	120.6	131.8	151.7	174.1	54.9	171.3	13.9	-/20.5	-	-
L-3-c^o	163.6	126.1	123.5	121.7	120.6	131.9	151.9	171.3	63.9	169.8	14.1	-	141.4,128.2,126.9,126.7	-
L-3-d^o	163.4	126.1	123.5	121.6	120.4	131.6	151.6	172.5	61.2	171.3	14.0	56.7/-	138.7,129.9,129.8,128.4	-
4-a*	164.8	125.6	123.3	121.0	120.6	132.2	151.0	171.7	52.7	169.1	14.1	-	-	45.0
L-4-b*	164.0	125.6	123.3	121.0	120.7	132.1	151.0	171.7	52.8	172.3	14.0	-/19.3	-	52.3
L-4-c*	164.0	125.7	123.4	121.0	120.8	132.1	151.0	171.6	60.6	170.2	14.2	-	136.0,129.0,128.9,128.8	53.0
L-4-d*	164.2	125.6	123.3	121.0	120.6	132.2	151.0	171.5	58.2	171.1	14.2	39.1/-	135.3,129.4,128.7,127.3	52.6

6.1.1.2. Caracterización estructural mediante Espectroscopia de Infrarrojo (IR).

Para el conocimiento de los grupos funcionales que se encuentran en los compuestos 3 y 4 a-d se realizó la espectroscopia de infrarrojo (IR) y así obtener las bandas de estiramiento de los grupos N-H y C=O especialmente, fracciones características de los aminocarboxilatos empleados. Dichos valores se encuentran en la tabla 8, mientras que los espectros de infrarrojo (IR) se encuentra en el Anexo C.

Tabla 8: Frecuencia de estiramiento en IR de los compuestos 3 y 4 a-d λ (cm^{-1}).

Compuesto	N-H	C=O	Ar	C=N	Ester		
					Formiato	Acetato	Alquilo
3-a	3469	1644	1611, 1463	1548	1180	1274	-
3-b	3488	1710	1593, 1469	1551	1141	1274	-
3-c	3480	1614	1591, 1467	1544	1175	1270	-
3-d	3482	1745	1592	1553	1155	1272	-
4-a	3491	1745	1595, 1470	1553	1133	1251	1217
4-b	3475, 3200	1743	1594	1570	1153	1276	1227
4-c	3475, 3137	1742	1593, 1477	1556	1172	1252	1217
4-d	3475,3198	1746	1593	1568	1157	1275	1227

6.1.1.3. Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X.

En esta sección se presentan los resultados y análisis, de la caracterización estructural mediante difracción de rayos X de monocristal, mostrando las estructuras moleculares de los compuestos 4-a, 4-b y 4-c. Comparando con moléculas cuyas fracciones son semejantes a las obtenidas.

6.1.1.3.1. Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 4-a derivado de glicina

El compuesto 4-a derivado de glicina cristalizó de una disolución de acetona a temperatura ambiente. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $P2_1/c$ y 4 moléculas en la celda unitaria. Por interacción intramolecular se tienen dos puentes de hidrógenos, el primero entre la fracción amino del aminocarboxilatometiléster y el par de electrones del heteroátomo nitrógeno del benzotiazol, con una longitud de enlace $NH\cdots N3$ [2.010 Å] formando un pseudoanillo de seis miembro, y el segundo con la fracción amino y el átomo de oxígeno del carbonilo del aminocarboxilatometiléster, con una longitud de enlace $NH\cdots O16$ [2.135 Å] formando un pseudoanillo de cinco miembros. Por ambas interacciones electrostáticas, se confirmando el desplazamiento químico ($\delta=10.65$ ppm) del protón ácido NH; además con ángulos diedros evaluados en $S(23)-C(11)-N(12)-C(13)= -2.6^\circ$ (2) y en la fracción $C(14)-C(13)-N(12)-C(11)= 176.30^\circ$ (14), cumpliendo la condición en el primer caso de ser un ángulo muy cercano a 0° y el segundo a 180° ; se afirma que ambas fracciones están en el mismo plano del heterociclo benzotiazol, Tabla 9, Figura 66.

Tabla 9: Ángulos de Torsión ($^\circ$) del compuesto 4-a derivado de glicina.

ÁTOMOS	ÁNGULO ($^\circ$)	ÁTOMOS	ÁNGULO ($^\circ$)
N(3)C(2)N(10)C(11)	-1.3(3)	N(12)C(13)C(14)O(14)	2.3(2)
N(10)C(11)S(23)C(24)	-6.17(16)	N(12)C(13)C(14)O(15)	-177.68(13)
N(14)C(11)S(23)C(24)	174.50(13)	O(14)C(13)O(15)C(16)	0.2(3)
S(23)C(11)N(12)C(13)	-2.6(2)	C(13)C(14)O(15)C(16)	-179.84(17)
S(23)C(11)N(10)C(2)	179.36(11)	S(23)C(11)N(12)H(12)	177
N(12)C(11)N(10)C(2)	-1.4(2)	N(10)C(11)N(12)H(12)	-2
N(10)C(11)N(12)C(13)	178.17(15)	C(14)C(13)N(12)H(12)	-4
C(14)C(13)N(12)C(11)	176.30(14)	H(16)C(16)O(15)C(14)	180

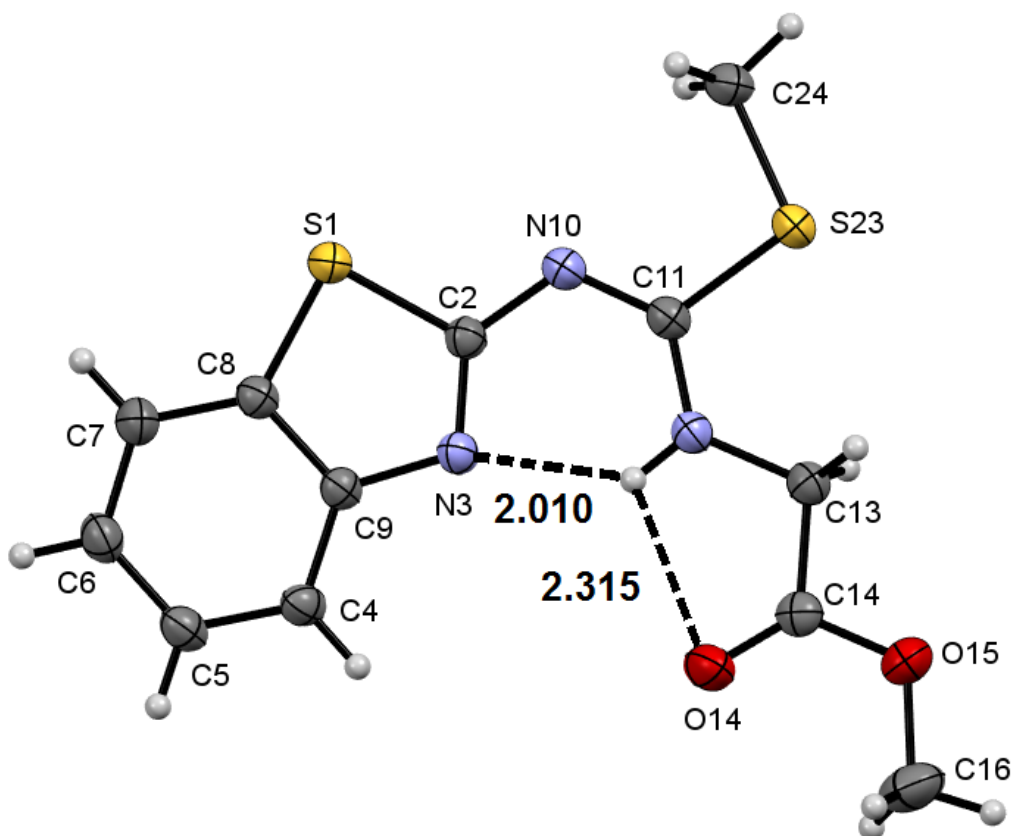


Figura 66: Diagrama ORTEP del compuesto 4-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.

El compuesto 4-a forma dímeros unidos intermolecularmente mediante puente de hidrógeno entre el grupo metiléster e hidrógenos del grupo tiometil [2.621 Å] de cada monómero. Además existe apilamiento por interacciones π entre el grupo fenilo del benzotiazol y el carbono del carbonilo, mientras que el átomo de azufre interactúa con la fracción del tiazol del benzofusionado [3.621 Å] (Figura 67).

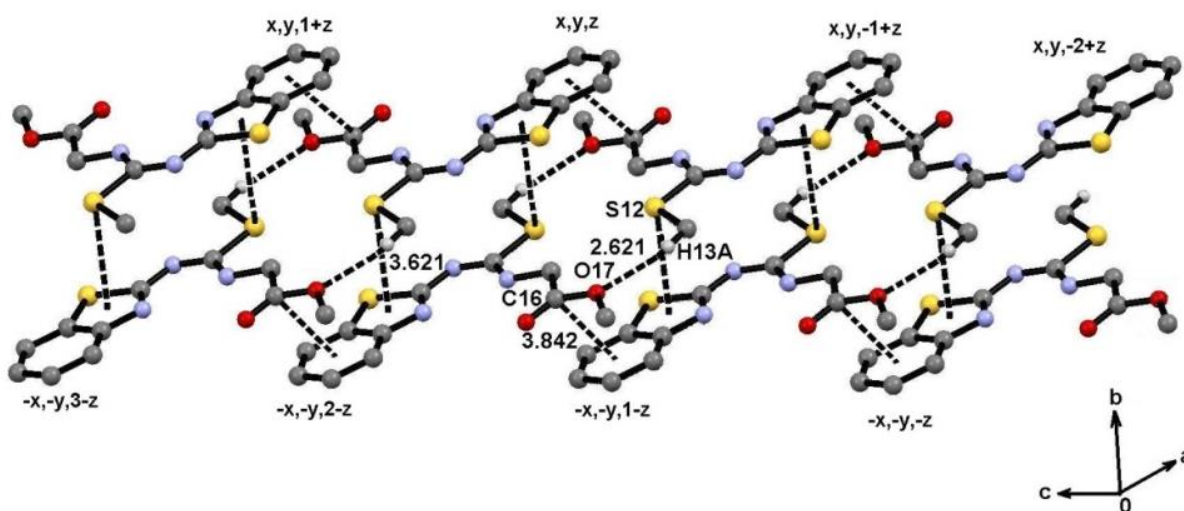


Figura 67: Apilamiento mediante interacciones π [3.621 Å] y puenteo de hidrógeno C-H...O-CH₃ [3.842 Å] del compuesto 4-a.

Se tiene reportado por Liu & Cao (2008) una serie de guanidinoglicosidos derivados del benzotiazol (Figura 40, 172-174) donde se tiene presencia de una interacción intramolecular por puente de hidrógeno entre el protón NH de la fracción guanidina con el par de electrones del átomo de nitrógeno del benzotiazol (NH...N3) donde los autores reportan una longitud de enlace para tres compuestos guanidínicos de NH...N3 [2.670(3)Å, 2.6317(16)Å, 2.632(2)Å] y con ángulos diedros para la fracción evaluada en C(2)-N(10)-C(11)-N(14)= 6.5 (3), 6.7(2) y -5.1 (3) formando en todos los casos un pseudoanillo de seis miembros el cual se conjuga con el anillo del benzotiazol contribuyendo a la planitud de las fracciones conjugadas. En trabajos publicados por Cruz *et al.* (2008:2012), en la síntesis de compuestos S-metilisotiureas y guanidinas no simétricas derivadas del 2-aminobenzotiazol, reportan la formación de una fuerte interacción por puente de hidrógeno entre las mismas fracciones ya tratadas (NH...N3), generando un anillo de seis miembros con una distancia de 2.11 Å y un ángulo de torsión de 128°(2), estando ambos en el rango adecuado para establecer una fuerte interacción y lograr que ambas fracciones sean un sistema π deslocalizado plano entre los átomos N14-C11-N10-C2-N3, los cuales adoptan una conformación en U. Los ángulos diedros evaluados en N14-N10-C2-N3 (0.3°) y C2-N10-C11-N14 (4.7°) se encuentran en un arreglo para un sistema totalmente plano.

6.1.1.3.2. Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto 4-b derivado de L-alanina

El compuesto 4-b derivado de L-alanina cristalizó de una disolución de etanol a temperatura ambiente. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $P2_1$ y 2 moléculas en la celda unitaria. Por interacción intramolecular se tiene sólo un puente de hidrógeno entre la fracción amino del aminocarboxilatometiléster y el par de electrones del heteroátomo nitrógeno del benzotiazol formando un pseudoanillo de seis miembros, por lo que se confirma el desplazamiento químico ($\delta=10.65$ ppm) del protón ácido NH; además, con ángulos diedros evaluados en S(23)-C(11)-N(12)-C(13) = 0.2° (2), se encuentra dicha fracción en el mismo plano del heterociclo del benzotiazol, mientras que la fracción del aminocarboxilatometiléster evaluada en C(14)-C(13)-N(12)-C(11)= -85.8° (2) se encuentra perpendicularmente al plano del benzotiazol por un impedimento estérico del radical metilo del mismo, forzando la no formación del puenteo intramolecular del protón NH con el átomo de oxígeno del carbonilo; probablemente dicho impedimento es generado por la configuración levógira del aminoácido empleado, Figura 68, Tabla 10.

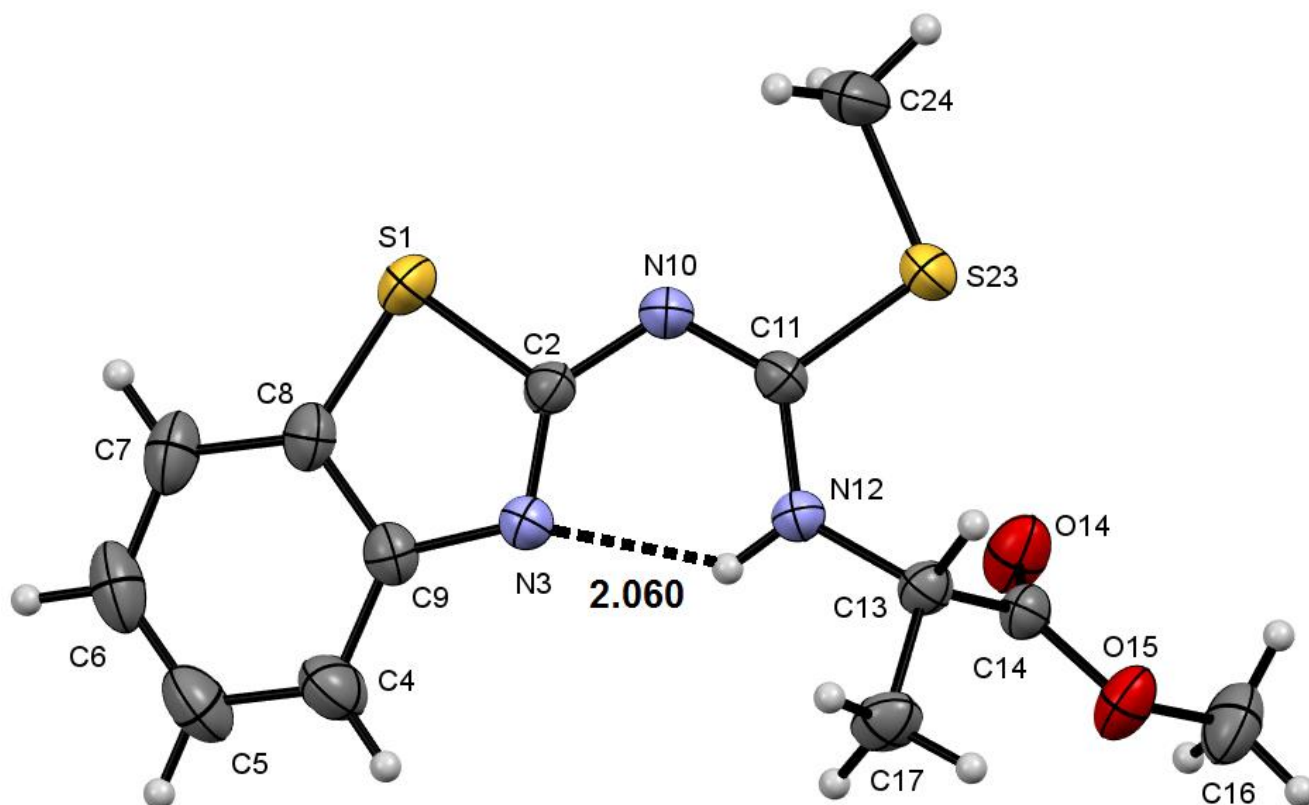


Figura 68: Diagrama ORTEP del compuesto 4-b derivado de L-alanina al 30% de probabilidad.

Tabla 10: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-b derivado de L-alanina.

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
N(10)C(11)S(23)C(24)	5.19(18)	C(14)C(13)N(12)C(11)	-85.8(2)
N(12)C(11)S(23)C(24)	-173.78(16)	C(17)C(13)N(12)C(11)	147.31(19)
S(23)C(11)N(10)C(2)	179.29(14)	N(12)C(13)C(14)O(15)	15.6(3)
N(12)C(11)N(10)C(2)	-1.9(3)	N(12)C(13)C(14)O(15)	-166.01(18)
S(23)C(11)N(12)C(13)	0.2(2)	O(14)C(14)O(15)C(16)	3.0(3)
N(10)C(11)N(12)C(13)	-178.71(18)	C(13)C(14)O(15)C(16)	-175.3(2)

El compuesto 4-b forma dímeros unidos intermolecularmente mediante puente de hidrógeno entre los grupos carboxilo con los protones de grupos metilo ya sea con el radical del carbono quiral, del tiometilo o del ester; así también el grupo metiléster con el átomo de azufre del tiazol, mientras que el átomo de nitrógeno (N3) de la misma fracción con el protón del carbono quiral y una interacción intramolecular con la fracción amino del aminocarboxilato (Figura 69), esto obliga a que el protón y el grupo metilo del centro estereogénico estén orientados de tal forma que haya un impedimento estérico para formar el puente de hidrógeno intramolecular entre el protón NH y el oxígeno del carbonilo de la fracción del aminocarboxilato.

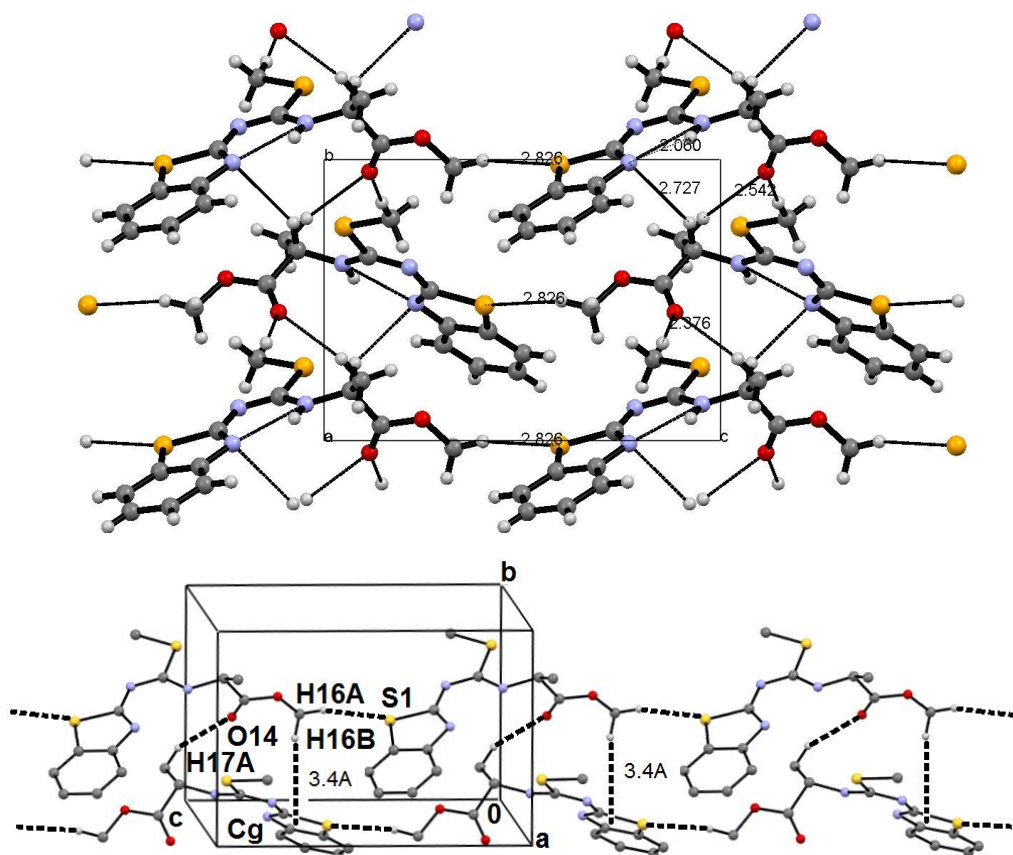


Figura 69: Diagrama ORTEP del compuesto 4-b en 2D.

Trabajos de Eißmann & Weber (2011) mencionan que el grupo metilo del carbono estereogénico de la L-alanina tiende a formar interacciones intermoleculares con grupos carbonilos [2.412\AA] de otras moléculas por su alta densidad electrónica del átomo de oxígeno generando un ambiente químico que fuerza al metilo estar en una cierta posición, de igual forma pasa con el protón del mismo centro quiral, el cual forma una interacción intermolecular con el átomo de nitrógeno del tiazol por su par de electrones libres; resultado de estas dos interacciones intermoleculares el bloqueo de la formación de un segundo puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo NH y el carbonilo del aminocarboxilato.

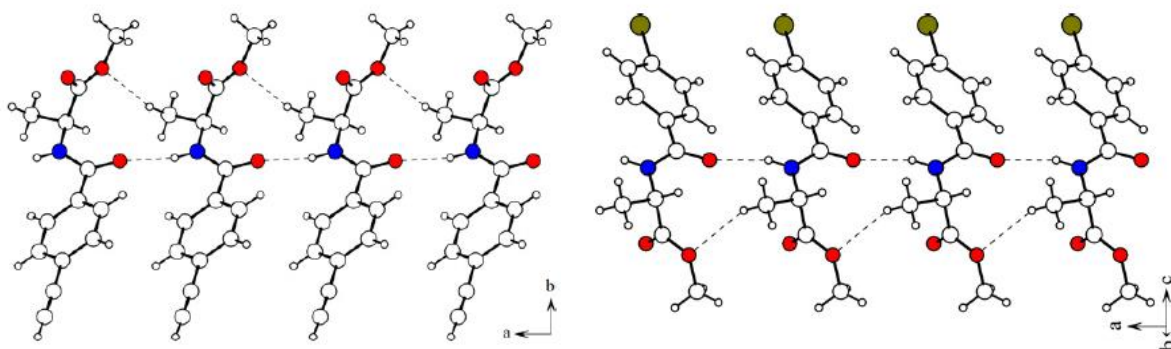


Figura 70: Diagrama ORTEP en 2D de N-(*p*-etinilbenzoil) (izquierda) y N-(*p*-bromobenzoil) (derecha) con fracción de L-Alanina (Eißmann & Weber, 2011).

6.1.1.3.3. Caracterización estructural por difracción de rayos X del compuesto derivado de D-y L-fenilglicina.

El compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina cristalizó de una disolución de etanol a temperatura ambiente. Los cristales son ortorrómbicos con grupo espacial $P2_12_12$ y 4 moléculas en la celda unitaria; con ángulos diedros evaluados en S(23)-C(11)-N(12)-C(13) = 7.9(3)° y en la fracción del aminocarboxilatometiléster C(14)-C(13)-N(12)-C(11)= 174.02(19)°, siendo ambas fracciones paralelas al plano del heterociclo del benzotiazol reflejando un sistema plano, sin embargo, no se observa un impedimento estérico como en el caso del compuesto 4-b derivado de L-alanina, siendo un factor el radical, ya sea en la posición L o D, para la formación de una doble interacción de puente de hidrógeno forzando a la molécula estar en un sistema plano como se muestra en la Figura 71, Tabla 11.

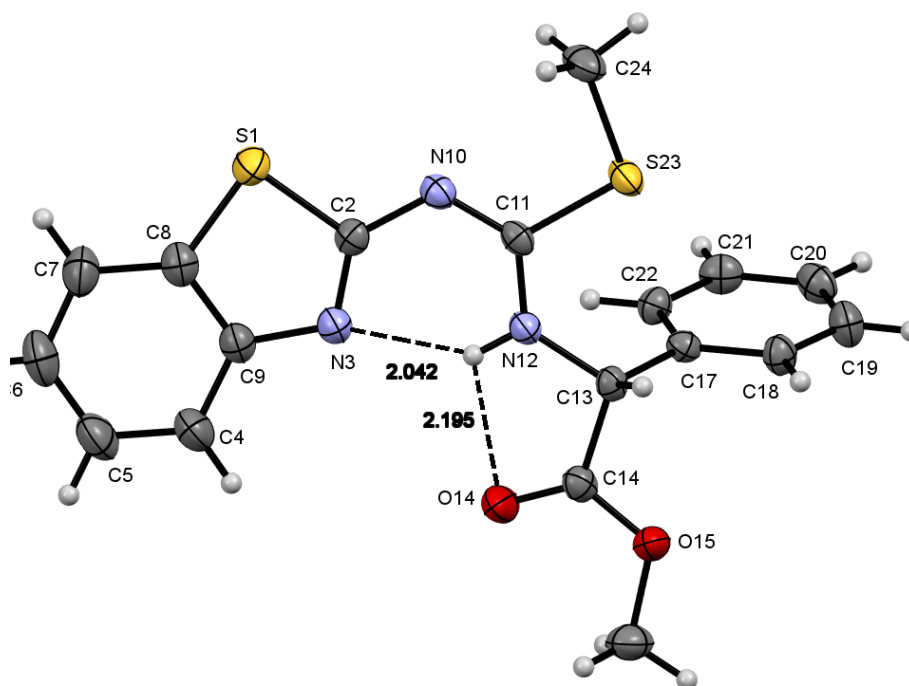


Figura 71: Diagrama ORTEP del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina al 30% de probabilidad.

Tabla 11: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-c derivado de D-fenilglicina.

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
C(24)S(23)C(11)N(10)	1.41(19)	C(11)N(12)C(13)C(14)	174.02(19)
C(24)S(23)C(11)N(12)	-179.90(17)	C(11)N(12)C(13)C(17)	-65.4(2)
C(16)O(15)C(14)O(14)	-0.1(4)	N(12)C(13)C(14)O(14)	6.2(3)
C(16)O(15)C(14)C(13)	178.7(2)	N(12)C(13)C(14)O(15)	-172.67(18)
C(13)N(12)C(11)S(23)	7.9(3)	N(12)C(13)C(17)C(18)	145.00(19)
C(13)N(12)C(11)N(10)	-173.57(19)	N(12)C(13)C(17)C(22)	-36.1(3)

Desde el punto de vista supramolecular, el compuesto 4-c (Figura 72) tiene interacciones intermolecularmente por puente de hidrogeno entre el grupo carboxilo y un protón del grupo fenilo, mientras que el átomo de nitrógeno (N10) tiene una doble interacción intermolecular con el protón del carbono quiral y uno del grupo fenilo por lo que estas interacciones obligan al radical del aminocarboxilato este perpendicularmente al plano de la estructura molecular principal del compuestos, esto propicia la formación del doble puente de hidrogeno que se ha observado con anterioridad en el caso del compuesto 4-a derivado de glicina; por lo tanto el radical del aminoácido es el principal factor para generar un ambiente químico adecuado para lograr o impedir el segundo puente de hidrogeno intramolecular entre la fracción del NH y el carboxilo del aminocarboxilato.

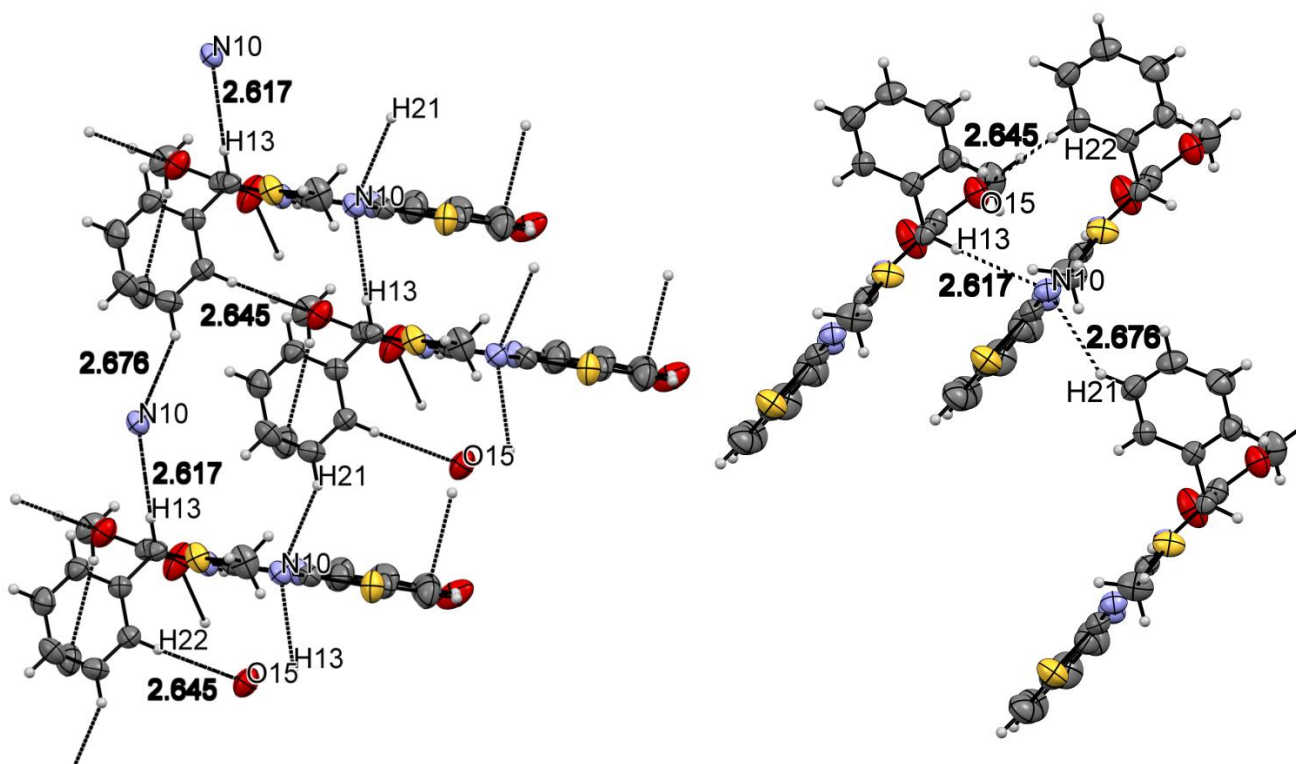


Figura 72: Diagrama ORTEP del compuesto (D-) 4-c en 2D.

Se logró cristalizar de una solución de etanol a 15°C el enantiómero L del compuesto 4-c (Figura 73). Los cristales son ortorrómbicos con grupo espacial $P2_12_12$ y 4 moléculas en la celda unitaria; sus ángulos diedros evaluados en S(23)-C(11)-N(12)-C(13) = -6.92 y en la fracción del aminocarboxilato metiléster C(14)-C(13)-N(12)-C(11) = -174.04,

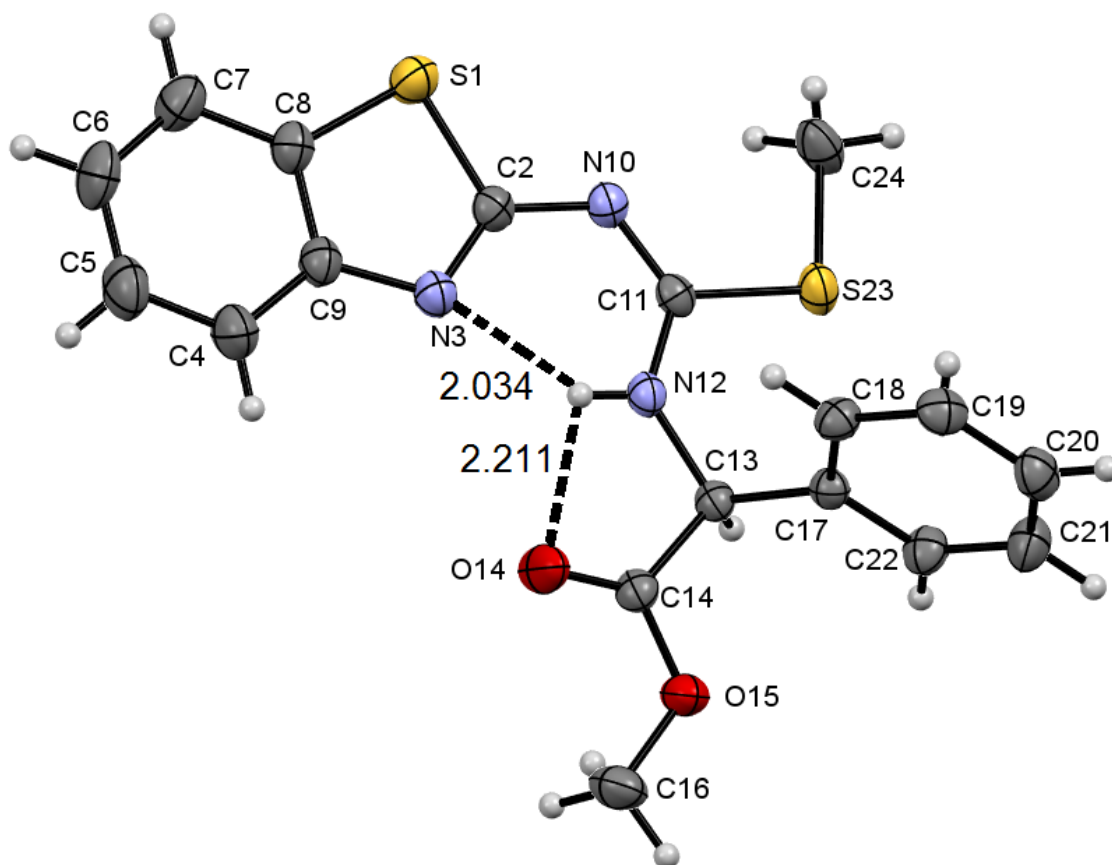


Figura 73: Diagrama ORTEP del compuesto 4-c derivado de L-fenilglicina al 30% de probabilidad.

Tabla 12: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 4-c derivado de L-fenilglicina.

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
C(24)S(23)C(11)N(10)	-0.94	C(11)N(12)C(13)C(14)	-174.04
C(24)S(23)C(11)N(12)	179.76	C(11)N(12)C(13)C(17)	63.91
O(14)C(14)O(15)C(16)	-0.09	N(12)C(13)C(14)O(14)	-7.06
C(13)C(14)O(15)C(16)	-179.36	N(12)C(13)C(14)O(15)	172.22
C(13)N(12)C(11)S(23)	-6.29	N(12)C(13)C(17)C(18)	37.72
C(13)N(12)C(11)N(10)	173.04	N(12)C(13)C(17)C(22)	-144.17

De igual forma, se analizó el diagrama ORTEP en 2D (Figura 74) de la molécula para comparar con el enantiómero D y así definir si el radical del carbono estereogénico tiene un efecto directo sobre la formación del impedimento esteárico observado en el caso del compuesto 4-b. Nuevamente se observa que hay una influencia, desde el punto supramolecular, del átomo de nitrógeno del benzotiazol el cual atrae por su par de electrones al protón del carbono estereogénico por lo que obliga a girar al radical por completo y quedar perpendicular al plano de la estructura principal, propiciando la formación del segundo puente de hidrógeno observado en ambos casos.

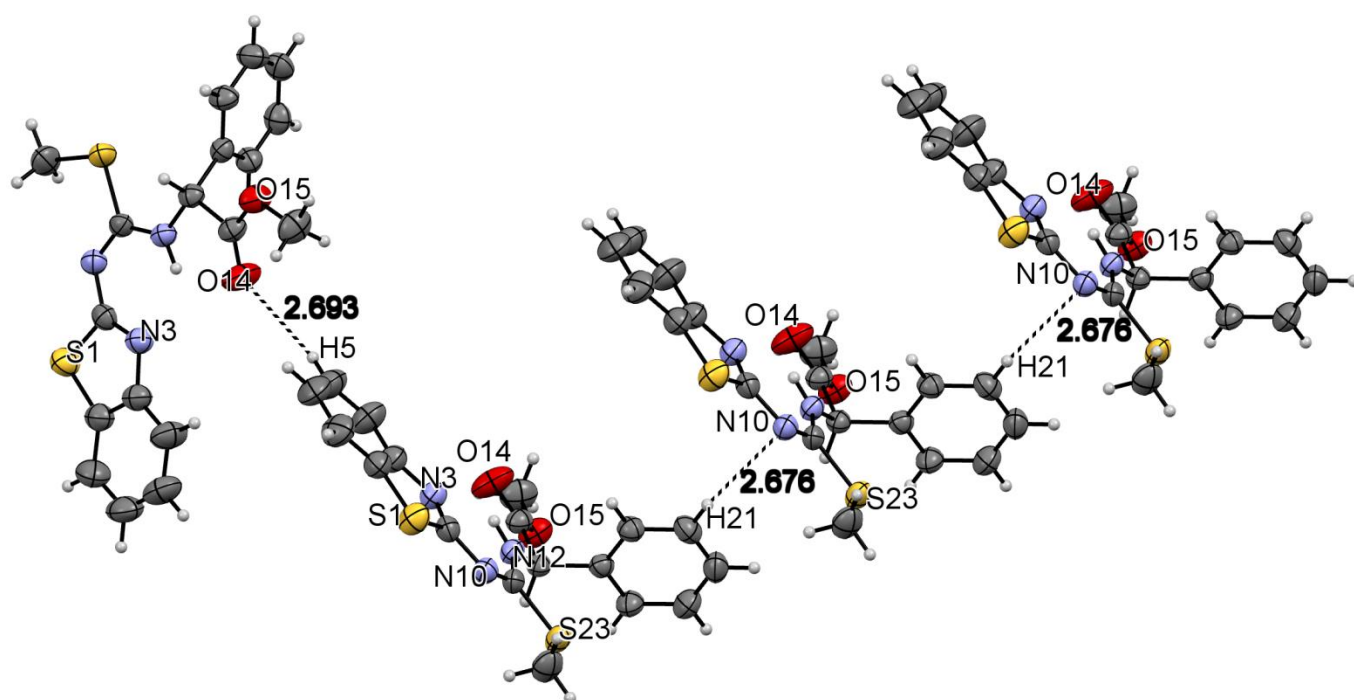


Figura 74: Diagrama ORTEP del compuesto (L-) 4-c en 2D al 30% de probabilidad.

En la Figura 74 se puede observar las interacciones intermoleculares por medio de puentes de hidrógeno favorecidos por el par de electrones libres del nitrógeno N10 y los protones del anillo del fenilo por parte de la fracción del aminocarboxilato con apenas una distancia suficiente de dicha interacción de 2.67 Å, además existe la influencia de los dos pares de electrones libres del átomo de oxígeno perteneciente al carbonilo, estos atraen a los protones del anillo fenilo del benzotiazol con una longitud de enlace de 2.69 Å, Por lo tanto, no importa el tipo de enantiomero que se emplee en la formación de dichos compuestos, el ambiente químico generado por los átomos con pares de electrones libres atraerán al radical del carbono estereogénico lo que favorece las interacciones intramoleculares características de los casos anteriores.

6.1.2. Guanidinas no simétricas.

Se hizo reaccionar equimolarmente al S-metilisotioureacarboxilato benzotiazol (3-a) derivado de glicina con una solución acuosa al 40% de metilamina (NH_2CH_3) en etanol a reflujo por 24h. Durante la reacción fue notorio el desprendimiento de tiometano (HSMe) por su característico olor, de igual forma se atrapo dicho compuesto con una solución acuosa de hipoclorito de sodio. Al eliminar el disolvente de la reacción, el producto es un polvo, dicho compuesto se lavó con diferentes disolventes, en este orden: etanol (C), acetona (B) y cloroformo (A) siendo este último la mejor opción para arrastrar impurezas, rendimiento del 65% y punto de descomposición entre 230-235°C; en cada lavado se realizó una caracterización por RMN- ^1H , Figura 75.

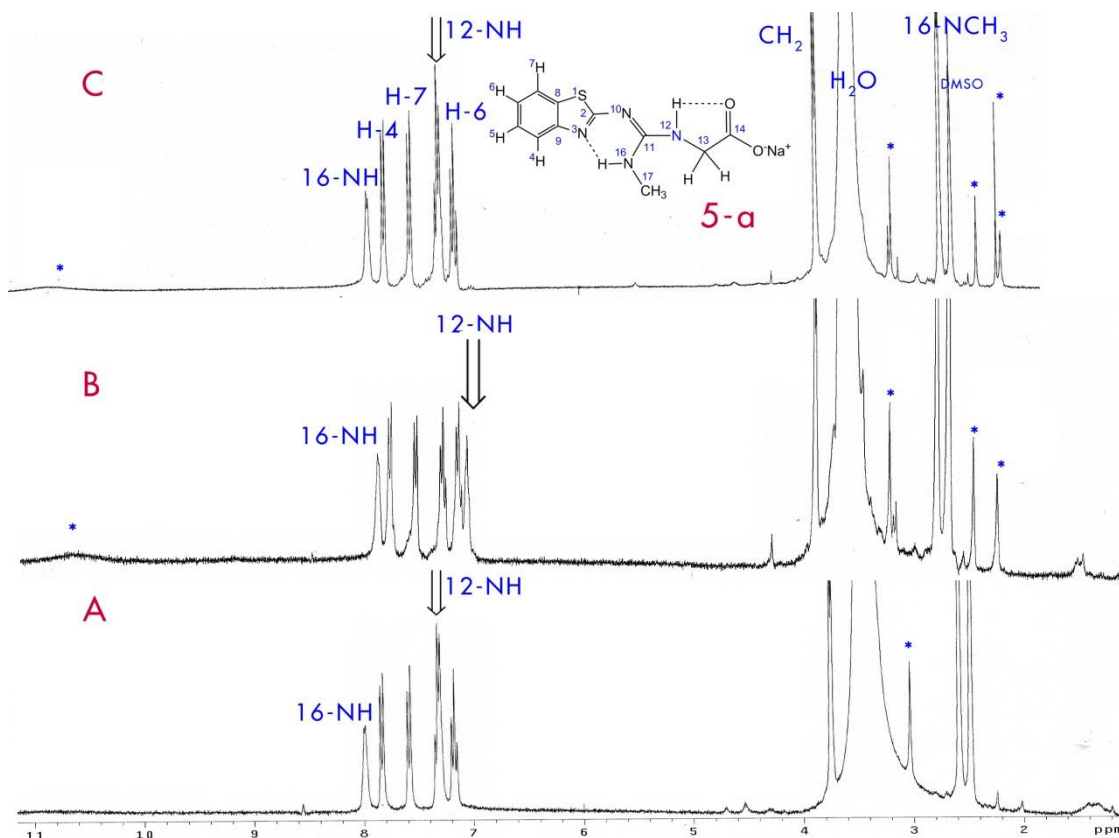


Figura 75: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 5-a en solución DMSO- d_6 , C) lavado con Etanol, B) lavado con Acetona, A) lavado con cloroformo. En asteriscos (*) se marcan las impurezas.

Como se observa en la figura 75, el desarrollo del método de purificación por lavados del compuesto 5-a usando tres diferentes disolvente, donde en la parte A existe ausencia de señales presentes en los dos anteriores casos (C, B) representados por asterisco (*) las impurezas, siendo el cloroformo (A) el disolvente adecuado para la purificación, el compuesto de interés es blanco. Además, se nota la presencia de dos

protones expresados en la zona de protones aromáticos (7-8 ppm) y uno de ellos tiene la capacidad de expresarse en frecuencias más altas que el protón H6 o integrarse dentro del área del protón H5 del anillo fenilo; esto es debido principalmente a la concentración que se encuentre el compuesto en la solución de DMSO- d_6 , como se observa en la sección B donde se encuentra más diluido que en las secciones A y C de la figura 69 por lo que el protón NH esta interactuando intermolecularmente con moléculas de solvato por lo que tiende a moverse, proponemos que el protón NH es del aminocarboxilato ya que es el más desprotegido y puede interactuar más fácilmente ya sea con moléculas de solvato o con las propias, además no hay cambio en el desplazamiento del protón NH expresado en 8 ppm, por lo que no depende de la concentración su desplazamiento o por las interacciones intermoleculares, por lo tanto lo asociamos al protón de la fracción de la metilamina por tener una interacción intramolecular con el anillo del heterociclo formando posiblemente un ciclo de 6 miembros.

A continuación, se presentan los correspondientes espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto obtenido y su respectivo análisis.

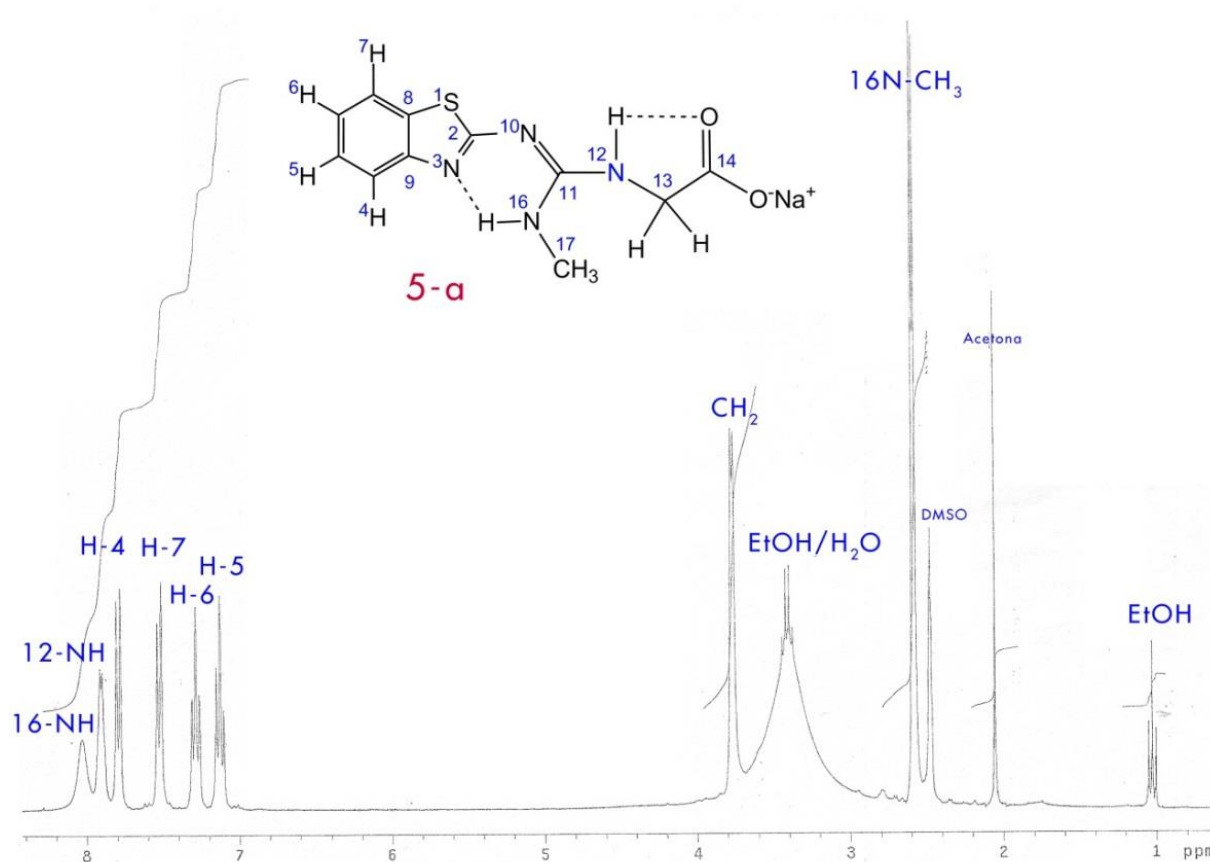


Figura 76: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 5-a en solución DMSO- d_6 .

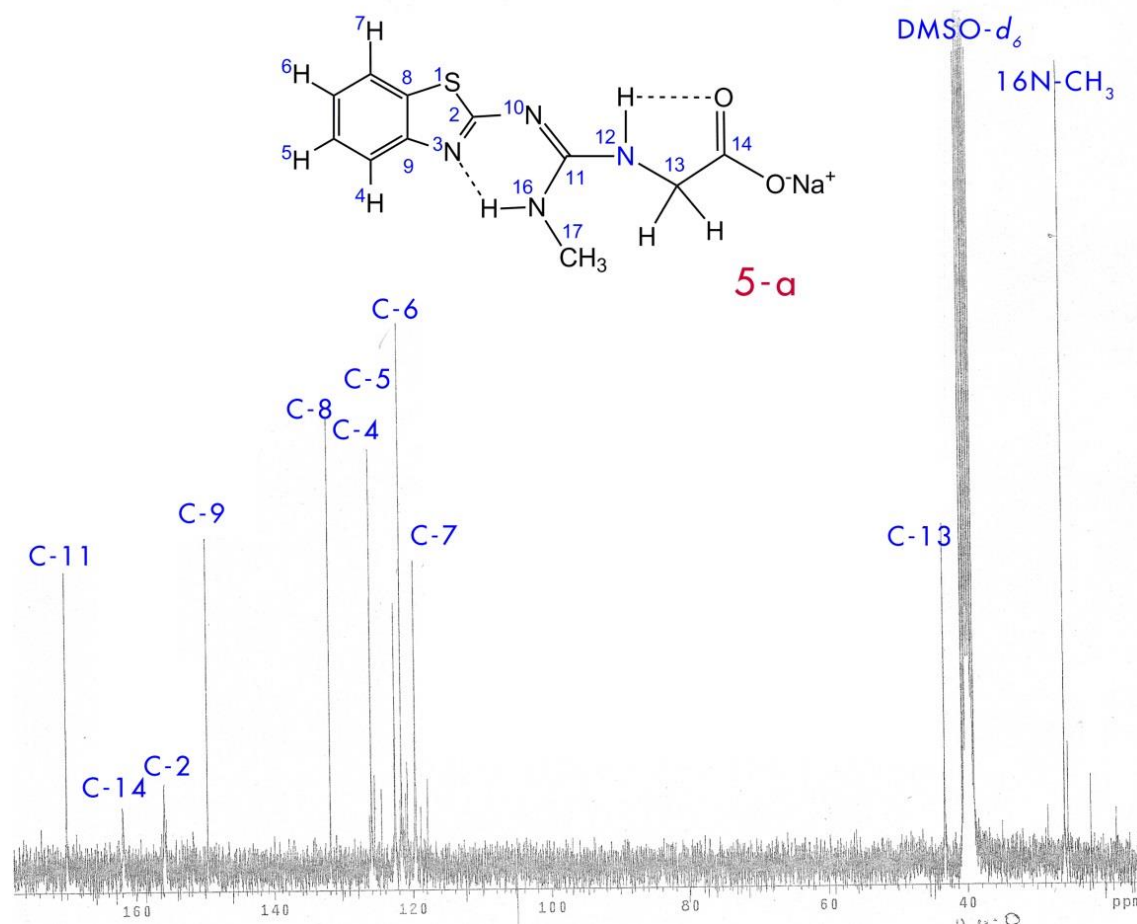


Figura 77: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 5-a solución DMSO-*d*₆.

En la figura 76, se aprecia dos señales dentro del área de protones aromáticos, los cuales no corresponden a los del grupo fenilo del heterociclo, correspondientes a los grupos NH de la fracción guanidina formada por la fracción del aminocarboxilato y la sustitución del grupo S-CH₃ por la fracción -NHCH₃ de la metilamina. Para afirmar que se obtuvo el respectivo compuesto guanidino (5-a), se nota la presencia de una señal en 2.58 ppm siendo totalmente parecida a la señal del grupo S-CH₃ por lo que se necesita la información proporcionada por el espectro de RMN-¹³C, figura 77, donde no aparece la señal característica del grupo S-CH₃ en 14 ppm, pero si existe una señal en 26 ppm. Cruz, *et al* (2012) reporta que el desplazamiento del grupo N-CH₃ está dentro del rango 30-25 ppm para guanidinas no simétricas derivadas de metilamina. Además, este grupo tiene un acoplamiento, $J=4.6\text{Hz}$, con el par de protones de la fracción del aminocarboxilato, comportamiento no expresado en espectros de la S-metilisotiurea de partida. Por lo tanto, se logró la sustitución correspondiente para la formación de la guanidina no simétrica (5-a) a partir de una S-metilisotiurea (3-a) y un alquilamina (metilamina) en fuertes condiciones energéticas.

Retomando el punto de los protones de la zona aromática, no correspondientes a los del grupo fenilo del heterociclo, se tiene reportado por Liu & Cao (2008) desplazamientos entre 9.6-9.8 ppm para protones de la fracción guanidina puenteados con la fracción del benzotiazol; mientras que Cruz *et al.* (2012) reportan de manera más específica para guanidinas no simétricas derivadas de metilamina con interacción intramolecular en 7.7 ppm o sin ella en 8.9 ppm, pero para ambos autores sus mediciones fueron realizadas con CDCl_3 , por lo que no es preciso identificar hasta el momento a que fracción de la molécula le corresponden los grupos NH o si siguen con las mismas interacciones intramoleculares como se mostraba en la S-metilisotiurea de partida. Pero si es importante destacar que un protón NH se mueve dentro del rango de protones aromáticos, el fenómeno depende de la concentración de la molécula en el vial de RMN, como se ha estado mencionado con anterioridad, Figura 75 y 76.

Se analizó las aguas madres del compuesto 5-a, mostrando un compuesto diferente al antes mencionado. Se presenta a continuación su espectro de RMN^{-1}H , Figura 78.

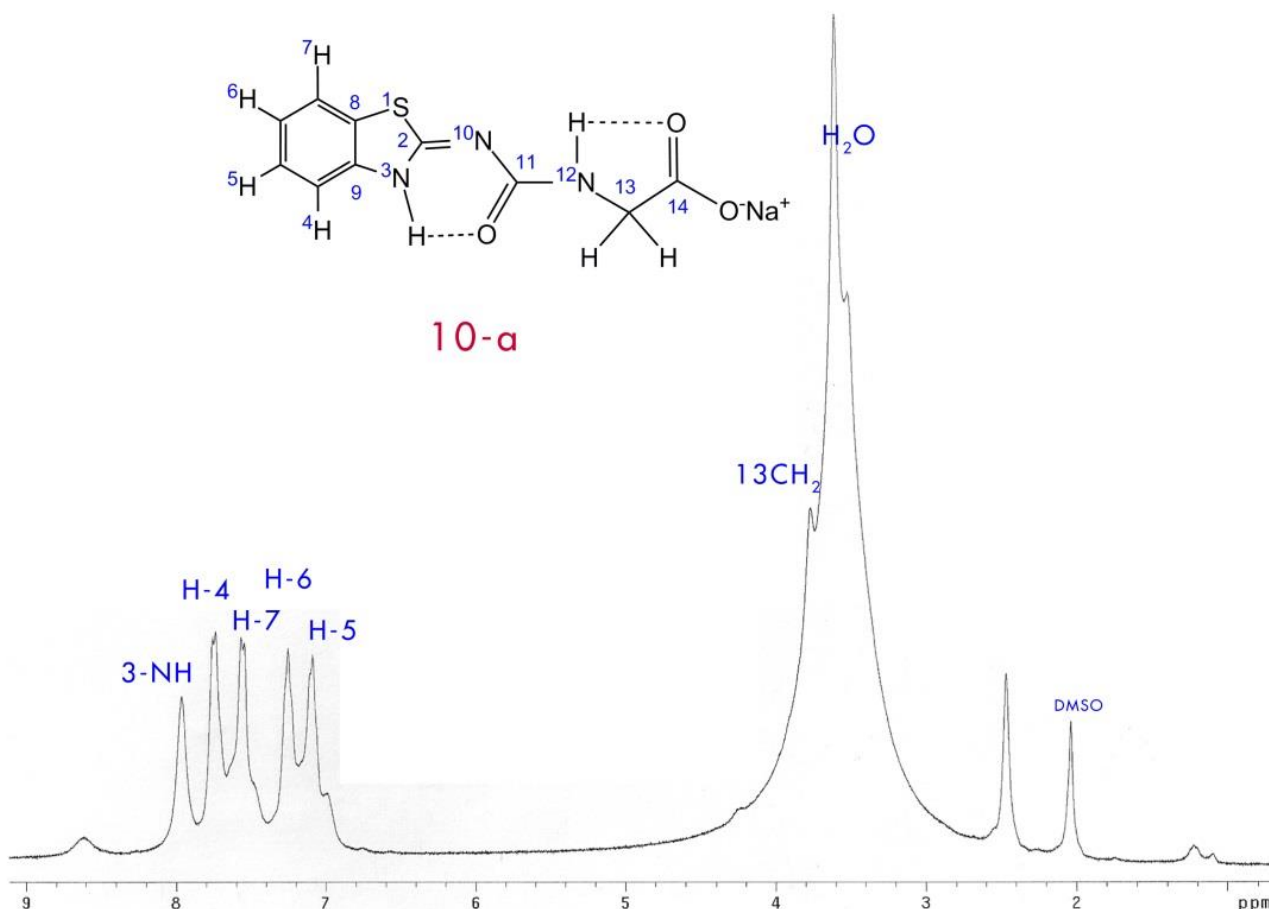


Figura 78: Espectro de RMN^{-1}H del compuesto 10-a obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-a, en solución $\text{DMSO}-d_6$.

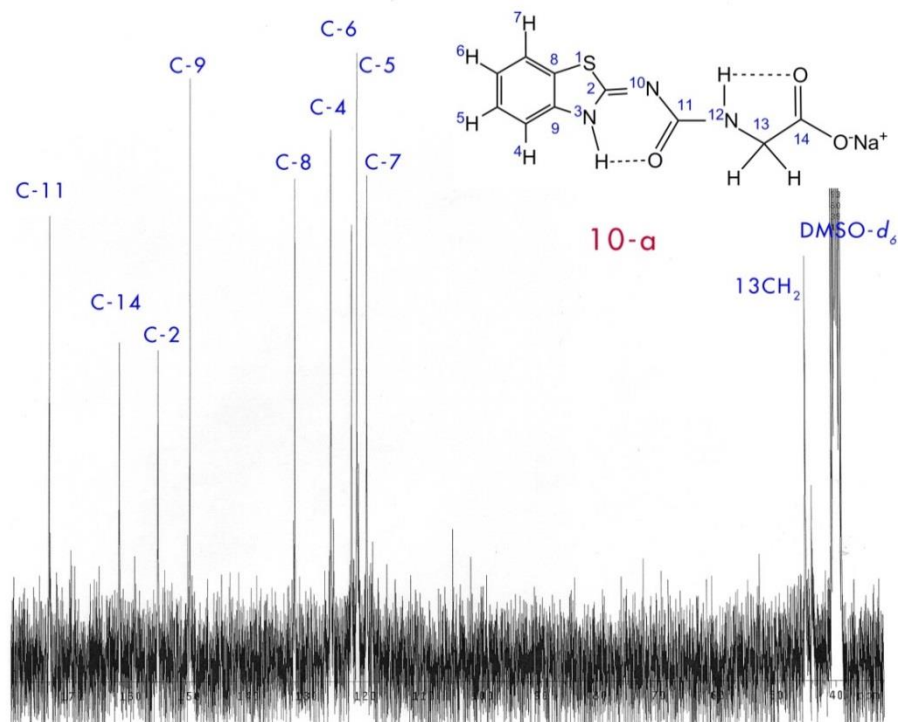
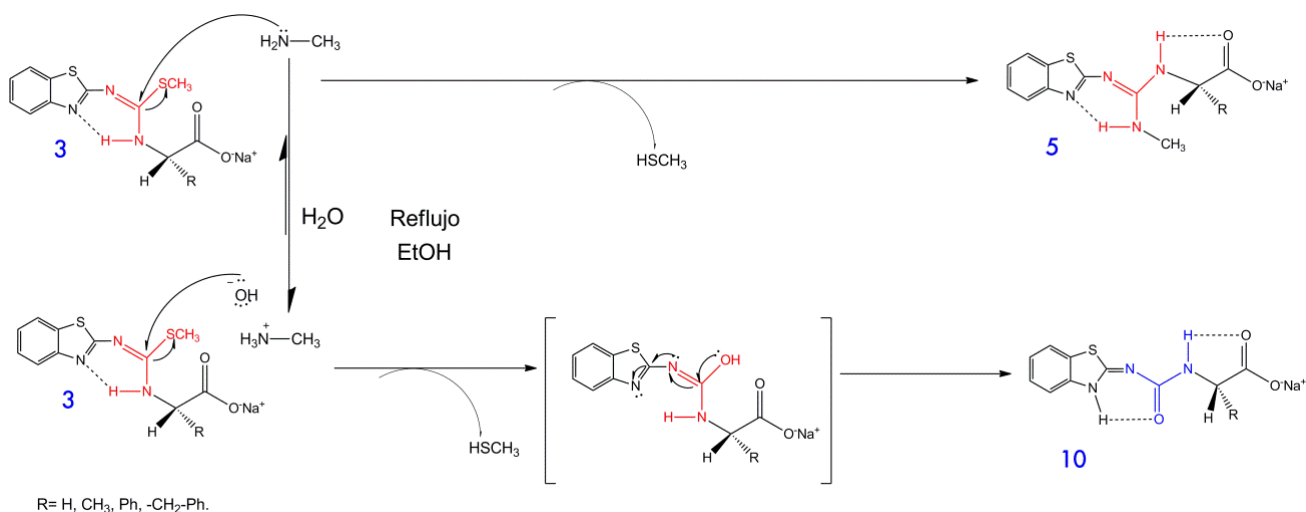


Figura 79: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 10-a obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-a, en solución DMSO-*d*₆.

Los anteriores espectro de RMN muestran la presencia de dos compuestos, en mayor presencia el producto de la hidrólisis del compuesto 3-a y en menor proporción la *S*-metilisotiurea-carboxilato de sodio (3-a) que no reacciona, en este momento inferimos que la naturaleza de la metilamina por estar en solución acuosa y las fuertes condiciones energéticas se disocia en metilamino y los iones hidroxilos (⁻OH) están hidrolizando a la isotiurea desviando la reacción a dos tipos de compuestos uno es la guanidina en menor proporción y otro es el compuesto urea (10-a) en mayor proporción (Esquema 29).



Esquema 29: Ruta mecanicista del probable desvío de la reacción para la formación de derivados guanidino.

Para la *S*-metilisotioureacarboxilato (3b) derivado de L-Alanina, compuesto con un comportamiento de líquido iónico se le aplicó el anterior procedimiento para la síntesis respectiva de la guanidina no simétrica a reflujo en solución de etanol y metilamina, una vez transcurrido 24h de tratamiento, la solución de etanol se deja evaporara para que el producto precipite en conglomerados lavables en una mezcla de etanol y acetona (1:9) a 4°C, el punto de fisión que presentó el compuesto fue de 205-206 °C con un rendimiento del 70-80%, a continuación se muestra el espectro de RMN-¹H.

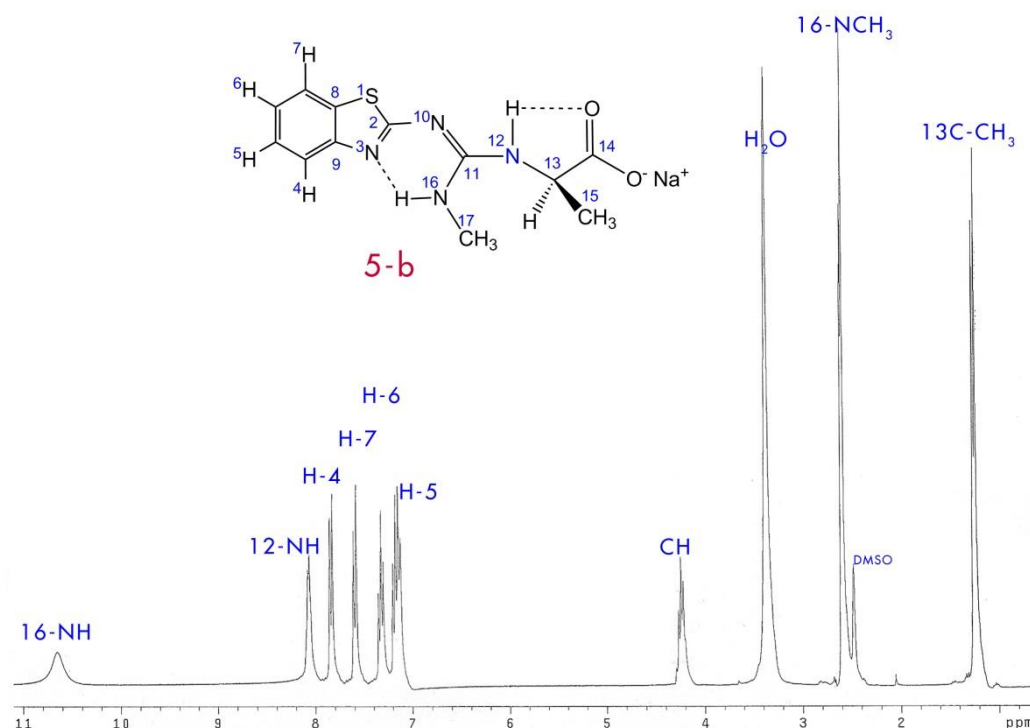


Figura 80: Espectro de RMN-¹H del compuesto 5-b en solución DMSO-*d*₆.

En el anterior espectro se muestra un cambio en la señal ácida expresada en la guanidina no simétrica derivada de glicina (5-a), donde los protones ácidos en la zona aromática se expresaban en el intervalo 8-7 ppm; en este caso, se un protón ácido se desplaza a mayores frecuencias alrededor de 10.65 ppm. Se asegura que es la guanidina ya que existe un acoplamiento entre la fracción N-CH₃ y el NH de la metilamina con una constante de acoplamiento $J = 4.4$ Hz. En la siguiente figura se muestra que al compuesto 5-b al adicionar un equivalente de agua deuterada desaparece el protón expresado a 10.63 ppm junto con el acoplamiento del N-CH₃, seguido de la adición de otro equivalente desaparece el segundo protón ácido expresado en 8.08 ppm correspondiente al protón NH de la fracción del aminocarboxilato, por lo tanto proponemos una estructura para el compuesto 5-b donde la fracción de la metilamina tiene mayor preferencia en formar un puente de hidrógeno con el par de electrones libres de la fracción del benzotiazol cambiando la conformación de la *S*-metilisotiurea (3-b).

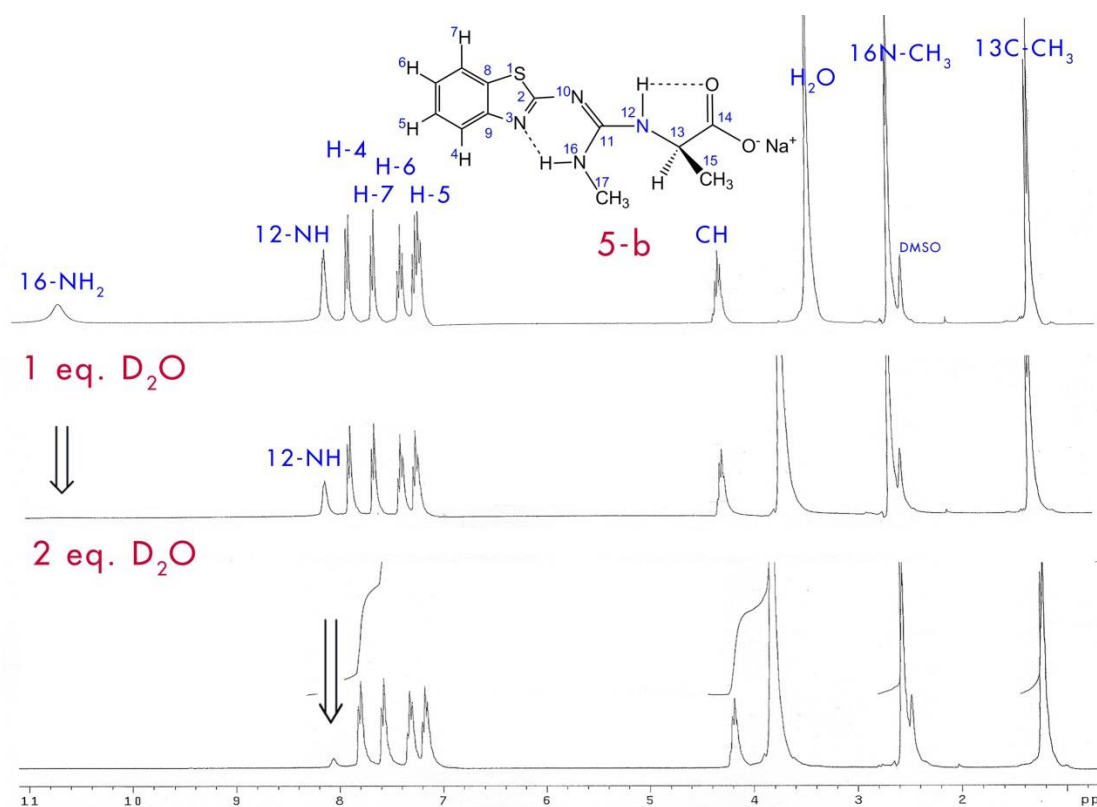


Figura 81: Espectro de RMN-¹H del tratamiento de la muestra *in situ* con agua pesada (D₂O) en solución DMSO-*d*₆.

Continuando con el experimento, para la S-metil-isotioureacarboxilato (3-c) derivado de D-fenilglicina se muestra el siguiente espectro de RMN ¹H del compuesto obtenido.

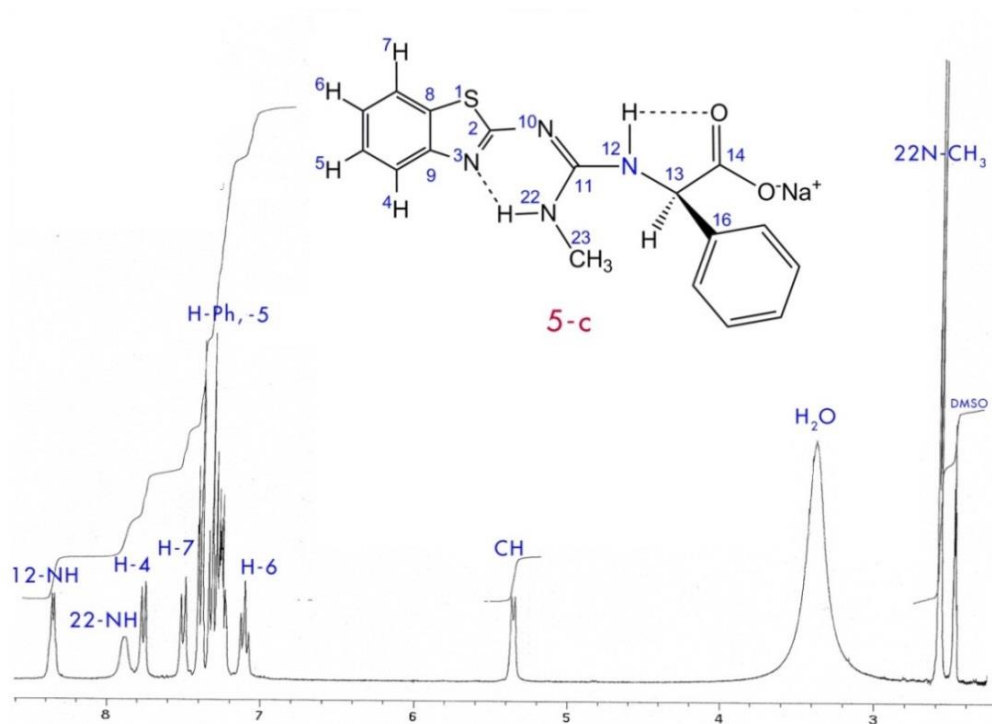


Figura 82: Espectro de RMN-¹H del compuesto 5-c en solución DMSO-*d*₆.

En la figura 82, se hace presente las mismas señales características de los protones del grupo guanidino en la zona de protones aromáticos como en el caso de 5-a derivado de glicina, uno de ellos está más desplazado a mayores frecuencias, entre 8.5 ppm. Para identificar si los protones tienen un carácter lo suficientemente ácido y si tienen interacciones intramoleculares se procedió al tratamiento *in situ* de la muestra en el vial con agua pesada (D₂O) y obtener su correspondiente espectro de RMN-¹H.

En la figura 83, se muestra dicho tratamiento donde desaparece estos dos protones ácidos señalados por un par de flechas, se nota que el protón más ácido es el de la fracción de la metilamina al formar una interacción intramolecular con el par de electrones del átomo de nitrógeno del benzotiazol, de igual forma desaparecen acoplamiento con el protón del grupo quiral y el N-CH₃, por lo que ambos protones ácidos tiene acoplamiento con estas fracciones.

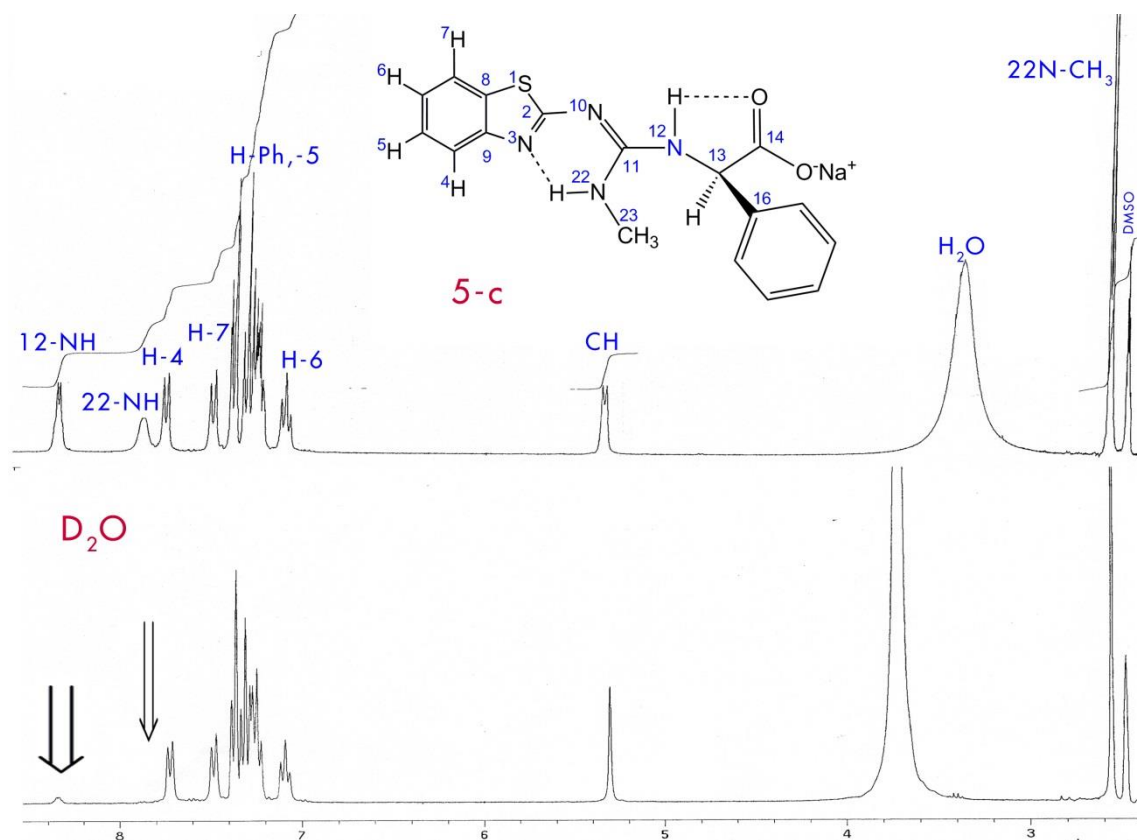


Figura 83: Espectro de RMN-¹H del tratamiento de la muestra *in situ* con agua pesada (D₂O) en solución DMSO-*d*₆.

Se analizó nuevamente las aguas madres del compuesto 5-c, mostrando un compuesto diferente al antes mencionado. Se presenta a continuación su espectro de ¹H-RMN, Figura 84.

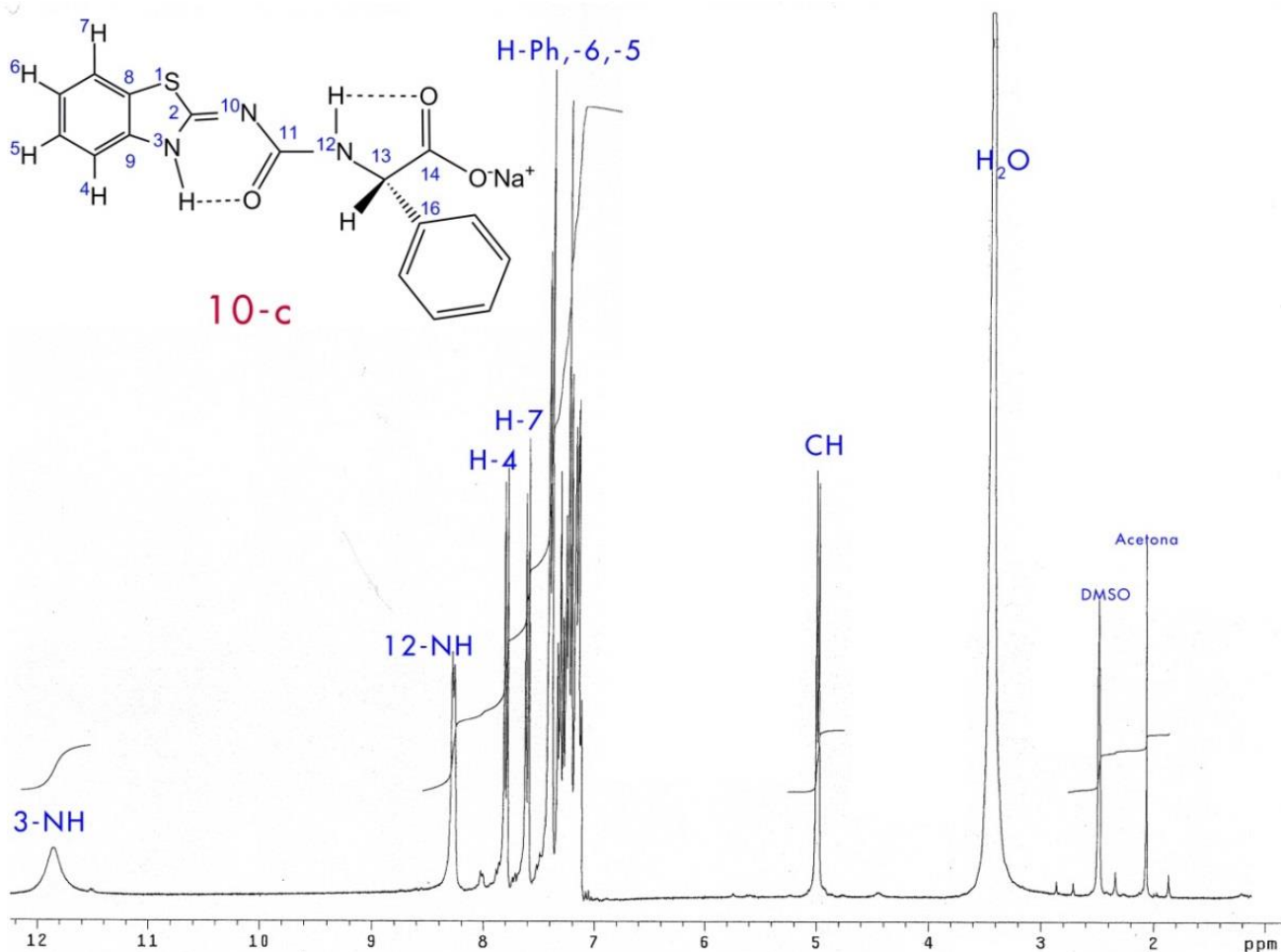


Figura 84: Espectro de RMN-¹H del compuesto 10-c obtenido de las aguas madres de la reacción de 5-c, en solución DMSO-*d*₆.

En el anterior espectro de RMN-¹H se presenta la caracterización del compuesto arrastrado por cloroformo de la reacción de 5-c, donde se puede notar la ausencia de cualquier grupo metilo ya sea de la isotiurea o de la metilamina, por lo que este compuesto no es un derivado de guanidina, además es notorio la presencia de las mismas señales de los protones ácidos, uno desplazado a más altas frecuencias mostrando un carácter más ácido que los mismos derivados de guanidino anteriormente obtenidos. Para demostrar que tan ácido es ambos protones, se realiza el mismo tratamiento *in situ* a la muestra del vial con la adición de agua pesada para observar cual protón es más ácido.

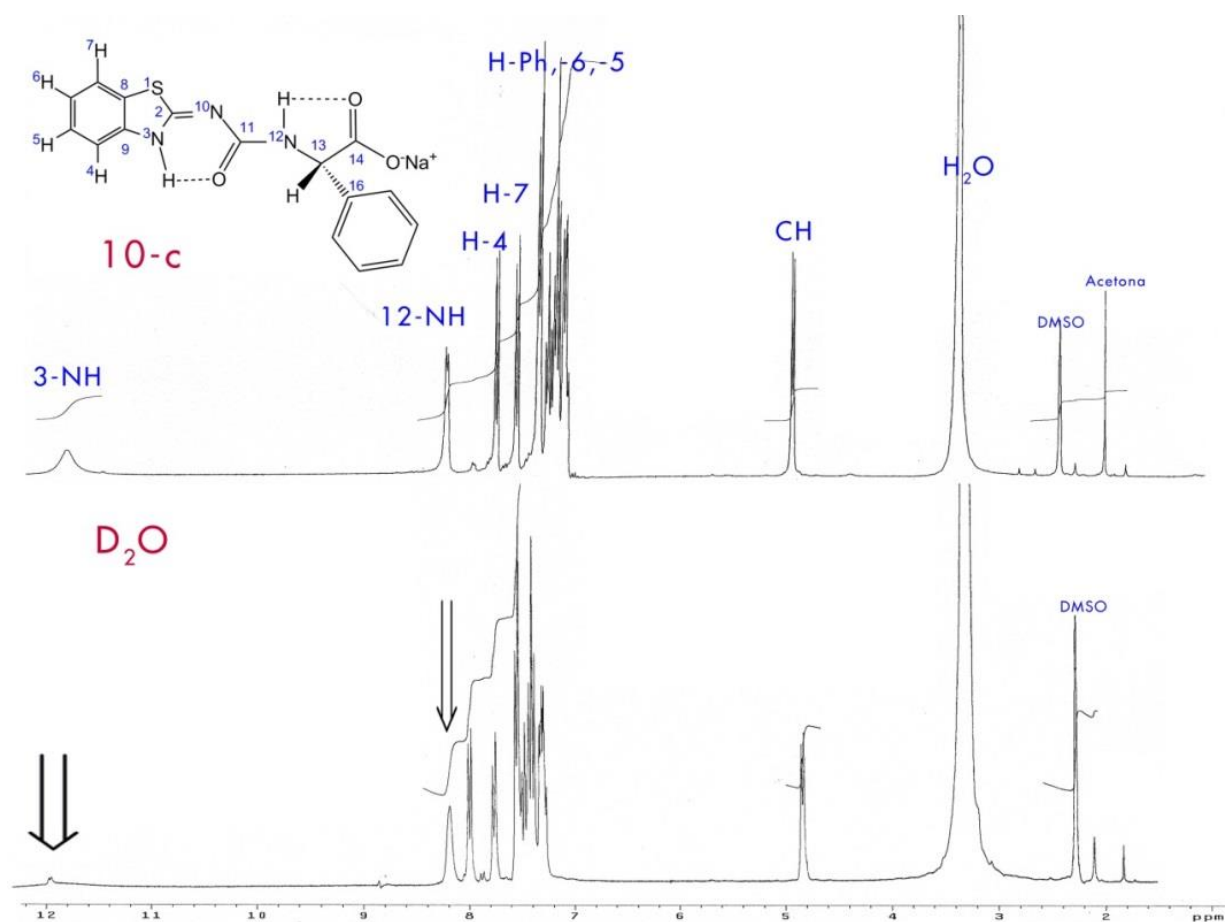


Figura 85: Ensayo de protones ácidos con agua deuterada (D_2O) para el compuesto 10-c.

En la figura 85, se aprecia al momento de adicionar 1 equivalente de agua pesada que desaparece la señal más ácida (11.8 ppm) mientras que se mantiene la segunda (8.7ppm) pero sin el acoplamiento, por lo tanto ambas estas relacionadas, acoplándose con $J=4.4\text{Hz}$.

Iriepa & Bellanato (2013) mencionan que compuestos urea derivados de heterociclos nitrogenados como lo es el 2-aminotiazol y el 2-aminobenzotiazol pueden estar presente en forma de tipo imino y amino. Para los heterociclos con anillos de cinco miembros (benzotiazol) es más predominante transformarse a sí mismo en una forma no aromática, este efecto puede ser relacionado a la relativa estabilidad por la energía de resonancia la cual es más alta para un heterociclos de seis miembros que para uno de cinco miembros. Con respecto al proceso de tautomería para los derivados de urea del 2-aminobenzotiazol, los mismos autores proponen una serie de tautómeros de tipo imino (III), imidol (II) y amino (I), en el esquema 30 se presenta dichas formas adecuándolas a nuestro trabajo de estudio.

Analizando los confórmeros e isómeros propuestos, se señala que los (E) isómeros son más estables por la formación de puente de hidrógeno intramolecular pero los confórmeros en orden de estabilidad son XII > XI > X > IX > VIII (Esquema 32).

Iriepa & Bellanato (2013) también reportan para derivados urea del 2-aminobenzotiazol un desplazamiento químico para el carbono C9 de 151-153 ppm siendo característico de un átomo de carbono vecinal a un nitrógeno con hibridación sp^2 con un par de electrones, representando a la forma amina. Por otro lado, valores de 137-138 ppm son comunes para el átomo de carbón C9 unido a un grupo N-H, representando a la forma imina, así como un desplazamiento para el protón NH de 11 ppm para la fracción del benzotiazol. También Marie-Pierre (1999) reporta para un enlace intramolecular entre la fracción NH del benzotiazol con la fracción urea adyacente del compuesto 2-uroilbencimidazol un desplazamiento de 11.47 ppm con el protón de la amina no enlazada por interacciones electrostáticas a 9.79 ppm así como el carbono C9 se encuentra en una posición de 136.5 ppm corroborando lo antes mencionado por Iriepa & Bellanato. Mientras que Saeed (2010) obtiene un desplazamiento entre 10.5-13.75 ppm para puente de hidrogeno intramolecular entre la fracción tiourea y una fracción amida ($NH \cdots O=C$) sin participación de la fracción del benzotiazol para una tiourea derivada de benzotiazol (178) y el carbono C9 del benzotiazol se encuentra en 145.5 ppm, por lo tanto se encuentra en forma amina. Kim *et al.* (2011) reportan desplazamientos químicos entre 8.54-9.03 para los protones NH del grupo urea; mientras que Ke *et al.* (2009) reportan al grupo NH con un δ de 6.2-6.4 ppm de la fracción de aminocarboxilatos formando al grupo urea en compuestos derivados de urea-dipéptidos.

Por otro lado, se tiene el apoyo de la técnica por infrarrojo para tener mejor una perspectiva de la estructura molecular de derivados de urea, por lo que se tiene reportado por Huang *et al.* (2008) bandas de estiramiento para el enlace $N-C=O$ alrededor de $2260-2130\text{ cm}^{-1}$, mientras que una banda ancha a 3200 cm^{-1} está relacionada al estiramiento de N-H y la formación del puente de hidrógeno entre la fracción NH y el carbonilo $C=O$; así una banda intensa a 1700 cm^{-1} es característica del carbonilo $C=O$ y las bandas de estiramiento y vibración de N-H y $N-C=O$ se expresan alrededor de 1537 cm^{-1} . Por otra parte, también Iriepa & Bellanato (2013) realizan un análisis por medio de datos proporcionados por espectros de infrarrojo, ellos mencionan que la región de ν (N-H) en el espectro infrarrojo del grupo urea amida en el tautómero amino se encuentra a $3431-3438\text{ cm}^{-1}$, mientras que a bajas frecuencias de absorción se atribuye al puenteo intramolecular del grupo NH del

tautómero imino. La banda de $\nu(\text{C}=\text{O})$ se expresa en la región de $1665\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ y la banda de aminas secundaria a 1535 cm^{-1} . Para compuestos urea con fracción del 2-aminobenzotiazol se puede observar tres bandas características del anillo del benzotiazol en la región de $1600\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la fracción del Tiazol tipo I, a la parte aromática $\nu(\text{C}=\text{C})$ y al tiazol tipo II; apareciendo a 1599 (mediana), 1560 (chica) y 1535 cm^{-1} , esta última sobre puesta por una amina secundaria; mientras que la $\nu(\text{N-H})$ en la región 1620 cm^{-1} expresada como banda mediana es asignada a al enlace $\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{C}$ del sistema imino de la estructura.

Con la información anteriormente analizada, es posible asociar a la señal más ácida al protón NH de la fracción del benzotiazol por la interacción intramolecular que hace con los pares de electrones del átomo de oxígeno del grupo urea, mientras que la segunda señal se asocia al protón NH de la fracción del aminocarboxilato interactuando con el átomo de oxígeno de la misma fracción, por lo tanto asociamos a la estructura molecular correspondiente a los compuestos aquí obtenidos como es el confórmero XII del esquema 32.

Esto determina que el compuesto 10-c aquí mostrado, figura 77, es una urea formada a partir de una reacción de hidrólisis por exceso de agua presente en la reacción y las altas condiciones energéticas, ocurriendo la sustitución del grupo S-CH_3 y no por la nucleofilicidad de la metilamina.

Por el anterior resultado obtenido, direccionamos la investigación a la síntesis de compuestos urea estableciendo la hipótesis: el agua y la temperatura son los catalizadores para llevar a cabo la formación del grupo urea. Para demostrar dicha hipótesis, se realizó una reacción simultanea siguiendo las mismas condiciones con una S-metilisotioureametilester (4-c) y una S-metilisotioureacarboxilato de sodio (3-c), ambos derivados de D-fenilglicina, por lo que en ambos casos se hizo la reacción con una solución de etanol y agua grado HPLC Sigma-Aldrich (1:2) por 48h a reflujo. El resultado de ello fue que el experimento con el metiléster (4c) fue negativo, el grupo S-CH_3 estuvo presente en el respectivo espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$; mientras que el experimento del carboxilato de sodio (3-c) fue positivo donde se presentó el compuesto urea 10-c. Por lo anterior, rechazamos la hipótesis, la reacción de hidrólisis no se lleva a cabo por exceso o presencia del agua; por lo que ahora proponemos que el catalizador es el ion sodio (Na^+) perteneciente al aminocarboxilato. De tal forma, establecemos una nueva hipótesis: la S-metilisotioureacarboxilato de sodio se disocia

junto con el agua formando hidróxido de sodio, el cual es el catalizador principal para llevar a cabo la hidrólisis de la isotiourea formando ureacarboxilatos de benzotiazol (10). Para demostrar dicha hipótesis, realizamos la síntesis de la urea desde la formación del aminocarboxilato de sodio (d), para este caso usamos a L-fenilalanina (d), cuidando las cantidades estequiométricas del aminoácido y con mayor razón al hidróxido de sodio (NaOH), en una solución de etanol y agua grado HPLC (1:2) se hizo la reacción por 1h a reflujo asegurando la completa formación del aminocarboxilato, al terminó de dicho periodo se agregó equimolarmente al 2-ditiometilcarboimidato de benzotiazol (2) a la reacción siguiendo el reflujo por 48h. El resultado fue negativo, el compuesto generado fue la S-metilisotioureacarboxilato 3-d presentando en el espectro la señal del grupo S-CH₃, por lo que rechazamos la hipótesis, el compuesto 3-d no se disocia en agua para formar hidróxido de sodio. Esto quiere decir que para llevarse a cabo la reacción de hidrólisis es necesario un exceso de hidróxido de sodio para la formación del compuesto urea (10); nuevamente para demostrar el planteamiento de la nueva hipótesis, repetimos el anterior procedimiento pero ahora se adiciono sólo un 10% de exceso de NaOH en la reacción. El resultado fue positivo, el compuesto formado es un polvo blanco lavable con etanol frio o acetona, presentó un punto de descomposición 217-218°C y un rendimiento del 80.21%, a continuación se presentan su correspondiente espectro de RMN ¹H y ¹³C.

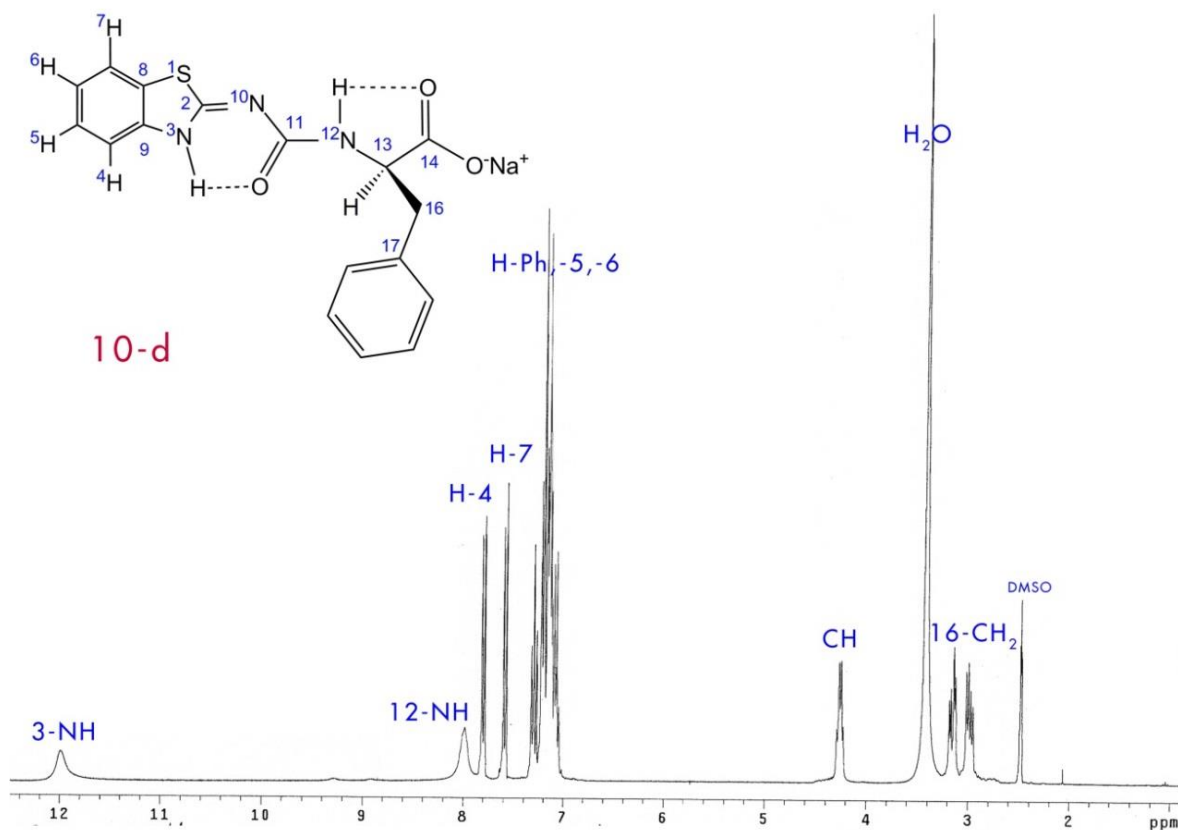


Figura 86: Espectro de RMN-¹H del compuesto 10-d en solución DMSO-*d*₆.

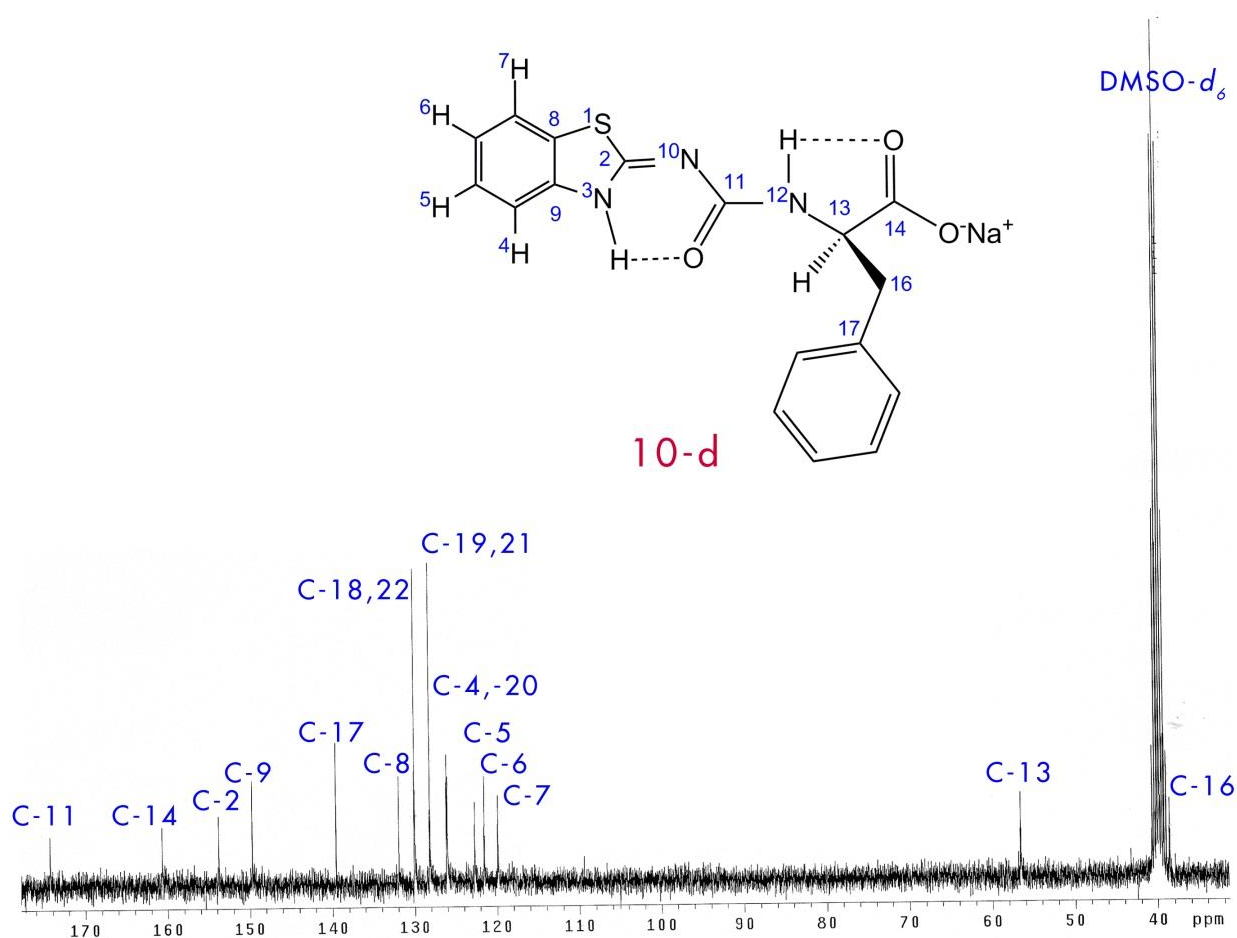


Figura 87: Espectro de RMN-¹³C. del compuesto 10-d solución DMSO-*d*₆.

En la figura 86, RMN-¹H, notamos a los dos protones desplazados en las mismas posiciones del compuesto 10-c (Figura 84), haciendo referencia que uno de ellos es lo suficientemente ácido para llegar a muy bajas frecuencias 11.95 ppm, en cuanto a la figura 87, no está presente la señal del grupo S-CH₃ en 14 ppm. El compuesto expreso pérdida del comportamiento líquido iónico siendo la urea un polvo blanco, para generalizar este cambio de comportamiento se sintetizó la urea derivada de L-alanina (10-b) presentando el mismo cambio, un polvo blanco lavable en etanol o cloroformo teniendo un punto de descomposición de 205-207°C y un rendimiento del 80%. Por lo anteriormente observado, estamos de acuerdo con lo mencionado por Romero (2008), donde el comportamiento de líquido iónico además de presentar una fracción catiónica orgánica y otra iónica (Na⁺) también está muy fuertemente relacionada por la presencia de una estructura catiónica orgánica muy asimétrica y voluminosa, por lo que el grupo urea hace que la estructura del compuesto sea lineal y pueda comportarse como un polvo siendo más simétrica entre fracciones.

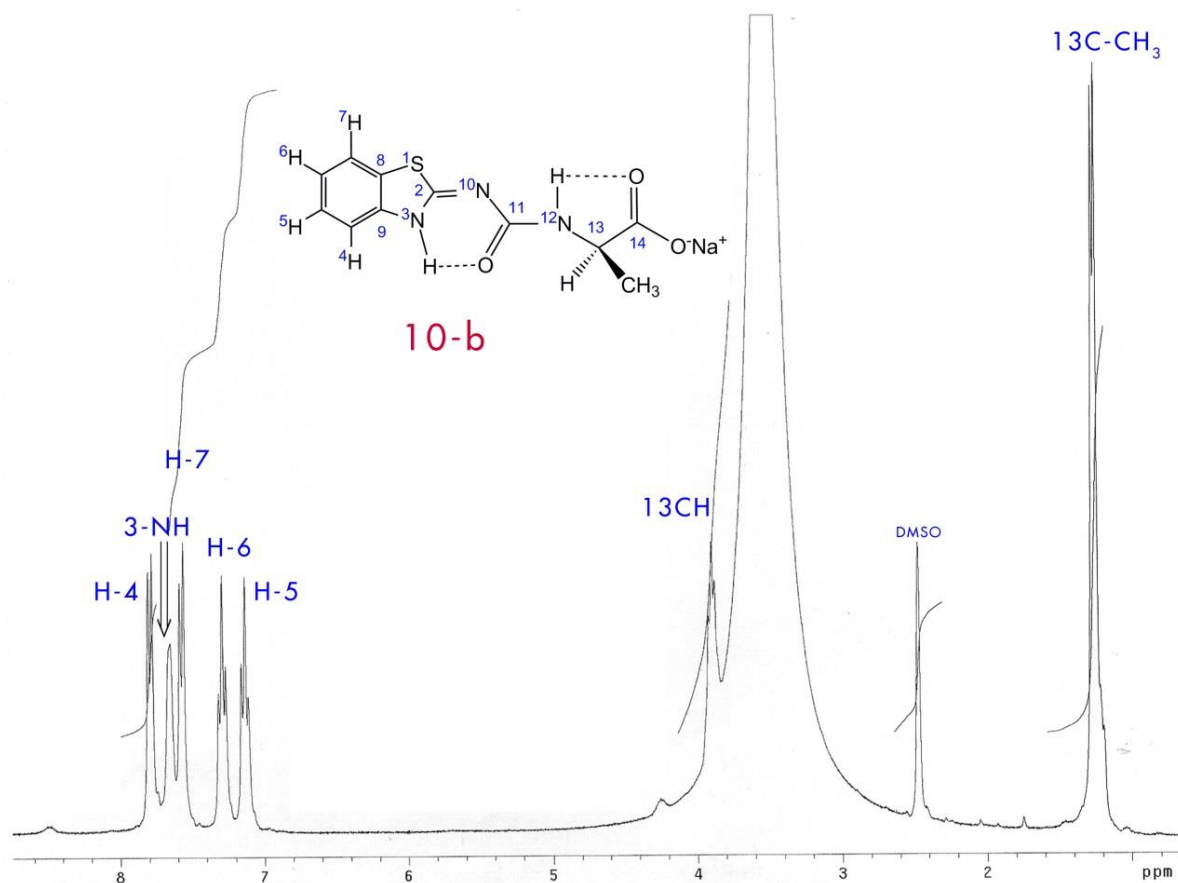


Figura 88: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 10-b en solución $\text{DMSO-}d_6$.

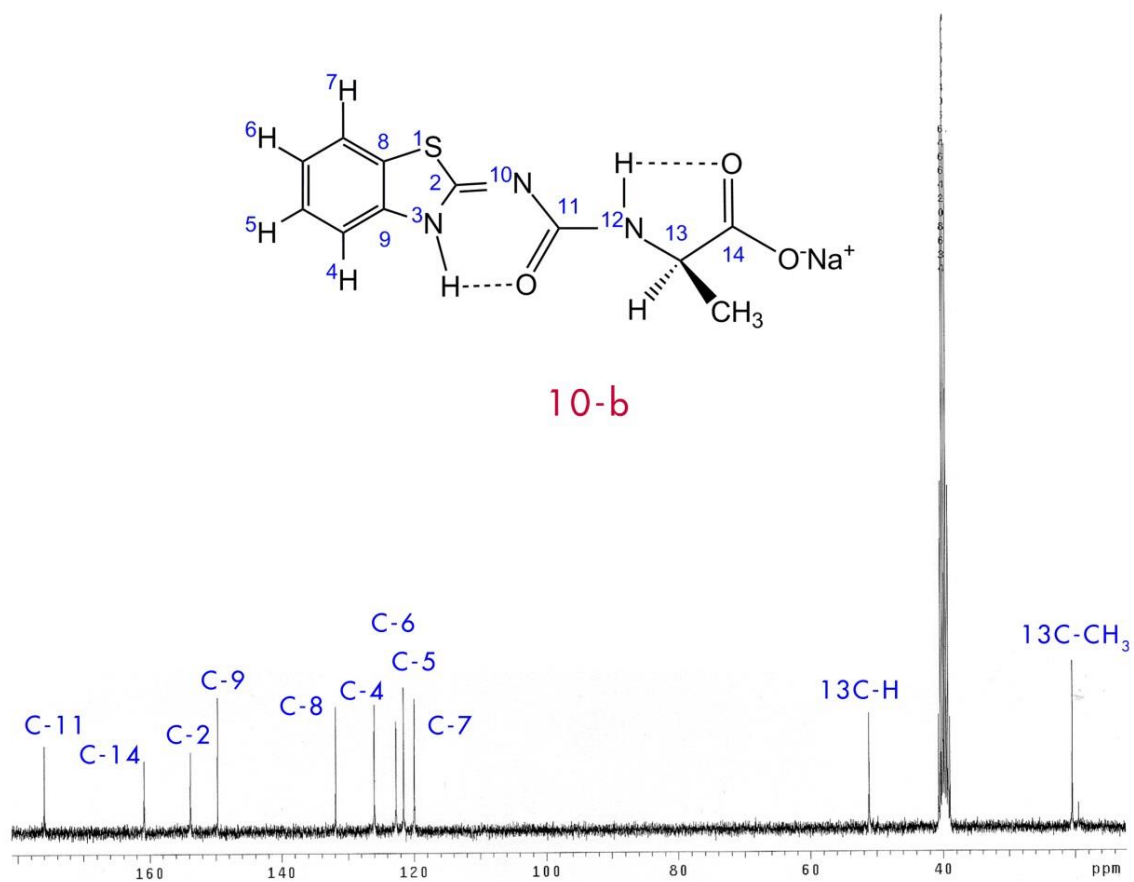


Figura 89: Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto 10-b solución $\text{DMSO-}d_6$.

Se sintetizaron todos los derivados de urea (10 a-d) a partir de S-metilisotiourea carboxilatos (3 a-d), en la tabla 13 se presenta la caracterización fisicoquímica de cada compuesto.

Tabla 13: Propiedades Fisicoquímicas de los compuestos **5 a-c** y **10 a-d**.

Compuesto	Peso Molecular (g/mol)	Rendimiento (%)	Punto de Fusión o Descomposición (°C)	Apariencia Física
5-a	262.17	No determinado	230-235	Polvo blanco
5-d	276.2	No determinado	205-206	Polvo blanco
5-c	338.34	No determinado	250	Polvo blanco
10-a	245.17	89	210-215	Polvo rojo
10-b	263.18	81	205-207	Polvo blanco
10-c	325.32	82.1	224.5	Polvo blanco
10-d	339.36	80.2	217-218°C	Polvo blanco

Finalmente, concluimos para esta parte experimental que las reacciones de S-metilisotiourea carboxilatos (3) pueden sintetizarse a reflujo disminuyendo su tiempo de reacción de 6 días a menos de 24h cuidando la estequiometría de materias primas principalmente de hidróxido de sodio y así evitar desvío en la reacción. Por otro lado, el uso de alquilaminas en solución acuosa no son adecuadas para la síntesis de derivados guanidino por la formación de iones hidroxilo catalizadores para hidrolizar las S-metilisotioureas carboxilatos aquí empleados.

6.1.2.1. Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

En la tabla 14 se muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^1H a 300MHz de las guanidinacarboxilatos (5 a-c) de benzotiazol obtenidos, así como los compuestos ureacarboxilatos (10 a-d) de benzotiazol.

Tabla 14: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^1H de los compuestos **5 a-c** y **10 a-d** en DMSO- d_6 .

Comp.	H4	H5	H6	H7	12NH	NH	N-CH ₃	CH	CH ₂	CH ₃	Ph
5-a	7.8	7.3	7.13	7.5	8.0	7.9	2.58	-	3.77	-	-
5-b	7.8	7.3	7.12	7.5	10.69	8.0	2.59	4.2	-	1.25	-
5-c	7.76	7.3	7.13	7.5	8.36	7.9	2.58	5.4	-	-	7.2-7.4
10-a	7.75	7.25	7.08	7.5	7.96	9.2	-	-	3.72	-	-
10-b	7.7	7.3	7.13	7.5	7.65	-	-	3.9	-	1.27	-
10-c	7.8	7.3	7.13	7.6	8.27	11.9	-	4.9	-	-	7.4-7.2
10-d	7.8	7.3	7.1	7.6	7.98	12	-	4.3	3.2-3	-	7.1-7.3

La tabla 15 muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de las guanidinacarboxilatos (5 a-c) de benzotiazol, así como los compuestos ureacarboxilatos (10 a-d) de benzotiazol.

Tabla 15: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de los compuestos **5 a-c** y **10 a-d** en DMSO- d_6 .

Co.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C11	C13	C14	N-CH ₃	CH ₂ / CH ₃	Ph
5-a	155.9	125.9	122.5	121.5	119.6	131.9	149.6	170.0	43.2	161.9	25.97	-	-
5-b	153.5	126.2	123.1	121.7	120.1	131.8	149.4	172.8	49.1	159.9	25.99	19.96	-
5-c	155.2	125.9	122.4	121.5	119.6	132.0	149.8	170.8	57.3	161.9	26.01	-	139.5, 128.9, 127.9, 127.1
10-a	155.3	125.8	122.3	121.4	119.7	131.9	149.9	173.9	45	161.9	-	-	-
10-b	153.8	125.9	122.6	121.5	119.9	131.8	149.6	175.9	51.1	160.8	-	-20.45	-
10-c	153.4	126.0	122.7	121.5	120.0	131.9	149.7	172.5	59.9	160.5	-	-	143, 128.1, 127.1, 126.5
10-d	153.3	126.1	122.8	121.7	120.1	132.2	150	175.7	57.0	161.0	-	38.58/-	139.9, 130.2, 128.4, 126.4

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C de todos los compuestos se encuentran en el Anexo B.

6.1.2.2. Caracterización estructural mediante Espectroscopia de Infrarrojo (IR).

Para el conocimiento de los grupos funcionales que se encuentran en los compuestos 10 a-d se realizó la espectroscopia de infrarrojo (IR) y así obtener las bandas de estiramiento de los grupos N-H y C=O especialmente, fracciones características de los aminocarboxilatos empleados. Dichos valores se encuentran en la tabla 16, mientras que los espectros de infrarrojo (IR) se encuentra en el Anexo C.

Tabla 16: Frecuencias de estiramiento en IR de los compuestos 10 a-d λ (cm^{-1}).

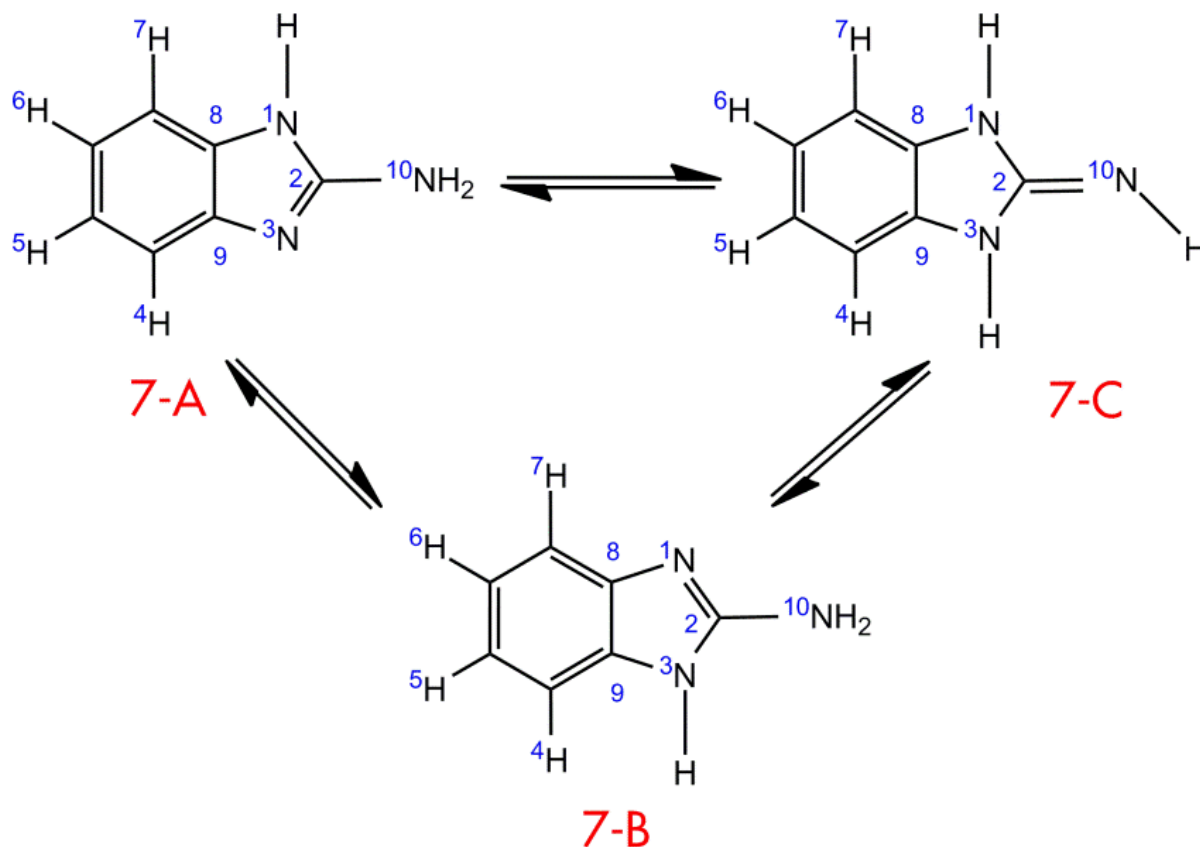
Compuesto	N-H	C=O	Ar	C=N	Formiato	Acetato
10-a	3400, 3155	1676	-	1547	1221	-
10-b	3445, 3360, 3247	1712, 1682	1610	1581	1203	1280, 1290
10-c	3514	1623	-	1540	1117	1273
10-d	3488, 3205	1702	1636	1544	1120	1276

6.2. Reactividad del 2-Aminobencimidazol

En este apartado se abordara la reactividad del 2-aminobencimidazol con disulfuro de carbono (CS_2) en medio básico (NaOH) y alquilaciones con yodometano ($\text{CH}_3\text{-I}$). Como producto de investigación fueron publicados, en la revista *Molecules* (JCR =2.09), los resultados obtenidos, el artículo se encuentra en el Anexo E.

6.2.1. Alquilaciones del 2-Aminobencimidazol con Iodometano

Se propone que el 2-aminobencimidazol (7) puede tener un comportamiento tautomérico (Esquema 32) en solución, donde existen tres especies: el tautómero tipo imino (7-C) con una presencia del 33.33%, mientras que los tautómeros 7-A y 7-B de tipo amino son iguales por lo que su presencia es del 66.66%.



Esquema 32: Tautomería propuesta del 2-aminobencimidazol (7).

Para comprobar dicho comportamiento, se obtuvo el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C para observar el comportamiento del compuesto 7 en solución en $\text{DMSO}-d_6$, dichos espectros se muestran a continuación.

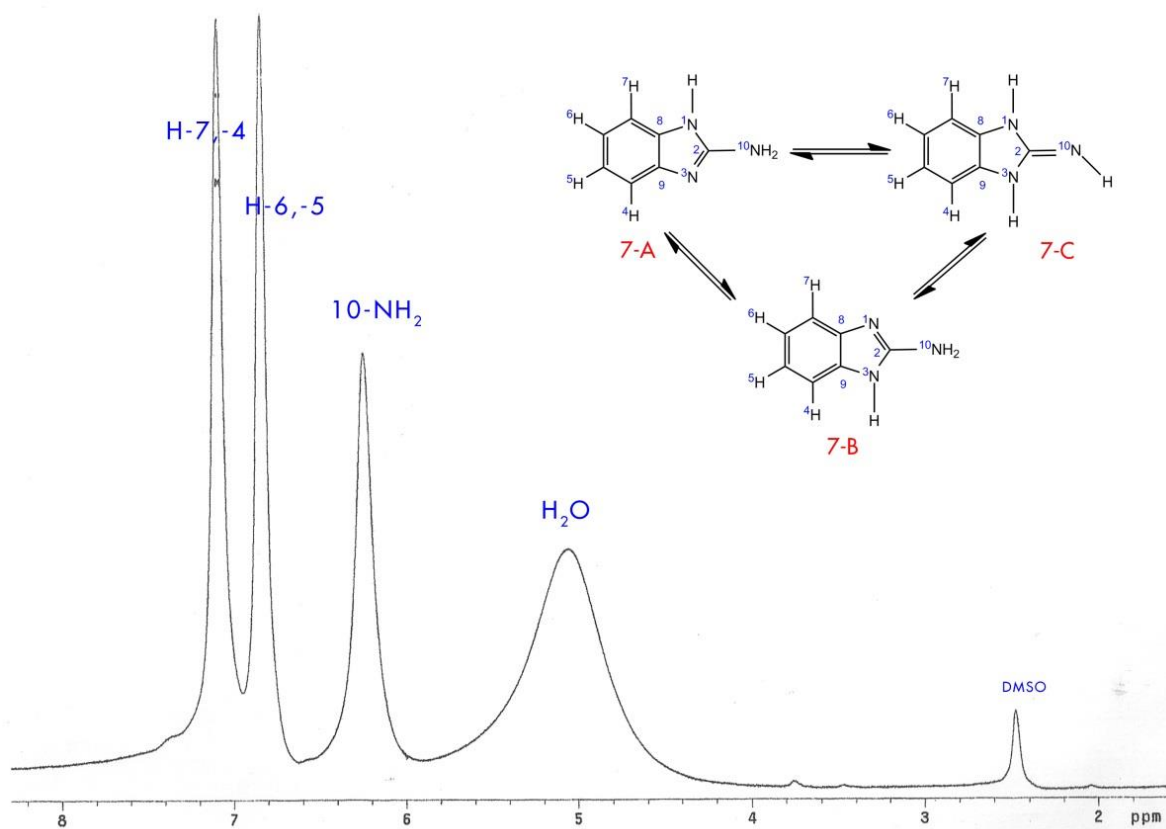


Figura 90: Espectro de RMN- ^1H del 2-aminobencimidazol (7) en solución $\text{DMSO}-d_6$.

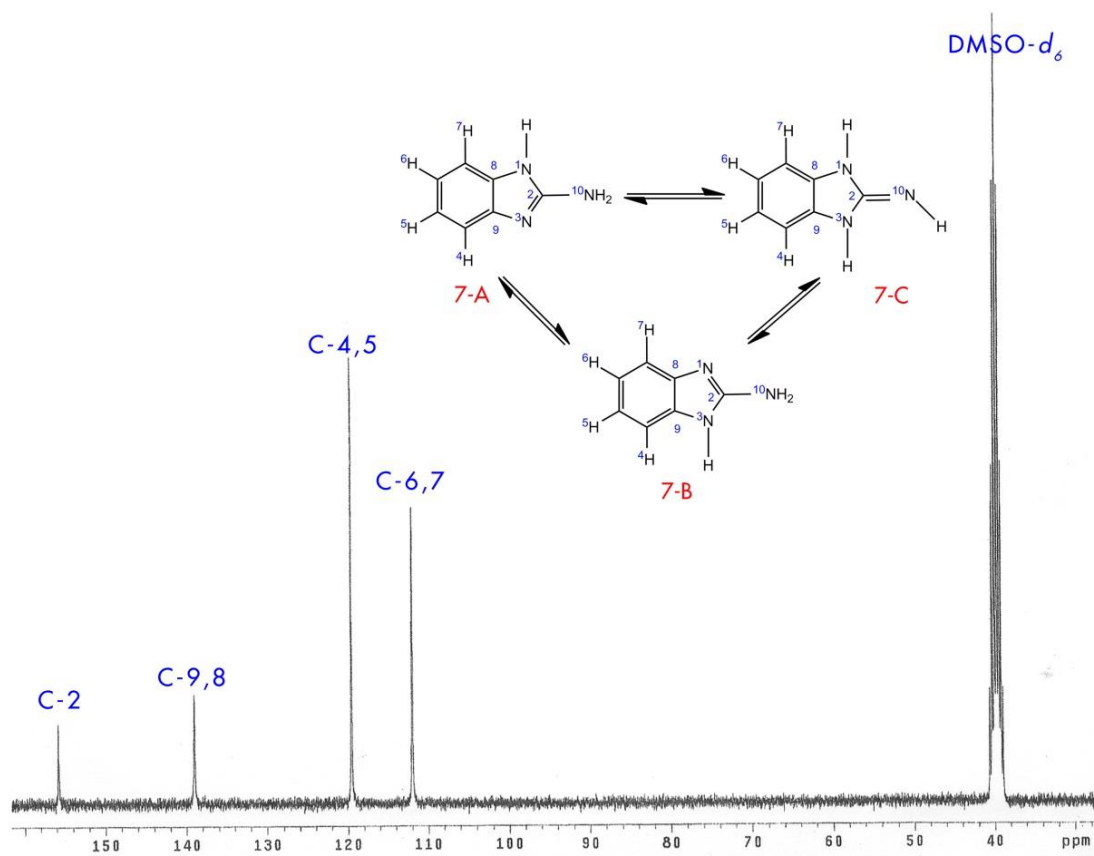


Figura 91: Espectro de RMN- ^{13}C del 2-aminobencimidazol (7) en solución $\text{DMSO}-d_6$.

En el espectro de RMN-¹H (Figura 90) se aprecia tres señales anchas en el rango de 7.1 ppm a 6.2 ppm, los desplazamientos químicos de 7.1 ppm y 6.8 ppm corresponden a los protones H-7,-4 y H-6,-5 respectivamente, mientras que la señal expresada a 6.2 ppm corresponde a los protones de aminas secundarias, estos valores concuerdan a los reportados por Guida *et al.* (2006). Para el espectro de RMN-¹³C (Figura 91) se aprecia que el carbono C-2 tiene un δ en 155.7 ppm por tener una hibridación sp², mientras que las tres siguientes señales siguientes correspondiente a los carbonos C-9 y C-8 sobre 138 ppm, para C-4 y C-5 en 119.5 ppm y finalmente C-6 y C-7 en 112 ppm, esto refleja la simetría del esqueleto hidrocarbonado del heterociclo.

La anterior información nos permitió conocer la estructura química del compuesto 7 pero no se puede observar las especies de la tautomería propuesta por lo que se realizó un estudio mediante alquilación con yodometano (CH₃-I) con el objetivo de estudiar la nucleofilicidad de los átomos nitrógeno del 2-aminobencimidazol. Para ello, se hizo reaccionar equimolarmente (1:1) 2-aminobencimidazol (7) con yodometano (CH₃-I) en una solución de etanol en baño de hielo durante 48h. El producto de dicha reacción se representa en los siguientes espectros.

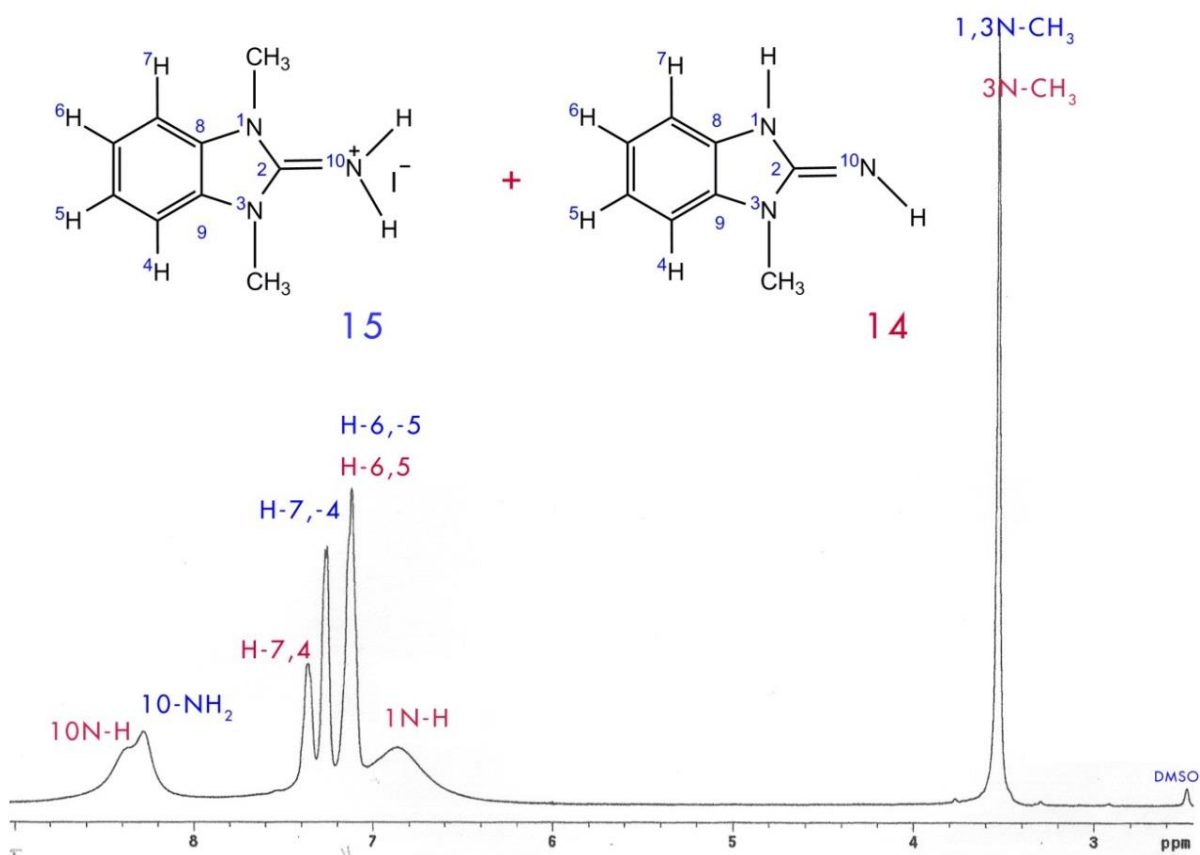


Figura 92: Espectro de RMN-¹H de la reacción del 2-aminobencimidazol y yodometano (1:1) en solución DMSO-d₆.

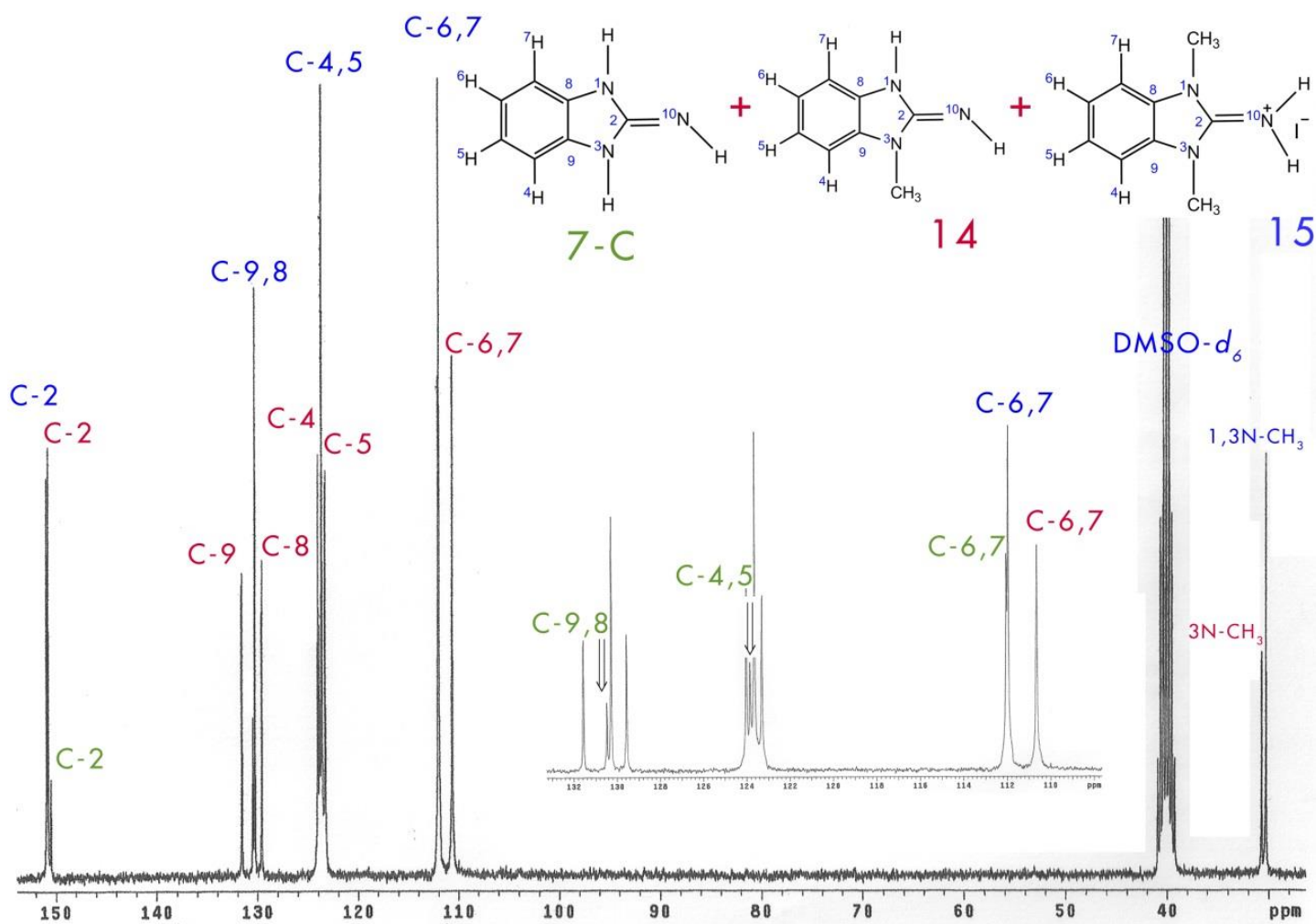


Figura 93: Espectro de RMN- ^{13}C de la reacción del 2-aminobencimidazol y iodometano (1:1) en solución DMSO-*d*₆.

En el espectro de RMN- ^1H (Figura 92) se logró distinguir dos compuestos metilados, el 1-metil-2-amoniobencimidazol (14) y al 1,3-dimetil-2-amoniobencimidazol (15), mientras que en el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 93) además de los dos compuestos anteriormente identificados se observó presencia de 2-aminobencimidazol en su forma imínica (7-C). Esto refleja que primeramente se forma el compuesto 14 con un equivalente de yoduro de metilo y posteriormente toma otro equivalente de yoduro de metilo con liberación de ácido yodhídrico (HI) para formar al compuesto 15, dejando materia prima (7) sin reaccionar y el intermediario 14. Se repitió la reacción pero ahora cambiando al disolvente por DMF para evitar una rápida evaporación del yoduro de metilo, al cabo de 8h. se nota un precipitado el cual fue lavado con CHCl_3 , se identificó por los espectros de RMN (Figura 94 y 95) al compuesto 15.

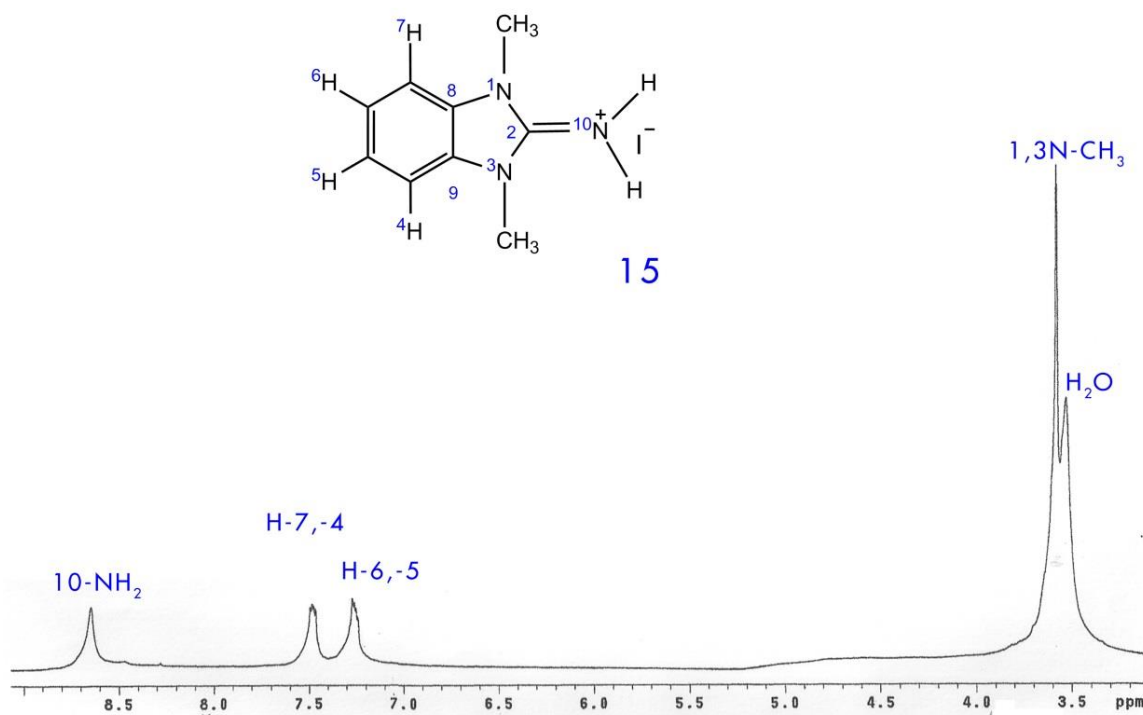


Figura 94: Espectro de RMN-¹H de la reacción en DMF del 2-aminobencimidazol y yodometano (1:1) en solución DMSO-*d*₆.

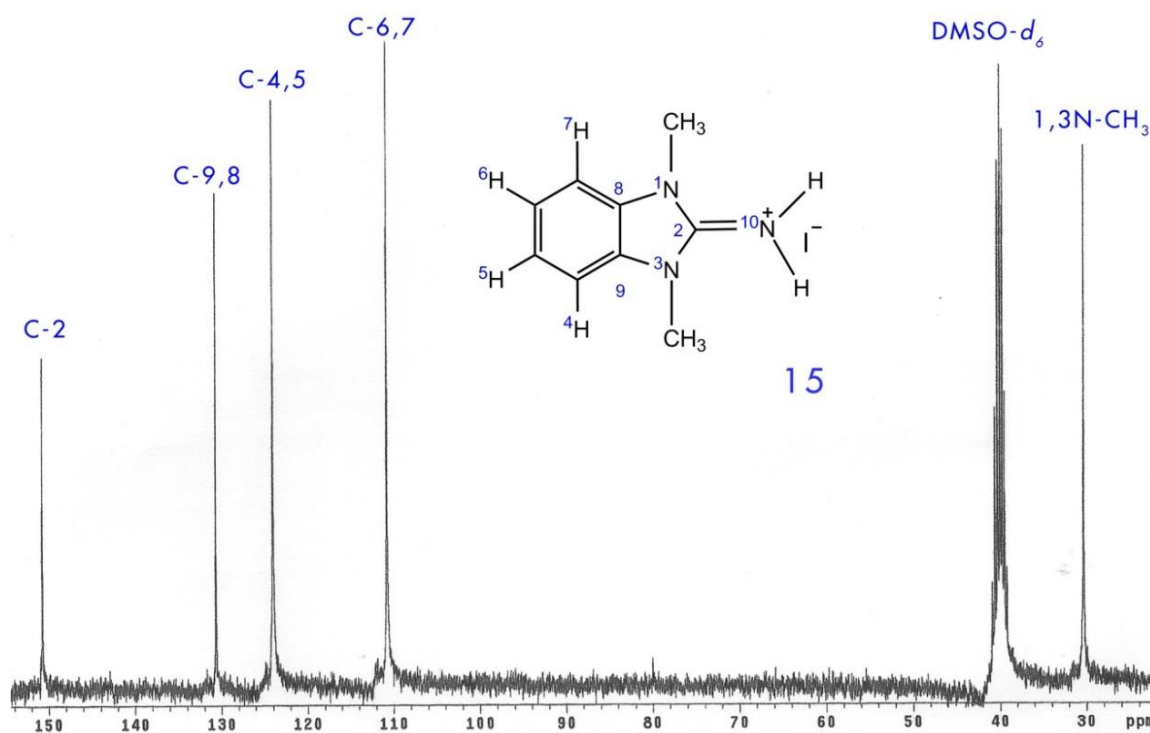


Figura 95: Espectro de RMN-¹³C de la reacción en DMF del 2-aminobencimidazol y yodometano (1:1) en solución DMSO-*d*₆.

Al compuesto 15 una vez aislado se le hizo reaccionar con NaOH en etanol a reflujo durante 8, el producto obtenido de ello fue al 1,3 dimetil-2-iminobencimidazol (16) cuyos espectros de RMN se muestran a continuación.

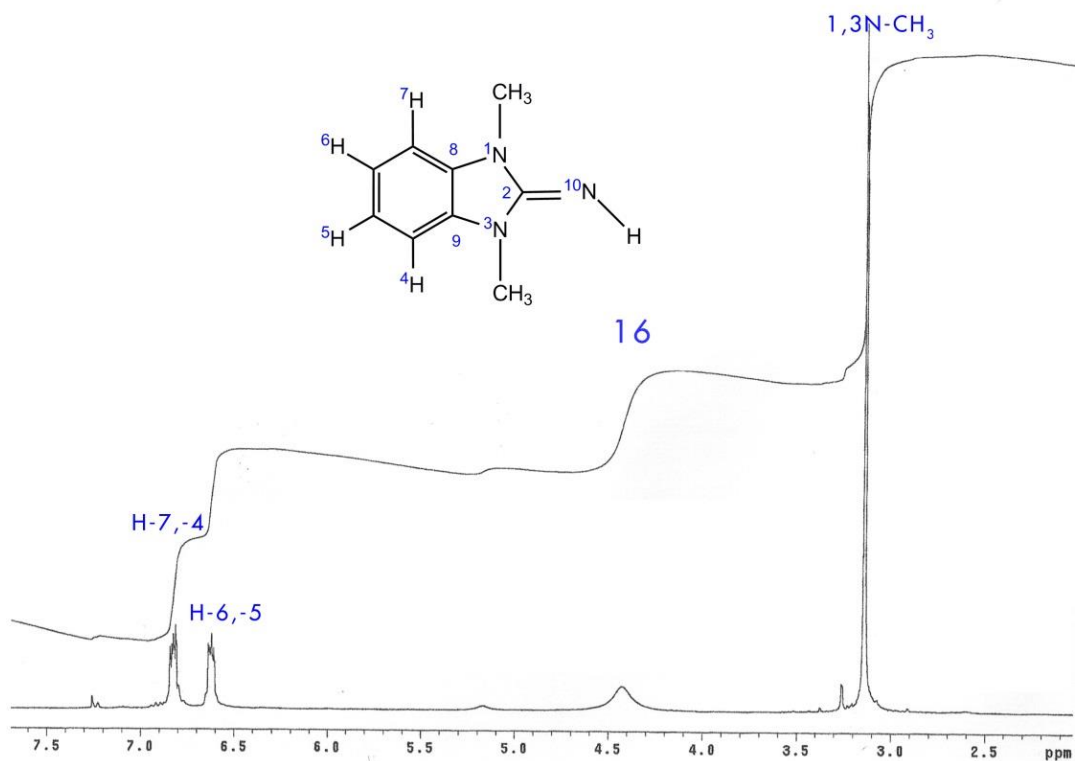


Figura 96: Espectro de RMN- ^1H del 1,3 dimetil-2-iminobenzimidazol en solución CDCl_3 .

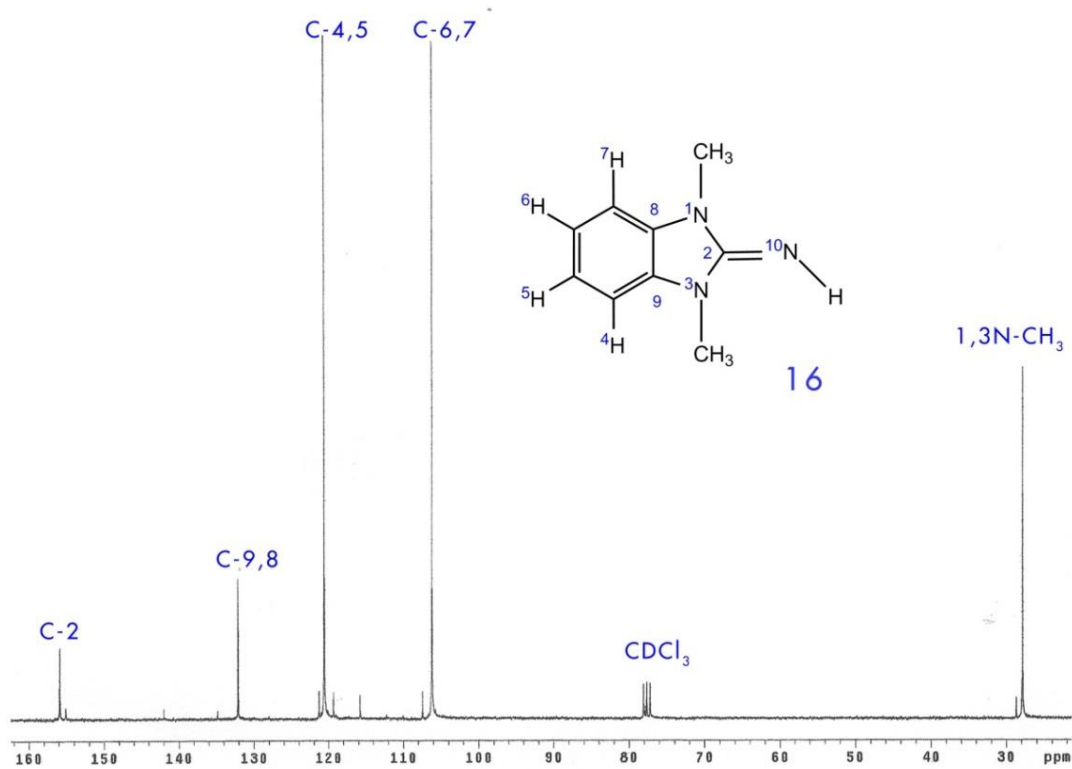
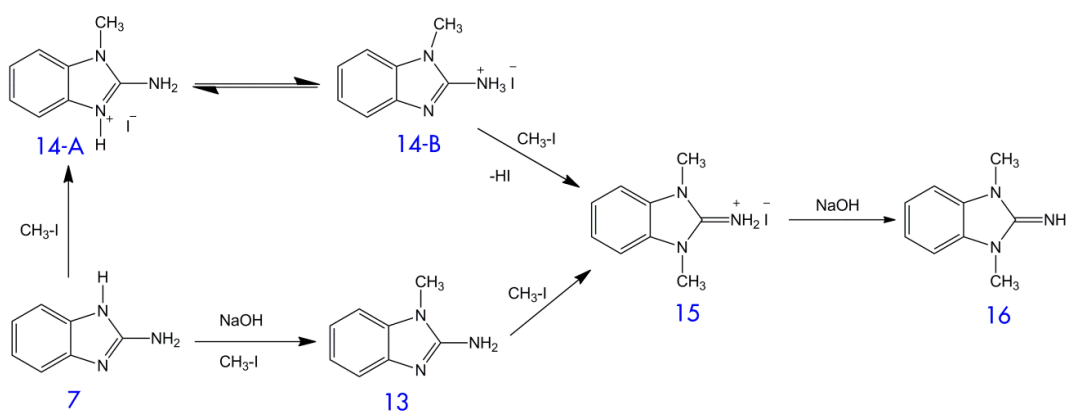


Figura 97: Espectro de RMN- ^{13}C del 1,3 dimetil-2-iminobenzimidazol en solución CDCl_3 .

De esta forma se propone una ruta sintética de las reacciones de metilación del 2-aminobencimidazol (Esquema 33) en donde se propone dos rutas para producir al compuesto N-dimetilado (15), la primera es por alquilación directa donde se produce el compuesto 14-A siendo una sal de yodo N-metilada, siendo esta transformada inmediatamente a un tautómero más estable siendo 14-B. Si se realiza otra alquilación al compuesto 14-B, la basicidad del átomo de nitrógeno imidazólico es metilado produciendo ácido yodhídrico (HI) y formando al compuesto dimetilado 15 con un rendimiento del 60%, mientras que el resto de la materia prima sin transformar atrapa el ácido yodhídrico generado como producto de ello una sal de 2-amoniobencimidazol (30%). Para el segundo camino, si se hace reaccionar en DMF al 2-aminobencimidazol con un equivalente de NaOH y posteriormente se adiciono 1 equivalente de iodometano en baño de hielo, precipita al cabo de 8h. el 1-metil-2aminobencimidazol (13) (δ , DMSO- d_6 : 3.4 [s, 3H, N-CH₃], 6.36 [s, 2H, NH₂], 6.87-7.1 [m, 4H, ArH]) el cual al ser aislado mediante lavados de agua, este presenta un punto de fusión de 201-203°C, dichos datos concuerdan con lo reportado por Guida *et al.* (2006), y nuevamente alquilarlo en DMF en baño de hielo produce la correspondiente sal de yodo 15, finalizando con la liberación de dicha sal con NaOH para obtener el compuesto 16, insoluble en agua.



Esquema 33: Ruta sintética de reacciones de alquilaciones del 2-aminobencimidazol (7).

Todas las moléculas analizadas con anterioridad ya habían sido reportadas por Rastogi & Sarman (1983) donde se citan los trabajos de Yale (1976:1978), Yutilov (1967, 1977), Simonov (1960, 1962); y más recientemente Guida *et al.* (2006) donde concluyen que el átomo de hidrógeno del grupo NH en la posición 1 del heterociclo (7) es lo suficientemente ácido que el grupo amino exocíclico para lograr formar las especies 13 y 14, además se corrobora que el 2-aminobencimidazol posee un comportamiento tautomérico en solución donde la especie más estable es la de tipo amino (7-A, B) como máximo de rendimiento a obtener del 60%, mientras que la especie más inestable de tipo imina (7-C) un 30%.

6.2.2. Síntesis de compuestos azufrados derivados del 2-aminobenzimidazol.

Una vez conociendo la nucleofilicidad de los protones del 2-aminobenzimidazol (7) con el anterior experimento y estableciendo una tautomería del mismo (Esquema 33), nos decidimos a estudiar su reactividad con disulfuro de carbono y yodometano en medio básico (NaOH) como lo establece Merchán *et al.* (1982) con la posibilidad de generar una molécula análoga al 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2) permitiéndonos estudiar su reactividad con aminoácidos.

Para ello se hizo reaccionar sobre baño de hielo equimolarmente al 2-aminobenzimidazol (7) en DMF y una solución acuosa de NaOH por 30 min., posteriormente disulfuro de carbono (CS₂) seguido de otra ración de NaOH para finalizar con yodometano. El producto es insoluble en agua por lo que este fue el método de separación, a continuación se presenta el espectro de RMN-¹H correspondientes.

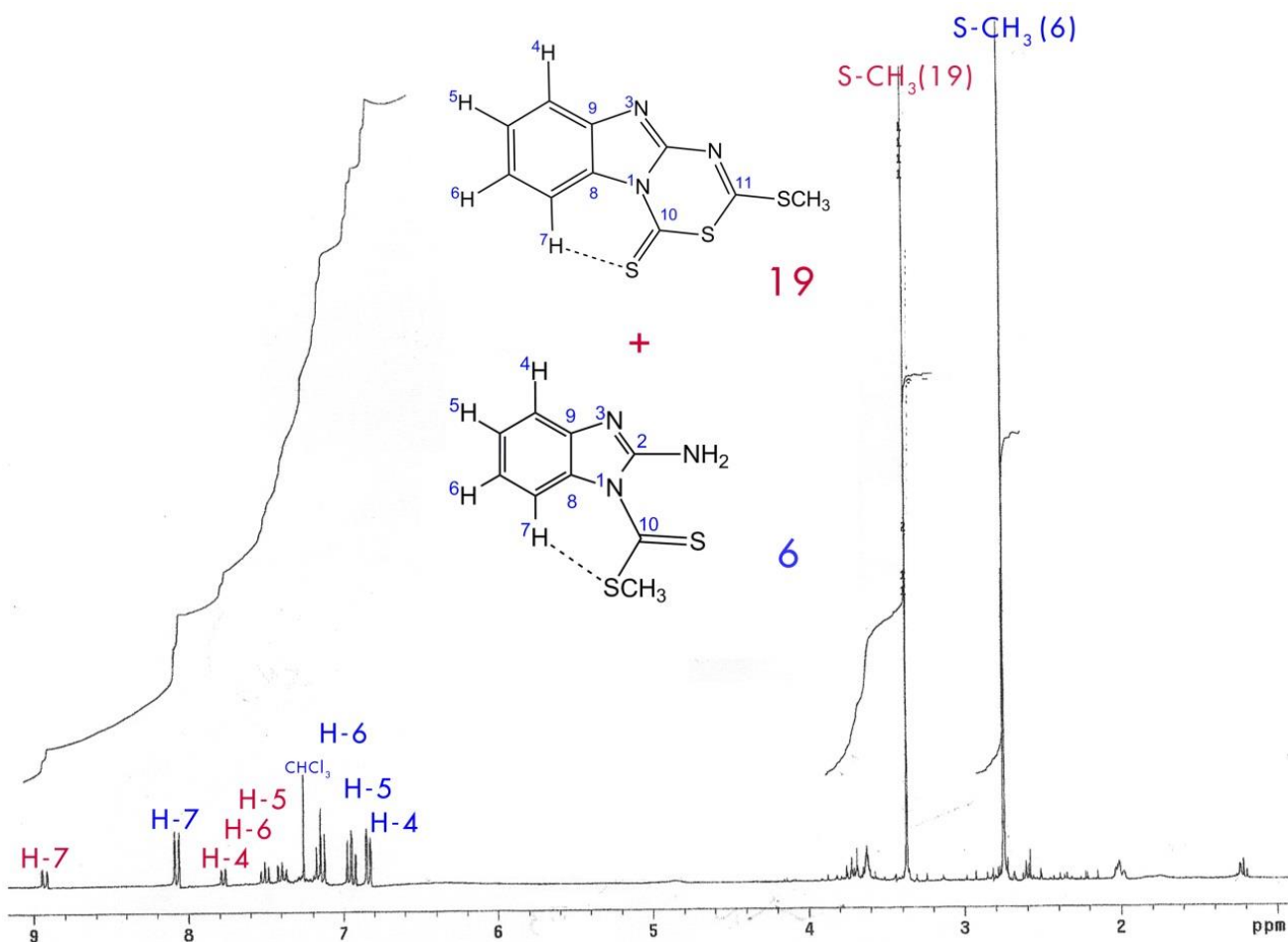


Figura 98: Espectro de RMN-¹H de la mezcla de los compuestos 19 y 6 en solución CDCl₃

Se puede observar en el espectro (Figura 98) una mezcla de dos compuestos identificados mediante la separación de una solución de etanol, el primero con el nombre de 2-metiltio-4H-[1,3,5]tiadizino[3,4- α]bencimidazol-4-tiona (Figura 98, 19) un compuesto cíclico insoluble en etanol y cristalizado en cloroformo, permitiendo su análisis por difracción de rayos X en cual se encuentra en el apartado 6.2.2.3.1., con un rendimiento del 15% y un punto de fusión 134-135 °C, mientras que el segundo compuesto soluble en etanol y posteriormente recristalizado en las mismas aguas madres con un rendimiento del 40% nombrado 1-ácido carboditioico metil éster -2-aminobencimidazol (Figura 98 6).

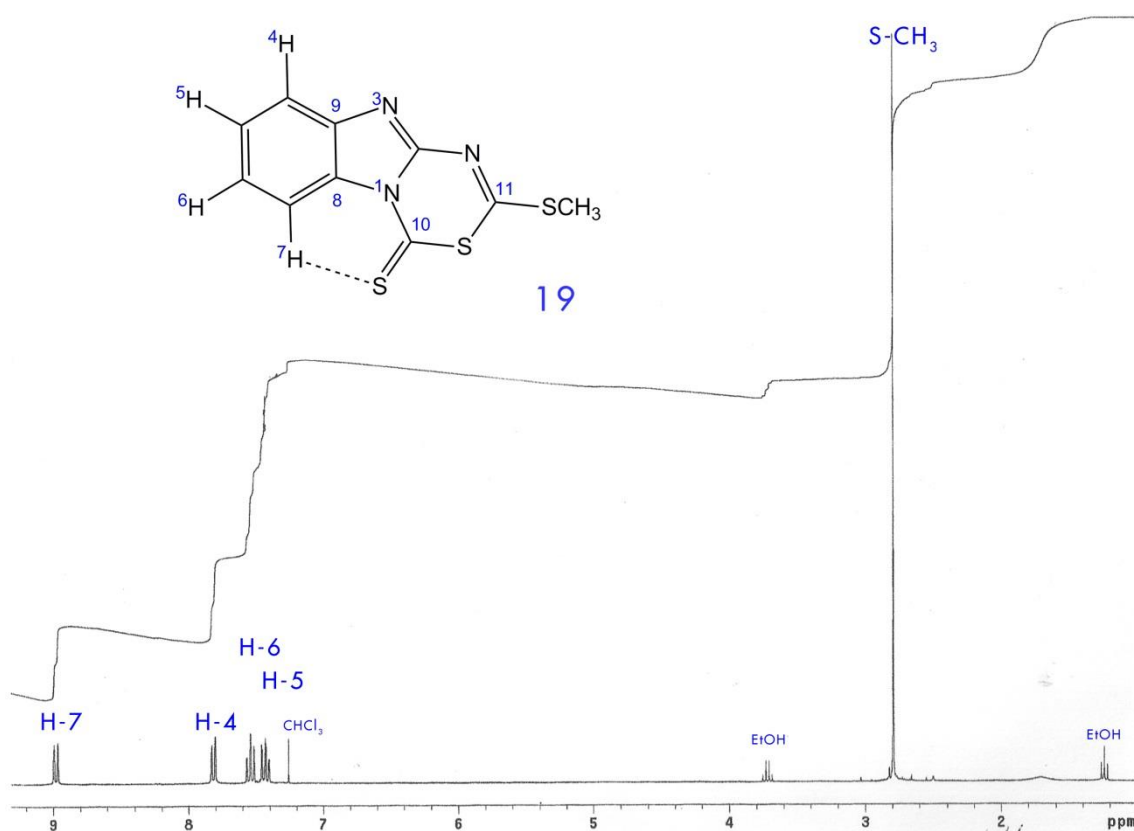
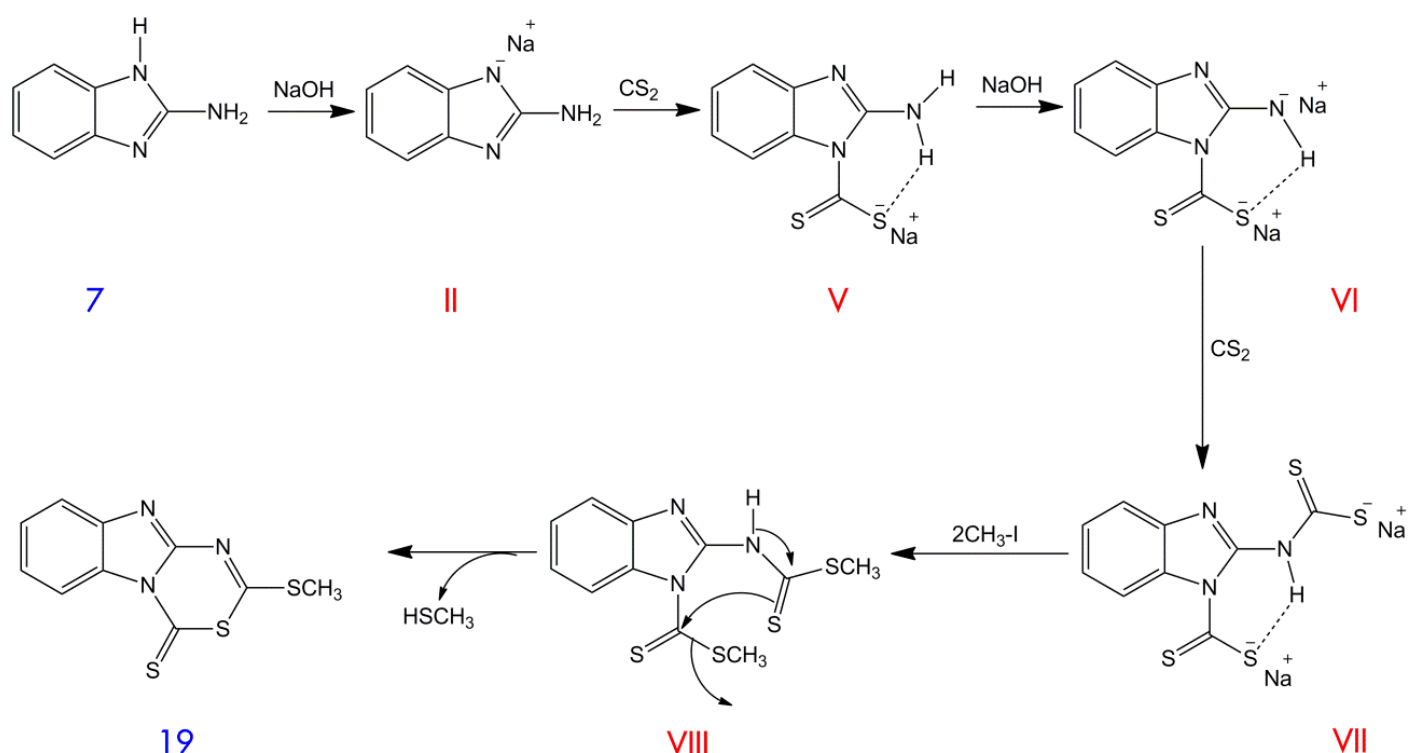


Figura 99: Espectro de RMN-¹H del 2-metiltio-4H-[1, 3,5] tiadizino [3,4- α] bencimidazol-4-tiona en solución CDCl₃.

El motivo de que se haya formado el compuesto cíclico 19 en una pequeña cantidad es posiblemente que este es formado a partir del compuesto 6, debido a que se adiciono un 20% de exceso de materias primas (CS₂, CH₃I, NaOH). Ante los resultados anteriormente obtenidos intentamos dirigir la reacción para la obtención de cada uno de los compuestos respectivamente adicionando cantidades de materias primas estequiométricamente, lo que nos dio para el compuesto 19 un rendimiento del 40%, mientras que el compuesto 6 un 66%; nos dimos cuenta que el átomo de

hidrógeno imidazólico es lo suficientemente ácido para llevar a cabo la formación del compuesto 19. Proponemos a continuación una ruta mecanicista dando una explicación de la formación del compuesto 19 (Esquema 34), en donde al reaccionar el 2-aminobencimidazol con un equivalente de hidróxido de sodio se forma el intermediario bencimidazolato (II) el cual con la presencia de disulfuro de carbono se forma el tiocarbamato (V) el cual se alquila para obtener al compuesto 6, pero si el intermediario VI formado a partir de una segunda adición de hidróxido de sodio reaccionara con un segundo equivalente de disulfuro de carbono, esto producirá al dianión ditiocarbamato (VII) para luego ser metilado con dos equivalentes de yodometano formando al compuesto VIII el cual se cicla dando a la formación del compuesto heterocíclico 19.

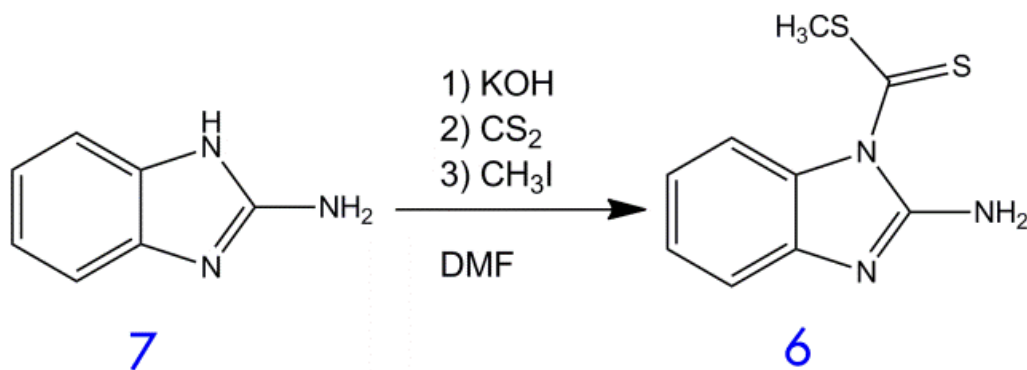


Esquema 34: Ruta mecanicista para la formación del compuesto 19.

Hasta el momento, ninguno de los dos compuestos anteriormente obtenidos es análogo del 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2), pero continuamos estudiando la reactividad del compuesto 6 mediante reacciones ácido-base con hidróxido de sodio y alquilaciones con yodometano para lograr metilar cada grupo amino.

Primeramente, se logró reproducir la síntesis del compuesto 6 mediante el procedimiento reportado por Esparza-Ruiz *et al.* (2011), Esquema 36, donde se hizo reaccionar al 2-aminobencimidazol con un equivalente de NaOH en una solución de DMF a baño de hielo para su posterior adición de un equivalente de disulfuro de

carbono (CS_2) finalizando con la alquilación con yodometano durante 24h., el producto precipita con agua para su posterior filtración y recristalización con etanol obteniendo un rendimiento del 72% con un punto de fusión de 134-135 °C. A continuación se muestra los respectivos espectros de RMN ^1H y ^{13}C .



Esquema 35: Síntesis del 1-(S- metilcarboditioato)-2-aminobencimidazol (6) (Esparza-Ruiz *et al.*, 2011).

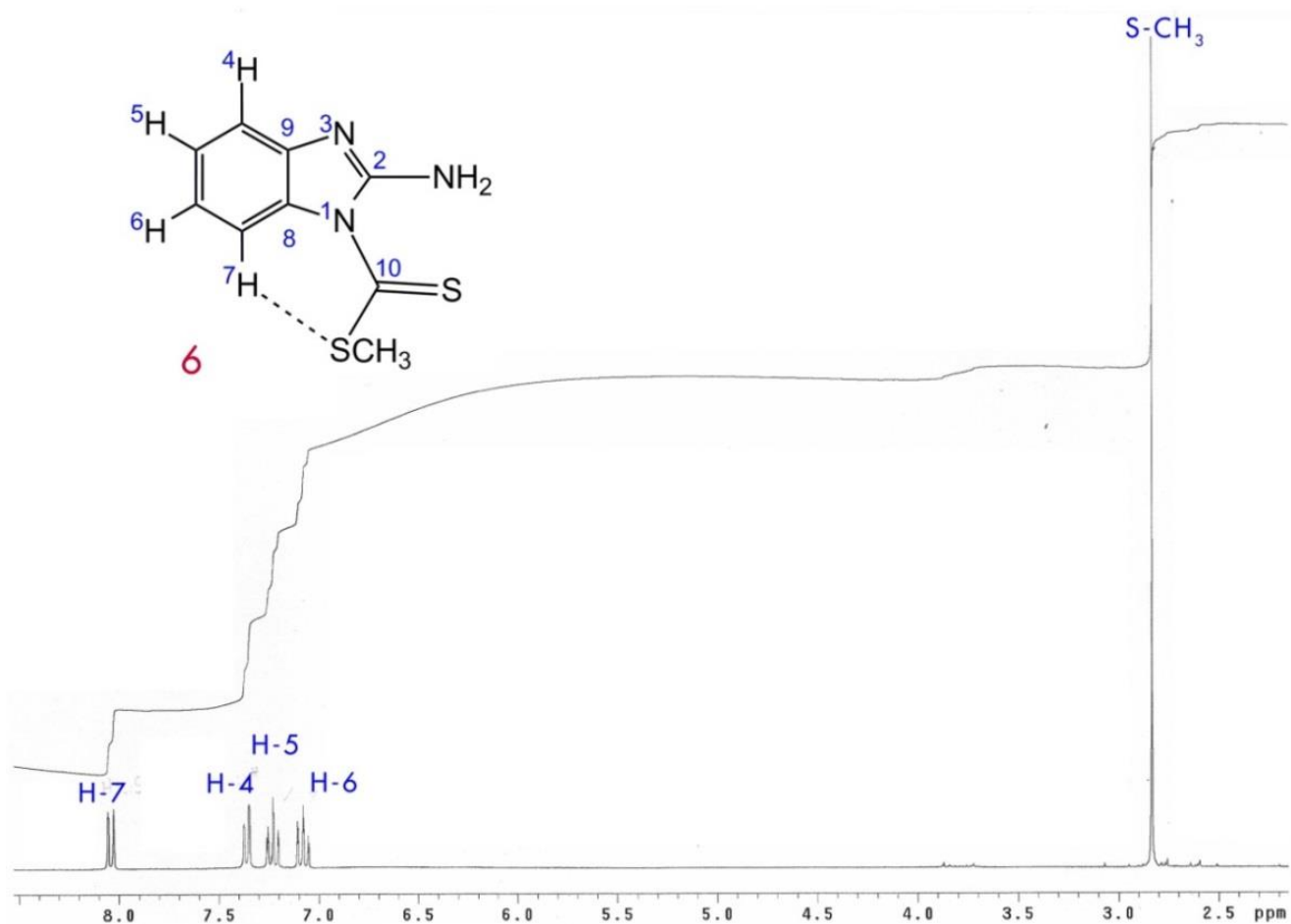


Figura 100: Espectro de RMN- ^1H del 1-(S- metilcarboditioato)-2-aminobencimidazol (6) en solución CDCl_3 .

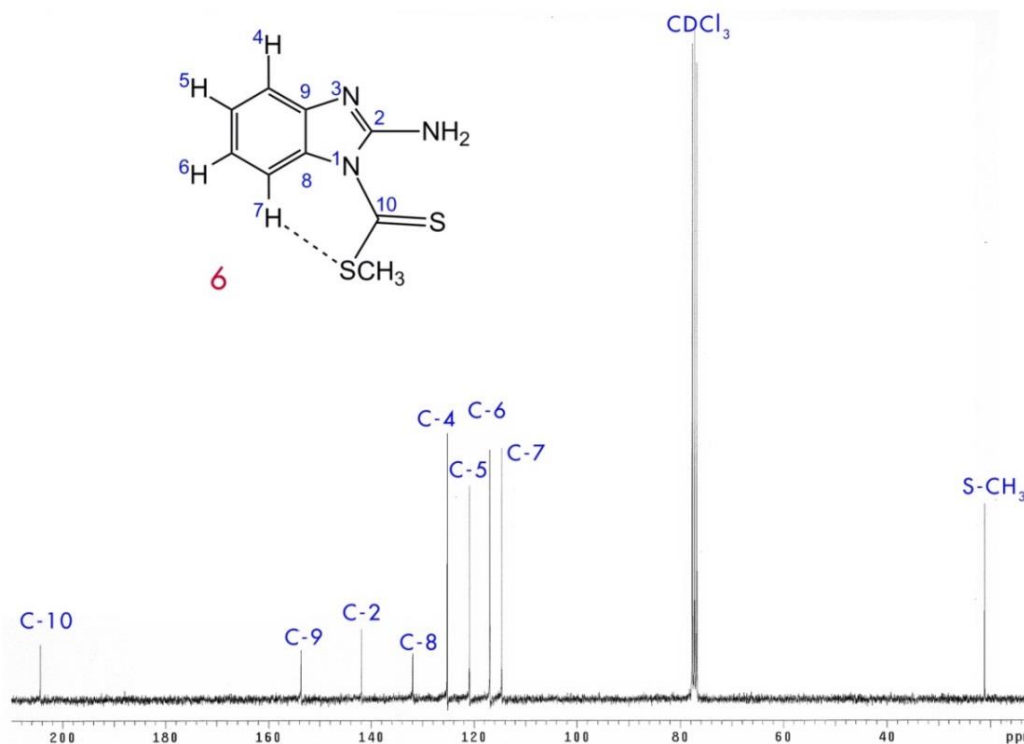


Figura 101: Espectro de RMN-¹³C del 1-(S- metilcarbodioato)-2-aminobenzimidazol (6) en solución CDCl₃.

Para el espectro de RMN-¹H (Figura 100) se observa un δ en 8 ppm correspondiente al protón H7 el cual presenta un desplazamiento a más altas frecuencias que frecuentemente se expresa, esto debido a una interacción electrostática entre el protón H7 y el átomo de azufre de la fracción del 1-ácido carboditioico, dicho desplazamiento corresponde a lo reportado por Esparza-Ruiz (2011) con un $\delta = 7.73$ ppm, además para el grupos S-metil con un δ en 2.83 ppm se expresan en la misma frecuencia que lo reportado por Esparza-Ruiz (2011) (2.85 ppm), mientras que para el espectro de ¹³C el carboditio (C10) se expresó con un $\delta = 204$ ppm, se tiene reportado para un carbono con doble enlace azufre (C=S) a 205 ppm, de esta forma se logró obtener el compuesto 6.

Al adicionar estequiometricamente un equivalente de Iodometano con el compuesto 6 en etanol sobre baño de hielo adecuadamente tapado durante 24h, el resultado fue negativo, la reacción no se llevó a cabo, por lo que se decidió el cambio de disolvente por DMF tomando en cuenta que el producto esperado es de carácter iónico y posiblemente soluble en agua, de esta manera se decidió usar la mínima cantidad necesaria de DMF para disolver el compuesto 6; por lo que al cabo de 3h en baño de hielo surge un precipitado, se mantuvo la reacción por 24h, el producto fue separado con la mínima cantidad necesaria de agua fría para lograr una separación existiendo el

riesgo de solubilizar el producto, por lo que se debe filtrar lo antes posible aun cuando el producto ya este precipitado. Se logró un rendimiento del 80% y recristalizado en etanol mostrando un punto de fusión de 199.7°C.

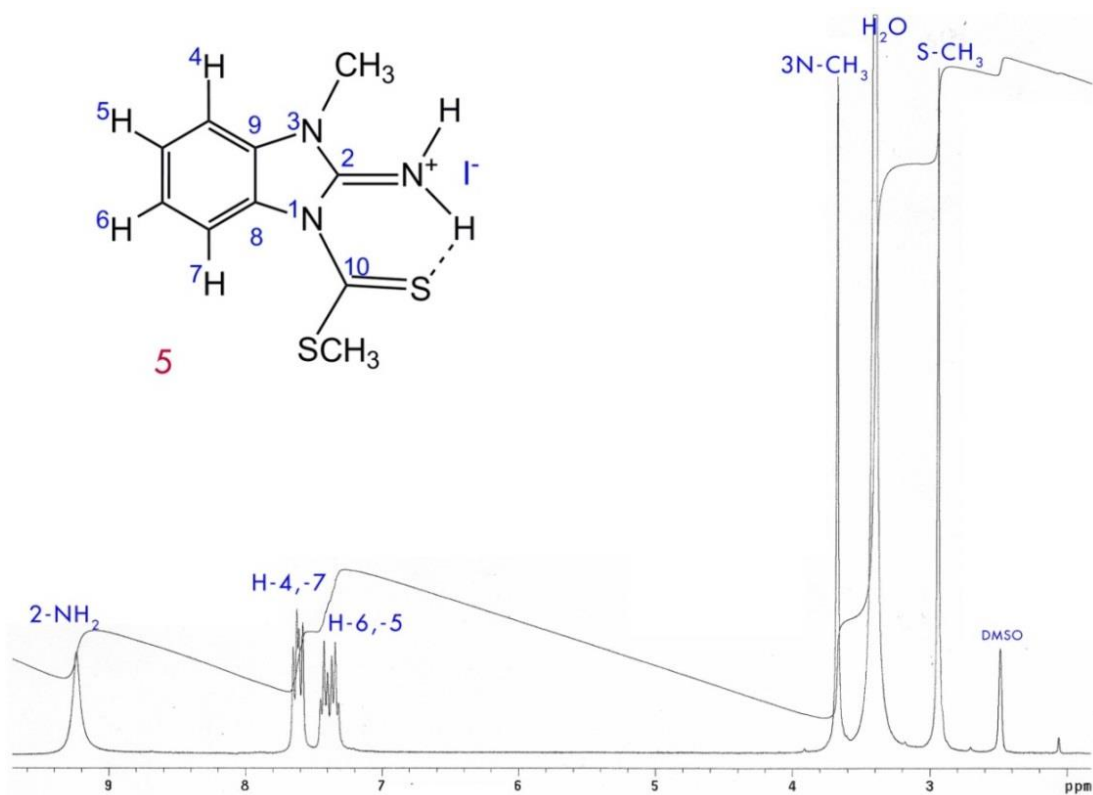


Figura 102: Espectro de RMN-¹H del compuesto 5 en solución DMSO-d₆.

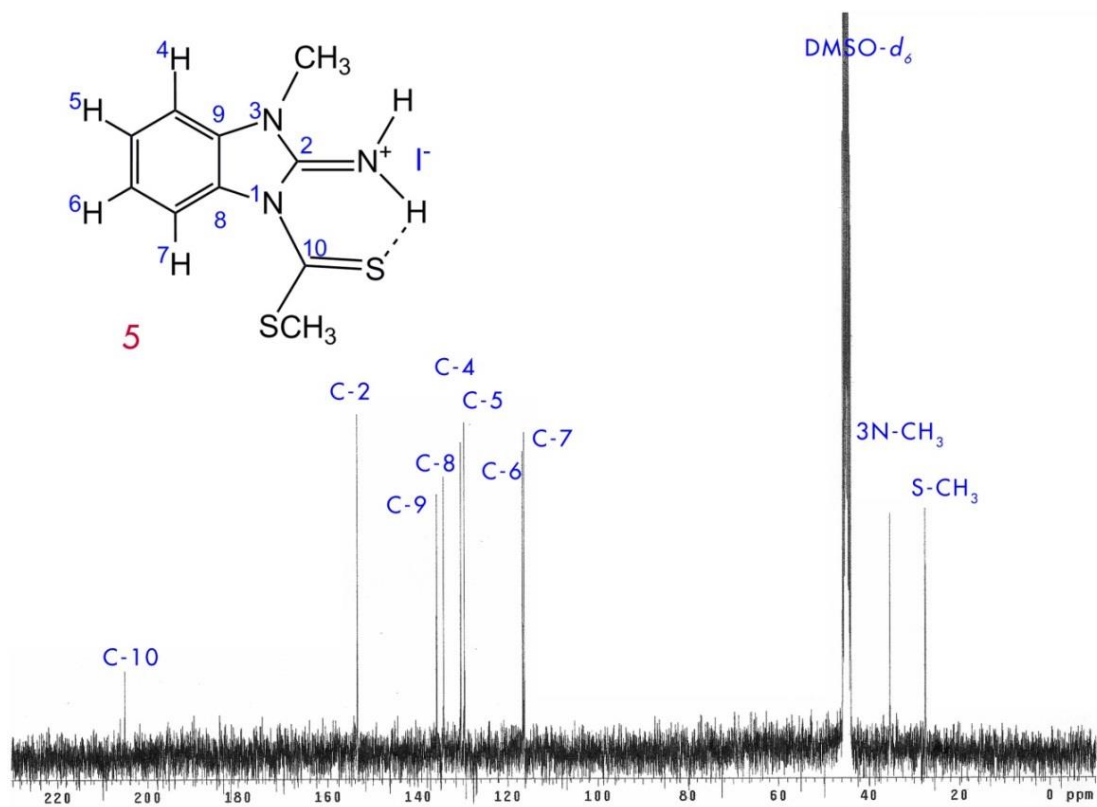


Figura 103: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 5 en solución DMSO-d₆.

En el espectro de RMN ^1H (Figura 102) se muestra una señal ácida correspondiente a la sal de amonio formada por la alquilación al grupo amino exocíclico del compuesto 6 expresándose a mayores frecuencias (9.2 ppm) y surge una nueva señal con un $\delta = 3.7$ ppm correspondiente a la señal N-CH₃ del átomo de nitrógeno en la posición 3 del heterociclo, así como se puede observar dicha señal en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 103) donde el N-CH₃ se encuentra a 35.4 ppm, se continua observando a mayores frecuencias al carbono C=S a 205 ppm.

Una vez obtenido el compuesto 5 procedimos a liberarlo del ion yodo lo cual fue necesario una base, por lo que se adiciono un equivalente de NaOH en solución acuosa a la mezcla de DMF (min) con el compuesto 5; se dejó en agitación 3h. y el correspondiente producto fue insoluble en agua por lo que se obtuvo un 90% de rendimiento, el compuesto 4 mostro un punto de fusión de 66.8°C.

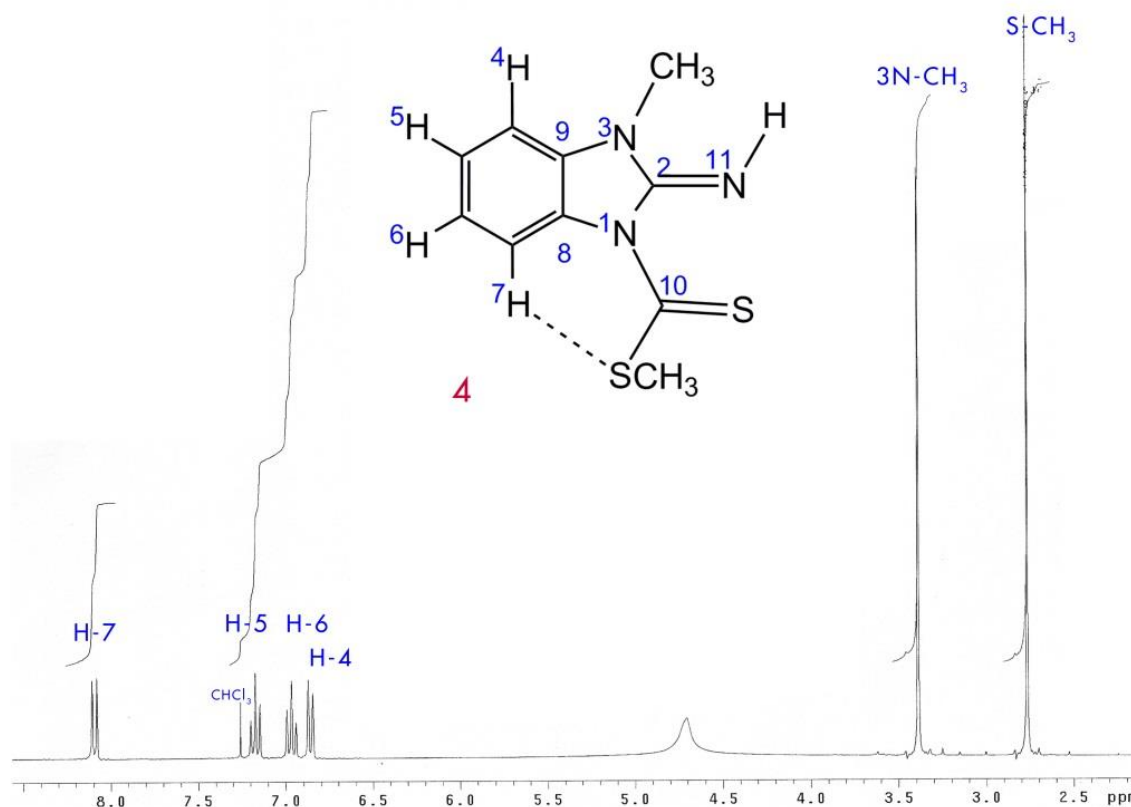


Figura 104: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 4 en solución CDCl_3 .

El compuesto 4 dejó de mostrar la señal ácida correspondiente al grupo amonio formado para el compuesto 5, normalmente los protones de grupos amino y imino son no observables, no se observó ningún cambio en el número de señales en ambos espectros de RMN.

Nuevamente para obtener la respectiva sal del compuesto 4, se repitió el mismo procedimiento (en DMF (min) 1:1 CH₃-I por 24h) para lograr la correspondiente metilación en el grupo imino exocíclico, el producto nuevamente es insoluble en agua obteniendo un precipitado del 52% de rendimiento. El compuesto 3 reflejo un punto de fusión dentro de un intervalo de 148-150 °C.

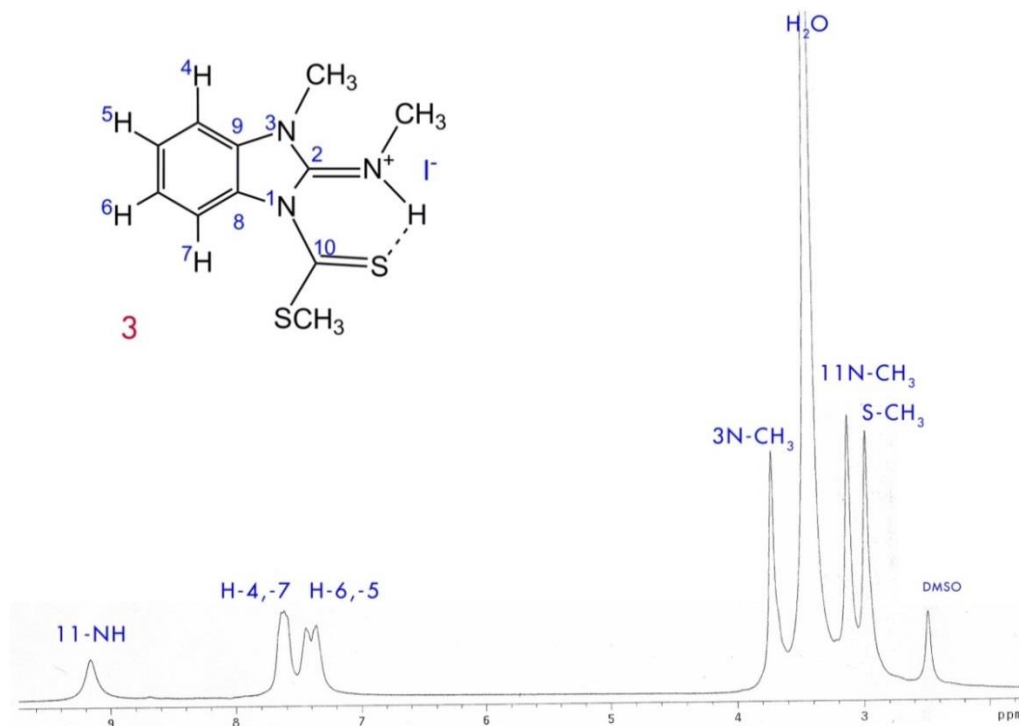


Figura 105: Espectro de RMN-¹H del compuesto 3 en solución DMSO-*d*₆.

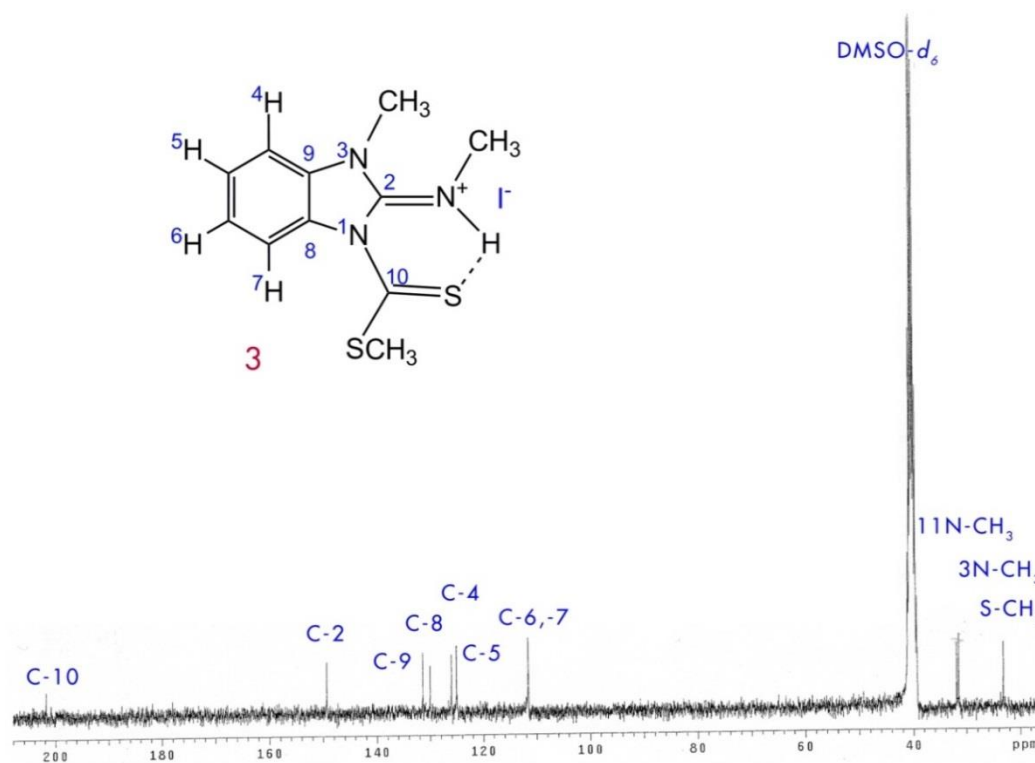


Figura 106: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 3 en solución DMSO-*d*₆.

Para el espectro de RMN-¹H se puede notar la presencia de dos nuevas señales, una a altas frecuencias con un $\delta = 9.66$ ppm asociada nuevamente a la sal de amonio formada por la respectiva alquilación, mientras que a bajas frecuencias se observa una nueva señal correspondiente a grupos metilos, el δ es de 3.12 ppm (RMN-¹H) y 31.9 ppm (RMN-¹³C, Figura 106), asociada al grupo N-CH₃ del grupo imino exocíclico.

Al notar una disminución de rendimiento propusimos que la separación se llevara a cabo con acetona ya que el compuesto iónico sería poco soluble en este disolvente y arrastraría a la DMF y sus impurezas; el resultado fue un rendimiento del 62%, aún no conforme con el método de separación se intentó con agua y acetona a bajas temperaturas (la solubilidad está directamente relacionada con la temperatura), proponiendo que la solubilidad de los compuestos disminuyera, se obtuvo rendimientos del 92% y 79% respectivamente, siendo mejor el agua con una temperatura cercana a los 5 °C; cabe mencionar que se mantuvo la condición de la mínima cantidad de solvente para arrastrar a la DMF y precipitar el compuesto de interés, así como el menor tiempo de contacto entre ambas fases. En particular para la separación en agua se optó el filtrado al vacío ya que genera un rápido secado del compuesto debido a la alta higroscopicidad del mismo causando su degradación al estar en contacto con agua por un largo periodo. En el caso de la acetona no ocurre de la misma forma, ya que por su alta presión de vapor ejercida, el solvente atrapado en la matriz sólida se evapora dejando al compuesto libre de agua pero se debe almacenar lo antes posible evitando que atrape agua. El compuesto cristalizó de una solución de metanol donde los cristales mostraron un cambio en el punto de fusión a 148-150°C debido posiblemente al aumento de su pureza o las isoformas que haya adoptado en su estructura cristalina.

Finalmente teniendo al compuesto 3 se intentó un nuevo método de reacción y purificación simultáneo, el cual consistió en hacer reaccionar al compuesto 3 en una solución acuosa diluida con un equivalente de hidróxido de sodio en agitación durante 5 min, lo que generó un precipitado, y así filtrarlo al vacío con abundantes lavados de agua para arrastrar el NaOH que no reaccionó y sus respectivas impurezas. Se obtuvo un polvo amarillo seco con un punto de fusión de 82-84°C y un rendimiento del 86%.

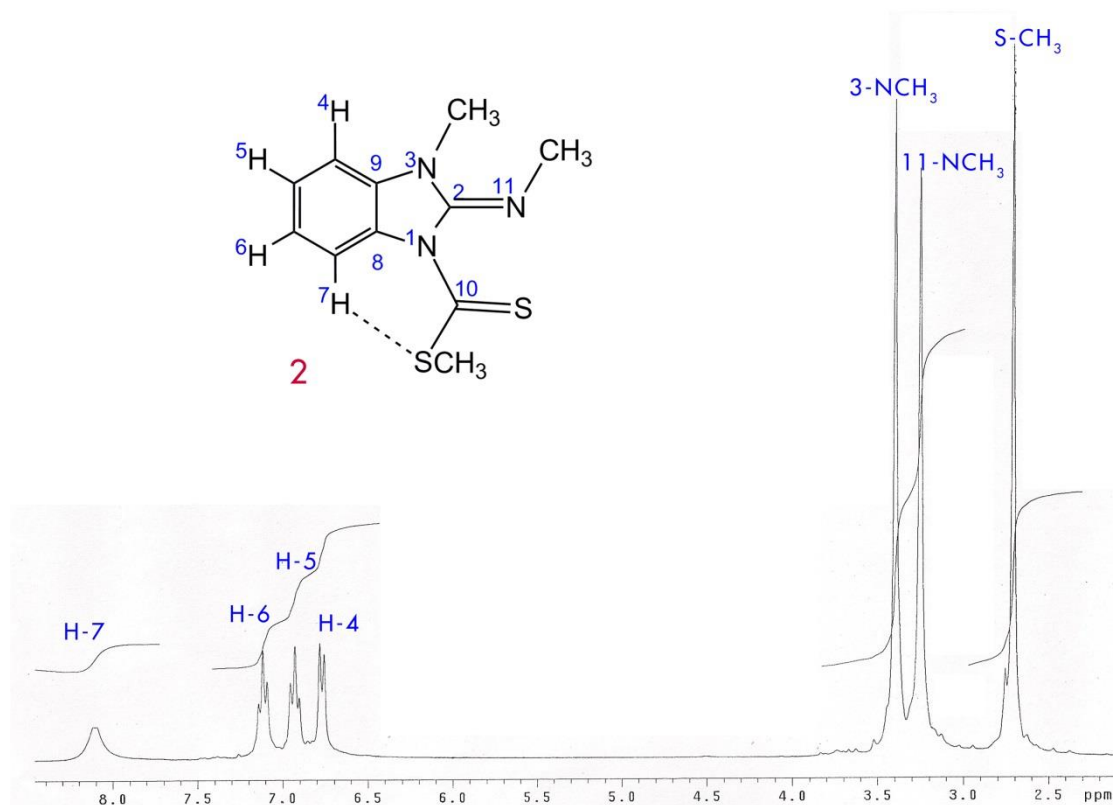


Figura 107: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 2 en solución CDCl_3 .

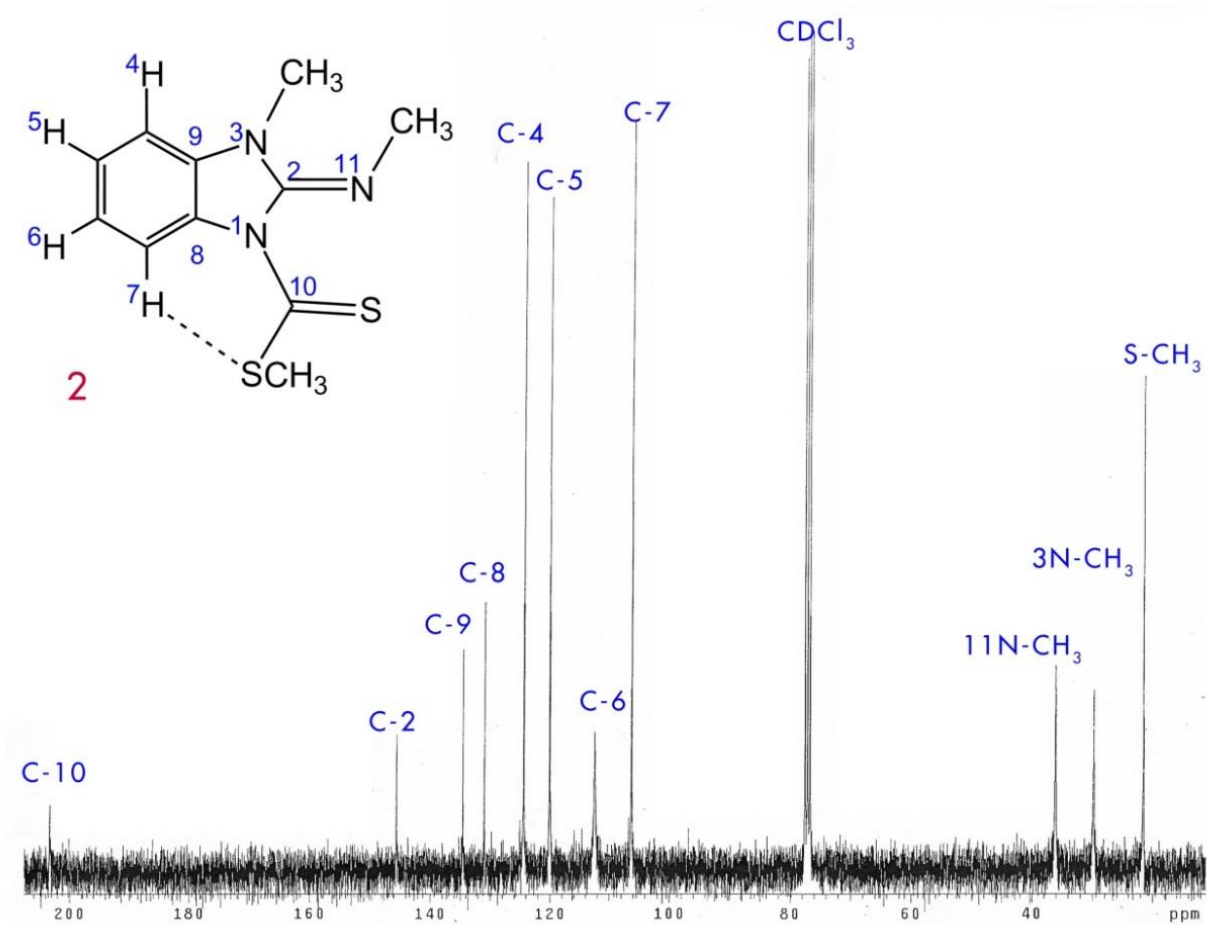
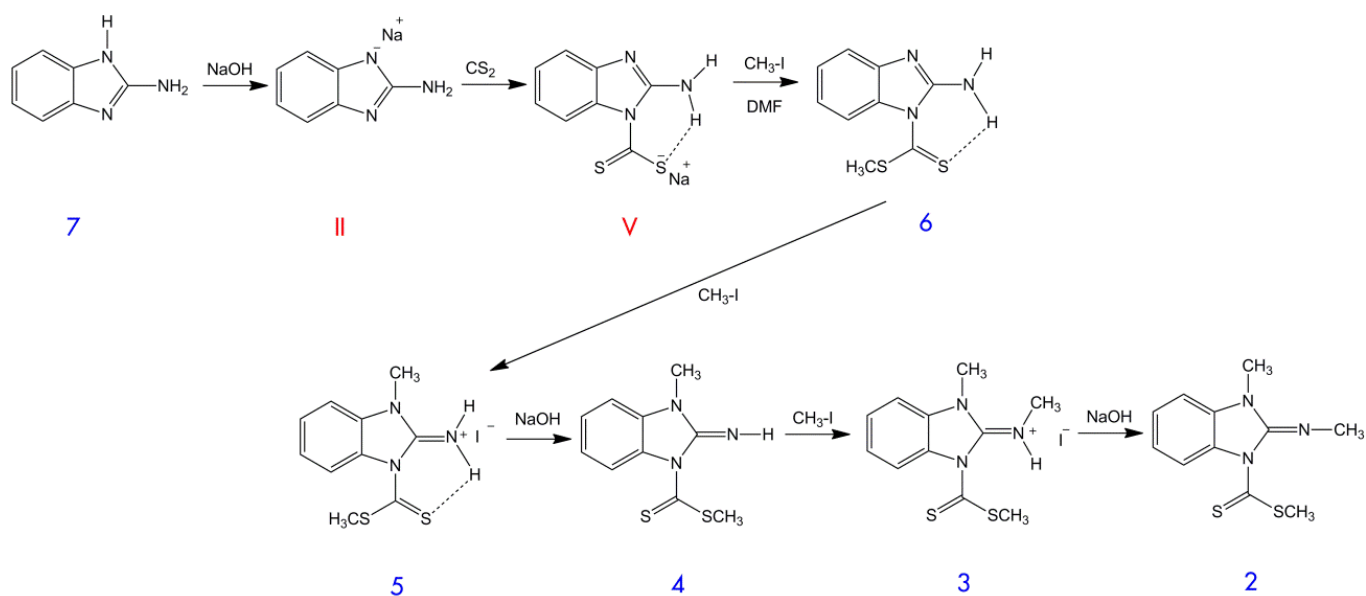


Figura 108: Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto 2 en solución CDCl_3 .

En el espectro de RMN-¹H se logra observar la ausencia de la señal ácida proveniente de la sal de amonio del compuesto 3, no se observa nuevas señales provenientes del compuesto 2 formando.

En un intento de llevar al compuesto a una cuarta y última metilación posible formando su respectiva sal cuaternaria se hizo reaccionar el compuesto en DMF con yodometano en baño de hielo por 24h. resultando de ello un precipitado, producto el cual fue separado con acetona fría, con un rendimiento poco favorable del 40%. Se obtuvo dicho compuesto pero no es posible visualizarlo por RMN en solución por el contenido de agua presente en el DMSO-*d*₆, se observa que el grupo imidato es muy inestable, reaccionando con la mínima cantidad de agua.

De esta manera, proponemos la siguiente ruta sintética para la formación de todos estos compuestos aquí estudiados.



Esquema 36: Ruta sintética para la obtención de los compuestos 5 a 2.

Ante los resultados anteriormente mostrados se hace notoria la acidez del átomo de hidrógeno del imidazol siendo más ácido que el grupo amino exocíclico en condiciones de baja temperatura (-10 a 0°C); ahora proponemos direccionar el experimento a fuertes condiciones de temperaturas, reflujo (140-145 °C) del disolvente DMF.

Primeramente, se adiciono estequiometricamente un equivalente de NaOH al 2-aminobencimidazol en DMF sobre baño de hielo, siendo la reacción exotérmica; por 30 minutos se observa un cambio de solubilidad por lo que se forma la correspondiente sal del compuesto (I), aplicando reflujo al sistema para luego

adicionar CS₂ manteniendo la reacción durante 3h, posteriormente se enfrió mediante baño de hielo para adicionar un equivalente de CH₃-I dejándolo reaccionar por 12h. El resultado se muestra en los siguientes espectros, Figura 109 y 110.

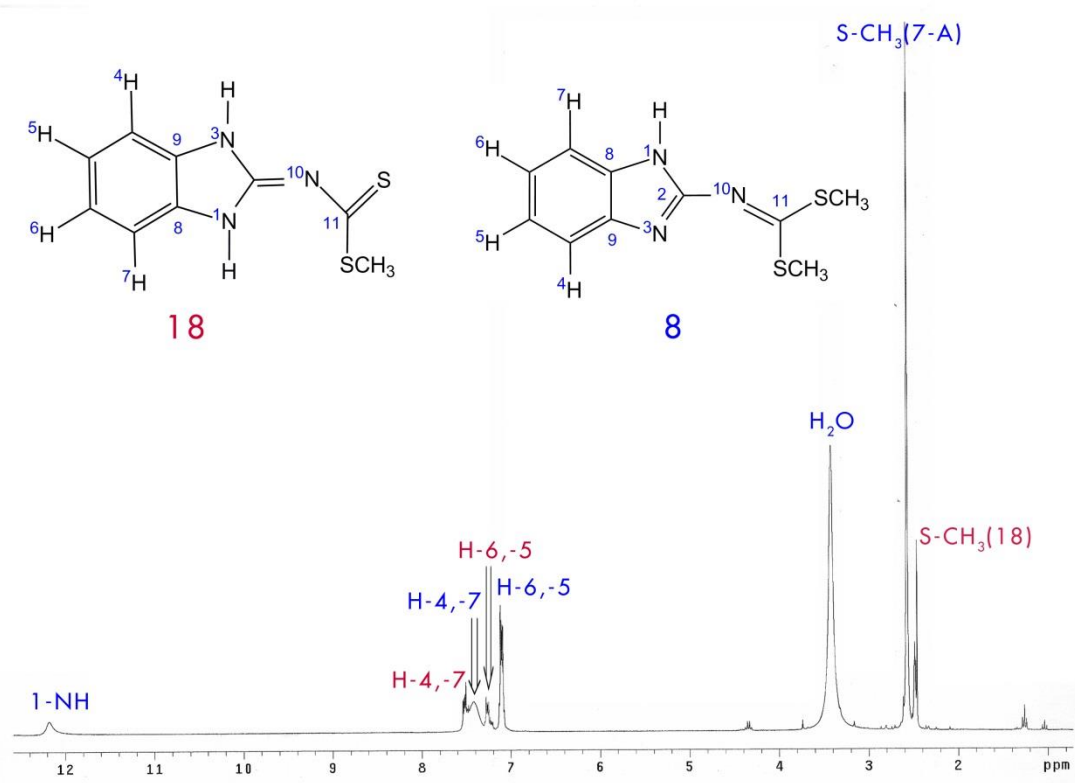


Figura 109: Espectro de RMN-¹H de la mezcla de compuestos 18 y 8 en solución DMSO-*d*₆.

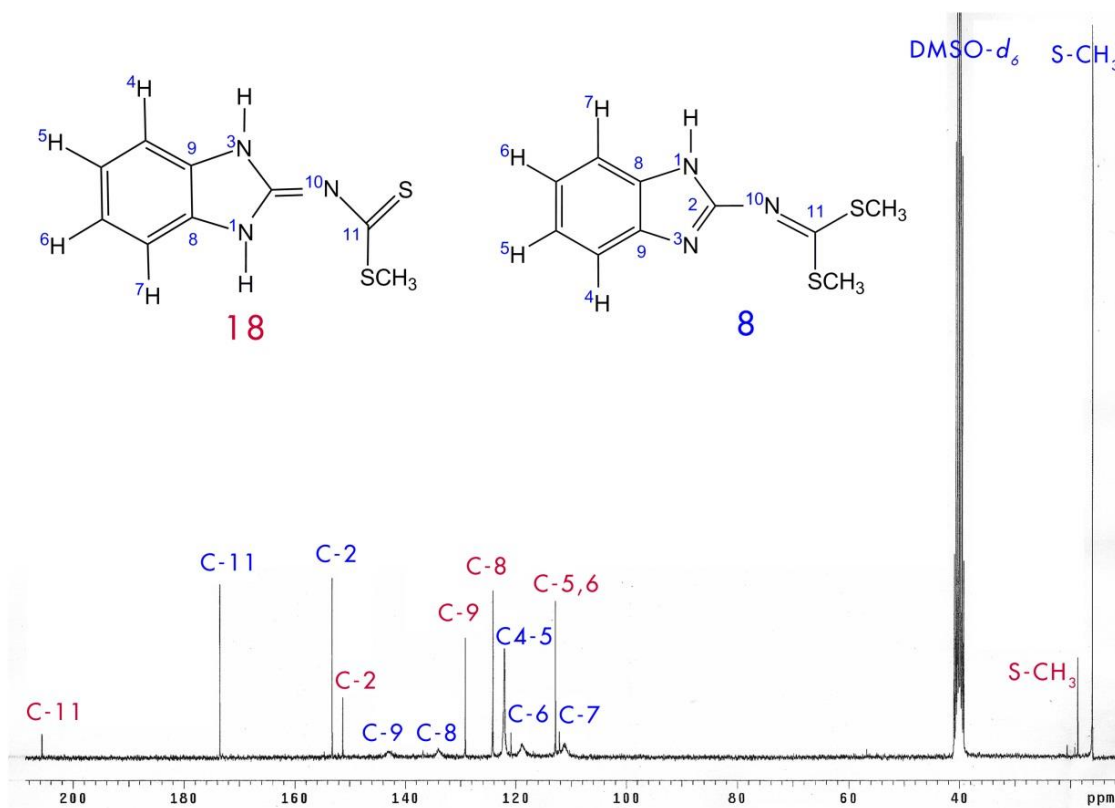
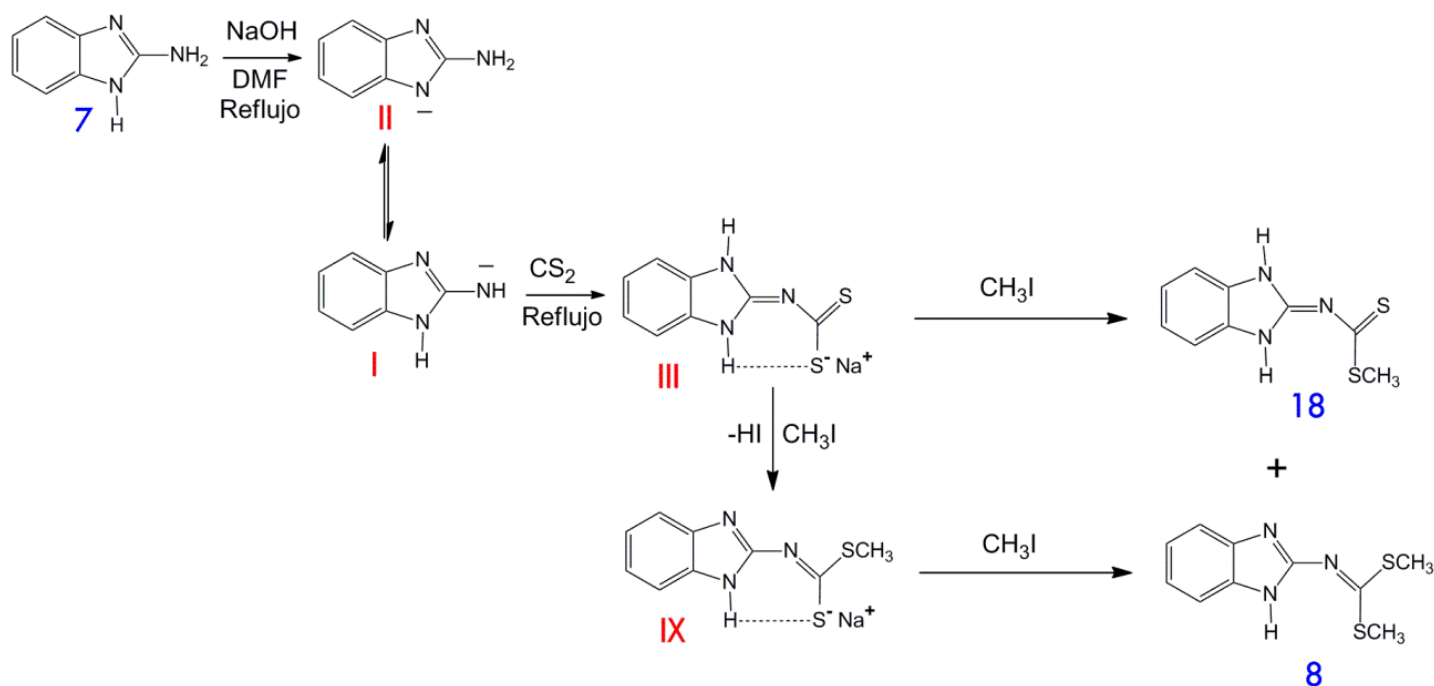


Figura 110: Espectro de RMN-¹³C de la mezcla de compuestos 18 y 8 en solución DMSO-*d*₆.

En los espectros de RMN se muestra una mezcla de dos compuestos identificados como el ácido (1,3-dihidrobenzoimidazol-2-ilideno)-ditiocarbámico metiléster (18) y el dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato (8), este último en mayor proporción; por lo que se demuestra la formación del compuesto amida sódica exocíclica (I, Esquema 37) como intermediario generado por las fuertes condiciones térmicas aplicadas al sistema. La formación de dicha mezcla, siendo que el compuesto 8 este en mayor proporción que el compuesto 18, es debido a la alta acidez de los protones ácidos de los grupos NH del imidazol del intermediario III por lo que existe una reacción de competencia que tiene el yodometano al reaccionar con estos protones formando ácido yodhídrico (HI), estabilizando la estructura de III a su forma más estable de tipo imina y así lograr la alquilación al segundo átomo de azufre, consumiendo para ello dos equivalentes de yodometano (Esquema 37). Ninguno de ellos fue posible aislarlo.



Esquema 37: Ruta sintética propuesta para la formación de la mezcla de los compuestos 18 y 8.

En un intento por aislar al compuesto 18, se hizo reaccionar un equivalente de 2-aminobenzimidazol con hidróxido de sodio en condiciones de alta temperatura para generar al intermediario I y así con la adición de un equivalente de disulfuro de carbono generar al intermediario III, en esta ocasión se adiciono dos equivalentes extras al sistema de CS₂ en intervalos de 1h. cada uno para asegurar la total reacción del compuesto 7 para luego su posterior alquilación con un equivalente de yodometano en baño de hielo, resultado de ello fue una mezcla de dos compuestos, por lo que se disolvió dicha mezcla en etanol frío filtrando las impurezas que no se hayan disuelto

(compuesto 19) y posteriormente se esperó a la precipitación de uno de los compuestos que forma dicha mezcla, el resultado de esta estrategia de purificación dio como resultado al compuesto 17, una sal de yodo de 2-(bis(metiltio)metileno)amino-1H-benzo[d]imidazol-3-ium mostrando a continuación su respectivos espectros de RMN ^1H y ^{13}C .

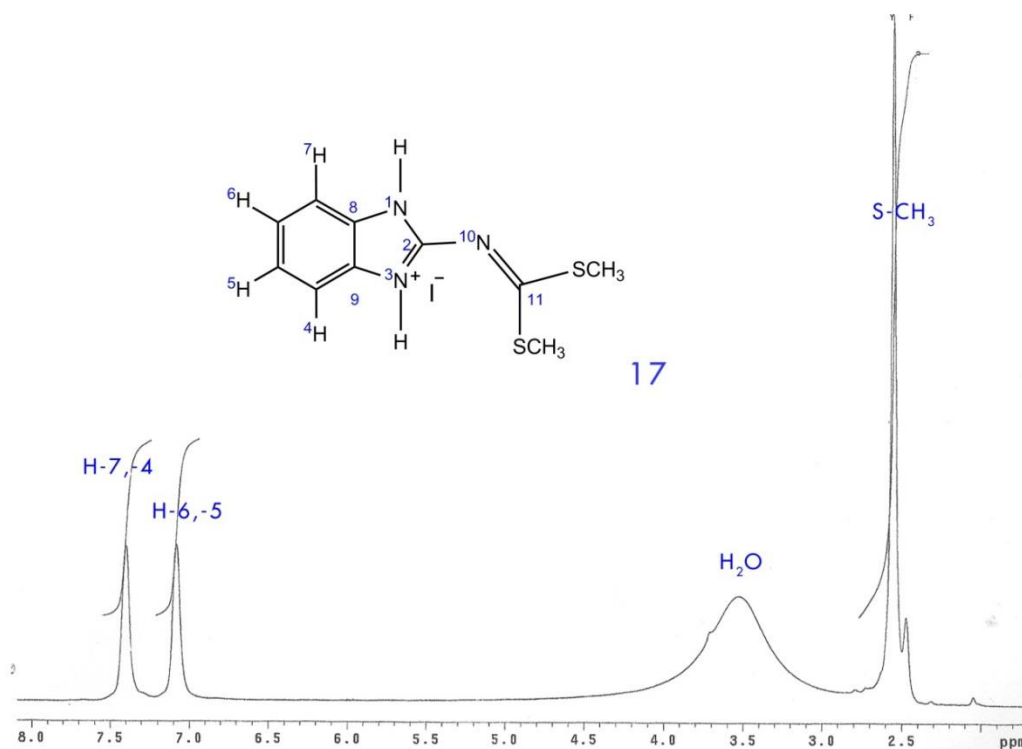


Figura 111: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 17 en solución DMSO- d_6 .

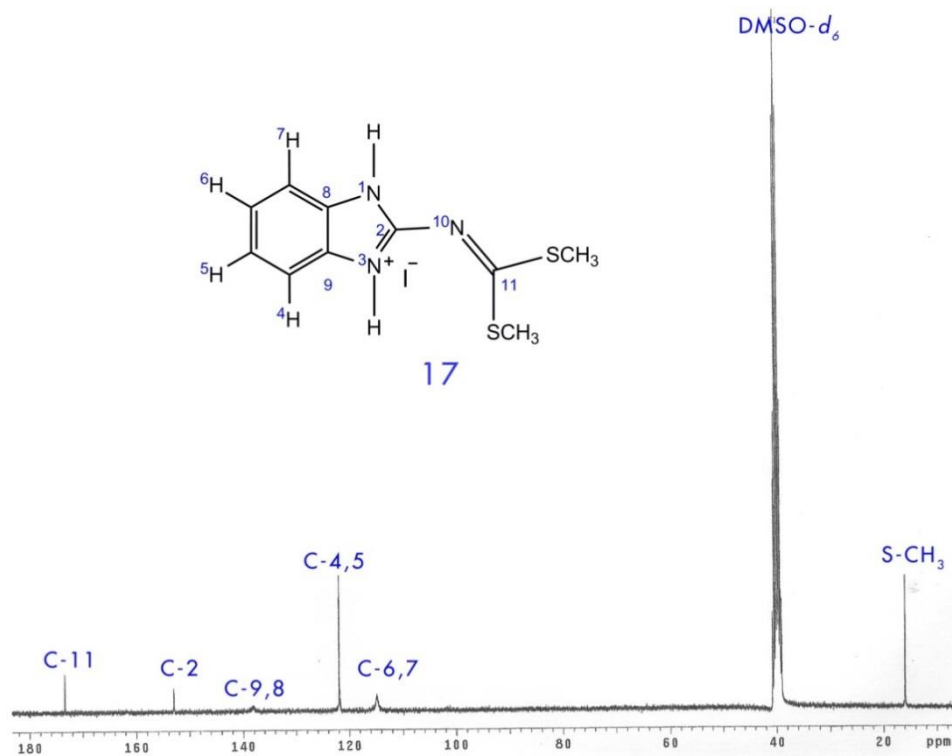


Figura 112: Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto 17 en solución DMSO- d_6 .

Mientras que el segundo compuesto resultante de las aguas madres de etanol fue el compuesto 18 conocido como el ácido (1,3-dihidrobenzoimidazol-2ilideno)-ditiocarbámico metiléster. Esta mezcla es nuevamente producida por el efecto de la alta acidez de los protones del imidazol y el yodometano formando una sal cuaternaria de amonio (17), de igual forma existe una competencia al consumir la reacción dos equivalentes de yodometano tornando a la mezcla de 17 y 18, siendo semejante a la ruta sintética propuesta con anterioridad (Esquema 38) pero en esta ocasión se propone que no existió la formación de ácido yodhídrico por lo que no se transformó el compuesto 17 al compuesto 8.

Ante tal resultado, repetimos el experimento anteriormente mencionado pero ahora con la adición en los últimos pasos de dos equivalentes de NaOH y de CH₃-I para lograr obtener únicamente al compuesto 8.

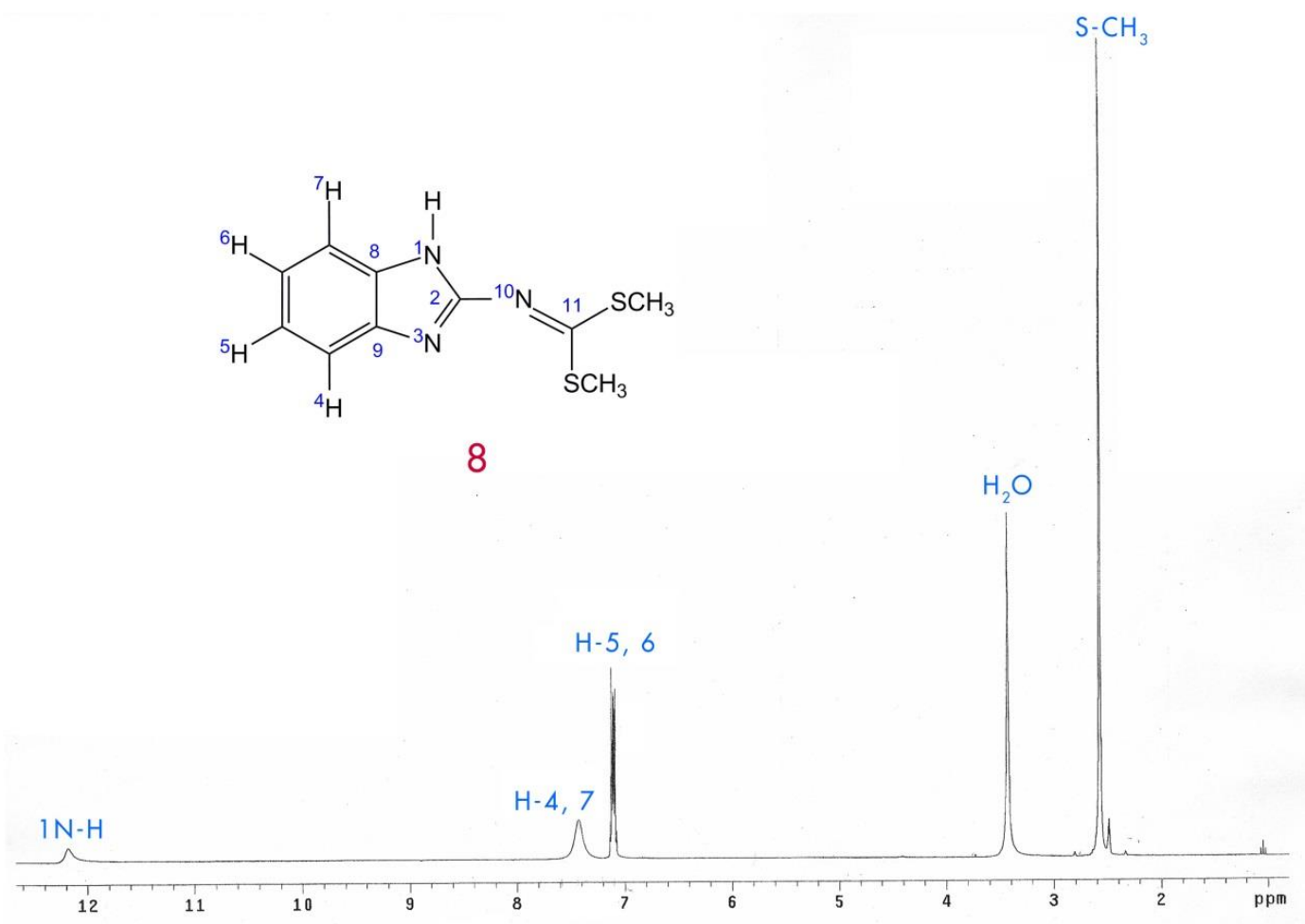


Figura 113: Espectro de RMN-¹H del compuesto 8 en solución DMSO-*d*₆.

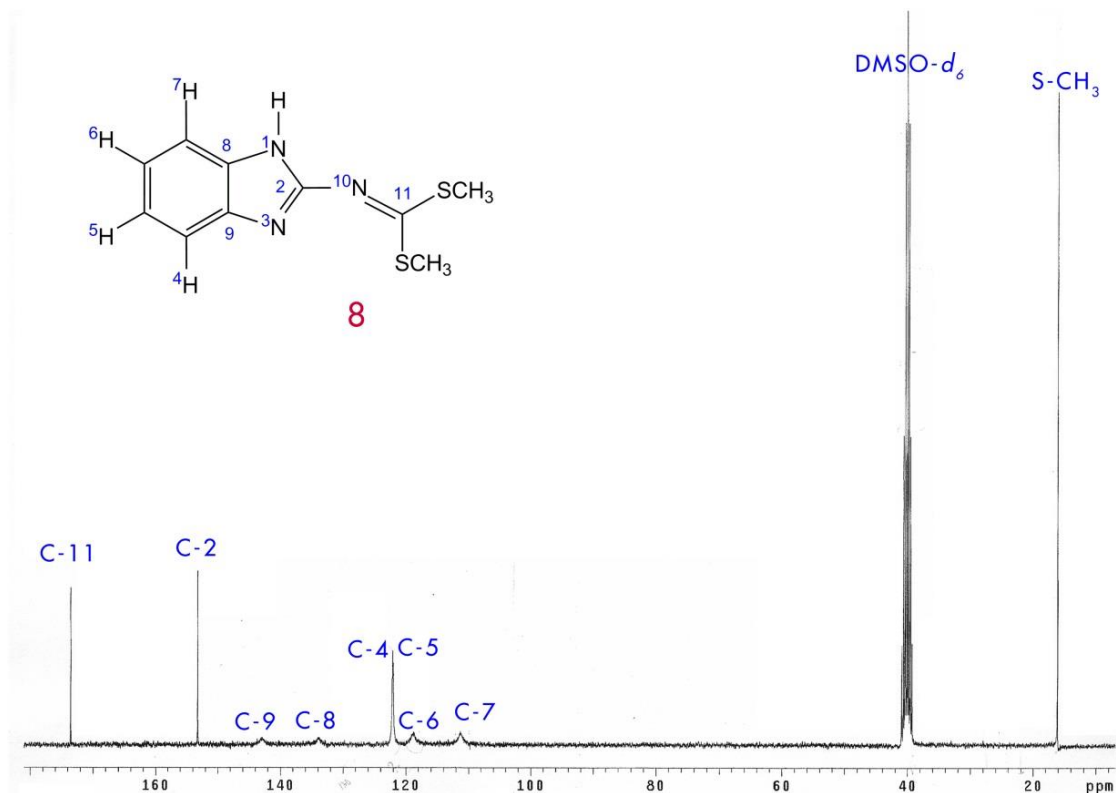


Figura 114: Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto 8 en solución DMSO- d_6 .

La molécula es insoluble en agua, dando un rendimiento del 21-25% y cristalizó en etanol con un punto de fusión de 179-180°C, se presenta un análisis por difracción de rayos X en el apartado 6.2.2.3.2. así como la sal yodatada (9) producto de una subsecuente metilación al compuesto 8, la cual cristalizó en etanol y su respectivo análisis por difracción de rayos X se encuentra en el apartado 6.2.2.3.3., a esta sal yodatada es posible liberarla por medio de la adición de una base (NaOH) formando un compuesto trimetilado (10), el cual ya se cuenta con antecedentes de síntesis por Peña-Hueso *et al.* (2010) quienes proponen otra estrategia de síntesis.

Mostramos la síntesis de un posible análogo del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (Figura 112) siendo este el compuesto 8, pero los rendimientos (21-25%) no fueron los suficientemente satisfactorios, por lo que propusimos una estrategia de optimización de rendimiento, observando que durante el reflujo era probable que el disulfuro de carbono escapara del sistema por su volatilidad y de igual manera con el iodometano, de tal forma se adiciono un exceso de 20% más equivalentes de dichas materias primas durante el proceso, como resultado de ello fue la obtención nuevamente del compuesto 18 y sorpresivamente del compuesto cíclico 19, como se puede observar en el espectro de RMN- ^1H (Figura 115).

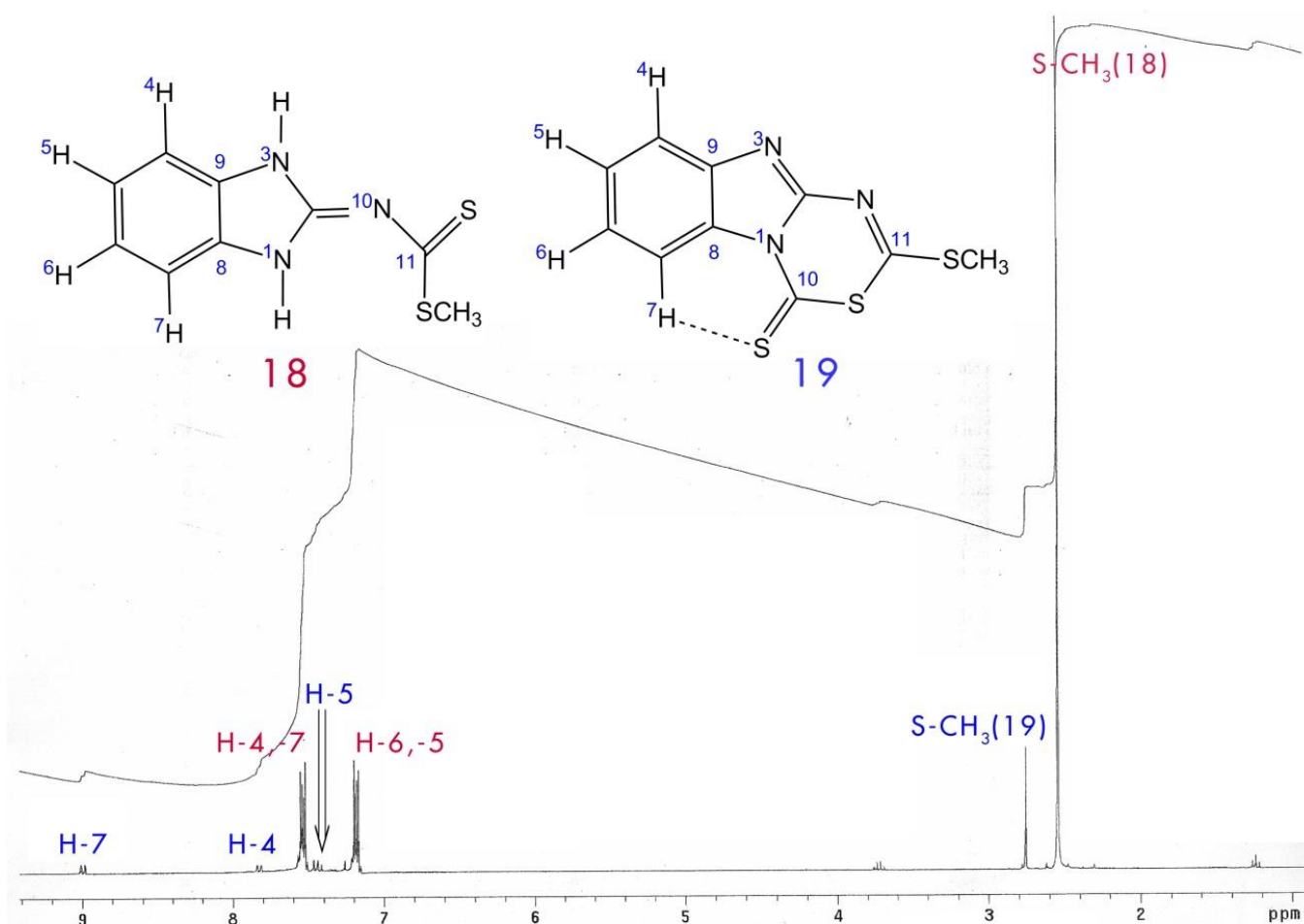
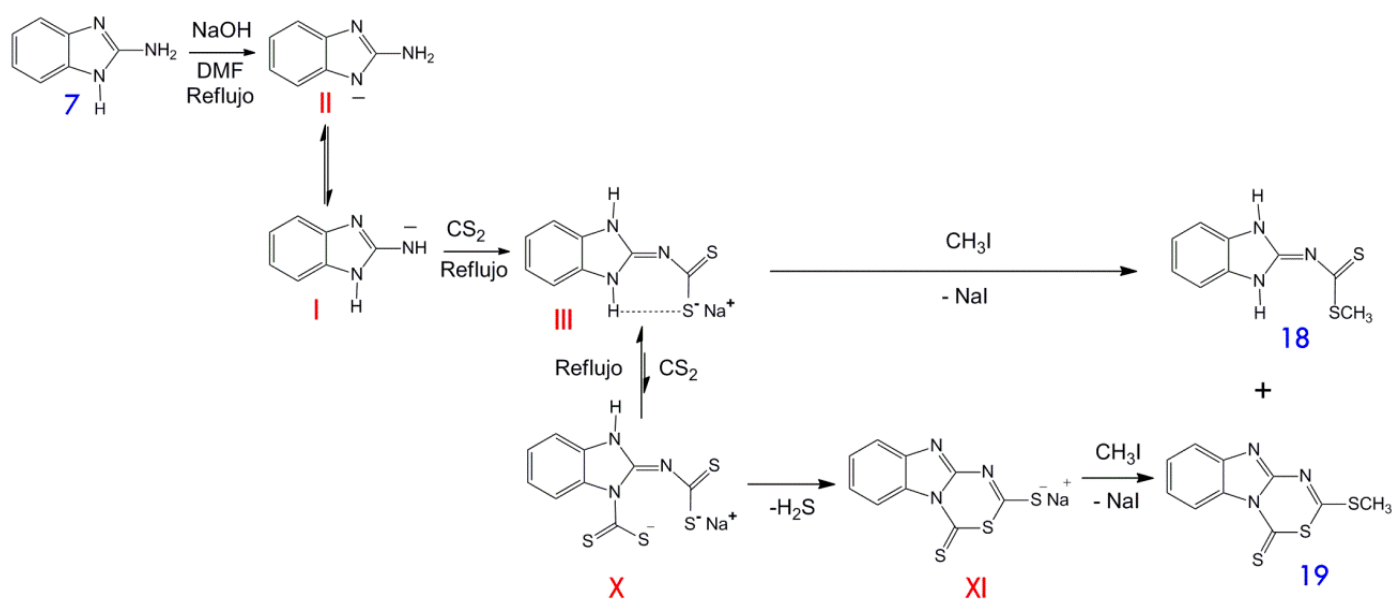


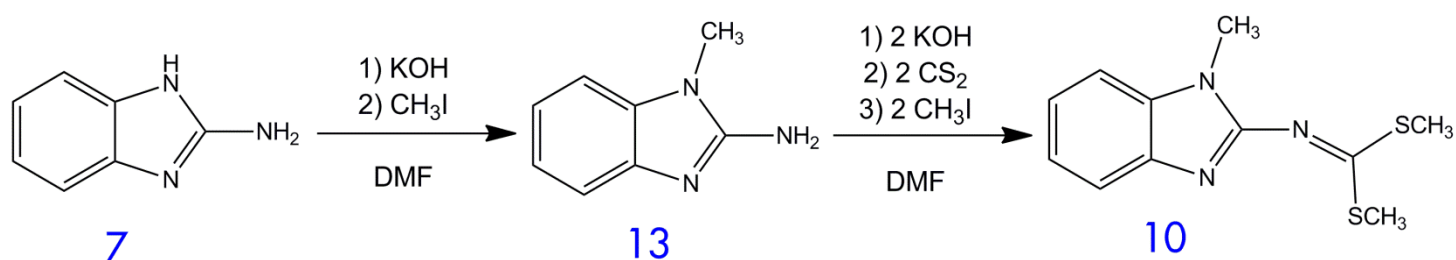
Figura 115: Espectro de RMN-¹H de una mezcla de los compuestos 18 y 19 en solución CDCl₃.

Para dar una explicación a la formación de una pequeña cantidad del compuesto 19, reflejada en el anterior espectro de RMN-¹H, se propone mediante una ruta sintética (Esquema 38) la formación del compuesto 19 donde el intermediario III formado por las altas condiciones de temperatura se encuentre reaccionando con el exceso de disulfuro de carbono para formar la especie electrofílica X, el cual se cicla de forma instantánea liberando una molécula de sulfuro de hidrógeno (H₂S) para dar a la formación del intermediario cíclico sódico XI, posteriormente se metila con la presencia de yodometano formando al compuesto 19. Cualitativamente se observa por el espectro de RMN-¹H (Figura 115) la presencia de un 10% del compuesto 19 con respecto al compuesto 18, esto debido a que el intermediario X no es estable a altas condiciones de temperatura por lo cual se direcciona al intermediario III para dar a la formación en mayor proporción al compuesto 18.



Esquema 38: Ruta sintética de la formación de la mezcla de los compuestos 18 y 19.

Hasta el momento concluimos que no hay posibilidad de aumentar el rendimiento del compuesto 8 y además se tiene el riesgo de que el protón NH del imidazol sea muy reactivo por su alta acidez, por lo tanto se encuentra fuera de alcance para el presente trabajo el estudio de la reactividad del compuesto 8 con α -aminoácidos, por otro lado, se tiene reportado por Peña Hueso *et al.* (2010) la síntesis del Nmetil-2-ditiometilcarboimidato bencimidazol (10), Esquema 39, donde se realiza un pre-tratamiento al 2-aminobencimidazol (7), corroborando los resultados obtenidos en el apartado de nucleofilicidad, alquilando al grupo NH tipo pirrólico del imidazol del heterociclo sobre bajas condiciones de temperatura (-10°C a -15°C) para así lograr modificar la tautomería del mismo y de esta manera direccionar toda la reacción a un solo compuesto, esperando rendimientos adecuados para el respectivo estudio del mismo.



Esquema 39: Ruta sintética del Nmetil-2-ditiometilcarboimidato (Peña-Hueso *et al.*, 2010).

Por lo que, se adiciono un equivalente de a) NaOH en solución acuosa en DMF al 2-aminobencimidazol con una agitación por 30min sobre baño de hielo salino (-10°C) para posteriormente adicionar el mismo equivalente de b) $\text{CH}_3\text{-I}$, de esta manera se obtendría al compuesto intermediario (II), siguiendo la reacción se adiciona otro

equivalente de c) NaOH, d) CS₂ y e) NaOH con tiempos de reacción de 30min, para finalizar con dos equivalentes de f) CH₃-I por 4h. El producto es insoluble en agua obteniendo un rendimiento del 56% y un punto de fusión de 104-106 °C cristalizando en etanol. A continuación se muestran en los espectros de Resonancia Magnética Nuclear para ¹H y ¹³C respectivamente.

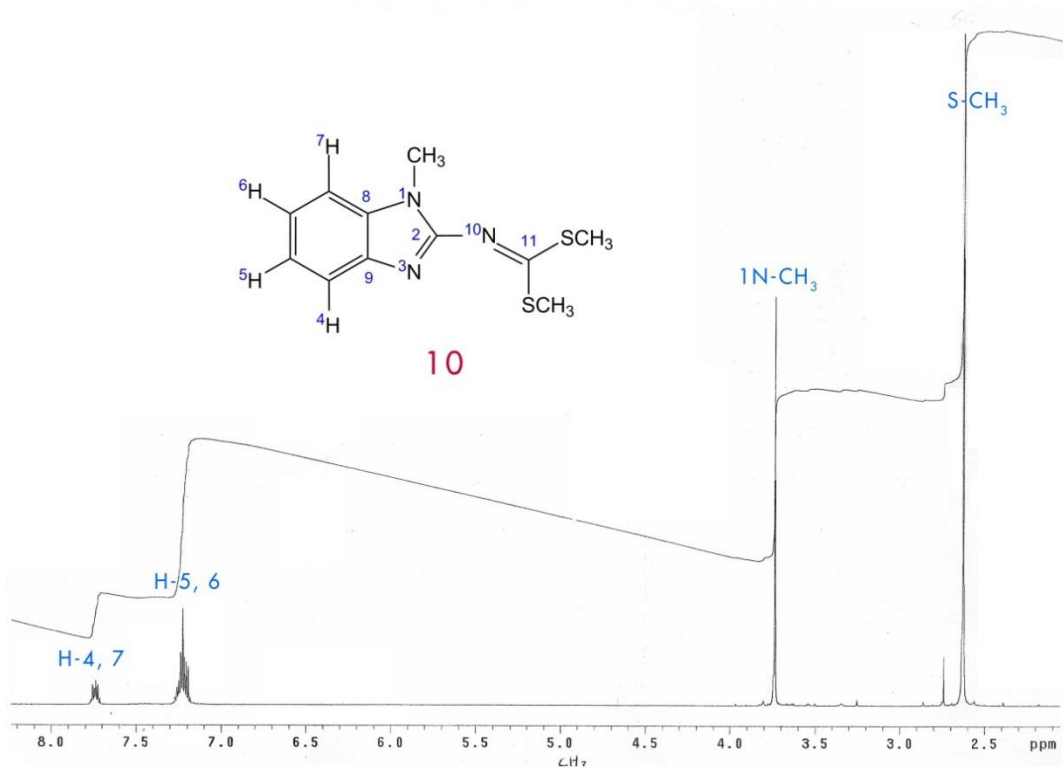


Figura 116: Espectro de RMN-¹H del compuesto 10 en solución CDCl₃.

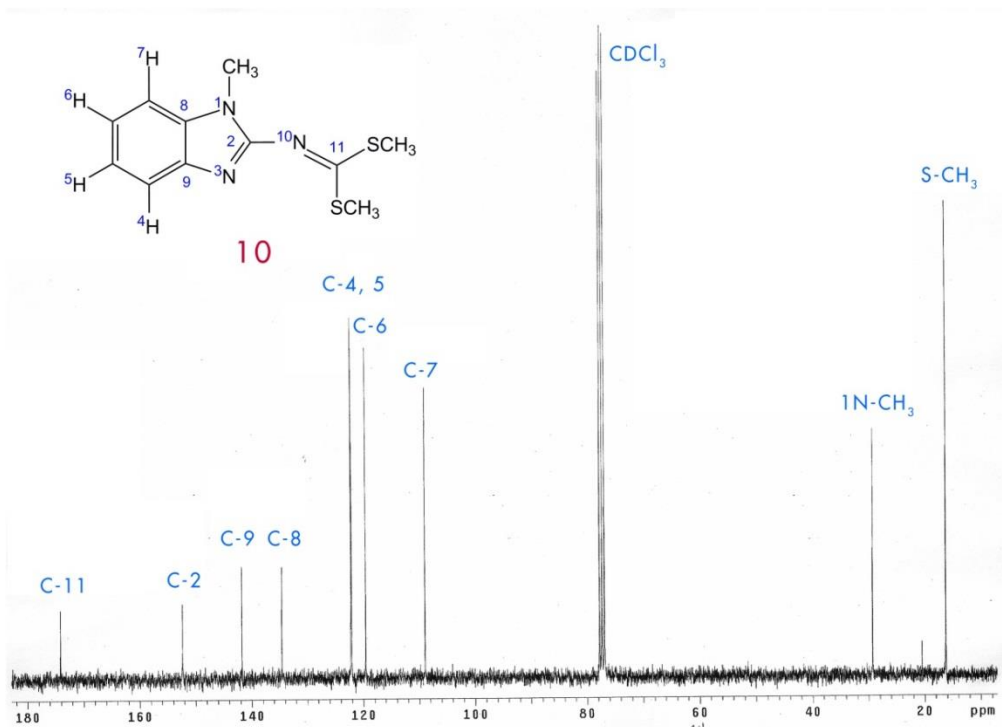


Figura 117: Espectro de RMN-¹³C del compuesto 10 en solución CDCl₃.

El espectro de RMN-¹H (Figura 116) se puede observar la presencia de la señal N-CH₃ con un $\delta = 3.73$ ppm y una señal S-CH₃ en 2.62 ppm mientras que para los protones del sistema aromático se expresan en múltiples señales por la simetría de la molécula, mientras que para el espectro de RMN-¹³C (Figura 117) se tiene la presencia del carbono C11 con un $\delta = 174$ ppm y dos señales correspondiente para N-CH₃ en 29.2 ppm y el S-CH₃ en 16.2 ppm. Todos estos valores son idénticos a los reportados por Peña-Hueso (2010), por lo tanto se sintetizó con éxito y con un adecuado rendimiento del 56% del N-metil-2-ditiocarbonimidatobencimidazol (10); además el compuesto 10 mostró una estructura muy semejante al 2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (Esquema 21, 2) por lo que se decidió utilizar dicho compuesto para estudiar su reactividad con α -aminoácidos, dicho estudio se encuentra en el apartado 6.2.3.

Tabla 17: Propiedades Físicoquímicas de los compuestos de azufre derivados del 2-aminobencimidazol.

Compuesto	Peso Molecular Calculado (g/mol)	Rendimiento (%)	Punto de Fusión o Descomposición (°C)	Apariencia Física
6	223.28	72	134-135	Polvo Amarillo
5	365.18	80	198-199	Polvo Amarillo
4	237.28	90	66-67	Polvo Amarillo
3	379.19	92	148-150	Polvo Amarillo
2	251.18	86	85-86	Polvo Amarillo
8	237.33	25	179-180	Cristales sin color
9	379.24	90	No determinado	Cristales sin color
10	251.33	56.2	104-105	Cristales amarillos
13-A	393.27	90	190-193	Cristales sin color
17	365.23	40	215-216	Cristales sin color
18	223.32	42	198-200	Polvo Blanco
19	265.39	40	263-264	Cristales Amarillos

6.2.2.1. Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C.

En las tablas se muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de ¹H y ¹³C respectivamente de todos los compuestos obtenidos en la síntesis de compuestos azufrados resultado de la reactividad del 2-aminobencimidazol (7) con disulfuro de carbono y yodometano en medio básico (NaOH).

Tabla 18: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^1H de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol en CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$.

Comp.	H4	H5	H6	H7	NH	3N-CH ₃	10N-CH ₃	S-CH ₃
6*	7.35	7.34	7.25	8.05	-	--	-	2.83
5^o	7.58	7.46	7.31	7.24	9.3	3.67	-	2.91
4*	6.85	7.19	6.98	8.10	7.3	3.41	-	2.78
3^o	7.59	7.41	7.31	7.61	9.1	3.71	3.10	2.96
2*	6.77	6.93	7.11	8.12	-	3.40	3.25	2.71
8*	7.50	7.10	7.11	7.32	12.2	-	-	2.57
9^o	7.78	7.47	7.45	7.60	8.6	3.77	-	2.73
10*	7.75	7.26	7.23	7.37	--	3.74	---	2.62
13-A^o	7.88	7.85	7.59	7.55	--	3.74	3.74	2.75
17^o	7.10	7.40	7.40	7.10	-	-	-	2.55
18^o	7.24	7.49	7.49	7.24	13.0	-	-	2.44
19*	7.82	7.43	7.54	9.00	-	-	-	2.80

Tabla 19: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol en CDCl_3 y $\text{DMSO}-d_6$.

Co.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	3/10N-CH ₃	S-CH ₃
6*	153.6	125.2	116.9	120.8	114.6	131.9	141.8	204.3	-	-	21.12
5^o	148.6	125.6	111.9	124.8	111.6	129.4	131.0	200.3	-	30.6	22.8
4*	151.5	125.9	122.3	121.4	118.9	129.1	132.7	201.6	-	28.5	20.4
3^o	149.0	125.7	124.8	111.3	111.3	129.7	131.7	201.4	-	31.6 / 31.3	23.0
2*	145.5	124.4	120.1	106.3	106.3	131.0	134.5	203.3	-	36.0 / 29.8	21.5
8*	153.2	118.9	121.8	118.9	111.1	133.0	143.0	-	173.5	-	16.1
9^o	149.2	114.7	125.3	125.8	114.7	130.8	132.1	-	185.8	30.7	16.7
10*	152.3	119.5	122	122.1	108.9	134.5	141.7	-	174.0	29.2	16.1
13-A^o	149.7	125.9	125.9	112.8	112.8	130.7	130.7	-	188.3	31.1	16.5
17^o	151.2	114.8	121.8	121.8	114.8	138.0	138.0	-	173.4	-	15.9
18^o	151.2	112.8	124.2	124.2	112.8	129.1	129.1	-	205.6	-	18.6
19*	172.3	127.9	120.4	125.8	118.0	131.8	142.4	182.8	172.4	-	14.3

6.2.2.2. Caracterización estructural mediante Espectroscopia de Infrarrojo (IR).

En la siguiente tabla se expresan las bandas de estiramiento de los grupos funcionales más representativos de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol mediante espectroscopia de infrarrojo (IR).

Tabla 20: Frecuencias de estiramiento en IR de los compuestos azufrados derivados del 2-aminobencimidazol λ (cm^{-1}).

Compuesto	C-NH	C=N	NH	NH ⁺	NH...S
5	----	1647	-----	3273	3206
3	-----	1646	-----	3276	3114
8	1624	1554	3469	-----	-----
17	1616	1573, 1543	-----	3129	-----
19	1607	1542	-----	-----	-----

6.2.2.3. Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X.

En esta sección se presentan los resultados y análisis, de la caracterización estructural mediante difracción de rayos X de monocristal, mostrando las estructuras moleculares de los compuestos 19, 9 y 8.

6.2.2.3.1. Caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto 19.

El compuesto 19 cristalizó de una disolución de cloroformo. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $P 2_1/c$ y 4 moléculas en la celda unitaria. En la figura 117 se puede observar que el nuevo heterociclo fusionado se encuentra en el mismo plano que el anillo del bencimidazol donde los ángulos de torsión evaluados en las fracciones de $N(10)-C(11)-S(12)-C(13)= 20(2)^\circ$ y $N(10)-C(2)-N(1)-C(13)= 2.4(4)^\circ$, ambos cumplen la condición de ser muy cercanos a 0° marcando la condición de un sistema plano. El arreglo molecular del compuesto muestra una interacción del hidrógeno del fenilo en la posición 7 con el átomo de azufre (S13) como se puede observar por los parámetros geométricos donde $H(7)\cdots S(13)= 2.68 \text{ \AA}$ y $C(7)-H(7)\cdots S(13)=121^\circ$ por lo que genera una interacción intramolecular responsable del desplazamiento a altas frecuencias del hidrogeno en la posición 7 del fenilo observado en el espectro de 1H -RMN. Por otro lado, las distancias de enlace de $N(3)-C(2)= 1.301(3) \text{ \AA}$ y $N(10)-C(2)=1.355(3) \text{ \AA}$ son valores promedios para un enlace de carácter simple y doble respectivamente, mientras que $N(1)-C(2)$ y $N(10)-C(11)$ tienen una distancia de $1.433(3) \text{ \AA}$ y $1.286(4) \text{ \AA}$ son enlaces de carácter simple y doble respectivamente.

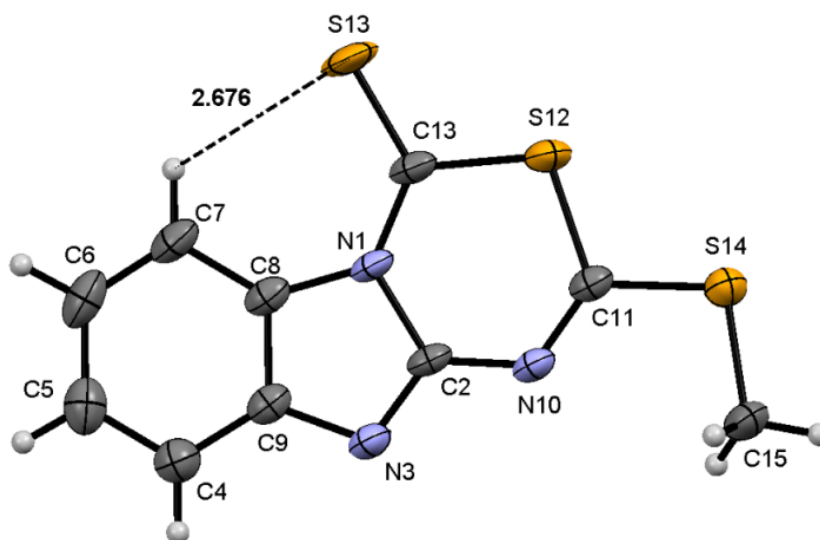


Figura 118: Diagrama ORTEP del compuesto 19 al 30% de probabilidad.

Tabla 21: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 19.

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
N(1)C(2)N(3)C(9)	0.6(3)	S(12)C(11)S(14)C(15)	173.53(13)
N(1)C(2)N(3)C(13)	-177.8(2)	N(10)C(11)S(14)C(15)	-6.1(2)
N(10)C(2)N(3)C(9)	-179.2(2)	S(12)C(11)N(10)C(2)	1.4(3)
N(10)C(2)N(3)C(9)	0.6(3)	S(14)C(11)N(10)C(2)	-178.97(17)
N(1)C(2)N(10)C(11)	176.2(2)	S(13)C(13)S(12)C(11)	176.89(14)
N(3)C(2)N(10)C(11)	-4.1(3)	N(3)C(13)S(12)C(11)	-3.3(2)
S(14)C(11)S(12)C(13)	-177.62(13)	S(12)C(13)N(3)C(2)	1.6(3)
N(10)C(11)S(12)C(13)	2.0(2)	S(13)C(13)N(3)C(2)	-178.55(18)

El 2-metilto-4H-[1,3,5]tiadizino[3,4-*a*]bencimidazol-4-tiona (Figura 119) es un monómero que no tiene por definición de enlace por puente de hidrógeno interacciones intermoleculares, pero aparentemente se puede observar que el compuesto posee dos interacciones intermoleculares entre el protón en la posición 6 del grupo fenilo y el átomo de azufre exocíclico del heterociclo y del tiometilo (S14) con una distancia de 3.105 y 3.432 Å respectivamente.

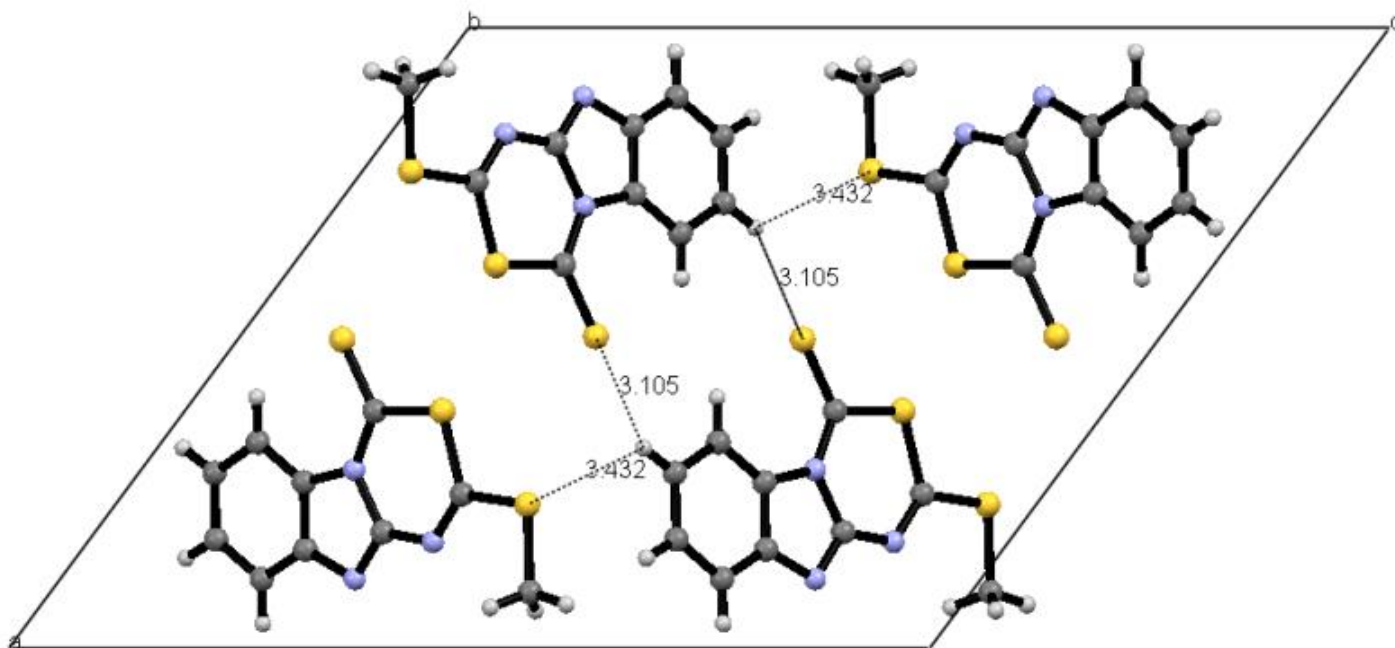


Figura 119: Diagrama ORTEP del compuesto 19 al 30% de probabilidad.

6.2.2.3.2. Caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto 9.

El compuesto 9 cristalizó de una disolución de etanol a temperatura ambiente, el diagrama ORTEP (Figura 120) se observa que el compuesto cristalizó con una molécula de agua. Los cristales son triclinicos con grupo espacial P-1 y 2 moléculas en la celda unitaria. La sal yodomonohidratada de dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato tiene una interacción intramolecular por puente de hidrógeno entre N(3)-H(3)···S(12) con una distancia de 3.081(6) Å y un ángulo de 120°, se forma un pseudo-anillo de seis miembros; al evaluar los ángulos diedros de las fracciones N(1)-C(2)-N(10)-C(11)= 179.8(7)° y N(3)-C(2)-N(10)-C(11)=-0.8 (4)° se confirma que dichas fracciones se encuentran en el mismo plano que el heterociclo del bencimidazol, es decir el sistema N=C(SMe)₂ es plano con un valor de longitud de enlace sencillo para N(10)-C(2)= 1.342(10) Å.

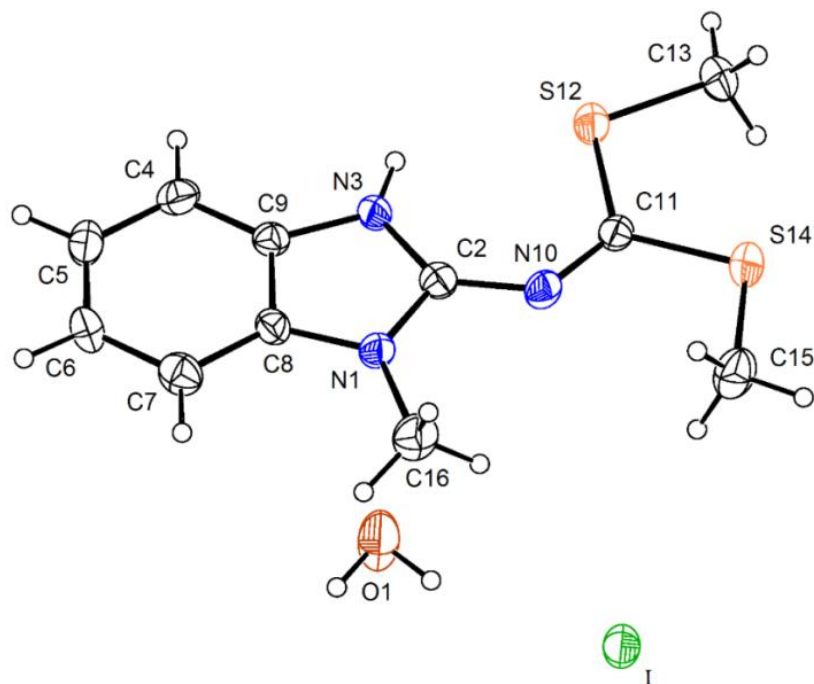


Figura 120: Diagrama ORTEP del compuesto 9 al 30% de probabilidad.

Tabla 22: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 9.

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
N(3)C(2)N(1)C(16)	-179.9(7)	N(10)C(11)S(12)C(13)	177.8(7)
N(10)C(2)N(1)C(16)	0.5(11)	S(12)C(11)S(14)C(15)	-176.5(5)
N(10)C(2)N(3)C(9)	179.3(8)	N(10)C(11)S(14)C(15)	3.5(7)
N(1)C(2)N(10)C(11)	-179.9(7)	S(12)C(11)N(10)C(2)	-1.5(11)
N(3)C(2)N(10)C(11)	0.6(14)	S(14)C(11)N(10)C(2)	178.6(6)
S(14)C(11)S(12)C(13)	-2.2(6)	N(1)C(2)N(3)H(3)	180

El compuesto 9 forma dímeros por interacciones intermoleculares, en el diagrama ORTEP (Figura 121) se puede observar que existe una interacción entre el átomo de azufre S12 y el átomo de oxígeno de la molécula del agua con una longitud de enlace de 3.202(9) Å, también se puede apreciar interacciones por puente de hidrógeno entre el protón del nitrógeno N3 del bencimidazol con el átomo de oxígeno de la molécula de agua con una distancia de 1.940 Å y este mismo átomo está coordinado con el átomo de yodo de la misma molécula con una distancia de 3.534 Å.

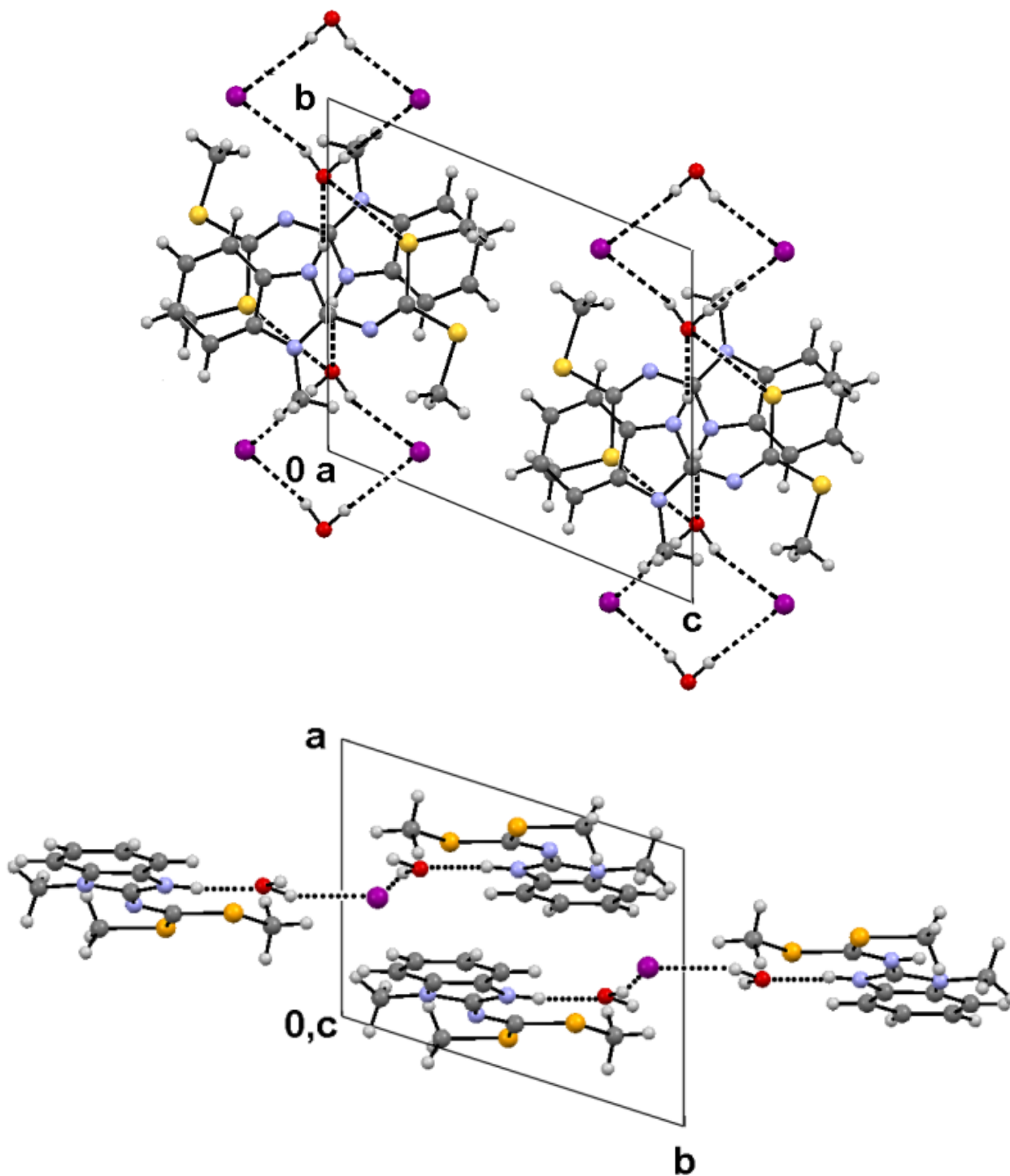


Figura 121: Diagrama ORTEP del compuesto 9 en 2D al 30% de probabilidad.

6.2.2.3.3. Caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto 8.

El compuesto 8 cristalizó de una disolución de etanol a temperatura ambiente. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $P 2_1/c$ y 4 moléculas en la celda unitaria.

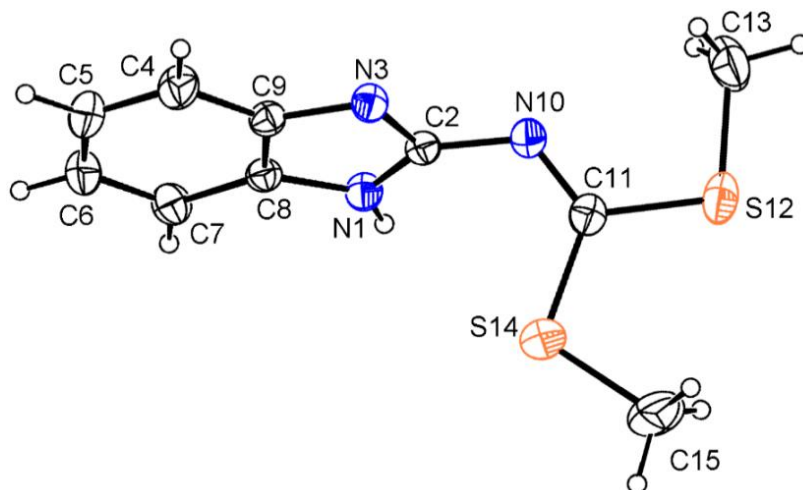


Figura 122: Diagrama ORTEP del compuesto 8 al 30% de probabilidad.

Tabla 23: Ángulos de Torsión ($^{\circ}$) del compuesto 8.

ÁTOMOS	ÁNGULO ($^{\circ}$)	ÁTOMOS	ÁNGULO ($^{\circ}$)
N(10)C(2)N(3)C(9)	173.43(17)	S(12)C(11)S(14)C(15)	7.4(2)
N(1)C(2)N(10)C(11)	-71.3(3)	N(10)C(11)S(14)C(15)	-173.0(2)
N(3)C(2)N(10)C(11)	116.2(2)	S(12)C(11)N(10)C(2)	179.93(18)
S(14)C(11)S(12)C(13)	178.62(15)	S(14)C(11)N(10)C(2)	0.4(3)
N(10)C(11)S(12)C(13)	-1.0(2)	N(10)C(2)N(1)H(1)	6

El 1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato tiene una preferencia de formar interacciones intermoleculares con el NH de bencimidazol formando puentes de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{N}$ generando una estructura supramolecular polimérica como se observa en el diagrama ORTEP de 2D (Figura 123), además la fracción $\text{N}=\text{C}(\text{SMe})_2$ se encuentra fuera del plano del heterociclo del bencimidazol rotando libremente en el plano, lo anterior se corroboró al evaluar los ángulos de torsión en las fracciones $\text{N}(1)\text{-C}(2)\text{-N}(10)\text{-C}(11)=71.3(3)^{\circ}$ y para $\text{N}(3)\text{-C}(2)\text{-N}(10)\text{-C}(11)=116.2(2)^{\circ}$, sin embargo, este efecto es ocasionado por interacciones π de apilamiento entre los electrones aromáticos del fenilo y protones del grupo $\text{S}(14)\text{CH}_3$ forzando a dicha fracción se encuentran perpendicular al plano del anillo del bencimidazol. Por otro lado, los valores de longitud de enlace promedio en $\text{N}(1)\text{-C}(2)=1.338(3)$, $\text{N}(3)\text{-C}(2)=1.335(3)$ y $\text{N}(10)\text{-C}(2)=1.383(3)$ son valores intermedios de enlaces sencillo y doble, mientras que el enlace $\text{N}(10)\text{-C}(11)=1.273(3)$ es de carácter doble.

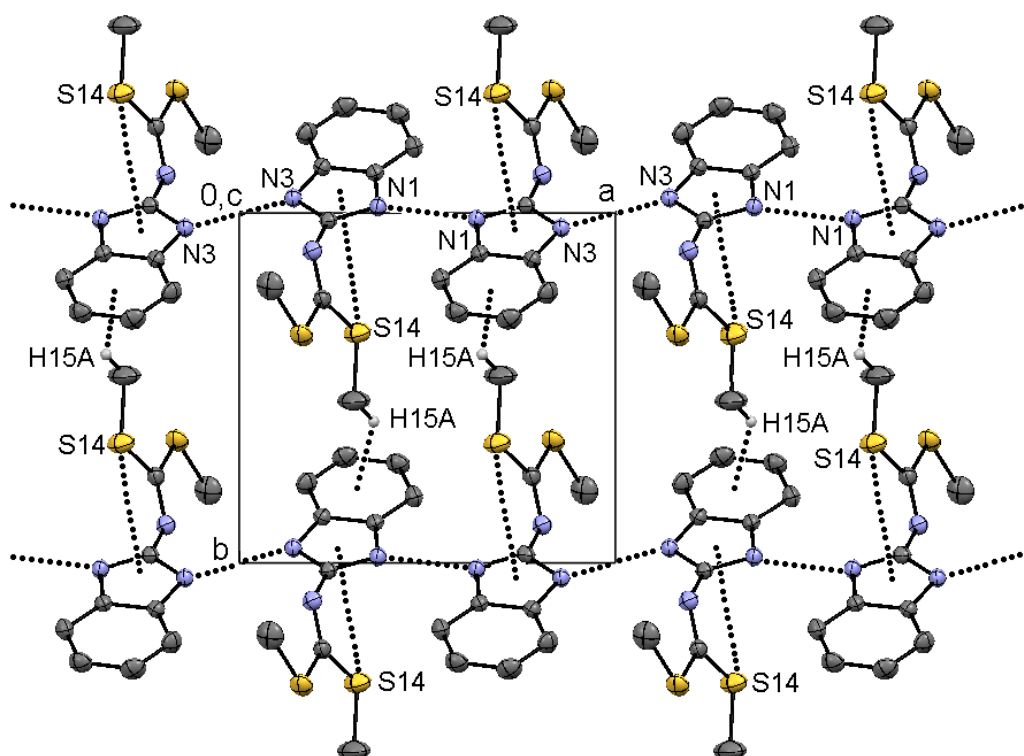


Figura 123: Apilamiento mediante interacciones π [3.270 Å (S14) y 2.841 Å (H15A)] y puentes de hidrógeno N-H...N [2.128 Å] del compuesto 8 en 2D al 30% de probabilidad.

Peña-Hueso *et al.* (2010) reportan la estructura tridimensional del N-metil-ditiometil-carboimidato de bencimidazol (Figura 124, 10), al comparar con el compuesto 8 se tiene que el grupo metilo en la posición 1 del imidazol impide la misma formación que posee el compuesto 8, por lo tanto, desde el punto de vista supramolecular, impide que forme polímeros por medio de estas interacciones por puente de hidrógeno y que la fracción $N=C(SMe)_2$ [S(14)C(11)S(12)C(13) = -177.7(2); S(14)C(11)N(10)C(2) = -1.0(4); S(12)C(11)N(10)C(2) = 178.6(2)] se encuentre en el mismo plano que el heterociclo, efecto similar que se puede observar en el diagrama ORTEP del compuesto 9.

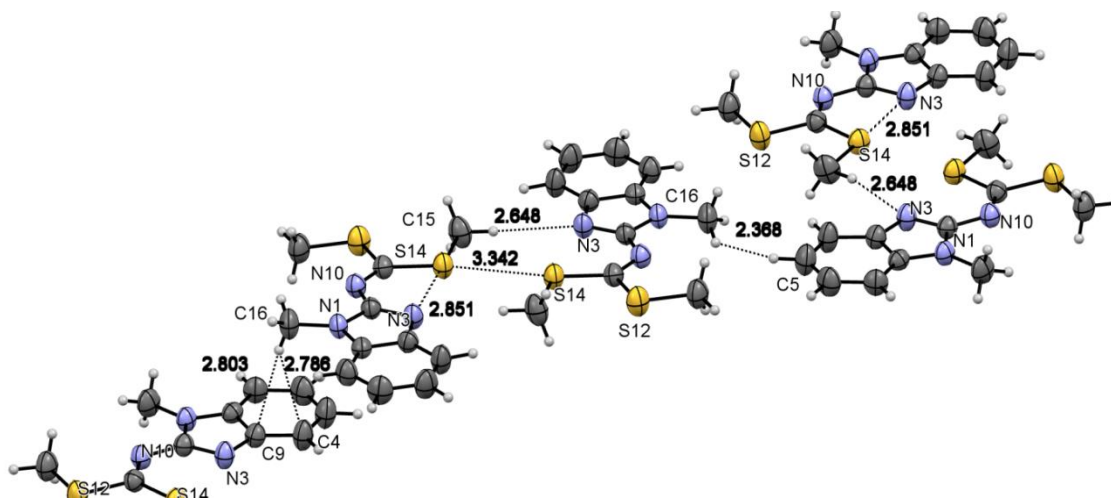


Figura 124: Diagrama ORTEP del compuesto 10 en 2D al 30% de probabilidad (Peña-Hueso *et al.*, 2010).

6.2.3. Reactividad del N-metil-2-ditiometilcarboimidato bencimidazol con α -aminoácidos

Se empleó al N-metil-2-ditiometilcarboimidato bencimidazol (10) como análogo de estudio del 2-ditiometilcarboimidato benzotiazol (2) con los mismos α -aminoácidos (glicina, a; alanina, b; fenilglicina, c; fenilalanina, d) y utilizando la misma secuencia de síntesis para formar a las correspondientes isotioureacarboxilatos de sodio (11 a-d) como se ha abordado en secciones anteriores con el 2-aminobenzotiazol (1), posteriormente se metilan las isotiureas con yodometano ($\text{CH}_3\text{-I}$) para obtener su metilésteres correspondientes (12 a-d). Para el primer caso, glicina, se sintetizó la isotiurea en un tiempo de 3 días a temperatura ambiente y agitación, adicionando raciones de disolvente evitando la precipitación de materia prima, al término del periodo se retiró el disolvente y se lavó el compuesto con acetona removiendo la materia prima sin reaccionar, se obtuvo un 47% de rendimiento y el compuesto presento un punto de descomposición de 225°C , a continuación se muestra el respectivo espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$.

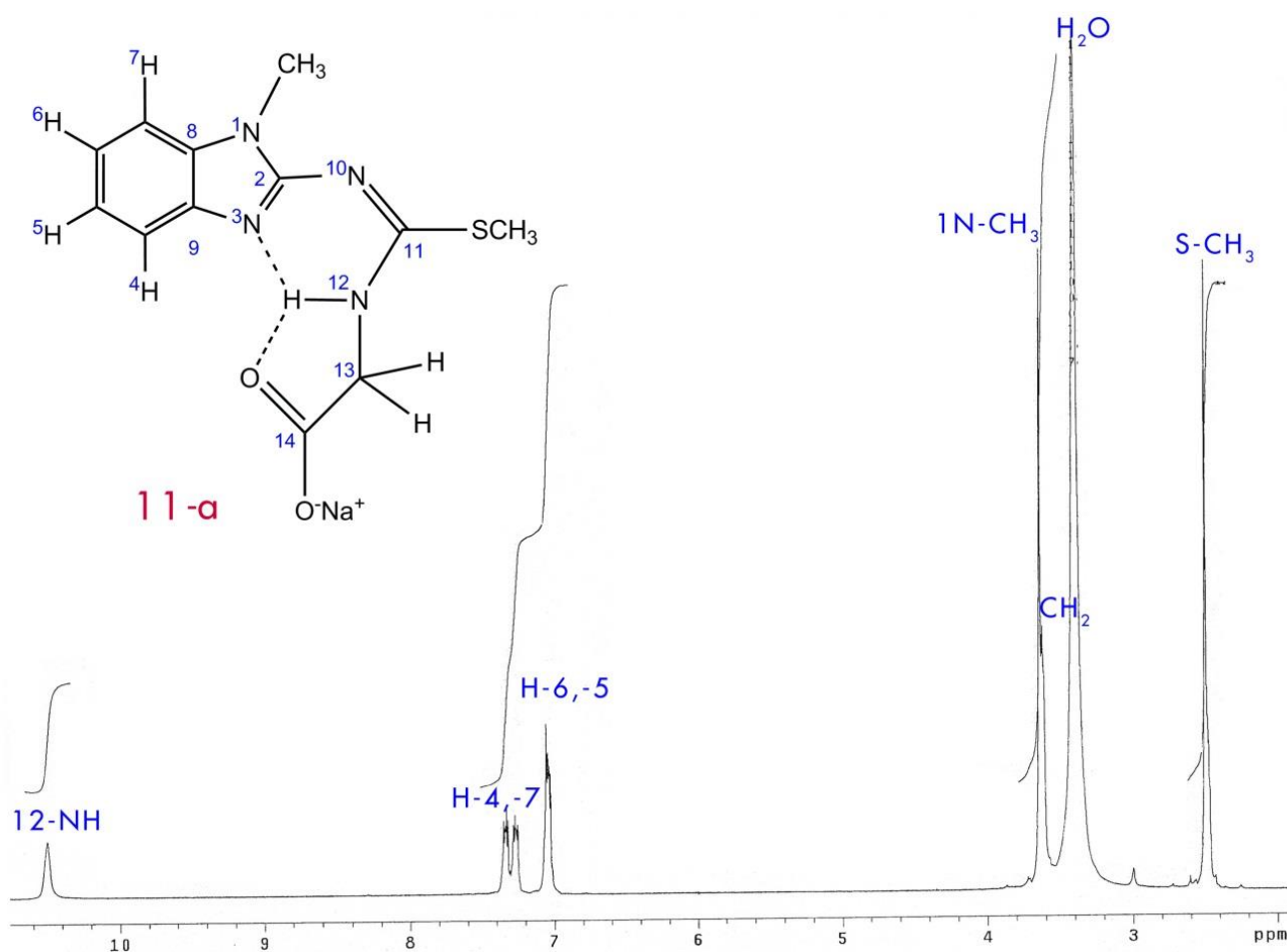


Figura 125: Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ del compuesto 11-a derivado de glicina en solución $\text{DMSO-}d_6$.

En la figura 125 se puede observar una señal en la zona de protones ácidos, el cual pertenece al protón ácido NH de la fracción amina del aminocarboxilato formando posiblemente un puente de hidrógeno entre el imidazol del bencimidazol y el carbonilo de la misma fracción obligando al protón expresarse a mayores frecuencias con un $\delta = 10.50$ ppm; además se expresan las señales correspondientes al N-Me y S-Me integrado para tres protones con un $\delta = 3.63$ ppm y 2.49 ppm. Mientras que en el espectro de RMN- ^{13}C (Anexo B) se nota la señal de carbonilo (C=O) en 169.85 ppm y el carbono quiral C13 expresado en 48.14 ppm. Posteriormente, a este compuesto se le adiciona un equivalente de yodometano en DMF en condiciones de baja temperatura (4°C) con agitación continua durante 24 h, una vez terminado el periodo el compuesto resultante es insoluble en agua, por lo que se filtra y se procede a su secado, posee un punto de fusión de $118-119^\circ\text{C}$ y forma cristales en solución de etanol, en la sección 6.2.3.3.1 se analiza su estructura molecular por difracción de rayos X por monocristal. A continuación se muestra el espectro de RMN- ^1H , donde se puede apreciar la señal O-CH $_3$ con un $\delta = 4.1$ ppm característico del grupo funcional metiléster.

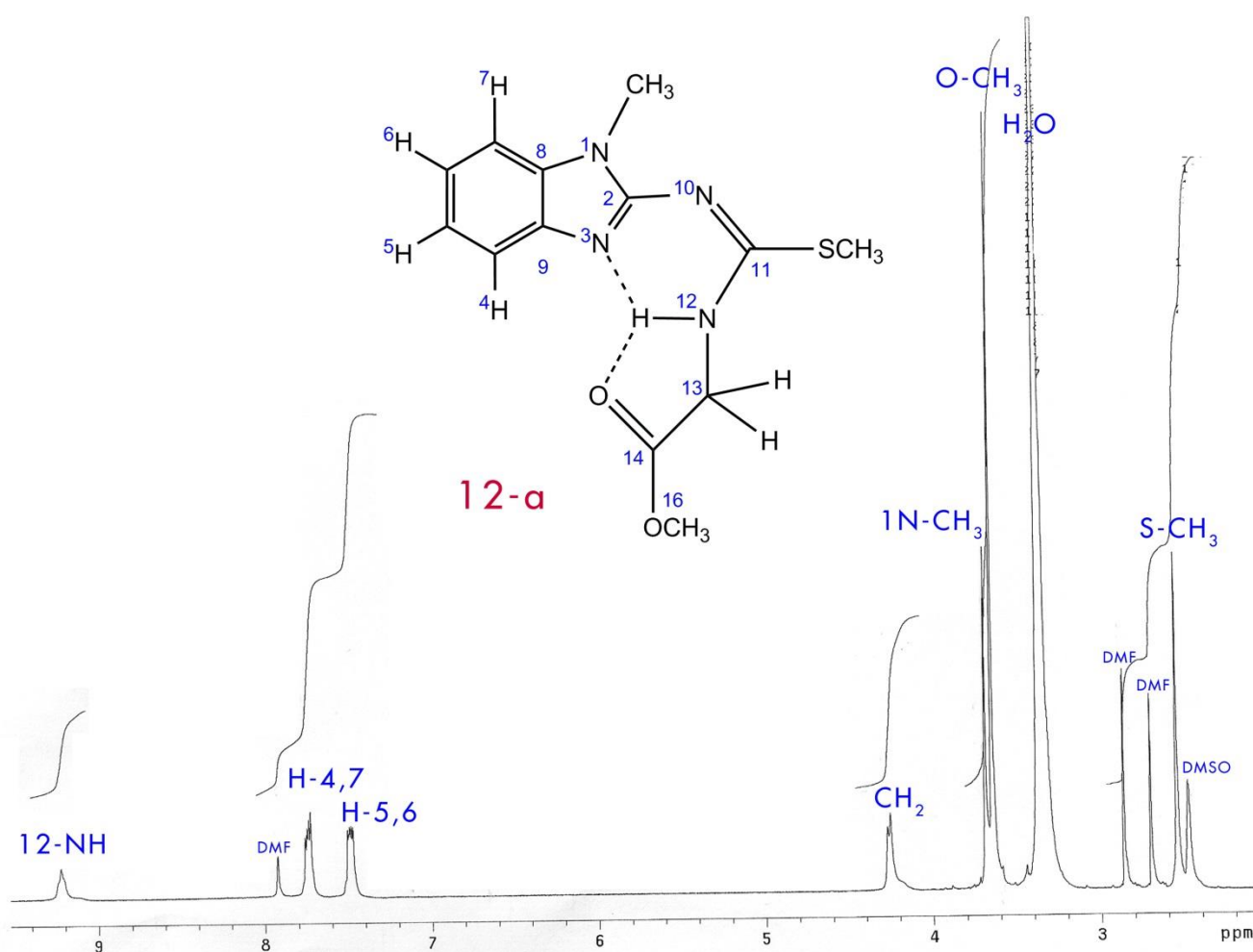


Figura 126: Espectro de RMN- ^1H del compuesto 12-a derivado de glicina en solución DMSO- d_6 .

Para el caso de L-Alanina (11-b), no se logró obtener el compuesto durante un periodo de 3 días en condiciones de agitación y a temperatura ambiente en solución de etanol, por lo que se aplicó reflujo para alcanzar la energía de activación de la reacción, por lo que dicho proceso duró 12h, al retirar el disolvente se obtuvo un polvo blanco lavable con una mezcla de etanol y acetona (1:9) a 4 °C, el rendimiento fue del 52% y presentó un punto de fusión de 260. El espectro de RMN-¹H se muestra a continuación.

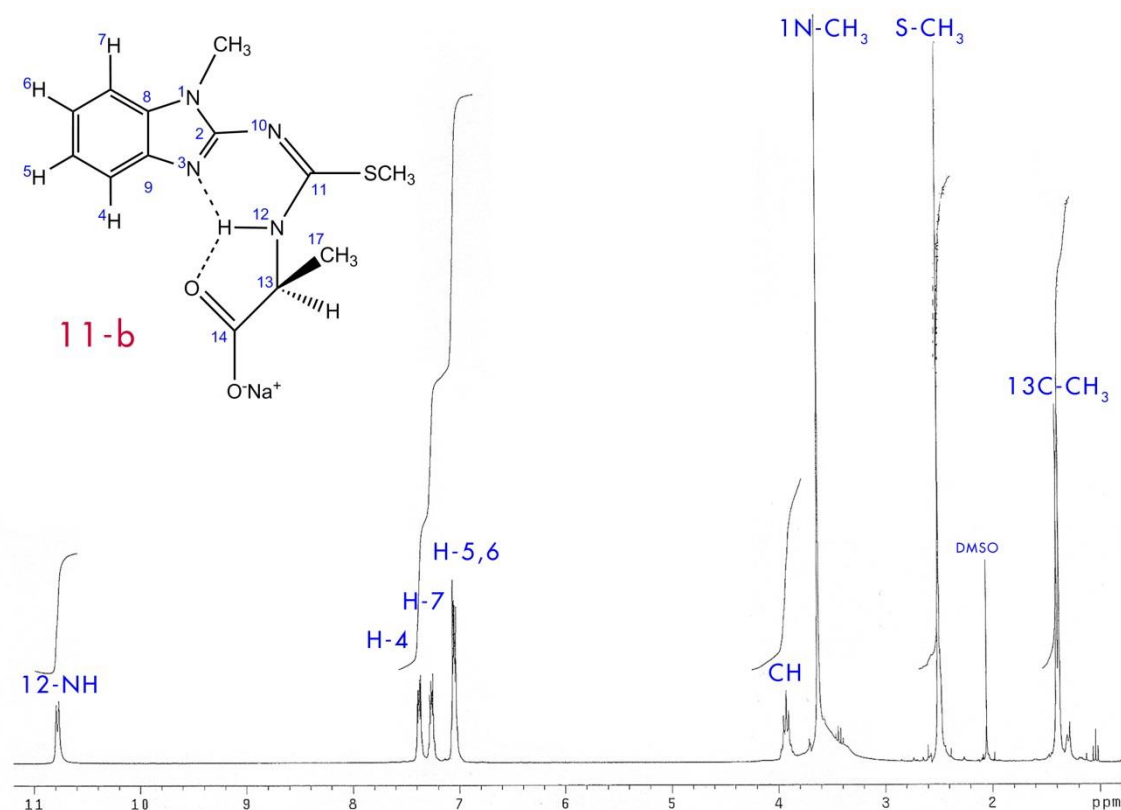


Figura 127: Espectro de RMN-¹H del compuesto 11-b derivado de L-alanina en solución DMSO-*d*₆.

En el anterior espectro se logra apreciar la señal característica del grupo metilo del carbono quiral de la fracción de la alanina teniendo un $\delta = 1.37$ ppm, además de la presencia de protón ácido en 10.79 ppm. Posteriormente, se metila dicho compuesto en solución de DMF con iodometano en agitación por 24h sobre baño de hielo, el compuesto resultante se separa con agua formando una suspensión de color blanco por lo que se dejó reposar durante 12h para formar conglomerados y decantar el sobrenadante, siendo esta la metodología para purificar el compuesto. El compuesto es soluble en etanol y forma cristales en la misma solución por lo que se obtuvo un rendimiento del 51.2% y presentó un punto de fusión de 74-75°C, los respectivos cristales fueron analizados por difracción de rayos X de monocristal, dicho estudio se presenta en la sección 6.3.3.2.2.

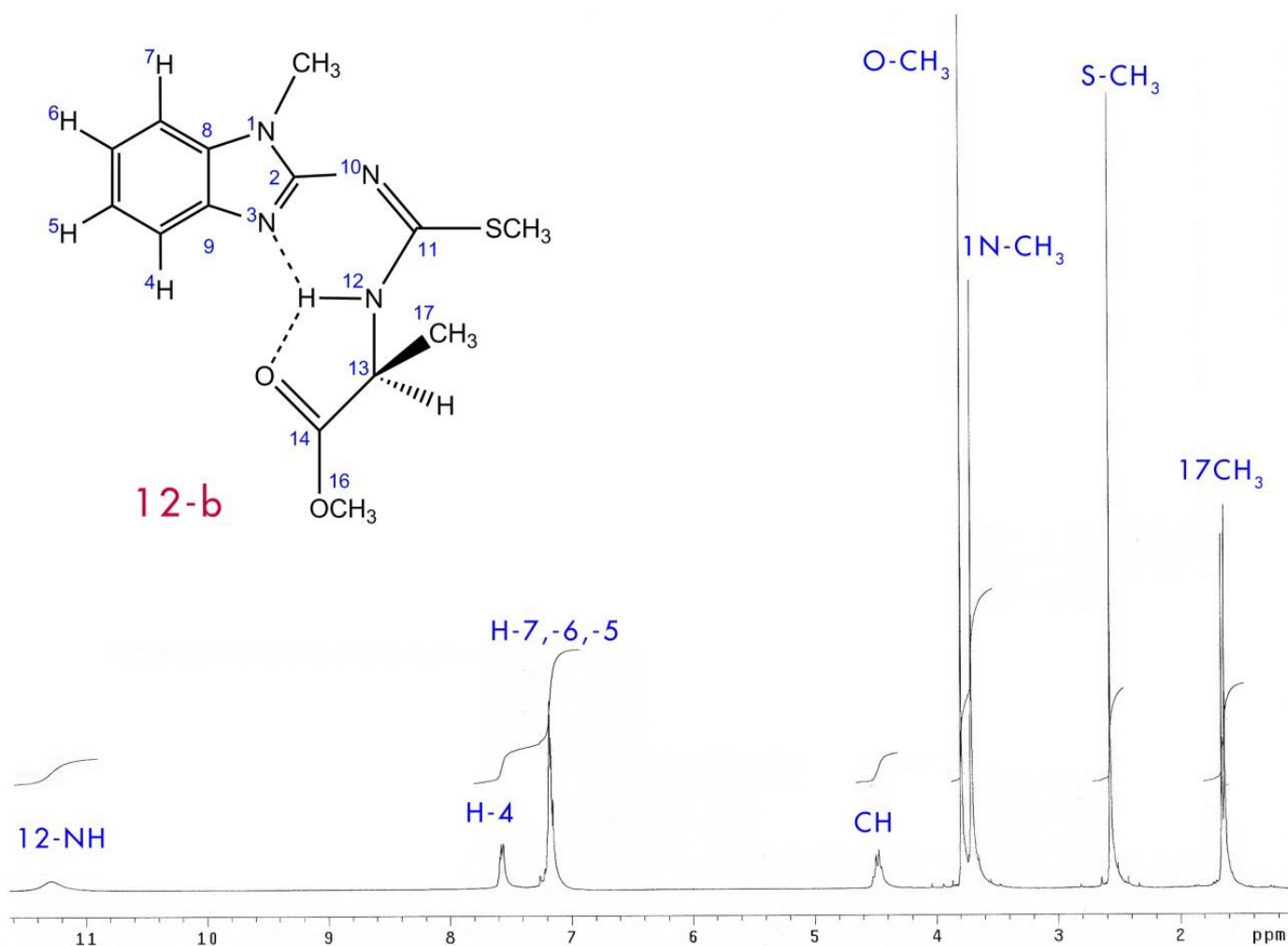


Figura 128: Espectro de RMN-¹H del compuesto 12-b derivado de L-alanina en solución CDCl₃.

En la figura 128 se aprecia el espectro de RMN-¹H del compuesto 12-b, el cual expresa al grupo metilo del carbono quiral a bajas frecuencias con un $\delta = 1.66$ ppm y el mismo protón ácido perteneciente al grupo amino NH del aminocarboxilato en zonas de alta frecuencia con un $\delta = 11.25$ ppm, los grupo O-Me, N-Me y S-Me tiene un $\delta = 3.79$ ppm, 3.71 ppm y 2.57 ppm, respectivamente.

Por otro lado, para el derivado de D-Fenilglicina se aplicó energía al sistema para lograr la sustitución correspondiente durante 24h, el compuesto precipita de la solución de etanol una vez que se retiran las impurezas de la reacción (aminoácido sin reaccionar), el compuesto es blanco y se lava con una mezcla de etanol y acetona (1:9) a 4°C, presento un punto de descomposición de 239-241°C y un rendimiento del 49%.

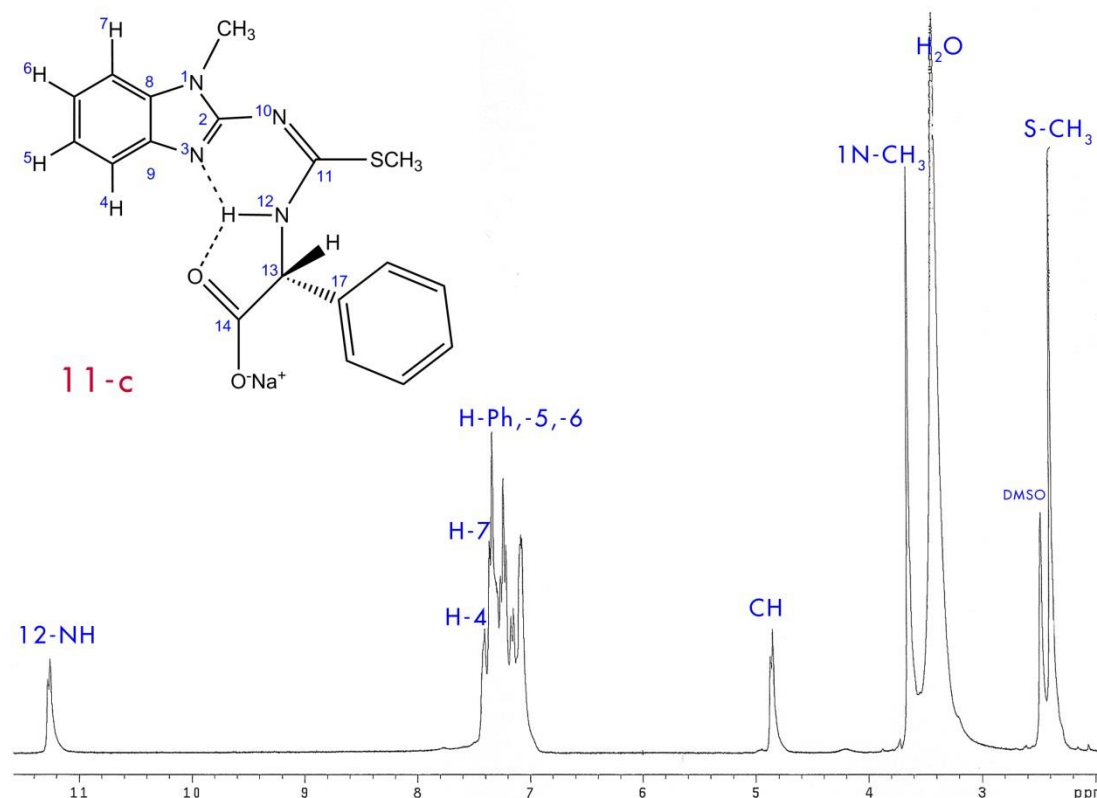


Figura 129: Espectro de RMN-¹H del compuesto 11-c derivado de D-fenilglicina en solución DMSO-*d*₆.

En el espectro de RMN-¹H (Figura 129) se observa el mismo protón ácido con un $\delta = 11.28$ ppm, las señales múltiples representan a los grupos fenilo tanto del aminoácido como del bencimidazol, continua la presencia de los grupos N-CH₃ y S-CH₃ con $\delta = 3.63$ y 2.38 ppm, respectivamente. Posteriormente, el compuesto 11-c se metila en solución de DMF y un equivalente de yodometano para obtener el correspondiente metiléster sobre baño de hielo durante 24h. El compuesto 12-c es insoluble en agua, por lo que se separa filtrando el precipitado formado de dicha mezcla, el producto es secado y cristalizado en una solución de etanol generando un rendimiento del 45% con un punto de fusión de 148-149°C.

Por último, para el derivado de L-Fenilalanina presento un comportamiento de pseudo-líquido iónico al obtener la isotioureacarboxilato de sodio (11-d), dicho producto tiene la capacidad de formar geles por lo que se removieron sus impurezas insolubles en etanol por medio de un filtrado, posteriormente se evapora todo el disolvente y se lava con una solución de acetona y etanol (9:1) a 4°C formando un polvo blanco con un punto de fusión de 240-243°C y un rendimiento del 46%. No se logró caracterizar por Resonancia Magnética Nuclear por la capacidad gelante del compuesto con el solvato el cual fue DMSO-*d*₆, esto debido a las fuertes interacciones intermoleculares ejercidas

por la fracción del aminocarboxilato. Por lo tanto no se presenta dicho espectro en el presente trabajo. Además, no se logró obtener el correspondiente metiléster.

Como se ha venido abordando sobre estos siete compuestos, todos ellos presentan un comportamiento totalmente diferente en el aspecto de síntesis, posiblemente por efectos estéricos generados por el cambio de un heteroátomo y su funcionalización con un grupo metilo, es decir el cambio de un átomo de azufre del tiazol por un átomo de nitrógeno del imidazol y su funcionalización a N-CH₃; por lo tanto dicho efecto cambia totalmente la reactividad de ambos benzazoles ante α -aminoácidos.

En la siguiente tabla se muestra las propiedades físicas y los rendimientos correspondientes de los productos obtenidos.

Tabla 24: Propiedades fisicoquímicas de las isotioureacarboxilatos de N-metil-bencimidazol (11 a-d y 12 a-c).

Compuesto	Peso Molecular (g/mol)	Rendimiento (%)	Punto de Fusión o Descomposición (°C)	Apariencia Física
11-a	300.34	47.06	206	Polvo Blanco
11-b	314.33	52	260	Polvo Blanco
11-c	376.41	49.2	239-241	Polvo Blanco
11-d	390.45	46.7	240-243	Polvo Blanco
12-a	292.37	45.2	118-119	Cristales sin color
12-b	306.36	51.2	74-75	Cristales sin color
12-c	368.44	42.7	148-149	Cristales cafés

6.2.3.1. Caracterización estructural mediante Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C.

La tabla muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ¹H de isotiurea-carboxilatos (11 a-c) y –metilésteres (12 a-b) de N-metil-bencimidazol.

Tabla 25: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN-¹H de los compuestos **11 a-c** y **12 a-b** en CDCl₃* y DMSO-d₆^o.

Comp.	H4	H5	H6	H7	12NH	N-CH ₃	SCH ₃	CH	CH ₂	CH ₃	Ph	OCH ₃
11-a^o	7.35	7.28	7.26	7.33	10.5	3.62	2.47	--	3.39	----	----	-
11-b^o	7.39	7.27	7.24	7.36	10.79	3.63	2.49	3.92	----	1.2	----	-
11-c^o	7.41	7.28	7.25	7.39	11.28	3.63	2.38	4.86	----	----	7.2-7.0	-
12-a^o	7.75	7.5	7.47	7.72	9.22	3.68	2.47	--	4.27	----	----	3.65
12-b*	7.58	7.20	7.16	7.26	11.5	3.71	2.57	4.48	----	1.66	-----	3.79

La tabla muestra los desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ^{13}C de isotiourea-carboxilatos (11 a-c) y metilésteres (12 a-b) de N-metil-bencimidazol.

Tabla 26: Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN- ^{13}C de los compuestos **11 a-c** y **12 a-b** en CDCl_3^* y $\text{DMSO}-d_6^o$.

Co.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C11	C13	C14	N-CH ₃	S-CH ₃	CH ₂ / CH ₃	Ph	O-CH ₃
11-a^o	155	141.2	120.6	116.9	108.8	133.8	121.1	169.8	48.1	163.1	28.60	14.06	-	-	-
11-b^o	154.9	141.2	120.6	117.1	108.8	133.8	121.1	174.5	54.8	162.5	28.58	13.96	20.98	-	-
11-c^o	154.9	126.7	120.7	117.2	108.9	133.8	141.3	170.6	63.8	162.9	28.63	14.12	-	141.9, 128.1, 126.9, 121.9	-
12-a*	162.7	125.3	125.3	112.2	112.2	130.4	150.6	165.5	52.7	169.3	30.65	14.72	-	-	45.1
12-b*	154.7	121.2	120.9	117.5	108.1	133.4	140.5	163.7	52.2	172.6	28.41	14.08	19.18	-	53.5

6.2.3.2. Caracterización estructural mediante Espectroscopia de Infrarrojo (IR).

Para el conocimiento de los grupos funcionales que se encuentran en los compuestos 11 y 12 a-d se realizó la espectroscopia de infrarrojo (IR) y así obtener las bandas de estiramiento de los grupos N-H y C=O especialmente, fracciones características de los aminocarboxilatos empleados. Dichos valores se encuentran en la tabla 28, mientras que los espectros de infrarrojo (IR) se encuentra en el Anexo C.

Tabla 27: Frecuencias de estiramiento en IR de las isotiourea- carboxilatos (11 a-d) y -metilésteres (12 a-c) derivados del N-metil-2-ditiometilcarboimidatobencimidazol λ (cm^{-1}).

Compuesto	N-H	C=O	Ar	C=N	Formiato	Acetato
11-a	3389, 3188	1636	775	1572	1221	1289
11-b	3649,3056	1603	742	1578	1185	1282
11-c	3634, 3058	1611	744	1573	1234	1278
11-d	3342, 3061	1643	775	1587	1221	----
12-a	3420,3050	1727	745	1576	1220	----
12-b	3450,3055	1736	742	1582	1283	----
12-c	3578, 3068	1748	747	1578	1209	----

6.2.3.3. Caracterización estructural mediante Difracción de Rayos X.

En esta sección se presentan los resultados y análisis de la caracterización estructural mediante difracción de rayos X de monocristal, mostrando las estructuras moleculares de los compuestos 12 a y b correspondientes a las isotioureametilésteres de N-metilbencimidazol derivadas de glicina y L-alanina, respectivamente.

6.2.3.3.1. Caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto 12-a derivado de glicina.

El compuesto 12-a derivado de glicina cristalizó de una disolución de etanol y acetona (1:1) a temperatura ambiente. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $C1_2/c1$ y 8 moléculas en la celda unitaria. Por interacción intramolecular se tienen dos puentes de hidrógenos, el primero entre la fracción amino del aminocarboxilato y el par de electrones del heteroátomo nitrógeno del benzotiazol, con una longitud de enlace $NH\cdots N3$ [1.993 Å] formando un pseudo-anillo de seis miembros, y el segundo con la fracción amino y el átomo de oxígeno del carbonilo del aminocarboxilatometiléster, con una longitud de enlace $NH\cdots O14$ [2.269 Å] formando un pseudo-anillo de cinco miembros. Por ambas interacciones electrostáticas, se confirmando el desplazamiento químico ($\delta=10.65$ ppm) del protón ácido NH; además con ángulos diedros evaluados en $S(23)-C(11)-N(12)-C(13)= 3.97(1)$ y en la fracción $C(14)-C(13)-N(12)-C(11)= -177.75^\circ (1)$, cumpliendo la condición en el primer caso de ser un ángulo muy cercano a 0° y el segundo a 180° ; se afirma que ambas fracciones están en el mismo plano del heterociclo N-metil bencimidazol, Tabla 28, Figura 130.

Tabla 28: Ángulos de Torsión ($^\circ$) del compuesto 12-a derivado de glicina.

ÁTOMOS	ÁNGULO ($^\circ$)	ÁTOMOS	ÁNGULO ($^\circ$)
N(10)C(2)N(3)C(9)	179.84 (1)	S(23)C(11)N(10)C(13)	-175.86 (1)
N(1)C(2)N(10)C(11)	-178.24 (1)	N(12)C(11)S(23)C(13)	3.97 (1)
N(3)C(2)N(10)C(11)	1.43 (1)	S(23)C(11)N(10)C(2)	179.75 (1)
N(10)C(11)S(23)C(24)	-2.42 (1)	O(14)C(13)N(12)C(11)	-177.75 (1)
N(10)C(11)N(12)C(13)	-175.86 (1)	N(12)C(13)C(14)O(15)	-172.50 (1)

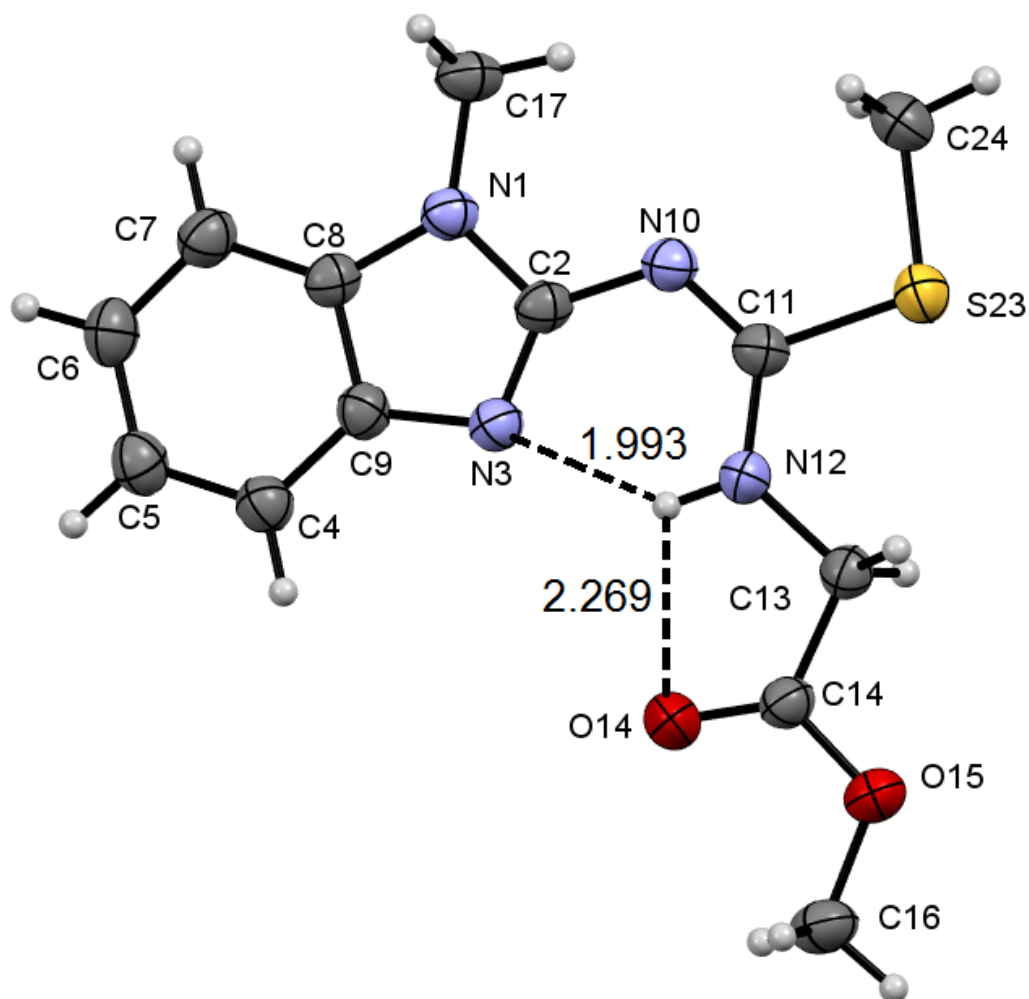


Figura 130: Diagrama ORTEP del compuesto 12-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.

El compuesto 12-a tiene un comportamiento idéntico a compuesto 4-a del benzotiazol poseyendo las mismas interacciones intramoleculares por dos puentes de hidrógeno forzando que toda la fracción del aminocarboxilato se encuentre en el mismo plano del benzazol. Desde el punto de vista supramolecular, el compuesto 12-a posee interacciones intermoleculares entre el par de electrones del bencimidazol y un efecto estérico por el N-CH₃ del mismo imidazol forzando que tenga mayor preferencia de orientación a la fracción CH₂ del aminocarboxilato facilitando la formación de amabas interacciones intramoleculares. Además, se tiene mayor preferencia al confórmero *cis* o *Z* ya que prevalece los dos pseudo anillos formados por el N-Me y el S-Me y el par de electrones del N10, fracción característica del compuesto 10 empleado, por lo que fuerza a que toda la estructura este en un mismo plano junto con los grupos metilos.

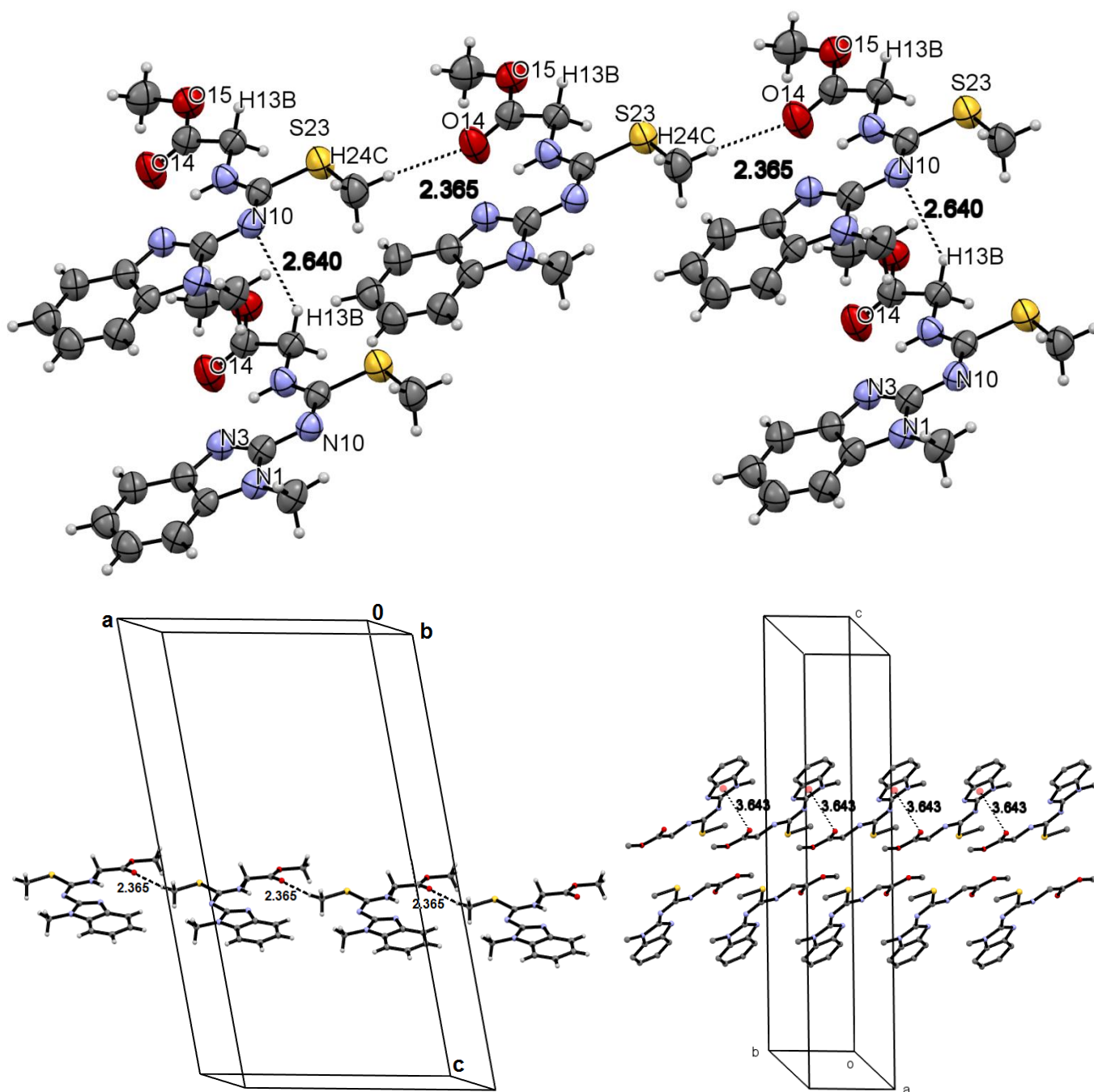


Figura 131: Diagrama ORTEP en 2D del compuesto 12-a derivado de glicina al 30% de probabilidad.

En la figura anterior se observa las interacciones intermoleculares formadas por el compuesto 12-a donde se tiene la formación una formación polimérica mediante la interacción del átomo del oxígeno del carbonilo y los protones del grupo S-Me cuya distancia atómica es de 2.365 Å, además de apilamientos por interacción π y el mismo carbonilo con una distancia de 3.643 Å. Por otro lado, sigue existiendo una influencia por el par de electrones libres del N10 que atrae a los protones del carbono C13 del aminocarboxilato rotando al grupo CH₂ fuera del sistema intramolecular, situación opuesta a la de su análogo del benzotiazol (4-a).

6.2.3.3.2. Caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto 12-b derivado de L-alanina.

El compuesto 12-b derivado de L-alanina cristalizó de una disolución de etanol a temperatura ambiente. Los cristales son monoclinicos con grupo espacial $P1$ y 2 moléculas en la celda unitaria. Por interacción intramolecular se tiene sólo un puente de hidrógeno entre la fracción amino del aminocarboxilatometiléster y el par de electrones del heteroátomo nitrógeno del bencimidazol formando un pseudo-anillo de seis miembros, por lo que se confirma el desplazamiento químico ($\delta=11.2$ ppm) del protón ácido NH; además, con ángulos diedros evaluados en $S(33)-C(11)-N(12)-C(13) = 12.97(1)$, se encuentra dicha fracción en el mismo plano del heterociclo del bencimidazol, mientras que la fracción del aminocarboxilatometiléster evaluada en $C(14)-C(13)-N(12)-C(11) = -102.59(1)$ se encuentra perpendicularmente al plano del bencimidazol por un impedimento estérico del radical metilo del mismo, forzando la no formación del puenteo intramolecular del protón NH con el átomo de oxígeno del carbonilo, Figura 132, Tabla 29.

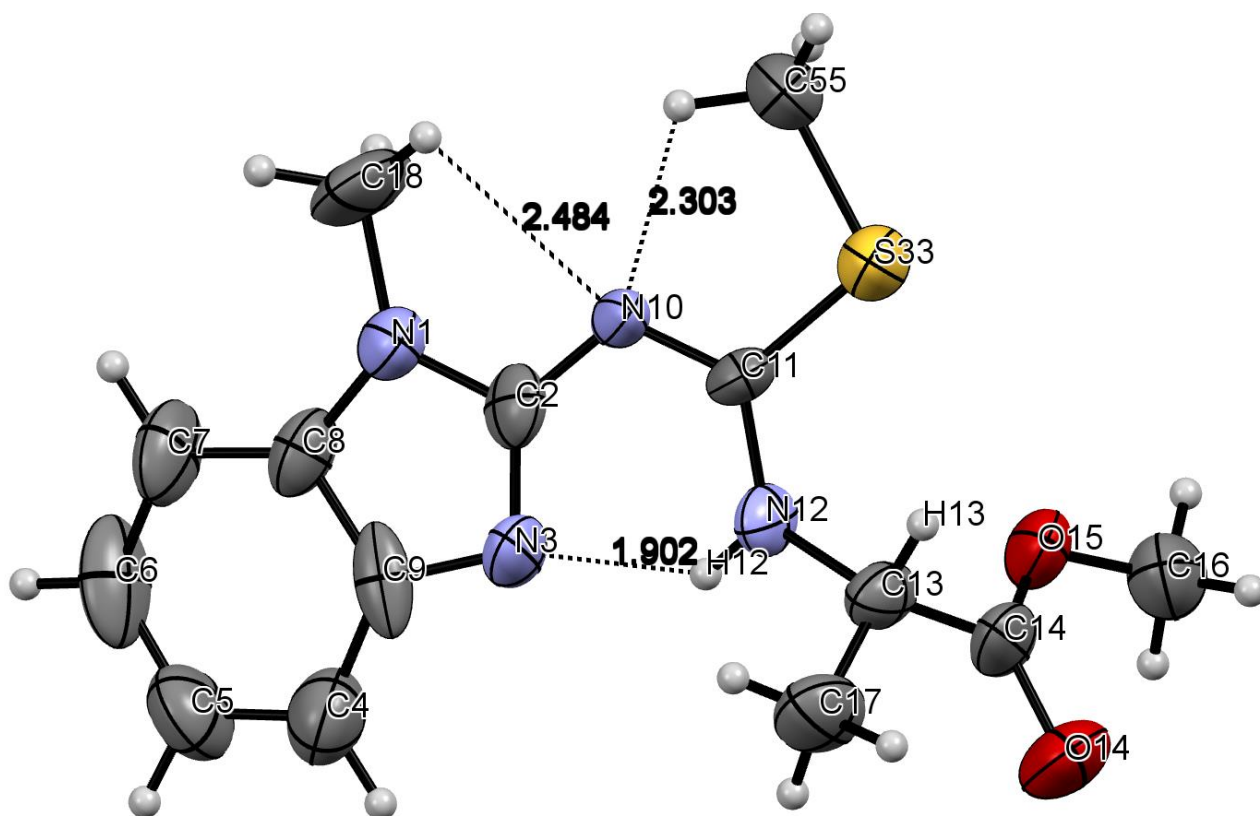


Figura 132: Diagrama ORTEP del compuesto 12-b derivado de L-alanina al 12% de probabilidad.

Tabla 29: Ángulos de Torsión (°) del compuesto 12-b derivado de L-alanina

ÁTOMOS	ÁNGULO (°)	ÁTOMOS	ÁNGULO (°)
N(10)C(11)S(33)C(55)	6.99	C(14)C(13)N(12)C(11)	-102.59
N(12)C(11)S(33)C(55)	-176.00	C(17)C(13)N(12)C(11)	128.50
S(33)C(11)N(10)C(2)	179.14	N(12)C(13)C(14)O(14)	-142.23
N(12)C(11)N(10)C(2)	2.27	N(12)C(13)C(14)O(15)	39.82
S(33)C(11) N(12)C(13)	12.97	O(14)C(14)O(15)C(16)	-6.63
N(10)C(11)N(12)C(13)	170.14	C(13)C(14)O(15)C(16)	171.17

Dicho comportamiento se expresa de igual forma con su análogo del benzotiazol, el compuesto 4-b, donde se manifiesta el mismo impedimento estérico por parte del radical metilo del carbono estereogénico, además se observa una particularidad en el carbonilo del compuesto 12-b donde se tiene una orientación preferencial por una interacción intermolecular con los protones del N-CH₃ lo que fuerza a encontrarse en posición contraria a su análogo 4-b, la distancia de la interacción es de 2.668 Å, además existe otra posible interacción con el grupo O-CH₃ cuyos protones son atraídos por el par de electrones del nitrógeno del imidazol con una longitud de atracción de 2.519 Å favoreciendo dicha orientación, haciendo su comportamiento diferente a su respectivo análogo del benzotiazol por su naturaleza química.

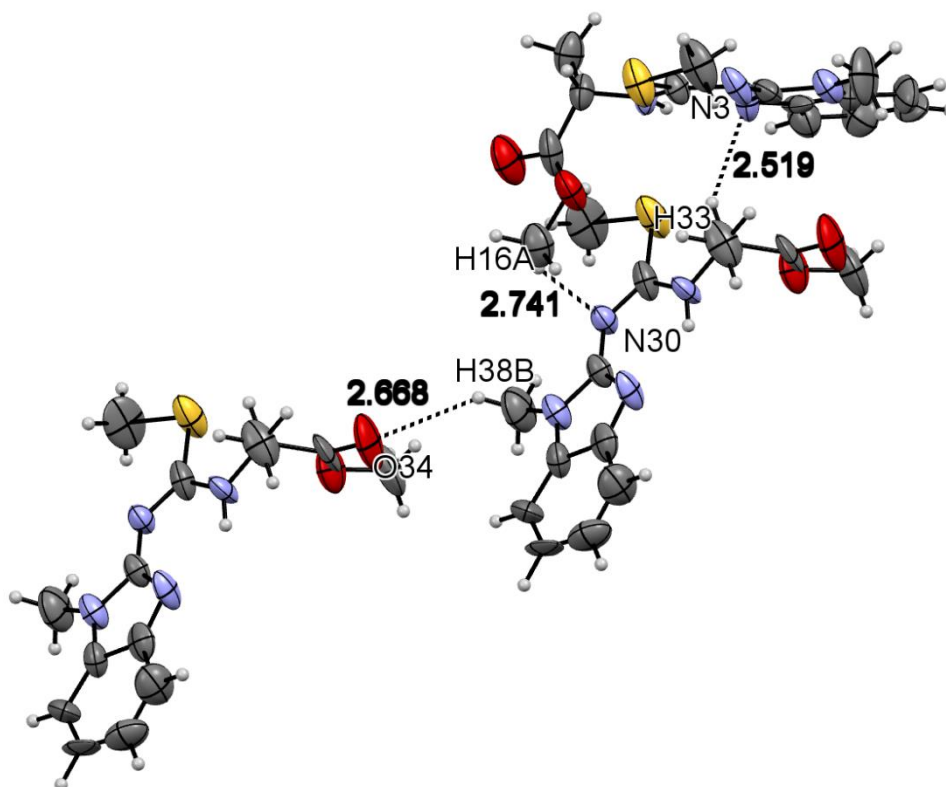


Figura 133: Diagrama ORTEP en 2D del compuesto 12-b al 12% de probabilidad.

6.3. Prueba preliminar de actividad antibacteriana y antioxidante

Como parte de la evaluación biológica que pueden presentar los compuestos derivados de benzazoles, muy ampliamente reportados en la literatura, se realizó la prueba preliminar de actividad antibacteriana de sensibilidad con dos cepas de bacterias fitopatógenas (*Erwinia amylovora* y *Pectobacterium carotovorum*) a una clase de compuestos anteriormente sintetizados, estos son las isotioureacarboxilatos de benzazoles (3 y 11 a-d, Figura 134), por su alta solubilidad en agua fueron los más adecuados para llevar a cabo estas pruebas de manera directa sin la presencia de que exista una interferencia en los resultados por efecto inhibitorio del tipo de solvente que se utiliza como medio para solvatar el analito, por lo tanto el agua es el control negativo que se utilizó en ambas pruebas y no presentó ningún efecto inhibitorio, por otro lado el control positivo fue el cloranfenicol, un antibiótico sintético de amplio espectro.

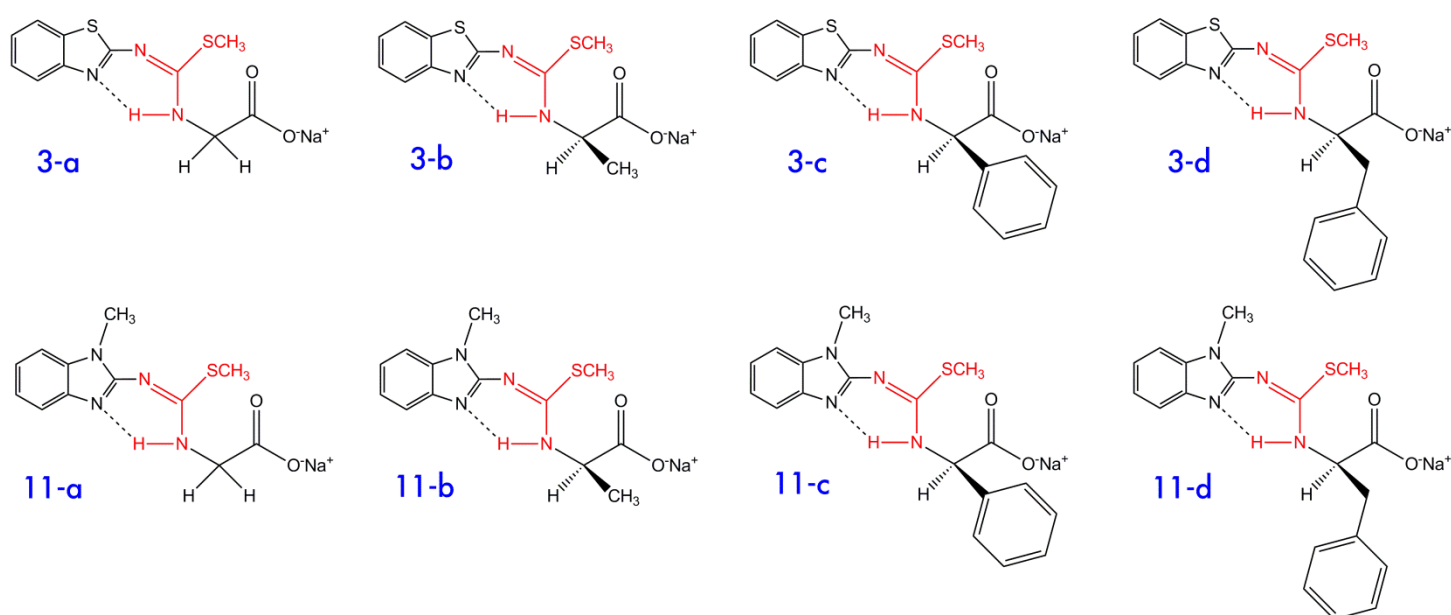


Figura 134: Isotioureacarboxilatobenzazoles de sodio (3 y 11 a-d).

Para la prueba de sensibilidad realizadas con sensidiscos impregnados con las isotioureacarboxilatobenzazoles de sodio (3 y 11 a-d) a una concentración de 8 mg/mL contra bacterias fitopatógenas arrojando los siguientes resultados (Tabla 30-31, Figura 135-136)

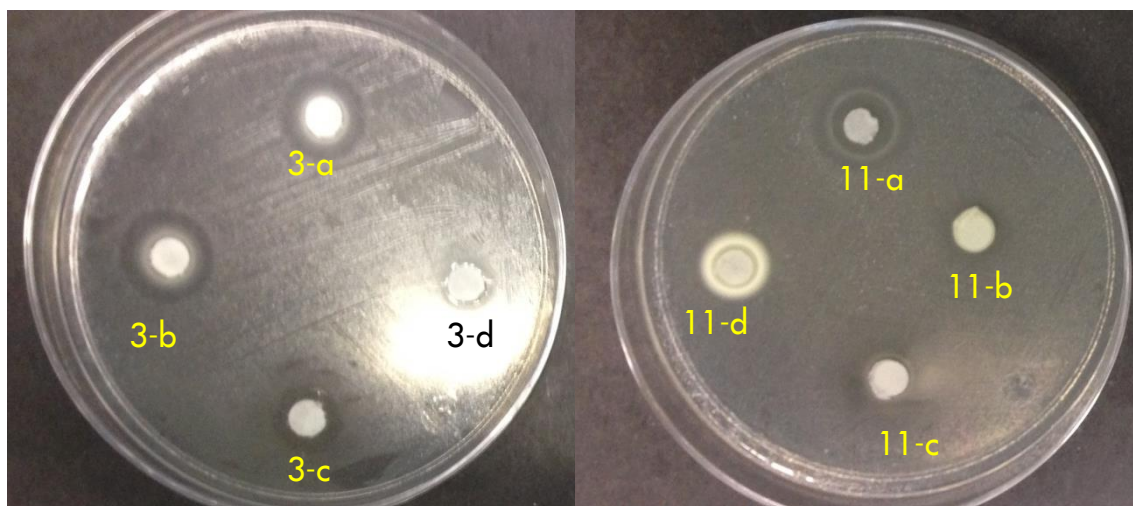


Figura 135: Actividad antimicrobiana de isotiourea carboxilatos de benzazoles sobre *P. carotovorum*.

Tabla 30: Halos de inhibición de isotiourea carboxilato de benzazoles (8 mg/mL) contra *Pectobacterium carotovorum* (Gram negativo (-)).

Compuesto	Halo de inhibición (mm)	Compuesto	Halo de inhibición (mm)	Cloranfenicol
3-a	14.56 ± 1.48 ^{bc}	11-a	17.46 ± 0.04 ^b	32.6 ± 0.05
3-b	11.76 ± 0.95 ^{bc}	11-b	11.53 ± 0.11 ^c	32.6 ± 0.05
3-c	13.96 ± 0.82 ^c	11-c	12.76 ± 2.75 ^c	32.6 ± 0.05
3-d	0.00±00 ^d	11-d	20.43 ± 1.24 ^a	32.6 ± 0.05

Nota: los halos de inhibición son el promedio de tres repeticiones ± el error de la media (ESM), NI: No tiene efecto inhibitorio. a, b, c y d indican diferencias significativas estadísticamente a lo largo de cada columna (Duncan al 5%, n=3).

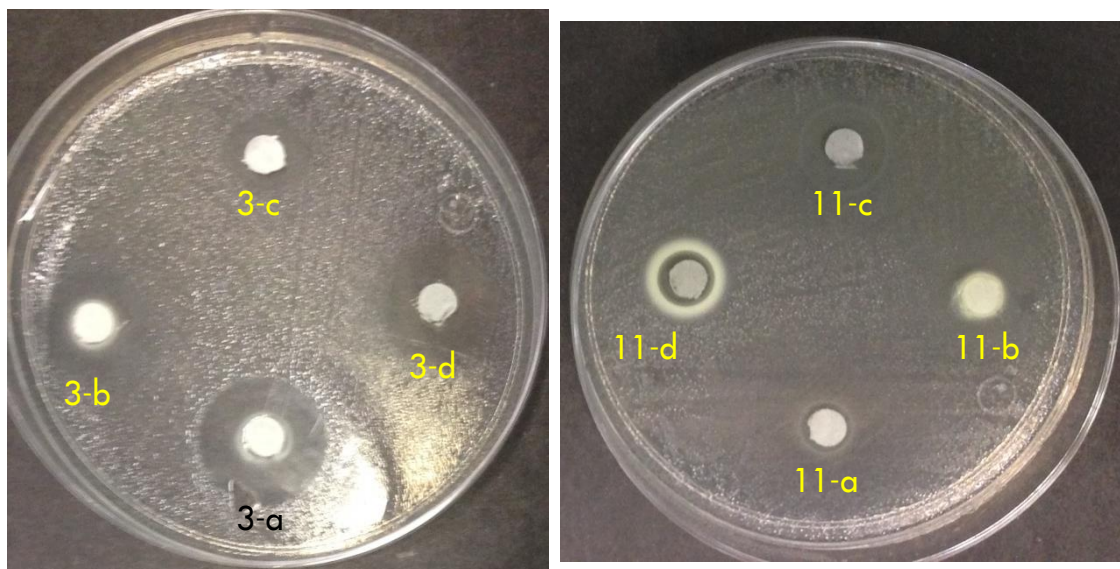


Figura 136: Actividad antimicrobiana de isotiourea carboxilatos de benzazoles *E. amylovora*.

Tabla 31: Halos de inhibición de isotioureacarboxilato de benzazoles (8 mg/mL) contra *Erwinia amylovora* (Gram negativo (-)).

Compuesto	Halo de inhibición (mm)	Compuesto	Halo de inhibición (mm)	Cloranfenicol
3-a	17.6 ± 3.26 ^a	11-a	11.2 ± 3.33 ^{bc}	35 ± 0.0
3-b	10 ± 0.66 ^c	11-b	0.00±00 ^d	35 ± 0.0
3-c	14.53 ± 1.28 ^{ab}	11-c	8.03 ± 0.37 ^c	35 ± 0.0
3-d	0.00±00 ^d	11-d	16.46 ± 0.64 ^a	35 ± 0.0

Nota: los halos de inhibición son el promedio de tres repeticiones ± el error de la media (ESM). a, b, c y d indican diferencias significativas estadísticamente a lo largo de cada columna (Duncan al 5%, n=3).

De los resultados expresados en las tablas 30 y 31, se realizó el análisis estadístico por ANOVA de un factor el cual mostró que existe diferencia significativa ($\alpha=0.05$) para ambas bacterias fitopatógenas tratadas con los ocho compuestos (3 y 11 a-d), la comparación de medias por la prueba del rango múltiple de Duncan (5%) para el caso de *Erwinia amylovora* mostró que el compuestos 3-a y 11-d son de mayor poder antibacteriano continuando por efecto los compuestos 3-c>11-a>3-b, 11-b>11-b y 3-d; mientras que para la bacteria *Pectobacterium carotovorum* el compuesto con mayor poder antibacteriano es 11-d continuando por efecto los compuestos 11-a>3-a>3-c, 11-c, 3-b y 11-b>3-d. Todos los halos expresados en el ensayo con ambas bacterias fitopatógenas presentan resistencia por tener una zona de inhibición con diámetro menor de 25mm.

Para que los compuestos evaluados como antimicrobianos alcancen su diana deben atravesar la cubierta bacteriana, salvo cuando la diana es la propia envoltura externa de los gramnegativos. Las bacterias Gram negativas ofrecen mayor resistencia que las Gram positivas a la entrada de antimicrobianos, pues poseen una membrana celular externa, que rodea la capa de peptidoglucano. Esa membrana es una bicapa lipídica que, a diferencia de las membranas eucariotas, contiene lipolisacárido, y desempeña un importante papel de barrera frente a determinados antimicrobianos (Nikaido H. *et al.*, 2003). En la misma existen un gran número de proteínas, que representan en torno al 40% de su peso total, entre las cuales se encuentran las porinas, proteínas triméricas o monoméricas que forman conductos o poros hidrófilos que permiten el acceso al peptidoglucano. A través de estos poros difunden de forma pasiva pequeñas moléculas hidrofílicas (menores de 600 Da), pero se impide el paso de otras mayores, por ejemplo los glucopéptidos (peso molecular >1.000 Da). Por el contrario, los antibióticos más lipofílicos difunden a través de la bicapa lipídica, y algunos utilizan un mecanismo de transporte con gasto de energía.

Entre las posibles sitios de acción que puedan participar los compuestos evaluados para ejercer una acción antimicrobiana se tiene categorizado que un antimicrobiano puede actuar inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, alterando la integridad de la membrana citoplásmica, impidiendo la síntesis proteica o bloqueando la síntesis o las funciones de ácidos nucleicos. Además el efecto del antimicrobiano se clasifica tradicionalmente en bactericidas (ejercen una acción letal para la bacteria) o bacteriostáticos (sólo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano). En este caso, todos los compuestos son bactericidas ya que los ensayos se mantuvieron durante dos meses sin ningún cambio de diámetro en la zona de inhibición, por lo tanto la bacteria no ha sido capaz de invadir dicha zona tratada por difusión del compuesto en el medio sólido; en este sentido los bactericidas por lo general actúan inhibiendo la síntesis de la pared, alterando la membrana citoplásmica o interfiriendo con algunos aspectos del metabolismo del ADN, y bacteriostáticos los que inhiben la síntesis proteica, excepto los aminoglucósidos (Martínez-Martínez *et al.*, 2008).

Como prueba adicional se evaluó, a las isotioureacarboxilatobenzotiazoles de sodio (3 a-d) con una concentración promedio de 2.6 mg/mL, la capacidad de captación de radicales libres durante 6 minutos mediante el ensayo del radical ABTS^{•+}, los resultados se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 32: Actividad de antioxidante de isotioureacarboxilatobenzotiazol de sodio contra radical ABTS^{•+}.

Compuesto	% Captación	TEAC (Equivalentes de Trolox) mg/mL
3-a	97.61 ± 0.15 ^a	3.35 ± 0.001
3-b	93.46 ± 1.84 ^a	3.32 ± 0.012
3-c	36.71 ± 1.65 ^c	2.92 ± 0.011
3-d	78.35 ± 3.27 ^b	3.21 ± 0.022

Nota: El % de captación es el promedio de tres repeticiones ± el error de la media (ESM). a, b, c indican diferencias significativas estadísticamente a lo largo de cada columna (Duncan al 5%, n=3).

Curva tipo Trolox: $y = -0,205x + 0,691$ ($R^2 = 0,999$) (Arango, 2012).

La ANOVA mostró que la prueba es significativa ($\alpha=0.05$) donde los compuestos 3-a y 3-b son los de mayor poder antioxidante por el radical ABTS^{•+} siendo el compuesto 3-d el que le sigue por efecto, mientras que el compuesto 3-c es el de menor actividad antioxidante durante un periodo de 6 minutos.

7. CONCLUSIONES

El 2-aminobencimidazol y el 2-aminobenzotiazol tienen diferente reactividad ante la química del disulfuro de carbono, estableciendo diferentes propuestas de rutas mecanicistas para explicar los productos formados en cada caso. Mientras que para los dimetilados empleados para estudiar su reactividad con los α -aminoácidos, los productos obtenidos reflejaron poseer diferentes comportamientos fisicoquímicos para ambos benzazoles, así como su reactividad.

El método experimental establecido es adecuado para la síntesis de compuestos S-metilisotiourea –carboxilatos y –metilésteres de benzazoles con diversos α -aminoácidos, donde los α -aminoácidos reaccionan como aminas cuando son transformadas a aminocarboxilatos; también demostramos que siempre hay una interacción intramolecular entre el protón ácido NH de la fracción del aminocarboxilato y el par de electrones del heteroátomo nitrógeno del benzazol formando un pseudo anillo de 6 o 7 miembros marcando una posible estabilidad a la molécula, generan una conformación *cis* o más específica *Z*, de acuerdo a las reglas CIP, controlando así la estereoquímica de la segunda sustitución; mientras que el radical del aminocarboxilato no influye en la formación de isotioureas pero sí en la interacción electrostática intramolecular de puente de hidrógeno entre el protón ácido NH de la fracción del aminocarboxilato y el átomo de oxígeno del carbonilo produciendo que toda la fracción del aminocarboxilato se encuentre en el mismo plano del benzazol.

Conforme a los resultados obtenidos por el estudio cristalográfico, el uso de estereoisómeros L y D correspondientes a los α -aminoácidos con quiralidad, no es un factor para que exista un comportamiento químico diferente en cuanto a su acomodo molecular en el espacio; por otro lado los enantiómeros L presentan para los derivados de benzotiazol un comportamiento de líquidos iónicos contrario a los estereoisómeros D, mientras que los DL- tienen más a comportarse como polvos; pero para los derivados de N-metil-bencimidazol no presentan el mismo comportamiento fisicoquímico de sus análogos, proponiendo quien produce dicho efecto es el cambio del heteroátomo azufre (S) por nitrógeno (N) metilado (N-CH₃) para ambos benzazoles. Además, mientras más asimétrica sea la molécula con respecto a sus fracciones iónicas, esto favorecerá a comportarse como líquido iónico.

Se logró obtener derivados guanidínicos a partir de las isotioureas formadas a partir del benzotiazol, donde el pK_a (10.62) de la alquilamina metilamina es lo

suficientemente nucleofílica para llevar a cabo la guanilación y las altas condiciones de temperatura empleadas cambiando el confórmero del rotámero del sistema $N=C(SCH_3)_2$, la ausencia o presencia de agua en condiciones de reflujo es un factor para la formación de iones hidroxilo (OH^-) provenientes de la disociación de la metilamina a sal cuaternaria de metilamonio produciendo derivados urea por lo que disminuyen los rendimientos de los compuestos guanidino.

Las isotioureacarboxilatos de benzazoles poseen actividad antibacteriana, siendo estadísticamente los compuestos 3-a y 11-d los de mayor poder antibacteriano contra *Erwinia amylovora*, mientras que el compuesto 11-d contra *Pectobacterium carotovorum*, ambas bacterias fitopatógenas Gram negativas (-). En cuanto a la actividad antioxidante, los compuestos 3-a y 3-b tiene mayor poder antioxidante por el radical $ABTS^{\bullet+}$.

8. RECOMENDACIONES PARA TRABAJOS FUTUROS

Adecuar la metodología para la síntesis de guanidinas no simétricas con aminas anhidras o en estado sólido para evitar el desvío de la reacción por la presencia de agua. Así como, seguir usando dicha metodología para los 17 aminoácidos proteogénicos restantes y generalizar si el radical del carbono estereogénico tiene influencia sobre la sustitución en la formación de isotioureas y guanidinas simétricas con aminocarboxilatos iguales o no simétricos con diferentes aminocarboxilatos.

Intentar experimentar con el 2-Aminobenzoxazol para completar la reactividad de los 2-Aminobenzazoles y así conocer si esta familia de benzofusionados tienden a comportarse semejante ante la síntesis de compuestos guanidino con α -aminoácidos.

Seguir adecuando la metodología experimental establecida con revisión bibliográfica para la posible formación de guanidino-péptidos, objetivo primordial del trabajo de investigación establecido por su director.

Realizar evaluaciones biológicas, ya sea *in situ* o *in vitro* a los derivados guanidínicos obtenidos para demostrar la viabilidad del proyecto y su posible aplicación en áreas de conservación de alimentos pre- o post- cosecha con efectos inhibitorios de crecimiento de patógenos causantes de enfermedades conocidas como ETA's.

Realizar pruebas toxicológicas *in vivo* al compuesto más viable para su posterior uso como aditivo alimentario por ejemplo conservador o edulcorante como se ha reportado en la literatura.

9. REFERENCIAS

1. Abdel-Mohsen, H. T; Sudheendran, K; Conrad, J & Beifuss U. 2013. Synthesis of disulfides by laccase-catalyzed oxidative coupling of heterocyclic thiols. *Green Chemistry*. 15: 1490-1495.
2. Abuzar, S; Sharma, S. 1981. *Indian J. Chem. [B]*. 20: 230.
3. Acharya, A. N; Ostresh J. M. & Houghten R. A. 2001. Solid-phase synthesis of bis-cyclic guanidines from tripeptides. *Tetrahedron*. 57: 9911-9914.
4. Allende, M.R., Juárez, R.C., García, E.R.S. y carrillo, F.A. 2000. Control biológico de antracnosis en frutos de mango Keirr en Culiacán, Sinaloa. Memorias del XXIII Congreso Nacional de Control biológico. Guanajuato México. Pp. 219-222.
5. Aly, A. A. & Nour-El-Din, A. M. 2008. Functionality of amidines and amidrazones. *ARKIVOC: ARKAT USA, Inc.* i: 153-194.
6. Annese, M; Corradi, A. B; Forlani, L; Rizzoli, C. & Sgarabotto, P. 1994. Tautomerism in some acetamido derivatives of nitrogen-containing heterocycles: X-ray structural analysis of 2-amino and 2-imino forms of benzothiazole derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*: 615-621.
7. Atwal, K. S; Ahmend, S. Z. & O'Reilly, B. C. 1989. *Tetrahedron Lett.* 30: 7313.
8. Ausín, C; Ortega, J. A; Robles, J; Grandas, A and Pedroso, E. 2002. Synthesis of Amino- and Guanidino-G-Clamp PNA Monomers. *Organic Letters*. 4 (23): 4073-4075.
9. Arango B., Oscar; Pantoja D., Diana; Santacruz Ch., Lorena and Hurtado B., Andrés M. 2012. Actividad antioxidante del aceite esencial de orégano (*Lippia origanoides* H.B.K) del alto patía. *Rev.Bio.Agro*. Vol.10 (2): 79-86.
10. Bailey, S., Finegold, S., Baron, E. 1991. Diagnóstico microbiológico. Ed. Médica Panamericana, 7ª edición. Buenos Aires, Argentina. pp. 190-209.
11. Bang, E; Jin, J. Y; Hong, J, H; Kang, J, S; Lee, W. & Lee, W. 2012. Comparative studies on enantiomer resolution of α -amino acids and their esters using (18-crown-6-)-tetracarboxylic acid as a chiral crown ether selector by NMR spectroscopy and high-performance liquid chromatography. *Bull. Korean Chem. Soc.* 10 (33): 3481-3484.
12. Bansal, Y; Silakari, O. 2012. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 20: 6208-6236.
13. Bao, W; Wang, Z; Li, Y. 2003. *J. Org. Chem.* 68: 591-593.
14. Barton, D. H. R; Elliott, J. D. and Gero, S. D. 1982. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*: 2085.

15. Barvian, M. R; Showalter, H. D. H. and Doherty, A. M. 1997. *Tetrahedron Lett.* 38: 6799.
16. Belitz, H.-D; Grosch, W. & Schierberle, P. 2009. Amino acids, peptides & proteins. *Food Chemistry*. Springer.11-40.
17. Bernatowicz, M. S; Wu, Y. U. & Matsueda, G. R. 1993. *Tetrahedron Lett.* 34: 3389.
18. Bionda, N. & Cudic, P. 2013. Solid-Phase Guanidinylation of Peptidyl Amines Compatible with Standard Fmoc-Chemistry: Formation of Monosubstituted Guanidines. 1-241. In: Cudic, P. **Peptide Modifications to Increase Metabolic Stability and Activity, Methods Biology**. 1^o Edition. New York: Springer Science. 151-164.
19. Bordwell, F. G; Ji, G. Z. 1991. *J. Am. Chem. Soc.* 113: 8398–8401.
20. Butler, P. A. & Kräutler B. 2006. Biological Organometallic Chemistry of B₁₂. *Top Organomet Chem.* 17: 1-55.
21. Cammidge, A.N; Guo, Z. X. & Horwell, D.C. 2000. *Synth. Commun.* 30: 2933.
22. Carpenter, R. D.; Kurth, M. J. 2010. A rapid and efficient route to benzazole heterocycles. *Nature protocols*. Vol.5 (11): 1731-1736.
23. Castagnolo, D; Schenone, S. & Botta, M. 2011. *Chem. Rev.* 111: 5247-5300.
24. Ceniceros-Gómez, A. E; Barba-Behrens, N; Bernés, S; Nöth, H; Castillo-Blum, S. E. 2000. Synthesis, X-ray and NMR characterisation of cobalt(III) coordination compounds with 2-guanidinobenzimidazole. *Inorganica Chimica Acta*. 304: 230-236.
25. Charles D. J. 2013. Antioxidant Assays. 9-38. In: Charles D. J. **Antioxidant Properties of Spices, Herbs and Other Sources**. VII. New York: Springer Science. 610 p.
26. Chaudhary P; Sharma, N. K. & Jha, K. K. 2010. Benzothiazole: the molecule of diverse biological activities. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. Vol. 2 (2). 1-6.
27. Chen, X; Li, X; Hu, A. & Wang, F. 2008. Advances in chiral ionic liquids derived from natural amino acids. *Tetrahedron Asymmetry*. 19: 1-14.
28. Chotani, G. K; Dodge, T. C; Gaertner, A.L; Arbige, M. V. 2007. Industrial biotechnology: Discovery to Delivery. 1311-1373. In: Kent and Riegel's. **Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology**. Vol. 2 (30). New York: Springer Science. 1793 p.
29. Cody, W.L; Kent, D.R. & Doherty, A. M. 1996. *Tetrahedron Lett.* 37: 8711.
30. Contreras, R; Flores-Parra, A; Mijangos, E; Fabiola, T; López-Sandoval, H; Barba-Behrens, N. 2009. From mono to polydentate azole and benzazole

- derivatives, versatile ligands for main group and transition metal atoms. *Coordination Chemistry Reviews*. 253: 1979-1999.
31. Crippa, G. B; Perroncito, G; Sacchetti, G. 1935. *Gazz Chim. Ital.* 65: 38; C. A. 1935. 29: 4007.
 32. 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: ARKAT USA, Inc.* V: 200-209.
 33. Cruz, A; Padilla-Martínez, I.I; García-Báez, E.V. 2012. A Synthetic Method to Access Symmetric and Non-Symmetric 2-(N,N'-disubstituted) guandinebenzathiazoles. *Molecules*. 17: 10178-10191.
 34. Danaher, M; De Ruyck, H; Crooks, S. R. H; Dowling, G; O'Keeffe, M. 2007. Review of methodology for the determination of benzimidazole residues in biological matrices. *Journal of Chromatography B*. 845: 1-37.
 35. Day, J. C; Tisi, L. C. & Bailey M. J. 2004. Evolution of beet bioluminescence: the origin of beetle luciferin. *Luminescence*. 19: 8-20.
 36. Denk, M. K and Ye, X. 2005. Alkylation of ethylenethiourea with alcohols: a convenient synthesis of S-alkyl-isothioureas without toxic alkylating agents. *Tetrahedron Letters*. 46: 7597-7599.
 37. Dzendolet, E. 1968. A structure common to sweet-evoking compounds. *Perception & Psychophysics*. 3(1B): 65-68.
 38. Eißmann, F. & Weber, E. 2011. N-(p-Ethynylbenzoyl) derivatives of amino acid and dipeptides methyl esters –Synthesis and structural study. *Journal of Molecular Structure*. 1005: 121-128.
 39. Eißmann, F. & Weber, E. 2011. Synthesis and structural characterization of amino acid and peptide derivatives featuring N-(p-bromobenzoyl) substituents as promising connection unit for bio-inspired hybrid compounds. *Journal of Molecular Structure*. 994: 392-402.
 40. Fennema, O. R. 1996. Food chemistry. 3th ed. Marcel Dekker, Inc. New York, USA.
 41. Floegel, A; Kim, D.-O; Chung, S.-J; Koo, S. I. & Chun, O. K. 2011. Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods. *Journal of Food composition and Analysis*. 24: 1043-1048.
 42. García-Hernández, Z; Flores-Parra, A; Grevy, J. M; Ramos-Organillo, A; Contreras, R. 2006. 2-Aminobenzothiazole phosphorus amides: Molecular and supramolecular structures, hydrogen bonds and sulfur donor-acceptor interactions. *Polyhedron*. 25: 1662-1672.

43. Gilchrist, T. L. 1995. Química Heterocíclica, 2º Edición, Addison Wesley Iberoamericana, S. A. México. 13-16.
44. Golysin N. M. 1973. *German Patent (DOS) 2221620*. C. A. 1973. 79: 66360.
45. Goodman, M; Feichtinger, K; Zapf, C. and Sings, H. L. 1998. *J. Org. Chem.* 63: 3804.
46. Goodman, M; Feichtinger, K; Sings, H. L; Baker, T. J; & Matthews, K. 1998. *J. Org. Chem.* 63: 8432.
47. Guarino, V. R; Stella, V. J. 2007. Prodrugs of Amides, Imides and Other NH-acidic Compounds. 1-1464. In: Stella, V. J; Barchardt, R. T; Hageman, M. J; Oliyai, R; Maag, H.S; Tilley, J. W. **Prodrugs: Challenges and Rewards Part 1**. 1º Edition. Springer. New York. 133-179.
48. Guida, X; Jianhuan, H. & Xiaomin, L. 2006. Synthesis and QSAR studies of novel 1-substituted-2-aminobenzimidazoles derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 41: 1080-1083.
49. Guillena-Townley, G. 2000. Síntesis de alfa-aminoácidos a partir de ácido piroglutámico y de derivados imínicos de efedrina. Universidad de Alicante. Facultad de Ciencias. Alicante. 19-20.
50. Hajduk, P. J; Boyd, Steven; Nettesheim, D; Nienaber, V; Severin, J; Smith R; Davidson, D; Rockway, T. & Fesik, S. W. 2000. Identification of Novel inhibitors of Urokinase via NMR-Based Screening. *J. Med. Chem.* 43: 3862-3866.
51. Hamankiewicz, P; Granda, J. M; Jurczak, J. 2013. Influence of the size and geometry of the anion binding pocket of sugar-urea anion receptors on chiral recognition. *Tetrahedron Letters*. 54: 5608-5611.
52. Harada, S; Toudou, N; Hiraoka, S; Nishida, A. 2009. Highly enantioselective Diels-Alder reaction of Danishefsky-type diene and electron-deficient olefins catalyzed by an Yb(III)/chiral bis-urea complex. *Tetrahedron Letters*. 50: 5652-5655.
53. Harmel W. Peindy N`Dongo. 2008. Synthesis, characterization, X-ray crystallography, and cytotoxicity of a cymantrene keto carboxylic acid for IR labelling of bioactive peptides on a solid support. *Journal of Inorganic biochemistry* 102, 2114-2119.
54. Hernández- García, R. M; Barba-Behrens, N; Salcedo, R; Höjer, G. 2003. Theoretical study of 2-guanidinobenzimidazole: HF, MP2 and DF calculations. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. 637: 55-72.
55. Hoover, J. R. E; Stedman, R. J; *U. S. Patent 3399212*. C. A. 70: 11679.
56. Huang, D; Boxin, O; Prior, R. L. 2005. The Chemistry behind antioxidant capacity assays. *J. Agric. Food. Chem.* 53: 1841-1856.

57. Huang, S.-T; Hsei, I.-J and Chen, C. 2006. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. *Bioorganic & Medical Chemistry*. 14: 6106-6119.
58. Huang, W; Yin, J; Guo, F; Zhang, Y; Xie, M; He, X. 2008. Synthesis and characterization of new cardo poly(bisbenzothiazole-urea)s containing bulky pendant groups. *European Polymer Journal*. 44: 3599-3607.
59. Iriepa, I; Bellanato, J. 2013. Synthesis, spectroscopic, structural and conformational study of some tri-substituted ureas derived from *N*-methylpiperazine containing phenyl and *N*-heterocyclic substituents. *Journal of Molecular Structure*. 1044: 215-220.
60. Ishikawa, T. 2009. General Aspects of Organosuperbases. 1-326. In: Ishikawa, T. **Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts**. 1^o Edition. Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd. 1-7
61. Ishikawa, T. 2009. Guanidines in Organic Synthesis. 1-326. In: Ishikawa, T. **Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts**. 1^o Edition. Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd. 93-143.
62. Jones, J. H. 1979. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds. 815. In: Barton D; Ollis, W. D. **Comprehensive Organic Chemistry**. Pergamon press: Exeter. Vol.2.
63. Kanters, J. A; Scherrenberg, R. L; Leafiang B. R; Kroon, J. 1988. The crystal and molecular structure of an intensely sweet chlorodeoxysucrose; 4,1',6'-trichloro-4,1',6'-tri-deoxy-galacto-sucrose. *Carbohydr. Res*. 180: 175-182.
64. Khatun, N; Jamir, L; Ganesh, M. & Patel, B. K. 2012. A one-pot strategy for the synthesis of 2-aminobenzothiazole in water by copper catalysis. *RSC Advances*. 2: 11557-11565.
65. Ke, D; Zhan, C; Li, X; Li, A. D. Q; Yao, J. 2009. The urea-dipeptides show stronger H-bonding propensity to nucleate β -sheetlike assembly than natural sequence. *Tetrahedron*. 65: 8269-8276.
66. Kim, J.-U; Schollmeyer, D; Brehmer, M. & Zentel, R. 2011. Simple chiral urea gelators, (R)- and (S)-2-heptylurea: Their gelling ability enhanced by chirality. *Journal of colloid and interface science*. 357: 428-433.
67. Komeman, E., Winn, W., Allen, S., Janda, W., Procop, G. y Screckenberger, P. 2004. Diagnóstico microbiológico. Editorial Medica-PAnamericana. 5a. Edición. Argentina. pp. 565-620.
68. Kozikowski, A. P. & Dood, D. S. 1994. *Tetrahedron Lett*. 35: 977.

69. Kumbhare, R. M; Dadmal, T; Kosurkar, U; Sridhar, V; Rao, J. V. 2012. Synthesis and cytotoxic evaluation of thiourea and *N*-bis-benzothiazole derivatives: A novel class of cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22: 453-455.
70. Kurser, F.; Sanderson, P. M. 1960. *J. Chem. Soc.*, 3240.
71. Lee, C. & Yoon J. 2008. UV direct photolysis of 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonate) (ABTS) in aqueous solution: Kinetics and mechanism. *Journal of Photochemistry and Photobiology A. Chemistry*. 197: 232-238.
72. Lim, M. Y. 2010. Lo esencial en metabolismo y nutrición. *Metabolismo de las proteínas*. 3^o Edición, Elsevier, España, 58-106.
73. Lipton, M. A; Yong, Y. F. & Kowalshki, J. A. 1997. *J. Org. Chem.* 62: 1540.
74. Litescu, S. C; Eremida S. & Radu, G. L. 2010. Methods for the determination of antioxidant capacity in food and raw materials. 241-249. In: Giardi, M. T; Rea, G. & Berra, B. **Bio-Farms for Natraceuticals: Functional Food and Safety Control by Biosensors**. XXVII. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. 334 p.
75. Liu, Yong-Hua & Cao, Ling-Hua. 2008. An expedient one-step synthesis of polysubstituted guanidinoglucosides using HgO-4 Å molecular sieves as catalyst. *Carbohydrate Research*. 343: 2376-2383.
76. Margetic, D. 2009. Physico-Chemical Properties of Organosuperbases. 1-326. In: Ishikawa, T. **Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts**. 1^o Edition. Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd. 11-48.
77. Marie-Pierre, F; Andrade-Lopez, N; Barba-Behrens, N. and Contreras, R. 1998. Organometallic tin complexes derived from 2-guanidinobenzimidazole. *Heteroatom Chemistry*. 9 (7): 637-641.
78. Marie-Pierre, F; García-Baéz, E; Andrade-Lopez, N; Osorio-Monreal, G; Melchor-Canseco, G; Velázquez-Montes, I; Barba-Behrens, N. and Contreras, R. 1999. Boron and transition Metal Compounds derived from 2-uroylbenzimidazole. *Heteroatom Chemistry*. 10 (7): 577-584.
79. Martínez-Martínez, L. 2008. Muerte bacteriana y heterorresistencia a los antimicrobianos. *Enf. Infecc. Microbiol. Clin.* 26:481-484.
80. Maryanoff, C. A; Stanzione, R. C; Plampin, J. N. and Mills, J. E. 1986. *J. Org. Chem.* 51: 1882.
81. Meister, A, 1965. Biochemistry of the amino acid. 2nd edn. *Academic Press: New York*. Vol. I.

82. Mel'nikov, N. N; Grapov, A. F; Aripov, A. 1973. *U.S.S.R. Patent 384337*. C. A. 1974. 80: 47991.
83. Merchán, F.; Garín, J; Meléndez, E. 1982. A Facile Synthesis of Dimethyl N-(2-Benzothiazolyl)-dithiocarbonimidates and Methyl N-(2-Benzothiazolyl)-dithiocarbamates, *Synthesis: Communications*. 590-591.
84. Meyer, S; Demeshko, S; Dechert, S. & Meyer F. 2010. Synthesis, structure and Mössbauer characterization of polymeric iron (II) complexes with bidentate thiourea ligands. *Inorganica Chimica Acta*. 363: 3088-3092.
85. Nagy, E; Mihalik, R; Hrabák, A; Vértesi, C. & Gergely, P. 2000. Apoptosis inhibitory effect of the isothiourea compound, tri-(2-thioureido-S-ethyl)-amine. *Immunopharmacology*. 47: 25-33.
86. Nikaido, H. 2003. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*67:593-656.
87. Nakanishi, W. 2009. Related Organocatalysts (2): Urea Derivatives. 1-326. In: Ishikawa, T. **Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts**. 1^o Edition. Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd. 273-293.
- Rastogi, R. and Sharma, S. 1983. 2-Aminobenzimidazoles in Organic Syntheses. *Synthesis: Reviews*, 861-882.
88. Nunes, C. A. & Freitas, M. P. 2013. Aug-MIA-QSPR study of guanidine derivatives sweeteners. *Eur. Food Res. Technol.* 237: 565-570.
89. O'Donovan, D. H & Rozas, I. 2011. A concise synthesis of asymmetrical N,N'-disubstituted guanidines. *Tetrahedron Letters*. 52: 4117-4119.
90. Oliver, D. W; Dormehl I. C; Wikberg, JES; Dambrova, M. 2004. Guanidines: from molecule to primate. *Med. Chem. Res.* 13 (6/7):427-438.
91. Orner, B. P; Linton, B. R; Carr, A. J. & Hamilton, A.D. 2000. *J. Org. Chem.* 65: 1566.
92. Orner, B. P. & Hamilton, A. D. 2001. The Guanidinium Group in Molecular Recognition: Design and Synthesis Approaches. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 41: 141-147.
93. Ouyang, L; Huang, Y; Zhao, Y; He, G; Xie, Y; Liu, J; He, J; Liu, Bo; Wei, Y. 2012. Preparation, antibacterial evaluation and preliminary structure-activity relationship (SAR) study of benzothiazol- and benzoxazol-2-amine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 22: 3044-3049.
94. Paget, C. J; Sands, J. L. 1978. *U. S. Patent 4088768*, C. A. 1979. 90: 137814.
95. Peña-Hueso, A.; Téllez, F.; Vieto-Peña, R.; Esquivel, R.O.; Esparza-Ruiz, A.; Ramos-García, I.; Contreras, R.; Barba-Behrens, N.; Flores-Parra, A. Synthesis and structure of dithiocarbonimidates derived from aromatic heterocycles: Role of

- weak interactions in the preferred conformation. *J. Mol. Struct.* **2010**, *984*, 409–415.
96. Poss, M. A; Iwanowicz, E; Reid, J. A; Lin, J. & Gu, Z. 1992. *Tetrahedron Lett.* *33*: 5933.
97. Potgieter, K. C; Geber, T. I. A. & Hosten, E. 2012. Dimers of the *fac*-[Re](CO)₃⁺ core with benzothiazole derivatives of thiourea. *Inorganic Chemistry Communications.* *24*: 231-233.
98. Qian, Y; Zhang, H.-J; Lv, P.-C; Zhu, H.-L. 2010. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of guanidine derivatives as novel antitubulin agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* *18*: 8218-8225.
99. Quek, J. Y; Davis, T. P. & Lowe A. B. 2013. Amidine functionality as a stimulus-responsive building block. *Chem. Soc. Rev.* *42*: 7326-7334.
100. Rassmussen, C. R; Villani, F. J; Reynolds, B. E. Plampin, J. N. Hood, A. R; Hecker, L. R. Nortey, S. O; Hanslin, A; Costanzo, M. J; Powell, E. T. & Molinari, A. J. 1988. *Synthesis.* 460.
101. Rastogi, R. & Sharma, S. 1983. 2-aminobenzimidazoles in Organic Syntheses, *Synthesis: Reviews*, 861-882.
102. Ratcliffe, A. J; Lammin, B. L. and Pedgrift, B. L. 1996. *Tetrahedron Lett.* *37*: 6815.
103. Ré, R; Pellegrini, R; Proteggente, A; Pannala, A; Yang, M; Rice-Evans, C. 1999. Antioxidante activity applying and improved abst radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med.* *26*(9/10): 1231-1237.
104. Rodríguez I. I; Rodríguez A. D; Wang, Y. & Franzblau S. G. 2006. Ilebathoxazole: a novel benzoxazole alkaloid with antimycobacterial activity. *Tetrahedron Letters.* *47*: 3229-3232.
105. Romero-Salvador, A. 2008. Líquidos iónicos a temperatura ambiente: un nuevo medio para las reacciones químicas. *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat. (Esp).* Vol 102 (1): 79-90.
106. Royal Belgian Academy Council, *Industrial Biotechnology and Sustainable Chemistry*, January, 2004:1-29.
107. Saeed, S; Rashid, N; Jones, P. G; Ali, M; Hussain, R. 2010. Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry.* *45*: 1323-1331.
108. Savage, D; Malone, G; Gallagher, J. F; Ida, Y; Kenny, P. T. M. 2005. Synthesis and structural characterization of *N*-para-ferrocenyl benzoyl amino acid ethyl esters and the X-ray crystal structures of the glycylic and (±) -2-aminobutyric acid

- derivative Fc-C₆-H₄-CONHCN(C₂H₅)CO₂Et. *Journal of Organometallic Chemistry*. 690: 383-393.
109. Savage, D; Malone, G; Alley, S. R; Gallagher, J. F; Goel, A; Kelly, P. N; Mueller-Bunz, H; Kenny, P. T. M. 2006. The synthesis and structural characterization of *N*-*ortho*-ferrocenyl benzoyl amino acid esters. The X-ray crystal structure of *N*-{*ortho*-(ferrocenyl)benzoyl}-L-phenylalanine ethyl ester. *Journal of Organometallic Chemistry*. 691: 463-469.
 110. Segura, D. F; Netto, A. V. G; Frem, R. C. G; Mauro, A. E; da Silva, P. B; Fernandes, J. A; Paz, F. A. A; Dias, A. L. T; Silva, N. C; de Almeida, E. T; Marques, M. J; de Almeida, L; Alves, K. F; Pavan, F. R; de Souza, P. C; de Barros, H. B. & Leite, C. Q. F. 2014. Synthesis and biological evaluation of ternary silver compounds bearing N, N-chelating ligands and thiourea: X-ray structure of [Ag(bpy)(μ-tu)]₂(NO₃)₂ (bpy= 2,2'-bipyridine; tu= thiourea). *Polyhedron*. 79: 197-206.
 111. Shriner, R. L; Rani, R; Roy, P; Agrawal, S. K. & Saxenac, A. K. 2011. *J. Heterocycl. Chem.* 48: 921-926.
 112. Simonov, A.M; Yu, M; 1962. *Zh. Obshch. Khim.* 32: 2670; C. A. 1963. 58: 9048.
 113. Simonov, A.M; Vitkevich, N. D. 1960. *Zh. Obshch. Khim.* 30: 2868.
 114. Sommer, N.F., Fortalage, J. Edwards, D.C (2002). Postharvest Diseases of selected commodities. En Kader, A.A. (Ed)., Postharvest Technology of Horticultural Crops (pp.223-227). Universidad de Colombia.
 115. Song, E. U; Kaur, N; Park, Mi-Y; Jin, Y; Lee, K; Kim, G; Lee, Ki. Y; Yang, J. S; Shin, J. H; Nam, Ky-Youb; No, K. T; Han, G. 2008. Synthesis of amide and urea derivatives of benzothiazole as Raf-1 inhibitor. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 43: 1519-1524.
 116. Srivastava, P. K. Upadhyaya, J. S; Gupta, M. B. 1981. *Curr. Sci.* 50: 305.
 117. Stella, V. J. & Narisawa, S. 1998. Increased shelf-life of fosphenytoin: Solubilization of a degradant. Phenytoin, through complexation with (SBE)_{7M}-β-CD. *J. Pharma. Sci.* 87: 926-930.
 118. Stella V. J; Martodihardjo, S; Terada, K; Rao V. M. 1999. Some relationships between the physical properties of various 3-acyloxymethyl prodrugs of phenytoin to structure: potential *in vivo* performance implications. *J. Pharm. Sci.* 88(10): 1100.
 119. Sudha, S; Karabacak, M; Kurt, M; Cinar, M; Sundaraganesan, N. 2011. Molecular structure, vibrational spectroscopic, first-order hyperpolarizability and HOMO, LUMO studies of 2-aminobenzimidazole. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 84: 184-195.

120. Taniguchi, K; Shigenaga, S; Ogahar, T; Fujitsu, T; Matsuo, M. 1993. *Chem. Pharm. Bull.* 41: 301.
121. Taniguchi, M; Ueki, M. 1998. *J. Antibiot.* 51:883.
122. Tapiero, H; Mathé, G; Couvreur, P; Tew, K. D. 2002. I. Arginine. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 56: 439-445.
123. Taylor, J. E; Bull, S. D. & Williams, J. M. J. 2012. Amidines, isothioureas, and guanidines as nucleophilic catalysts. *Chem. Soc. Rev.* 41. 2109-2121.
124. Téllez, F; Cruz, A; López-Sandoval, H; Ramos-García, I; Gayosso, M; Castillo-Sierra, R. N; Paz-Michel, B; Nöth, H; Flores-Parra, A & Contreras, R. 2004. Dithiocarbamates, Thiocarbamic Esters, Dithiocarboimidates, Guanidines, Thioureas, Isothioureas, and Tetraazathiapentalene Derived from 2-Aminobenzothiazole. *Eur. J. Org. Chem.* 4203-4214.
125. Toksöz, S; Guler, M. O. 2009. *Nano Today.* 4: 458-469.
126. Tsuji, T; Soto, S; Kajjura, T; Noguchi, M; Takehana, K; Kobayasho, T. 2001. *J. Antibiot.* 54: 102.
127. Ulijn, R. V; Woolfson, D. N. 2010. *Chem. Soc. Rev.* 39: 3349-3350.
128. Vaidyanathan, G. & Zalutsky, M.R. (1997). *J. Org. Chem.* 62: 4867.
129. Valero, M; García-Martínez, S; Giner, M. J; Alonso, A; Ruiz, J.J. 2010. Benomyl sensitivity assays and species-specific PCR reactions highlight association of two *Colletotrichum gloeosporioides* types and *C. acutatum* with rumple disease on Primofiori lemons. *Eur. J. Plant Pathol.* 127: 399-405.
130. Viudes, V; Bartovsky, P; Domingo, L. R; Tormos, R and Miranda, M. R. 2010. Experimental and Theoretical (DFT) Characterization of the Excited States and N-Centered Radical Species Derived from 2-Aminobenzimidazole, the Core Substructure of a Family of Bioactive Compounds. *J. Phys. Chem. B.* 114: 6608-6613.
131. Weiss, V. S.; Kromer, H.; Prietzel, H. 1975. *Chemiker-Zeitun.* 99: 291.
132. Wedzicha, R.L. 1984. Chemistry of Sulphur Dioxide in Foods. Elsevier, London.
133. Wedzicha, R.L. 1992. Chemistry of sulphiting agents in foods. *Food Additives Contam.* 9: 449-459.
134. Wilkinson, D. 2000. Study of the reaction mechanism of 1,8-diazafluoren-9-one with the amino acid, L-alanine. *Forensic Science International.* 109: 87-103.
135. Williams, R. M; Hendrix, J. A. 1992. *Chem. Rev.* 92: 889.
136. Wilson, C. C; Myles, D; Ghosh M; Johnson, L. N. & Wang, W. 2005. Neutron diffraction investigations of L- and D-alanine at different temperatures: the search for structural evidence for parity violation. *New J. Chem.* 29: 1318-1322.

137. Xu, D; Luo, S; Yue, H; Wang, L; Yang, W; Xu, Z. 2006. *Tetrahedron: Asymmetry*. 17: 2028-2033.
138. Yale, H. L; Bristol, J. A. 1977. U.S. Patent 4004016 (1977), C. A. 86. 171450.
139. Yale, H. L; Bristol, J. A. 1978. *Heterocycl. Chem.* 15: 505.
140. Yale, H. L; Bristol, J. A. 1976. U.S. Patent 542158 (1976), C. A. 84. 135658.
141. Yong-Hua, L; Ling-Hua, C. 2008. An expedient one-step synthesis of polysubstituted guanidinoglucosides using HgO-4 Å molecular sieves as catalyst. *Carbohydrate Research*. 343: 2376-2383.
142. Yutilov, Yu, M; Anisimova, V. A; Simonov A. M. 1965. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1965:416; C. A. 1965. 63:16335.
143. Yuan, L; Zhong, H; Li, L. Q; Xiao, J. J. 2012. A novel dithiourea and its response to metal ions. *Chinese Chemical Letters*. 23: 93-96.

ANEXO

A

**Desarrollo
Experimental**

2-ditiometilcarboimidatobenzotiazol (2).

En un matraz bola de 1L se colocó 7.5858 g (0.05 mol) del 2-aminobencimidazol (1) al 99% de pureza, marca Sigma-Aldrich, con 50 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) sobre baño de hielo salino (-10 °C) en constante agitación. A la disolución se le adiciona gota a gota 3 mL de una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH) al 20 M durante 30 minutos. Posteriormente se adiciona gota a gota 3 ml de disulfuro de carbono (CS₂) y luego 3 ml. de NaOH al 20M, ambos en lapsos de 30 minutos cada uno. Transcurrido el tiempo, se adiciona gota a gota 6.6 mL de yodometano (CH₃I) dejándolo reaccionar durante 2-6 horas para mejorar rendimientos. El producto precipita al adicionar 1L de agua destilada, se filtró y lavo con agua para su posterior secado y cristalizado con etanol. El compuesto es de color amarillo. Rendimiento de 72% (8.29 g). Punto de Fusión (p.f.) 73-74 °C. RMN ¹H 300.08 MHz (CDCl₃, ppm): 7.89 (d, 1H, H4, J=8 Hz), 7.76 (d, 1H, 7H, J= 7.9 Hz), 7.39 (t, 1H, H5, J_A=8.2, J_B= 7.4 Hz), 7.26 (t, 1H, H6, J_A=7.9A Hz, J_B= 7.4 Hz), 2.6 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (CDCl₃, ppm): 174.67 (C11), 167.42 (C2), 151.36 (C9), 134.62 (C8), 125.95 (C4), 124.12 (C7), 122.34 (C5), 121.23 (C6), 15.88 (SCH₃).

S-metilisotiurea-carboxilatos de benzotiazol (3 a-d).

En un matraz bola de 500 mL. se colocó 0.01 mol de α-aminoácido [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de NaOH, así como 200 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 30 minutos. Posteriormente, se deja enfriar. Se adiciona 0.75 g (0.01 mol) de 2-dimetilcarboimidatobenzotiazol (2). La reacción se mantuvo en agitación constante, a temperatura durante 6 días. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. Para los derivados de glicina (a) y fenilglicina (c), el sólido resultante se le añade acetona para luego ser filtrado, el sólido se lava con acetona o cloroformo. Se dejó secar para obtener un sólido color blanco; mientras que para los derivados de Alanina (b) y Fenilalanina (d), el líquido iónico resultante se disuelve con etanol a -5°C para luego ser filtrado y su posterior concentrado mediante evaporación del disolvente. Rendimiento 80-90%.

Derivado de Glicina (3-a): Punto de descomposición (p.d.) 210°C. IR ν max (cm⁻¹), C=O (1644), N-H (3469), C=N (1548), formiato (1180), Acetato (1274). RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 10.65 (s, 1H, NH), 7.76 (d, 1H, H4, *J*= 7.9 Hz), 7.55 (d, 1H, 7H, *J*= 8.2 Hz), 7.33 (t, 1H, H5, *J*_A=7.4, *J*_B= 7.9 Hz), 7.18 (t, 1H, H6, *J*_A= 7.9Hz, *J*_B= 7.9 Hz), 3.63 (s, 1H, CH), 3.62 (s, 1H, CH), 2.43 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 171.3 (C11), 169.4 (C=O), 163.6 (C2), 151.8 (C9), 131.9 (C8), 126.1 (C4), 120.4 (C7), 123.4 (C5), 121.6 (C6), 48.1 (CH₂), 15.88 (SCH₃).

Derivado de Alanina (3-b): IR ν max (cm⁻¹) C=O (1710), N-H (3488), C=N (1551), formiato (1141), Acetato (1274). RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 11 (s, 1H, NH), 7.73 (d, 1H, H4, *J*= 7.9 Hz), 7.61 (d, 1H, 7H, *J*= 7.9 Hz), 7.31 (t, 1H, H5, *J*_A=7.6, *J*_B= 7.3 Hz), 7.16 (t, 1H, H6, *J*_A= 7.6 Hz, *J*_B= 7.3 Hz), 3.89 (d, 1H, CH, *J*= 7.6 Hz), 1.39 (d, 3H, C-CH₃, *J*= 7.1 Hz), 2.42 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 174.1 (C11), 171.3 (C=O), 163.2 (C2), 151.7 (C9), 131.8 (C8), 126.1 (C4), 120.6 (C7), 123.5 (C5), 121.5 (C6), 54.9 (CH), 20.5 (CH₃), 13.9 (SCH₃).

Derivado de Fenilglicina (3-c): Punto de descomposición (p.d.) 250 °C. IR ν max (cm⁻¹) C=O (1614), N-H (3480), C=N (1544), formiato (1175), Acetato (1270). RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 11.44 (s, 1H, NH), 7.78 (d, 1H, H4, *J*= 7.6 Hz), 7.64 (d, 1H, 7H, *J*= 7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, H5), 7.18 (t, 1H, H6), 4.8 (d, 1H, CH, *J*= 6.2 Hz), 7.2-7.3 (m, 5H, Ph), 2.31 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 171.3 (C11), 169.8 (C=O), 163.6 (C2), 151.7 (C9), 131.8 (C8), 126.1 (C4), 120.6 (C7), 123.5 (C5), 121.7 (C6), 63.9 (CH), 141.4, 128.2, 126.9, 126.7 (Ph), 14.1 (SCH₃).

Derivado de Fenilalanina (3-d): IR ν max (cm⁻¹) C=O (1745), N-H (3482), C=N (1592), formiato (1553), Acetato (1272). RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 10.74 (d, 1H, NH, *J*= 5.8 Hz), 7.76 (d, 1H, H4, *J*= 7.9 Hz), 7.54 (d, 1H, 7H, *J*= 7.9 Hz), 7.32 (t, 1H, H5, *J*_A=7.3, *J*_B= 7.7 Hz), 7.18 (t, 1H, H6), 4.12 (d, 1H, CH, *J*= 3.8 Hz), 7.2 (m, 5H, Ph), 3.1 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 172.5 (C11), 171.3 (C=O), 163.4 (C2), 151.6 (C9), 131.6 (C8), 126.1 (C4), 120.4 (C7), 123.5 (C5), 121.6 (C6), 61.2 (CH), 56.7 (CH₂), 138.7, 129.9, 129.8, 128.4 (Ph), 14.0 (SCH₃).

S-metilisotiurea-metilésteres de benzotiazol (4 a-d).

En un matraz bola de 500 mL. se colocó 0.01 mol de α -aminoácido [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de NaOH, así como 200 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 30 minutos. Posteriormente, se deja enfriar. Se adiciona 0.75 g (0.01 mol) de 2-dimetilcarboimidatobenzotiazol (2). La reacción se mantuvo en agitación constante, a temperatura durante 6 días. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. Posteriormente se adiciona la mínima cantidad de DMF para disolver el compuesto (1-5 mL) para luego adicionar un equivalente de $\text{CH}_3\text{-I}$ sobre baño de hielo en agitación constante durante 24 horas. El producto precipita con 100-500 mL de agua a 5 °C, se filtra y se seca para su posterior cristalizado con etanol o acetona. Rendimiento 56-84%.

Derivado de Glicina (4-a): Punto de fusión (p.f.) 134-135 °C. IR ν max (cm^{-1}) C=O (1745), N-H (3491), C=N (1553), formiato (1133), Acetato (1251) Alquilo (1217). RMN ^1H 300.08 MHz (CDCl_3 , ppm): 10.75 (s, 1H, NH), 7.72 (d, 1H, H4, $J=6.7$ Hz), 7.69 (d, 1H, 7H, $J=7.3$ Hz), 7.34 (t, 1H, H5, $J_A=6.7$, $J_B=7$ Hz), 7.21 (t, 1H, H6, $J_A=7.6$ Hz, $J_B=7.4$ Hz), 4.32 (s, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 2.55 (s, 3H, SCH_3). RMN ^{13}C 75.46 MHz (CDCl_3 , ppm): 171.1 (C11), 169.1 (C=O), 164.8 (C2), 151.0 (C9), 132.2 (C8), 125.6 (C4), 120.6 (C7), 123.3 (C5), 121.0 (C6), 52.7 (CH_2), 45 (O- CH_3), 14.1 (SCH_3).

Derivado de Alanina (4-b): Punto de fusión (p.f.) 97-98 °C. IR ν max (cm^{-1}) C=O (1743), N-H (3475), N-H \cdots N (3200), C=N (1570), formiato (1153), Acetato (1276), Alquilo (1227). RMN ^1H 300.08 MHz (CDCl_3 , ppm): 11.20 (s, 1H, NH), 7.72 (d, 1H, H4), 7.69 (d, 1H, 7H), 7.37 (t, 1H, H5, $J_A=7.3$, $J_B=8.2$ Hz), 7.25 (t, 1H, H6, $J_A=7.3$ Hz, $J_B=7.9$ Hz), 4.49 (s, 1H, CH, $J=7.1$ Hz), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 1.61 (d, 3H, C- CH_3 , $J=7$ Hz) 2.55 (s, 3H, SCH_3). RMN ^{13}C 75.46 MHz (CDCl_3 , ppm): 171.7 (C11), 172.3 (C=O), 164.0 (C2), 151.0 (C9), 132.1 (C8), 125.6 (C4), 120.7 (C7), 123.3 (C5), 121.0 (C6), 52.8 (CH), 52.3 (O- CH_3), 19.3 (C- CH_3), 14.0 (SCH_3).

Derivado de Fenilglicina (4-c): Punto de fusión (p.f.) 112-114 °C. IR ν max (cm⁻¹) C=O (1742), N-H (3475), NH⁺N (3137), C=N (1556), formiato (1172), Acetato (1252) Alquilo (1217). RMN ¹H 300.08 MHz (CDCl₃, ppm): 12.05 (s, 1H, NH), 7.80 (d, 1H, H4, $J=7.9$ Hz), 7.72 (d, 1H, 7H, $J=7.3$ Hz), 7.4 (t, 1H, H5), 7.24 (t, 1H, H6, $J_A=7.9$ Hz, $J_B=7$ Hz), 5.47 (d, 1H, CH, $J=6.7$ Hz), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 7.3-7.2 (m, 5H, Ph), 2.50 (s, 3H, SCH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (CDCl₃, ppm): 171.6 (C11), 170.2 (C=O), 164.0 (C2), 151.0 (C9), 132.1 (C8), 125.7 (C4), 120.8 (C7), 123.4 (C5), 121.0 (C6), 60.6 (CH), 53.0 (O-CH₃), 136.0, 129.0, 128.9, 128.8 (Ph), 14.2 (SCH₃).

Derivado de Fenilalanina (4-d): Punto de fusión (p.f.) 69-71 °C. IR ν max (cm⁻¹) C=O (1746), N-H (3475), NH⁺N (3198), C=N (1593), formiato (1157), Acetato (1275), Alquilo (1227). RMN ¹H 300.08 MHz (CDCl₃, ppm): 11.22 (d, 1H, NH), 7.70 (d, 1H, H4), 7.72 (d, 1H, 7H), 7.37 (t, 1H, H5), 7.20 (t, 1H, H6), 4.70 (d, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, O-CH₃), 7.2 (m, 5H, Ph), 3.3 (d, 2H, CH₂, $J_A=5.9$, $J_B=1.2$ Hz), 2.52 (d, 3H, SCH₃, $J=1.2$ Hz). RMN ¹³C 75.46 MHz (CDCl₃, ppm): 171.5 (C11), 171.1 (C=O), 164.2 (C2), 151.0 (C9), 132.2 (C8), 125.6 (C4), 120.6 (C7), 123.3 (C5), 121.0 (C6), 58.2 (CH), 52.6 (O-CH₃), 39.1 (CH₂), 135.3, 129.4, 128.7, 127.3 (Ph), 14.2 (SCH₃).

Ureas-carboxilatos de benzotiazol (10 a-d).

En un matraz bola de 500 mL. se colocó 0.01 mol de α -aminoácido [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de NaOH, así como 200 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 30 minutos. Se adiciona 0.75 g (0.01 mol) de 2-dimetilcarboimidatobenzotiazol (2). La reacción se mantuvo en agitación constante, a reflujo durante 12 horas. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. El sólido resultante se lava con etanol a -5 °C para luego ser filtrado, el sólido se lava con acetona o cloroformo. Se dejó secar para obtener un sólido color blanco. Rendimiento 80-90 %.

Derivado de Glicina (10-a): Punto de descomposición (p.d.) 210- 215 °C. IR ν max (cm⁻¹) C=O (1676), N-H (3400), N-H⁺O (3155), C=N (1547), formiato (1221), Acetato (1280). RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 9.2 (s, 1H, NH), 7.96 (s, 1H, NH), 7.75 (d, 1H, H4), 7.5 (d, 1H, 7H), 7.25 (t, 1H, H5), 7.08 (t, 1H, H6), 3.72 (s, 1H, CH₂). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 173.9 (C11), 161.9 (C=O), 155.3 (C2), 149.9 (C9), 131.9 (C8), 125.8 (C4), 119.7 (C7), 122.5 (C5), 121.4 (C6), 45 (CH₂).

Derivado de Alanina (10-b): Punto de descomposición (p.d.) 205-206 °C. IR ν max (cm^{-1}) C=O (1712), C=O (1682), N-H (3445), N-H (3360), N-H \cdots O (3247), C=N (1581), formiato (1203), Acetato (1280), Acetato (1290). RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 7.65 (s, 1H, NH), 7.78 (d, 1H, H4, $J=7.6$ Hz), 7.58 (d, 1H, 7H, $J=7.9$ Hz), 7.31 (t, 1H, H5, $J_A=7.3$, $J_B=7.6$ Hz), 7.13 (t, 1H, H6, $J_A=7.6$ Hz, $J_B=7.3$ Hz), 3.9 (t, 1H, CH, $J_A=6.4$ Hz, $J_B=7.3$ Hz), 1.26 (d, 3H, C-CH $_3$, $J=6.5$ Hz). RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 175.9 (C11), 160.8 (C=O), 153.8 (C2), 149.6 (C9), 131.8 (C8), 125.9 (C4), 119.9 (C7), 122.6 (C5), 121.5 (C6), 51.1 (CH), 20.45 (CH $_3$).

Derivado de Fenilglicina (10-c): Punto de descomposición (p.d.) 224-225 °C. IR ν max (cm^{-1}) C=O (1623), N-H (3514), C=N (1540), formiato (1117), Acetato (1273). RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 11.9 (s, 1H, NH), 8.27 (d, 1H, NH, $J=6.2$ Hz), 7.8 (d, 1H, H4, $J=7.6$ Hz), 7.62 (d, 1H, 7H, $J=7.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, H5), 7.13 (t, 1H, H6), 4.9 (d, 1H, CH, $J=6.8$ Hz), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph). RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 172.5 (C11), 160.5 (C=O), 153.4 (C2), 149.7 (C9), 131.9 (C8), 126.0 (C4), 120.0 (C7), 122.7 (C5), 121.5 (C6), 59.9 (CH), 143, 128.1, 127.1, 126.5 (Ph).

Derivado de Fenilalanina (10-d): Punto de descomposición (p.d.) 217-218 °C. IR ν max (cm^{-1}) C=O (1702), N-H (3488), N-H \cdots O (3205), C=N (1544), formiato (1120), Acetato (1276). RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 12 (d, 1H, NH), 7.89 (d, 1H, NH), 7.8 (d, 1H, H4, $J=7.6$ Hz), 7.6 (d, 1H, 7H, $J=7.9$ Hz), 7.32 (t, 1H, H5, $J_A=1.2$, $J_B=7$ Hz), 7.18 (t, 1H, H6), 4.3 (q, 1H, CH, $J_A=6.45$ Hz, $J_B=6.16$ Hz, $J_C=6.45$ Hz), 7.1-7.3 (m, 5H, Ph), 3.0-3.2 (m, 2H, CH $_2$, $J_A=6.45$ Hz, $J_B=6.74$ Hz, $J_C=5.28$ Hz). RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 175.7 (C11), 161.0 (C=O), 153.3 (C2), 150 (C9), 132.2 (C8), 126.1 (C4), 120.1 (C7), 122.8 (C5), 121.7 (C6), 57 (CH), 38.58 (CH $_2$), 139.9, 130.2, 128.4, 126.4 (Ph).

Guanidino-carboxilatos de sodio de benzotiazol (5 a-d).

En un matraz bola de 500 mL. se colocó 0.01 mol de S-meilisotiourea-carboxilato de sodio [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de metilamina en solución acuosa al 40%, así como 200 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 24 horas. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. El sólido resultante se lava con cloroformo o una mezcla de etanol-acetona (1:9) a 4°C para luego ser filtrado. Se dejó secar para obtener un sólido color blanco.

Derivado de Glicina (10-a): RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 8 (s, 1H, NH), 7.9 (d, 1H, NH, $J=4.1$ Hz), 7.8 (d, 1H, H4, $J=7.3$ Hz), 7.5 (d, 1H, 7H, $J=7.9$ Hz), 7.3 (t, 1H, H5, $J_A=7.3$ Hz, $J_B=7$ Hz), 7.13 (t, 1H, H6, $J_A=7.6$ Hz, $J_B=7.4$ Hz), 3.77 (d, 1H, CH₂, $J=4.6$ Hz), 2.58 (d, 3H, N-CH₃, $J=4.6$ Hz) . RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 170.0 (C11), 161.9 (C=O), 155.9 (C2), 149.6 (C9), 131.9 (C8), 125.9 (C4), 119.7 (C7), 122.5 (C5), 121.5 (C6), 43.2 (CH₂), 25.97 (N-CH₃).

Derivado de Alanina (10-b): RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 10.65(s, 1H, NH), 8.07 (d, 1H, NH, $J=4.1$ Hz), 7.8 (d, 1H, H4, $J=7.3$ Hz), 7.5 (d, 1H, 7H, $J=7.9$ Hz), 7.3 (t, 1H, H5, $J_A=7.3$ Hz, $J_B=7$ Hz), 7.13 (t, 1H, H6, $J_A=7.6$ Hz, $J_B=7.4$ Hz), 4.24 (dd, 1H, CH, $J_A=7$ Hz, $J_B=6.5$), 1.25 (d, 1H, CH₃, $J=6.8$ Hz), 2.6 (d, 3H, N-CH₃, $J=4.4$ Hz) . RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 172.8 (C11), 159.9 (C=O), 153.5 (C2), 149.4 (C9), 131.9 (C8), 126.2 (C4), 120.1 (C7), 123.0 (C5), 121.7 (C6), 49.1 (CH), 19.96 (C-CH₃), 25.99 (N-CH₃).

Derivado de Fenilglicina (10 c): RMN ^1H 300.08 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 7.9 (s, 1H, NH), 8.36 (d, 1H, NH, $J=4.7$ Hz), 7.76 (d, 1H, H4, $J=7.6$ Hz), 7.5 (d, 1H, 7H, $J=8.2$ Hz), 7.32 (t, 1H, H5), 7.13 (t, 1H, H6), 5.4 (d, 1H, CH, $J=6.8$ Hz), 7.2-7.4 (m, 5H, Ph), 2.58 (d, 3H, N-CH₃, $J=4.4$ Hz) . RMN ^{13}C 75.46 MHz (DMSO- d_6 , ppm): 170.8 (C11), 161.9 (C=O), 155.2 (C2), 149.8 (C9), 132.0 (C8), 125.9 (C4), 119.6 (C7), 122.4 (C5), 121.5 (C6), 57.3 (CH), 139.5, 128.9, 127.9, 127.1 (Ph), 26.01 (N-CH₃).

Compuestos de Azufre derivados del 2-aminobencimidazol.

Yoduro de 1,3-dimetil-1,3-dihidrobencimidazol-1-2-ilideneamonio (15): En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (0.3g, 7.52mmol) en agua (0.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (1.0 g, 7.52mmol) en DMF (6mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. para luego adicionar iodometao (0.94mL, 15.0mmol) continuando con la agitación por 24h en baño de hielo. La reacción fue detenida al adicionar 100mL de agua fría. El sólido precipitado fue filtrado y lavado con agua y recristalizado en etanol. Redimiento del 90% (1.95g), cristales blancos. RMN ¹H 300.08 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 8.72 (b, 2H, ⁺NH₂), 7.55 (m, 2H, Ar) y 7.35 (m, 2H, Ar), 3.67 (s, 6H, N-CH₃). RMN ¹³C 75.46 MHz (DMSO-*d*₆, ppm): 150.73 (s, C2), 130.68 (s, C8, C9), 124.05 (s, C5, C6), 110.81 (s, C4, C7).

2-Metiltio-4H-[1,3,5]tiadiazino[3,4-a]bencimidazol-4-tiona (19): En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (0.4g, 10mmol) en agua (0.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (1.33 g, 10mmol) en DMF (6mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. posteriormente se adiciono en intervalos de 30 min los siguientes reactivos en orden: a) disulfuro de carbono (0.6mL, 10mmol), b) hidróxido de sodio en solución acuosa 20M (0.5mL, 10mmol), c) disulfuro de carbono (0.6mL, 10mmol) y d) iodometano (1.25mL, 20mmol) con agitación por 24h en continuo baño de hielo. La reacción se detuvo al adicionar 100mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue purificado por recristalización en cloroformo. Redimiento del 40% (1.06g), cristales amarillos.

Ácido metiléster 2-aminobencimidazol-1-carboditioico (6): En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (0.4g, 10mmol) en agua (0.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (1.33 g, 10mmol) en DMF (6mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. posteriormente se adiciono en intervalos de 30 min los siguientes reactivos en orden: a) disulfuro de carbono (0.6mL, 10mmol), b) iodometano (0.63mL, 10mmol) con agitación por 24h en continuo baño de hielo. La reacción se detuvo al adicionar 100mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue purificado por recristalización en etanol. Redimiento del 40% (1.47g), cristales amarillos.

Yoduro de 1-Metil-3-(metiltiocarbonotioil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-iminium (5):

En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (0.4g, 10mmol) en agua (0.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (1.33 g, 10mmol) en DMF (6mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. posteriormente se adiciono en intervalos de 30 min los siguientes reactivos en orden: a) disulfuro de carbono (0.6mL, 10mmol), b) yodometano (1.25mL, 20mmol) con agitación por 24h en continuo baño de hielo. La reacción se detuvo al adicionar 100mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue purificado por recristalización en etanol. Redimiento del 66% (2.41g), polvo amarillo.

Ácido metiléster-2-imio-3-metil-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboditioico (4):

En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (0.4g, 10mmol) en agua (0.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (1.33 g, 10mmol) en DMF (6mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. posteriormente se adiciono en intervalos de 30 min los siguientes reactivos en orden: a) disulfuro de carbono (0.6mL, 10mmol), b) yodometano (1.25mL, 20mmol) con agitación por 24h en continuo baño de hielo, c) solución de hidróxido de sodio 20 M (0.5mL, 10mmol). La reacción se detuvo al adicionar 100mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue secado. Redimiento del 60% (1.42g), polvo amarillo.

Yoduro de N-(1-Metil-3-(metiltiocarbonotioil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ilideno) metanaminium (3):

En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución del compuesto 4 (1.0 g, 4.2mmol) en DMF (6mL) y yodometano (0.26 mL, 4.2 mmol) en agitación constante por 24 h. en baño de hielo. El producto precipita al adicionar 100mL de agua fría y filtrado por secado con aire. Redimiento del 67.5% (1.08g), polvo amarillo.

Ácido metiléster (E)-3-metil-2-metilimino-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboditioico

(2). En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución del compuesto 3 (1.0 g, 2.63mmol) y una solución de hidróxido de sodio 0.5 M (5.3 mL), el producto precipita siendo filtrado y lavado con suficiente agua. Redimiento del 72.7% (0.48g), polvo amarillo.

Dimetil 1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonimidoditioato (8).

En un matraz bola de 500 mL se colocó una solución de hidróxido de sodio (2.0 g, 50mmol) en agua (2.5mL) y una solución de 2-aminobencimidazol (6.65 g, 50mmol) en DMF (30mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo con agitación constante por 30 min. posteriormente se adiciono en intervalos de 30 min los siguientes reactivos en orden: a) disulfuro de carbono (3.0mL, 50mmol), la mezcla se le aplicó reflujo por 4h y posteriormente se enfrió mediante baño de hielo para adicionar en intervalos de 30 min b) hidróxido de sodio en solución acuosa 20M (2.5mL, 50mmol), c) iodometano (6.25mL, 100mmol) con agitación por 24h en continuo baño de hielo. La reacción se detuvo al adicionar 500mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue purificado por recristalización en etanol. Redimiento del 25% (2.96 g), cristales blancos.

Ioduro 2-(Bis(metiltio)metilenoamino)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-3-ium (9).

En un matraz bola de 100 mL se colocó una solución del compuesto 8 (1.0g, 4.2mmol) en DMF (6mL) y iodometano (0.3mL, 4.8mmol) sobre baño de hielo en constante agitación por 12h. La reacción se detuvo al adicionar 500mL de agua fría y agitación por 24h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y fue purificado por recristalización en etanol. Redimiento del 85.7% (1.32 g), cristales blancos.

Dimetil 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato (10).

El compuesto 9 (1.32g, 3.48 mmol) fue reaccionado con una solución de hidróxido de sodio (7.2 mL al 5M). El producto precipitó para ser filtrado y lavado con agua. Rendimiento del 85% (0.73g) de cristales blancos.

Ioduro 2-(Bis(metiltio)metilenoamino)-1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-3-ium (13-A).

El compuesto 10 (1g, 3.91 mmol) en DMF (5mL) y iodometano (0.3mL, 4.8mmol) se mezclaron en constante agitación por 12h sobre baño de hielo. La mezcla se le añadió 100mL de agua a 4°C para su posterior congelación, se descongela el sistema y el producto precipita para ser filtrado y lavado con agua, se cristalizó e etanol. Rendimiento del 90% (1.39g) de cristales blancos.

S-metilisotiourea-carboxilatos de N-metilbencimidazol (11 a-d).

En un matraz bola de 100 mL. se colocó 0.01 mol de α -aminoácido [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de NaOH, así como 50 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 30 minutos. Posteriormente, se deja enfriar. Se adiciona 2.51 g (0.01 mol) de Dimetil 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato (10). La reacción se mantuvo en agitación constante, a temperatura ambiente durante 6 días. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. El sólido resultante se le añade acetona para luego ser filtrado, el sólido se lava con acetona o cloroformo. Se dejó secar para obtener un sólido color blanco. Rendimiento 45-55%.

S-metilisotiourea-metilésteres de N-metilbencimidazol (12 a-c).

En un matraz bola de 100 mL. se colocó 0.01 mol de α -aminoácido [a) glicina, b) alanina, c) fenilglicina ó d) fenilalanina] con un equivalente de NaOH, así como 50 mL de etanol al 96% de pureza. La mezcla formada se mantuvo en reflujo con agitación constante durante 30 minutos. Posteriormente, se deja enfriar. Se adiciona 2.51 g (0.01 mol) de Dimetil 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-ilcarbonoditioimidato (10). La reacción se mantuvo en agitación constante, a temperatura ambiente durante 6 días. Consecutivamente, haciendo uso del rotavapor, se evaporó el disolvente. Posteriormente se adiciona la mínima cantidad de DMF para disolver el compuesto (1-5 mL) para luego adicionar un equivalente de $\text{CH}_3\text{-I}$ sobre baño de hielo en agitación constante durante 24 horas. El producto precipita con 100 mL de agua a 5 °C, se filtra y se seca para su posterior cristalizado con etanol o acetona. Rendimiento 45-55%.

ANEXO

B

Resonancia Magnética
Nuclear (R.M.N.): ^1H y ^{13}C

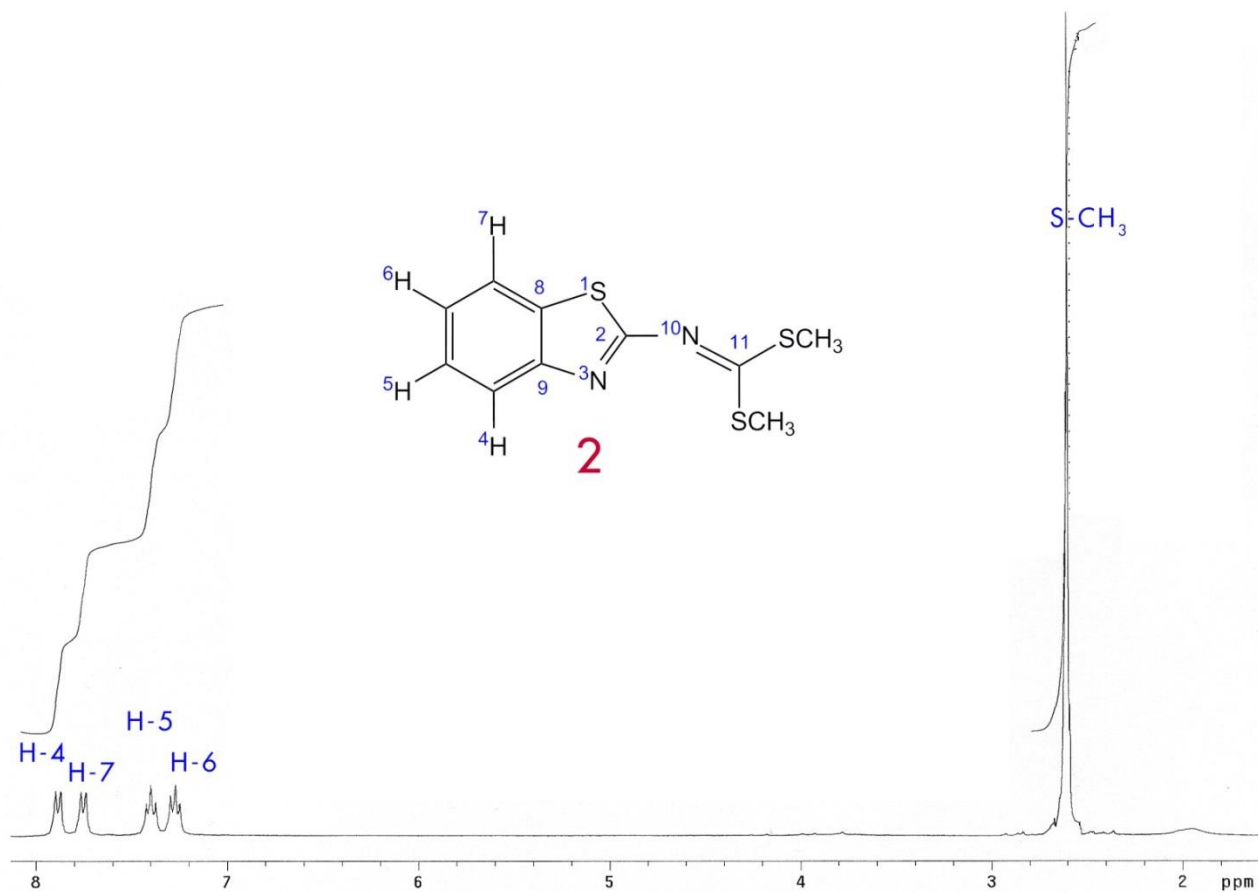


Figura B.1: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 2 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

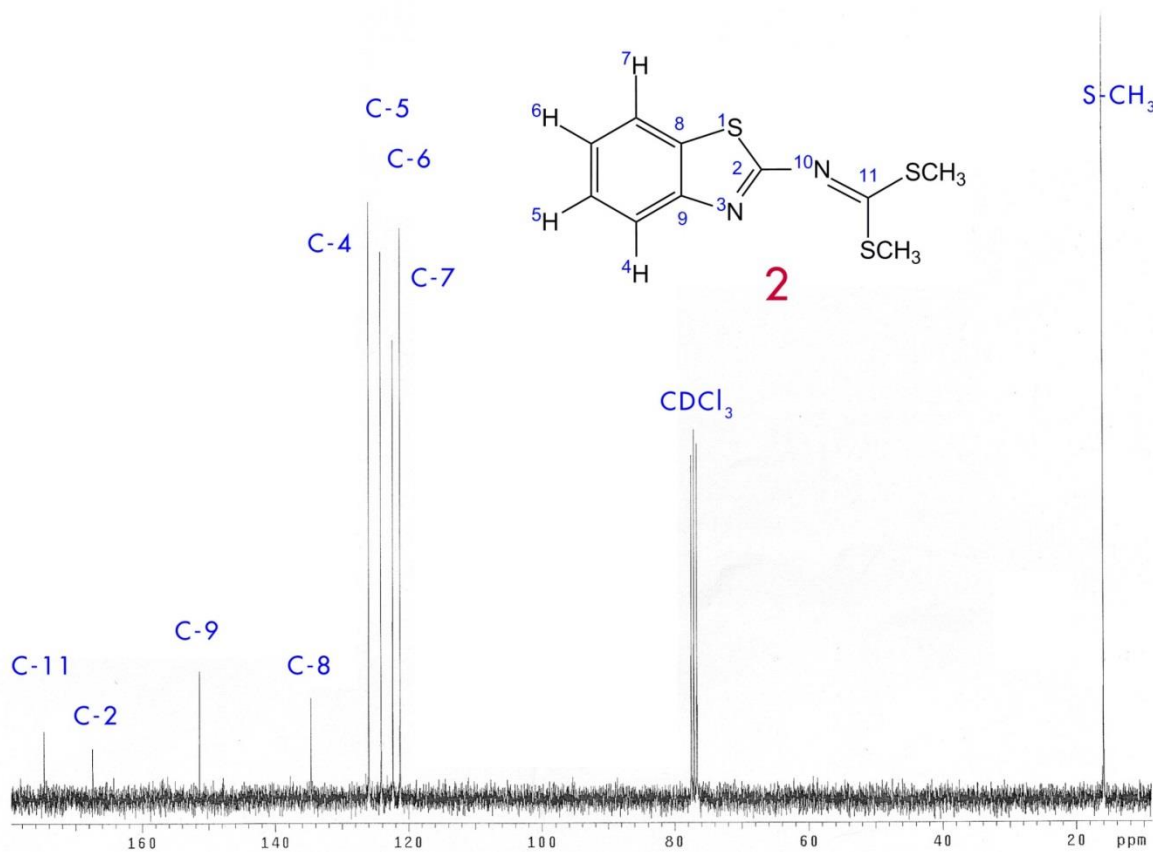


Figura B.2: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 2 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

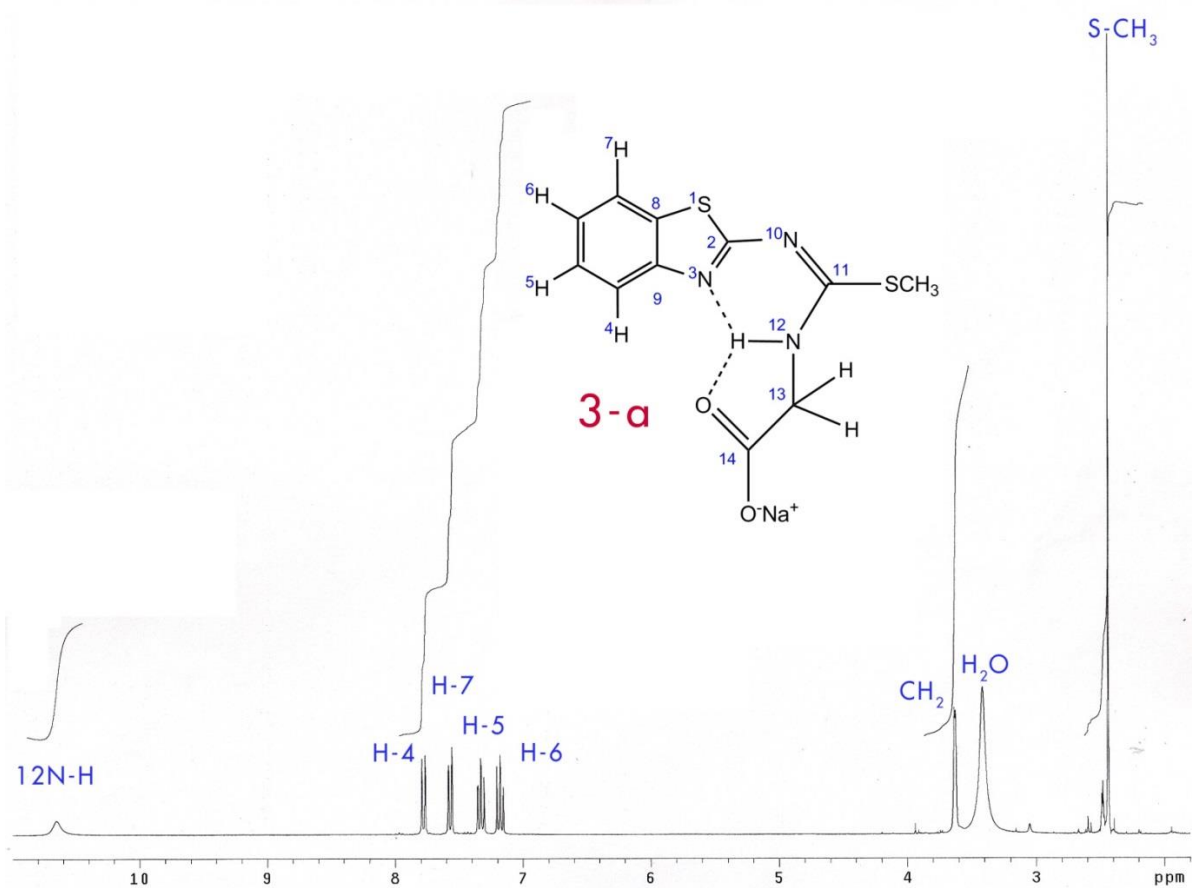


Figura B.3: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 3-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

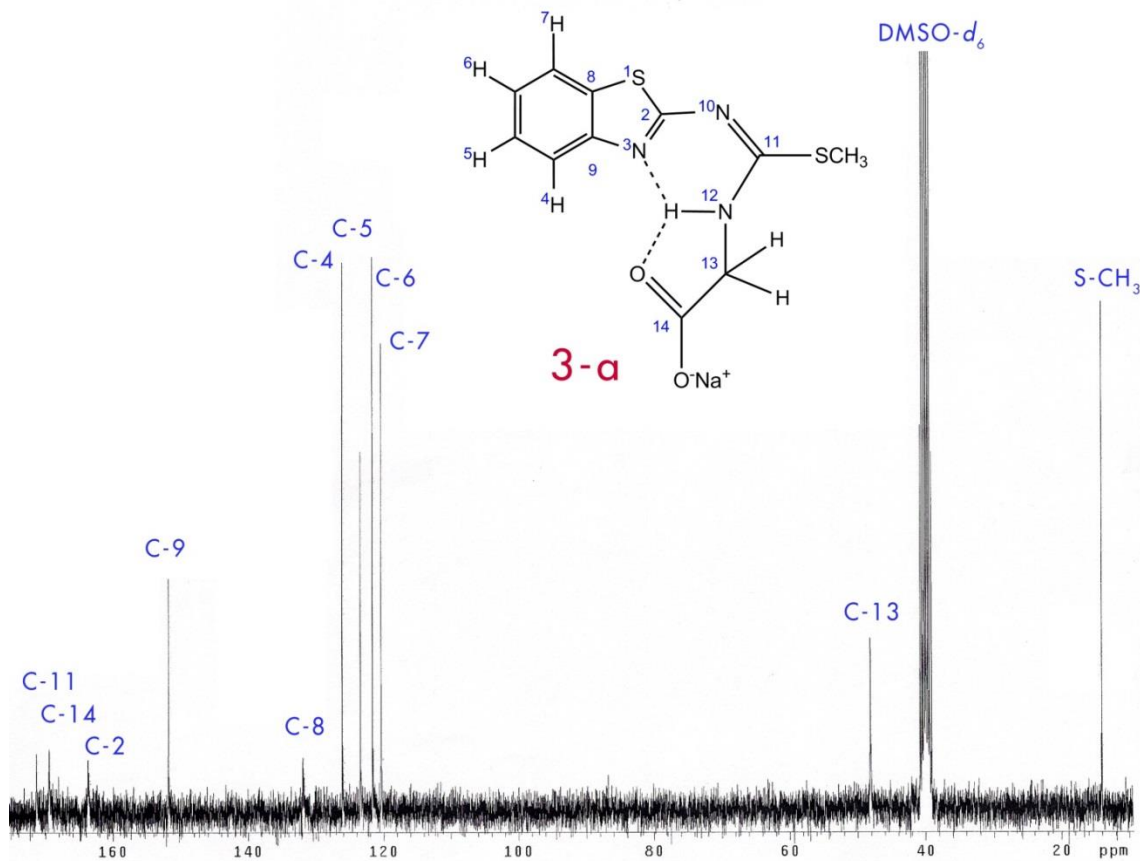


Figura B.4: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 3-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

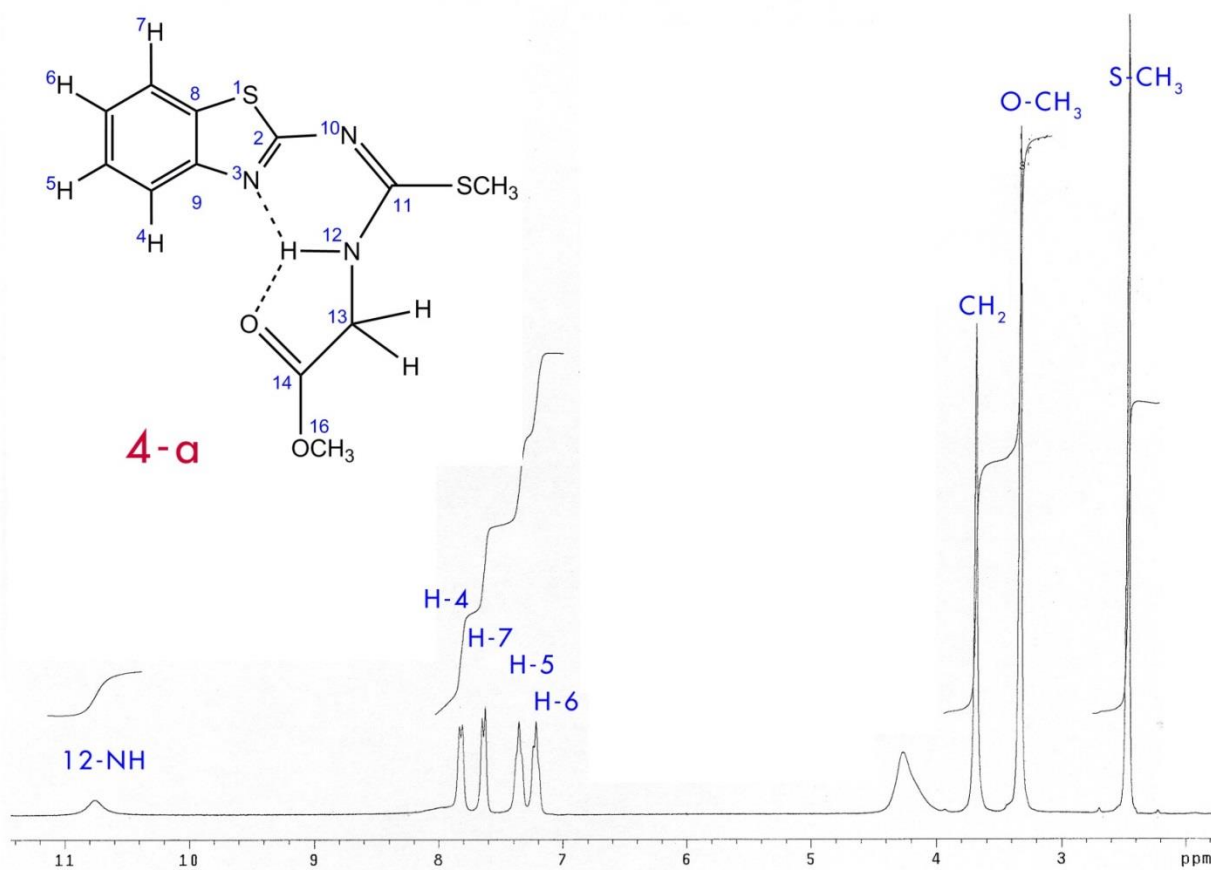


Figura B.5: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 4-a (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

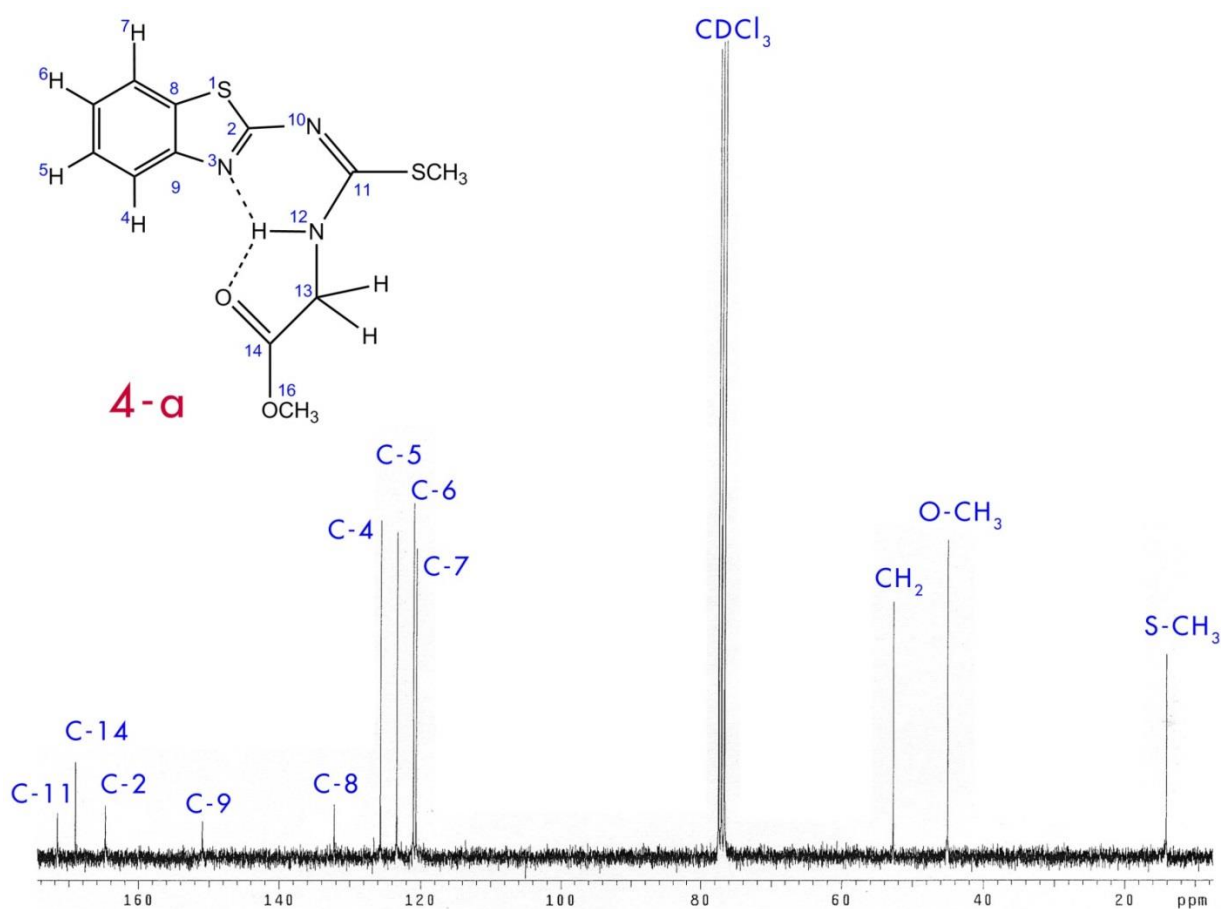


Figura B.6: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 4-a (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃,

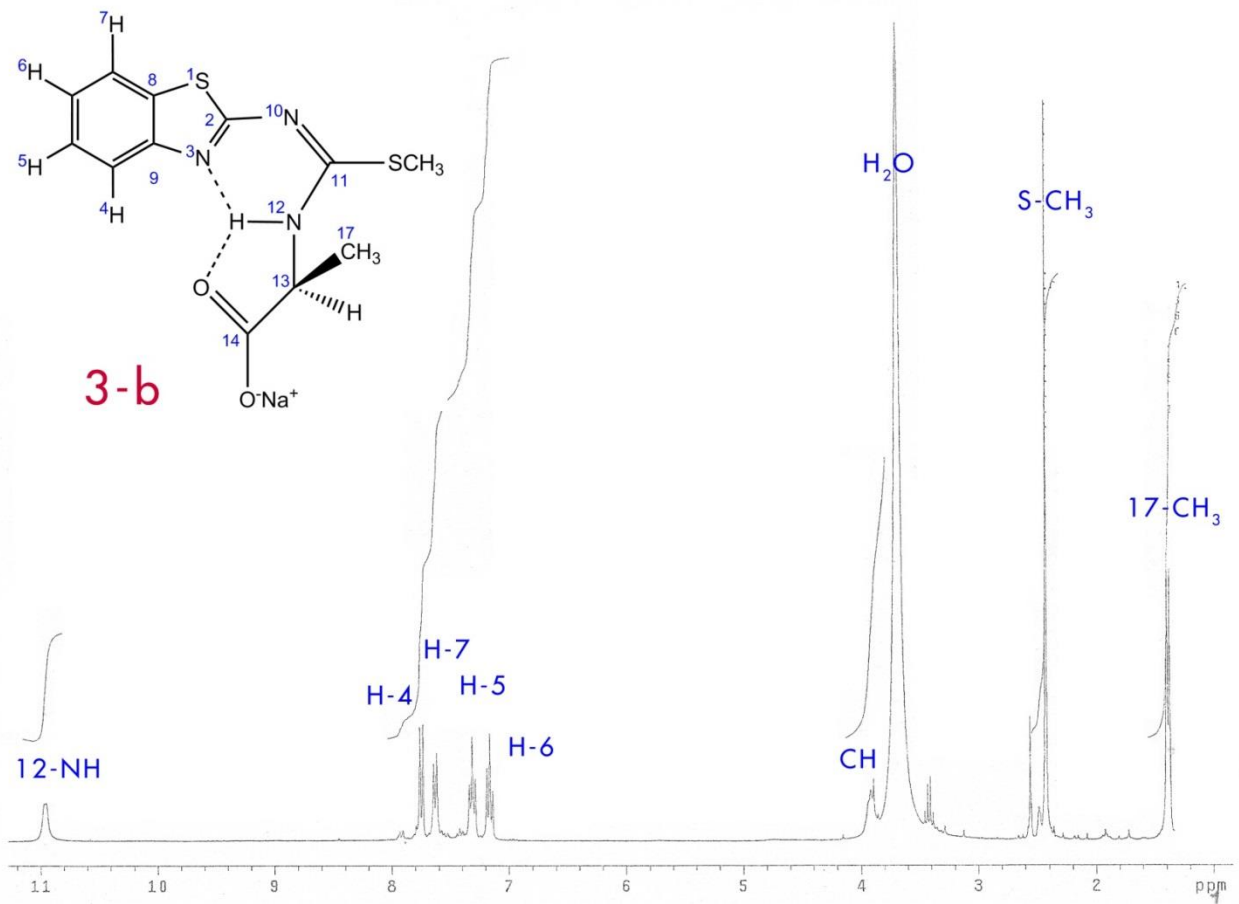


Figura B.7: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 3-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO- d_6 .

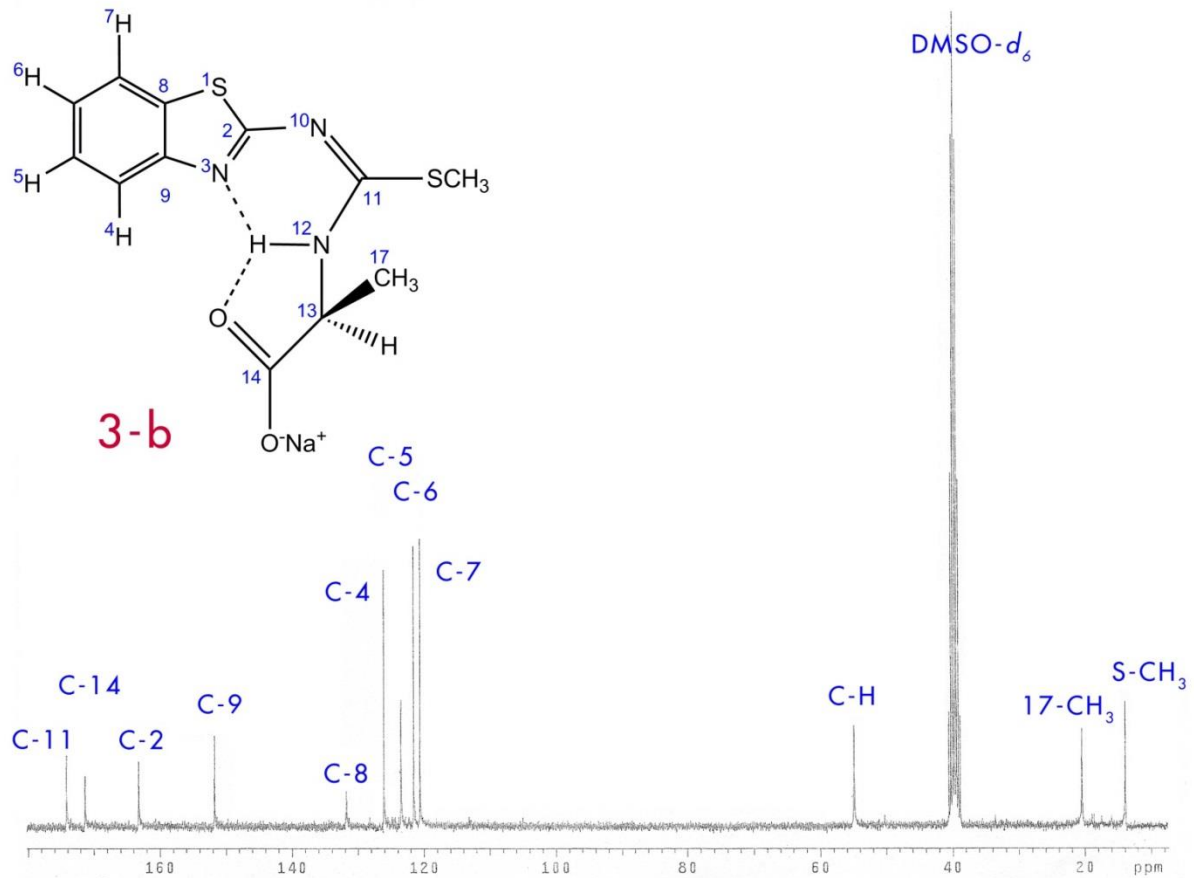


Figura B.8: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 3-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO- d_6 .

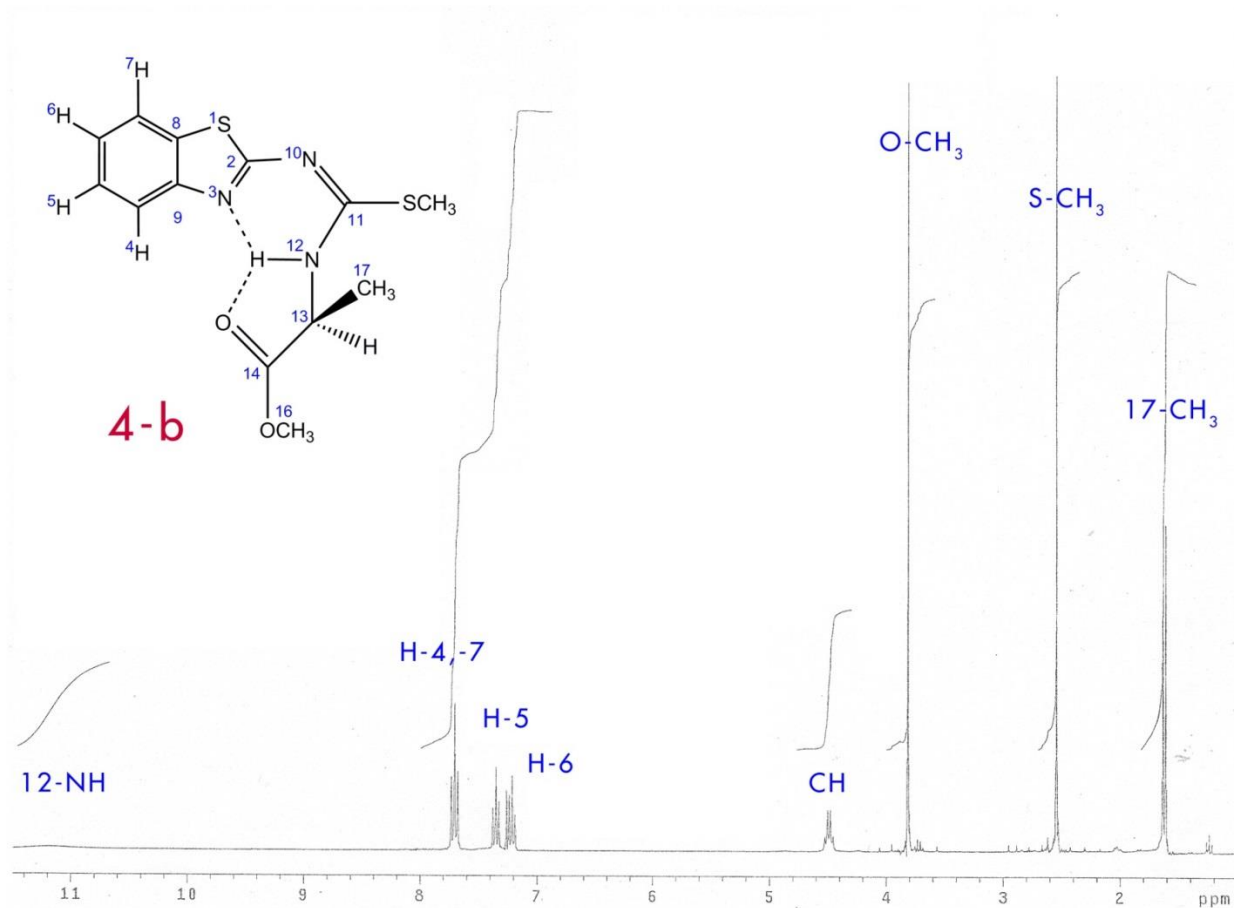


Figura B.9: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 4-b (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

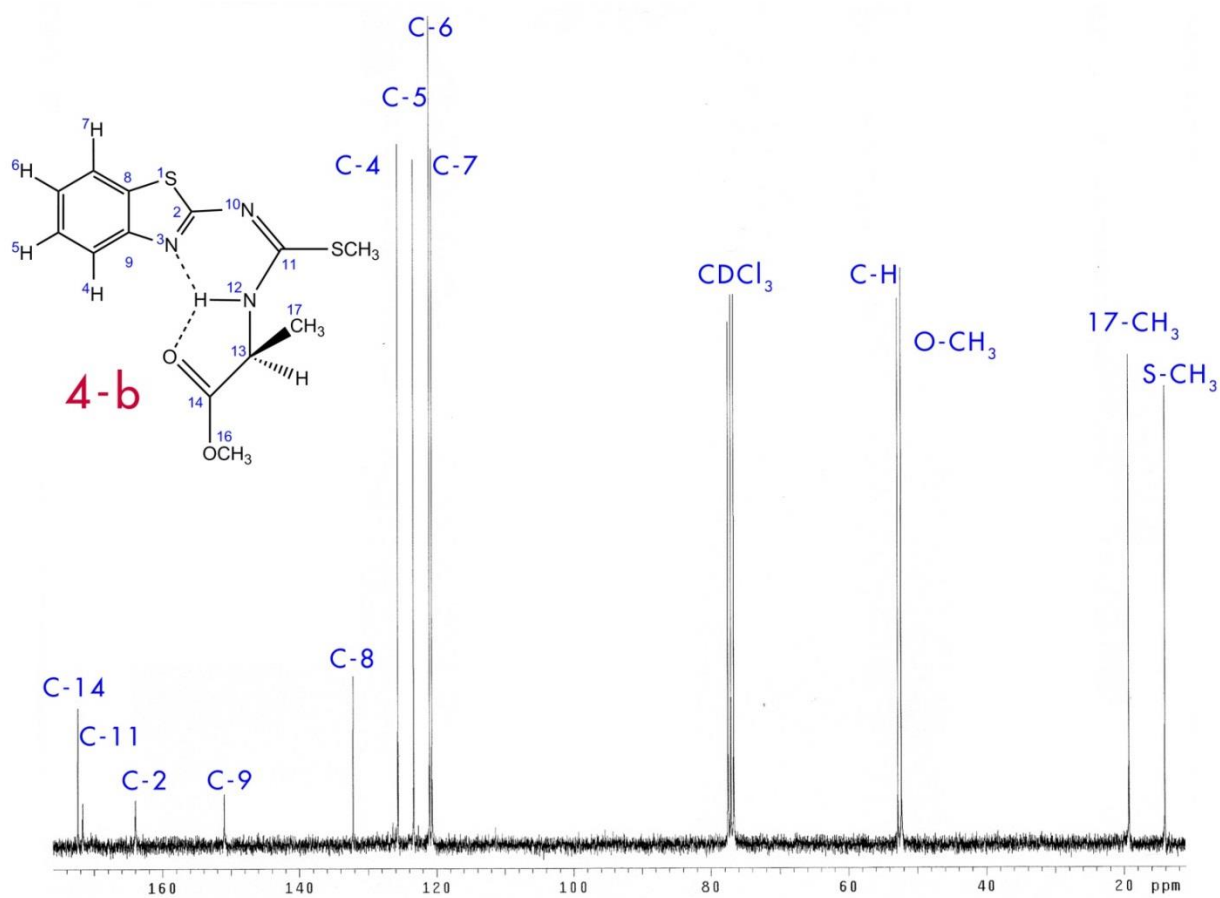


Figura B.10: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 4-b (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

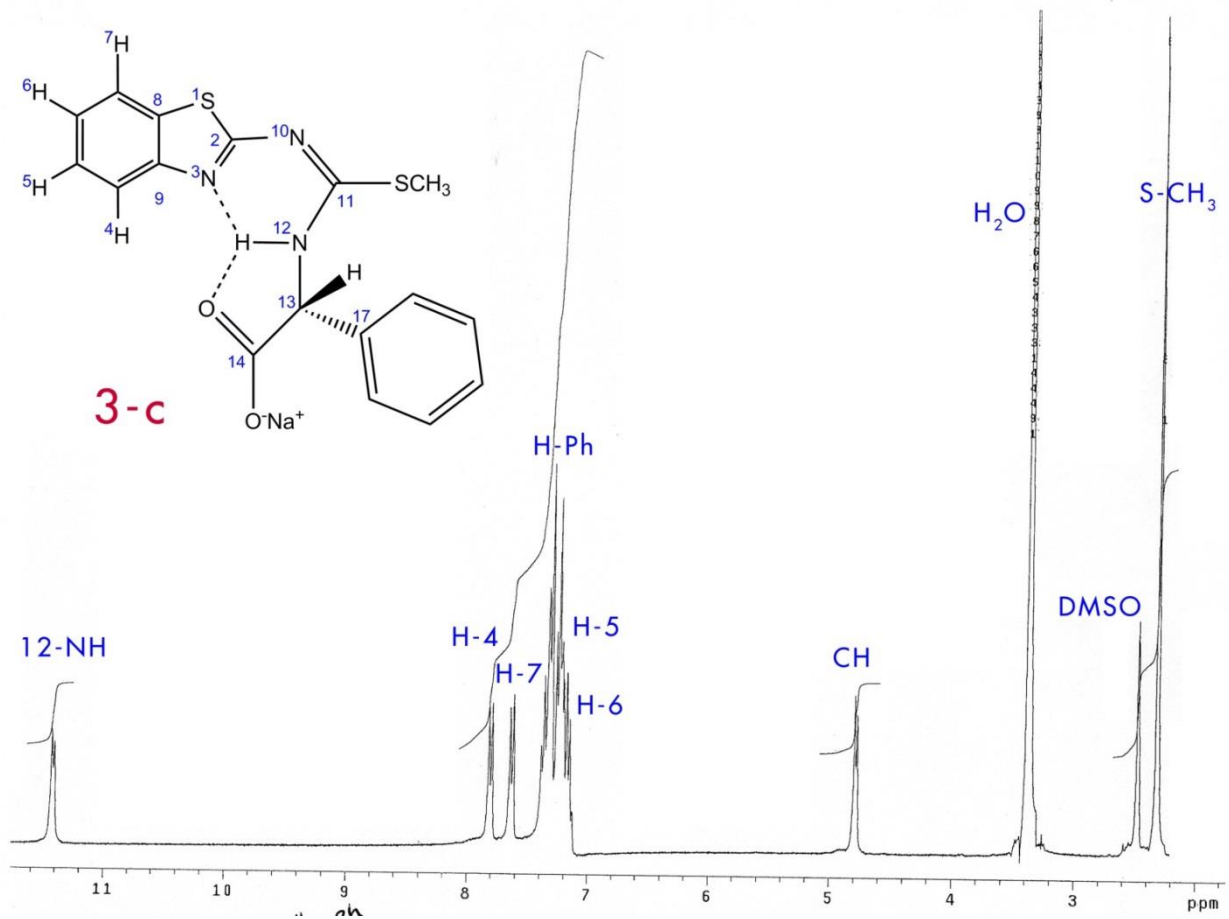


Figura B.11: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 3-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

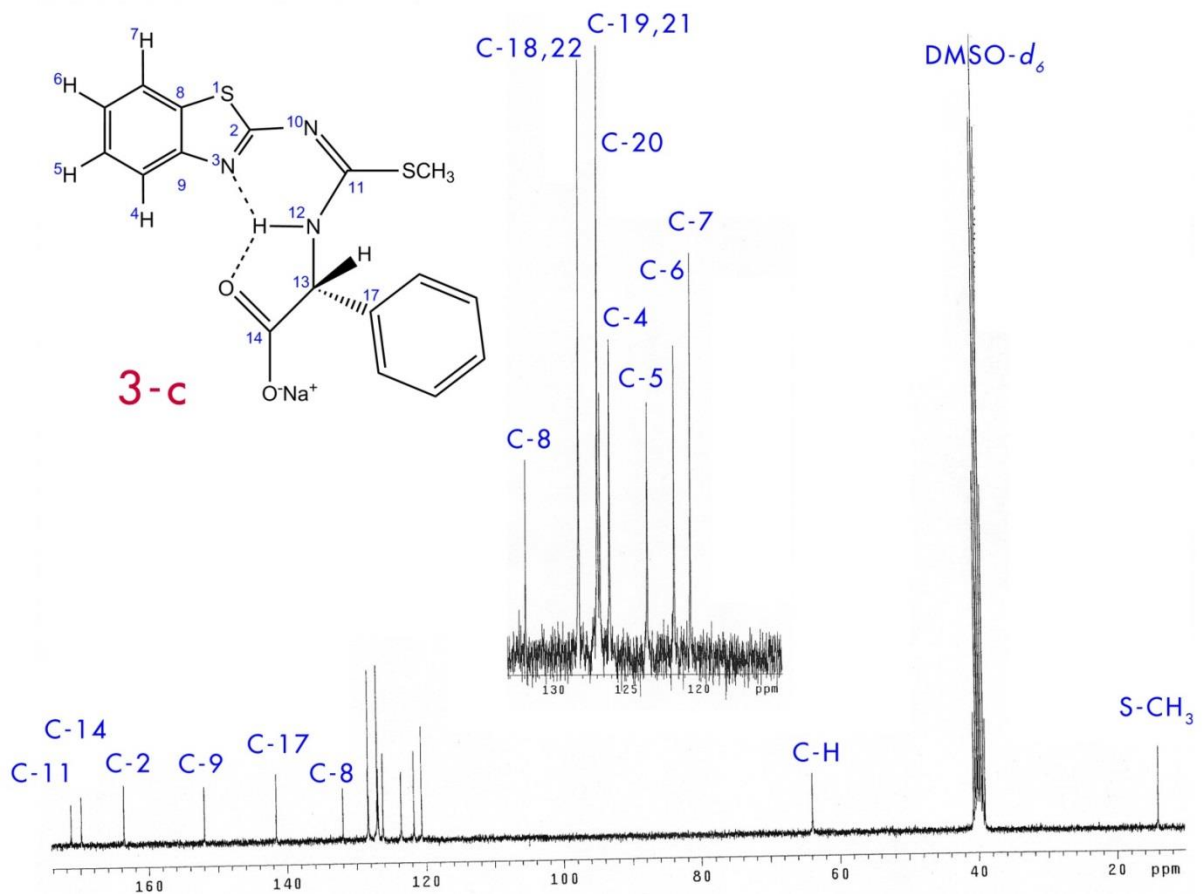


Figura B.12: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 3-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

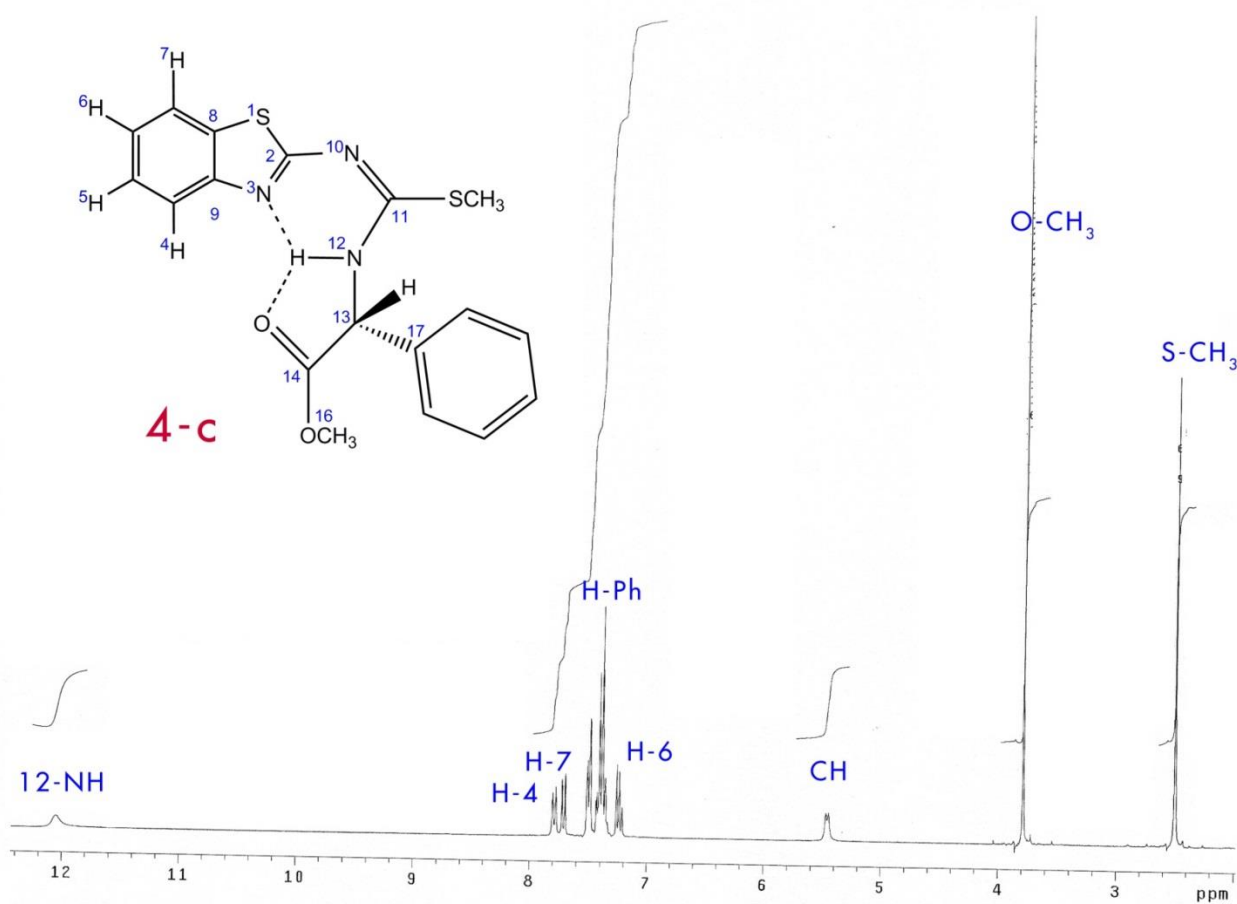


Figura B.13: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 4-c ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl_3 .

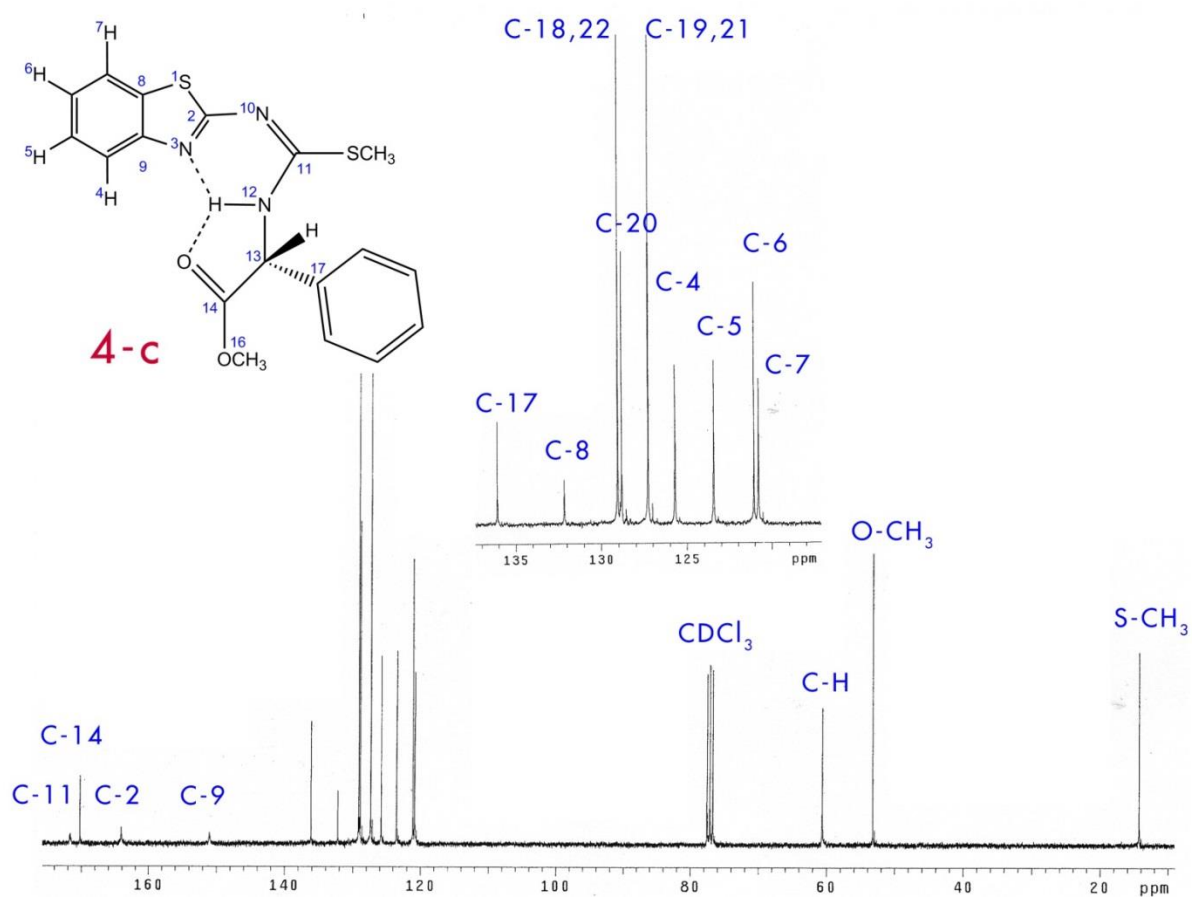


Figura B.14: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 4-c ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl_3 .

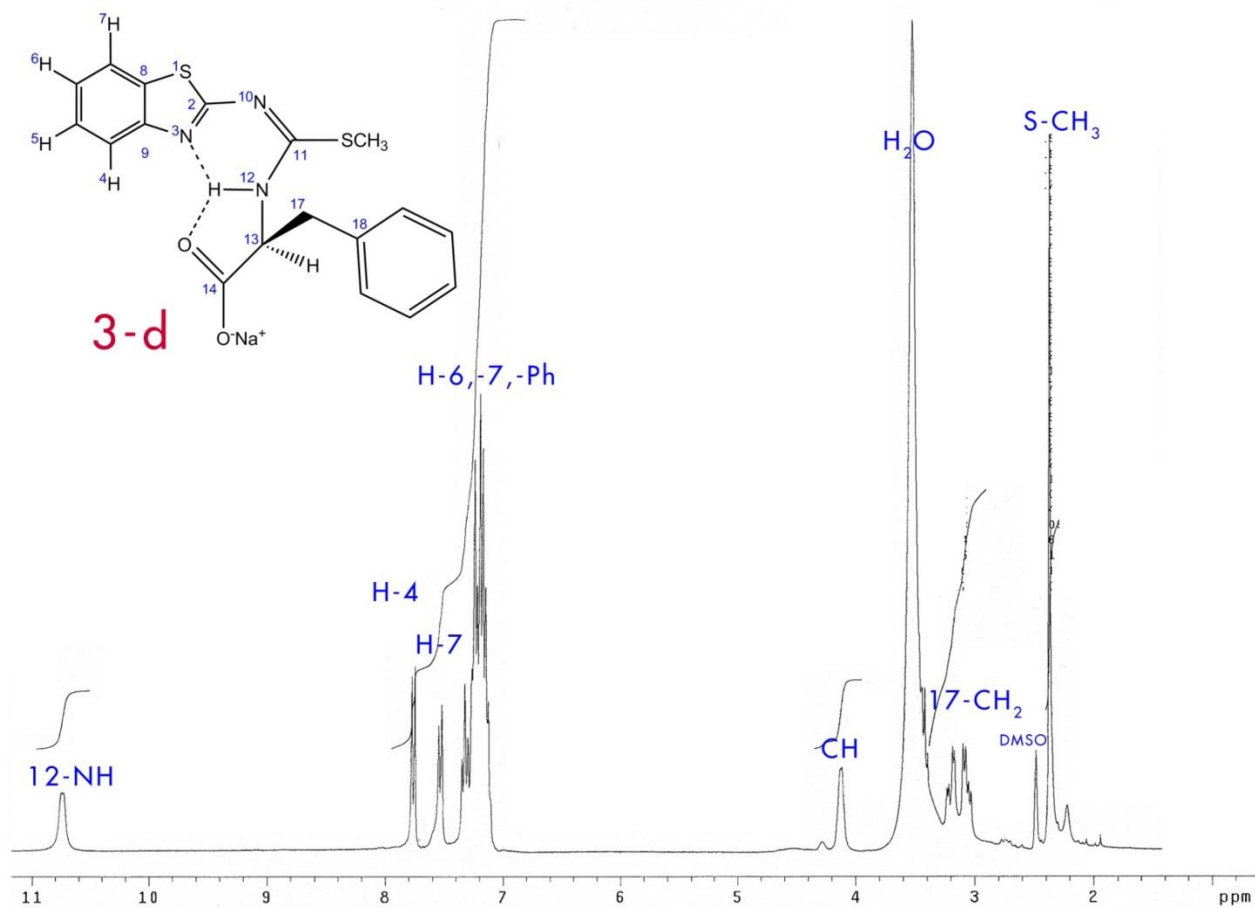


Figura B.15: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 3-d ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

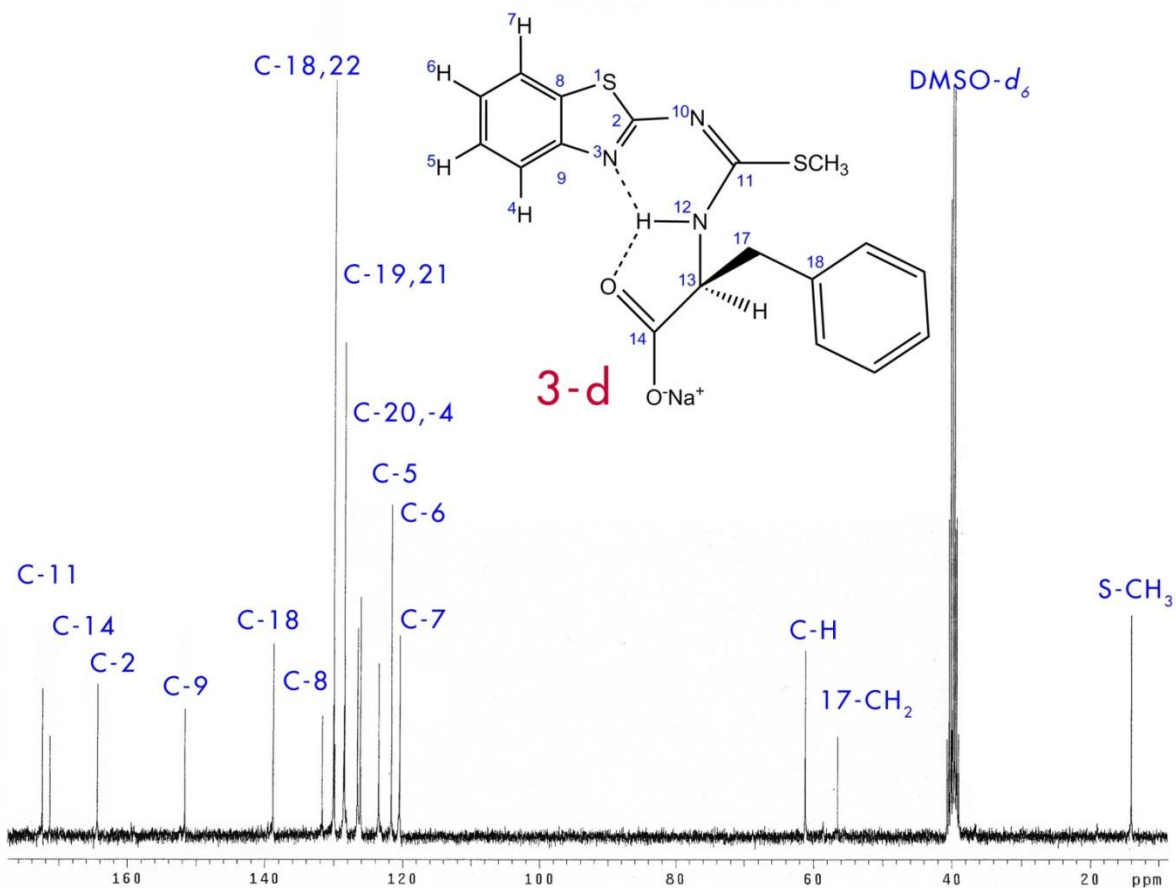


Figura B.16: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 3-d ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

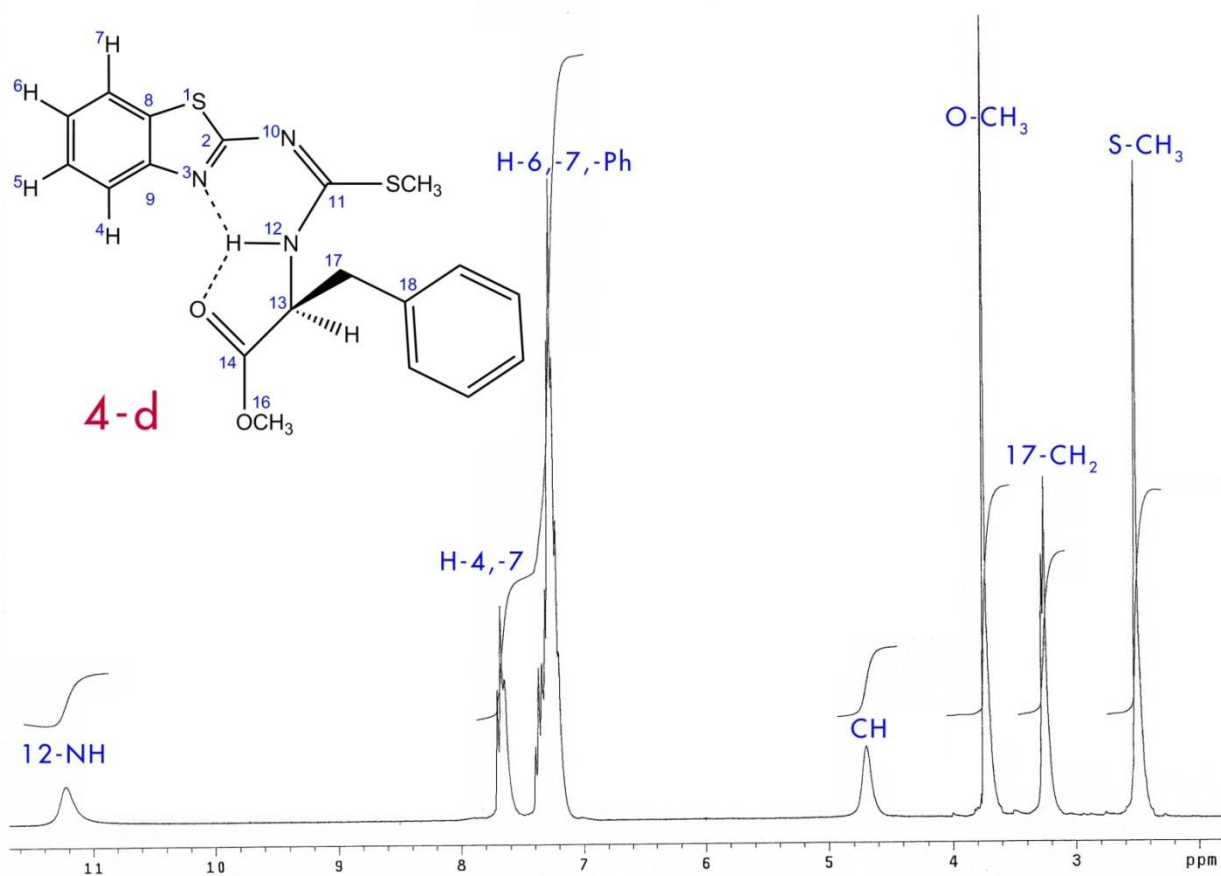


Figura B.17: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 4-d (δ= ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

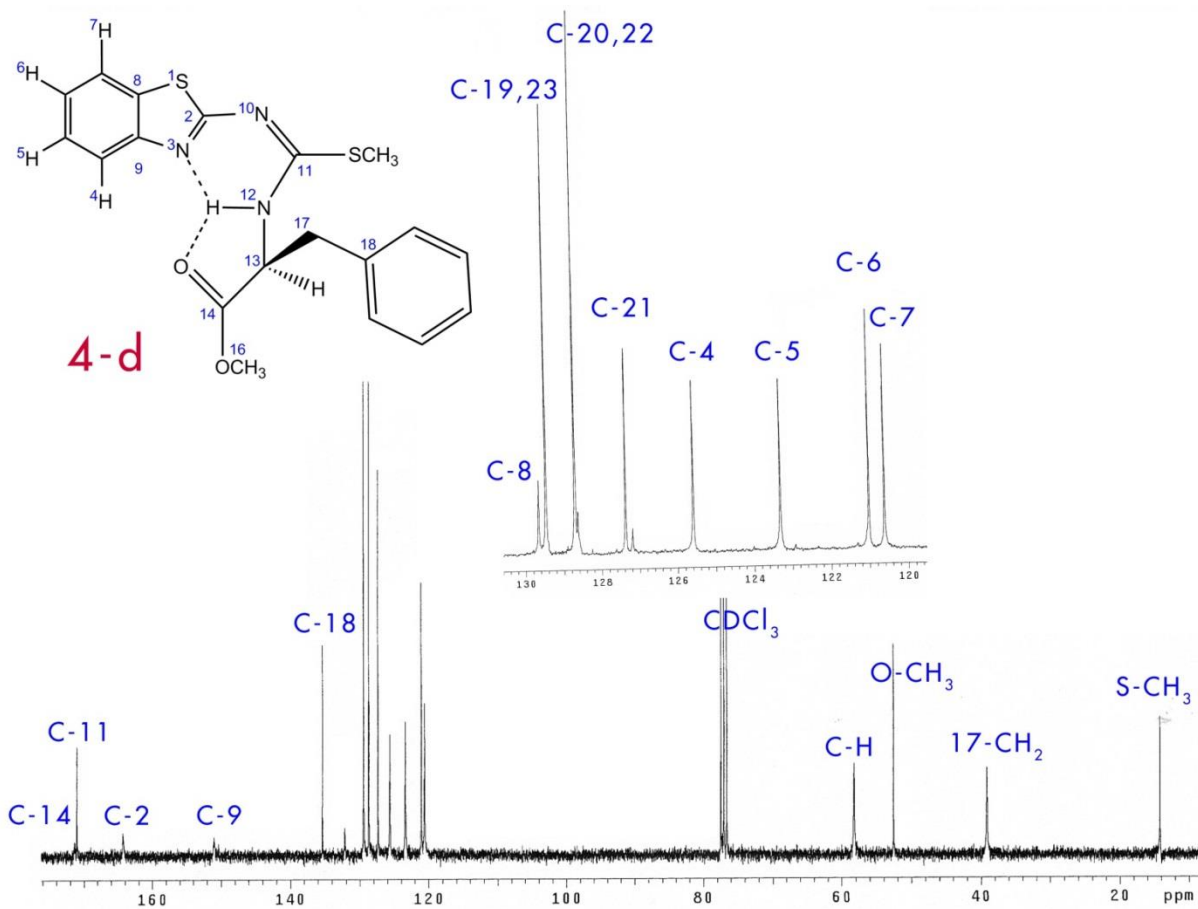


Figura B.18: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 4-d (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

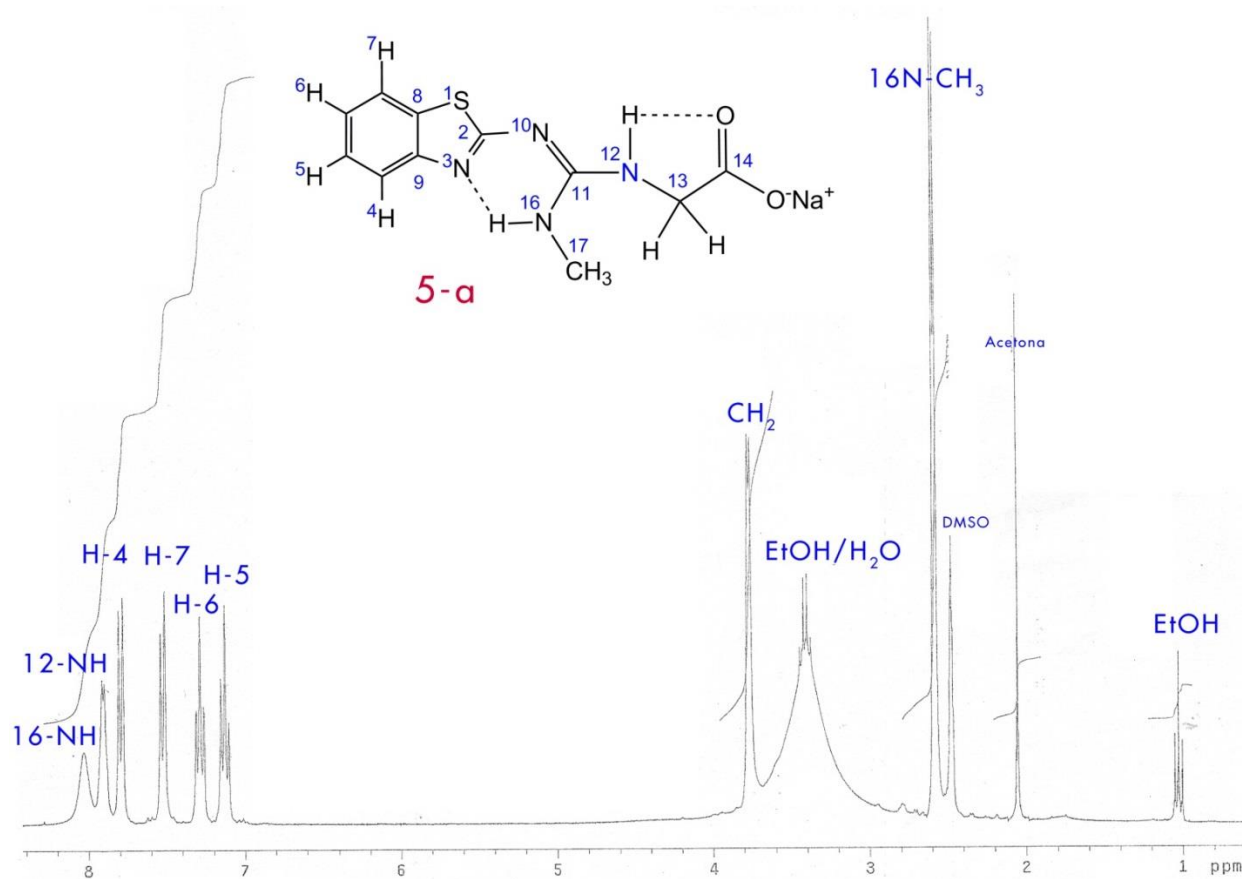


Figura B.19: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 5-a (δ= ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

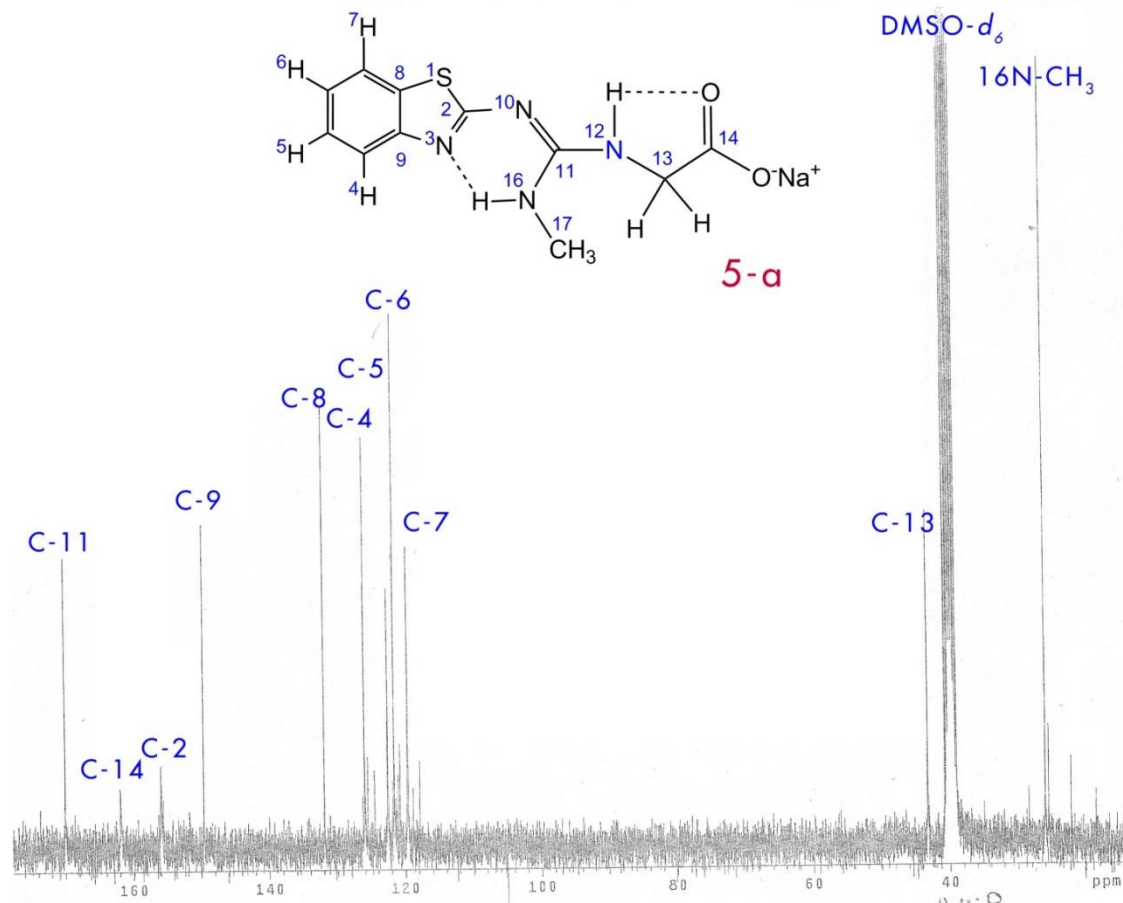


Figura B.20: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 5-a (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

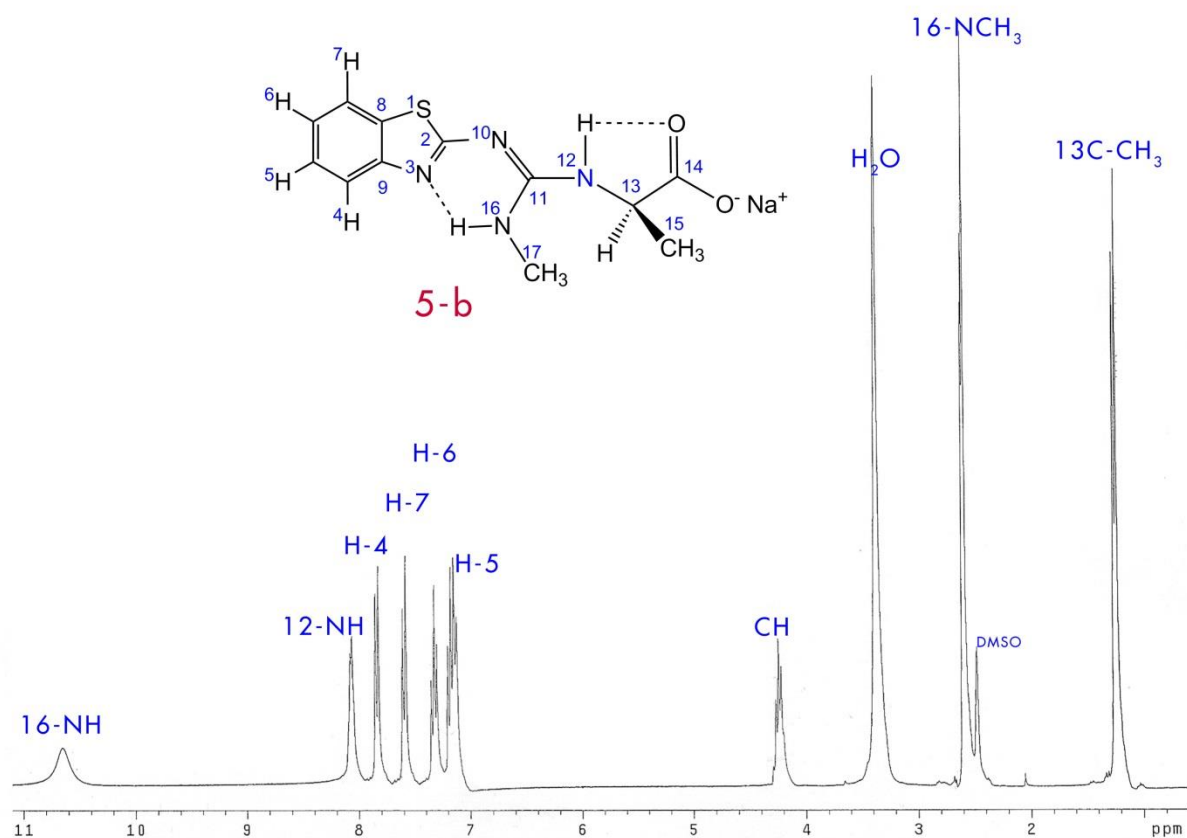


Figura B.21: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 5-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

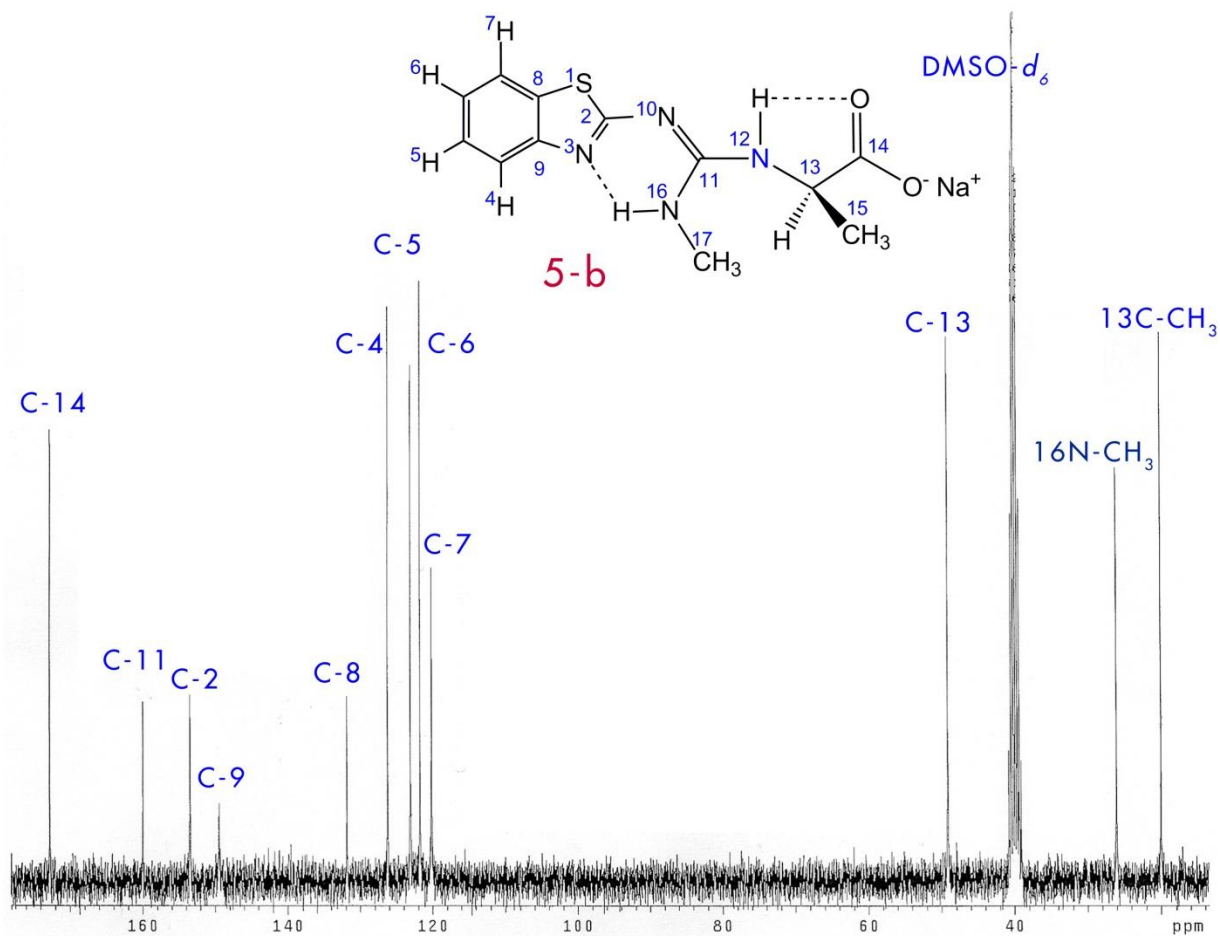


Figura B.22: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 5-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

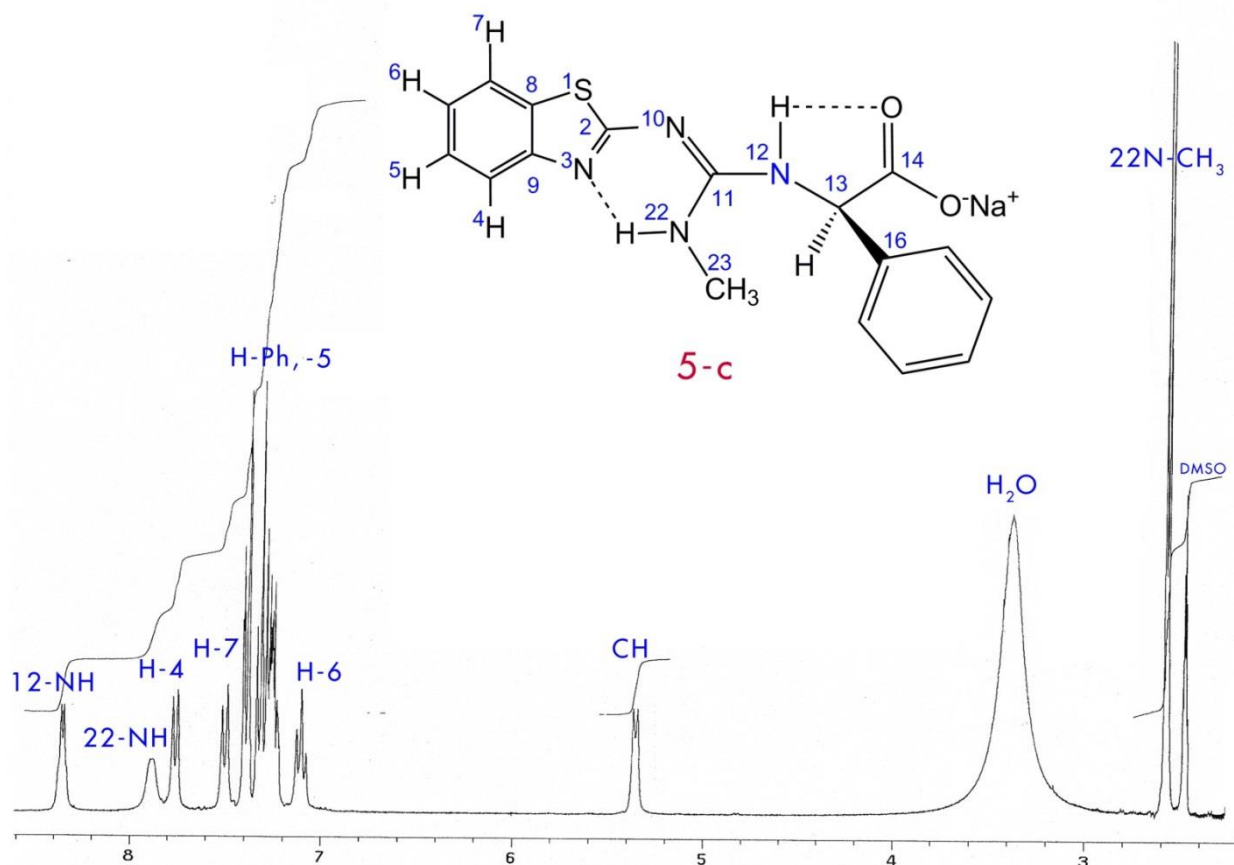


Figura B.23: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 5-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

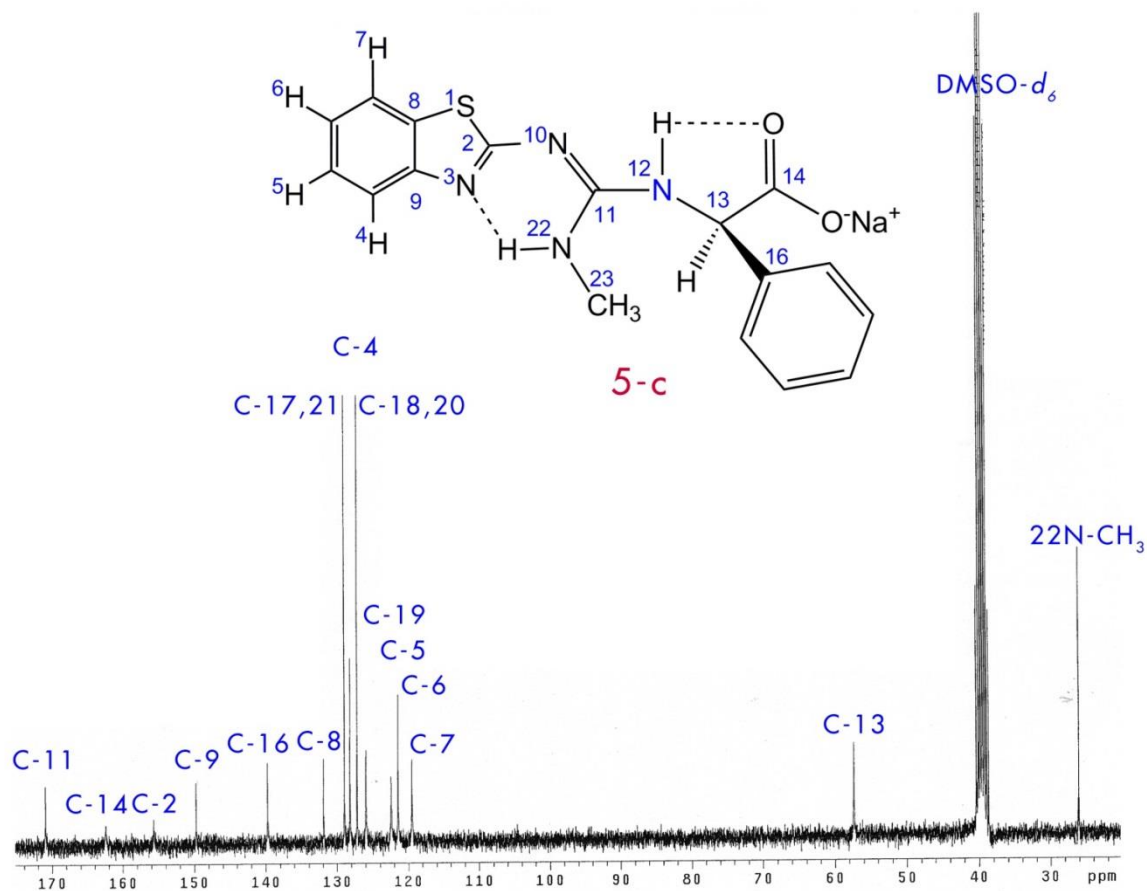


Figura B.24: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 5-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

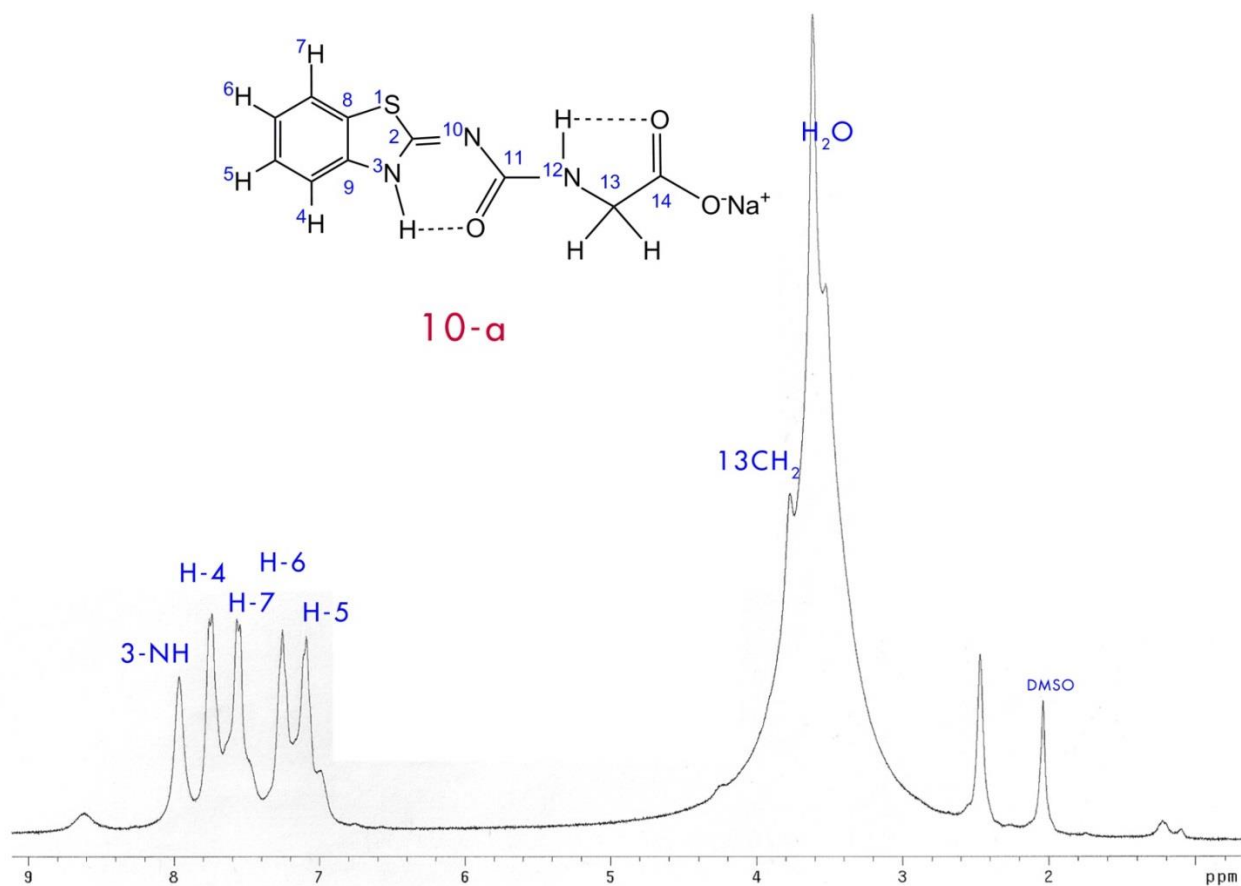


Figura B.25: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 10-a (δ= ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

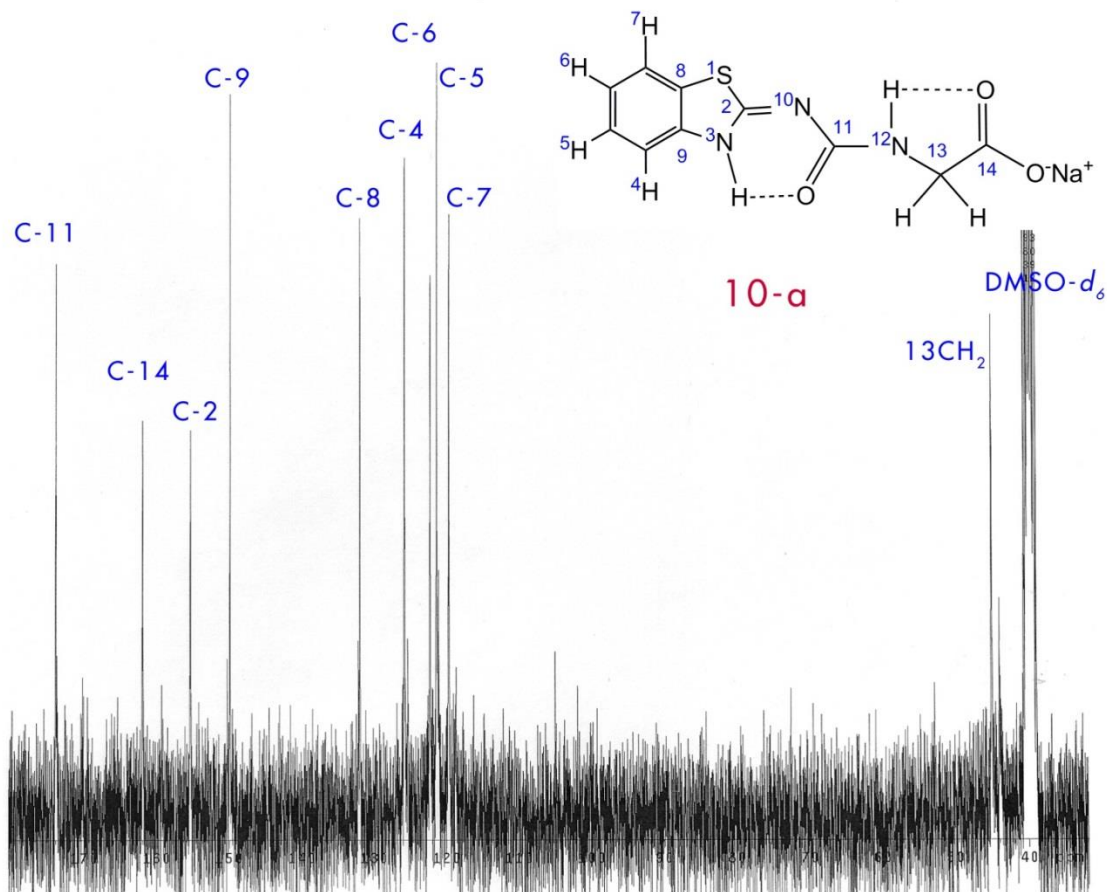


Figura B.26: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 10-a (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

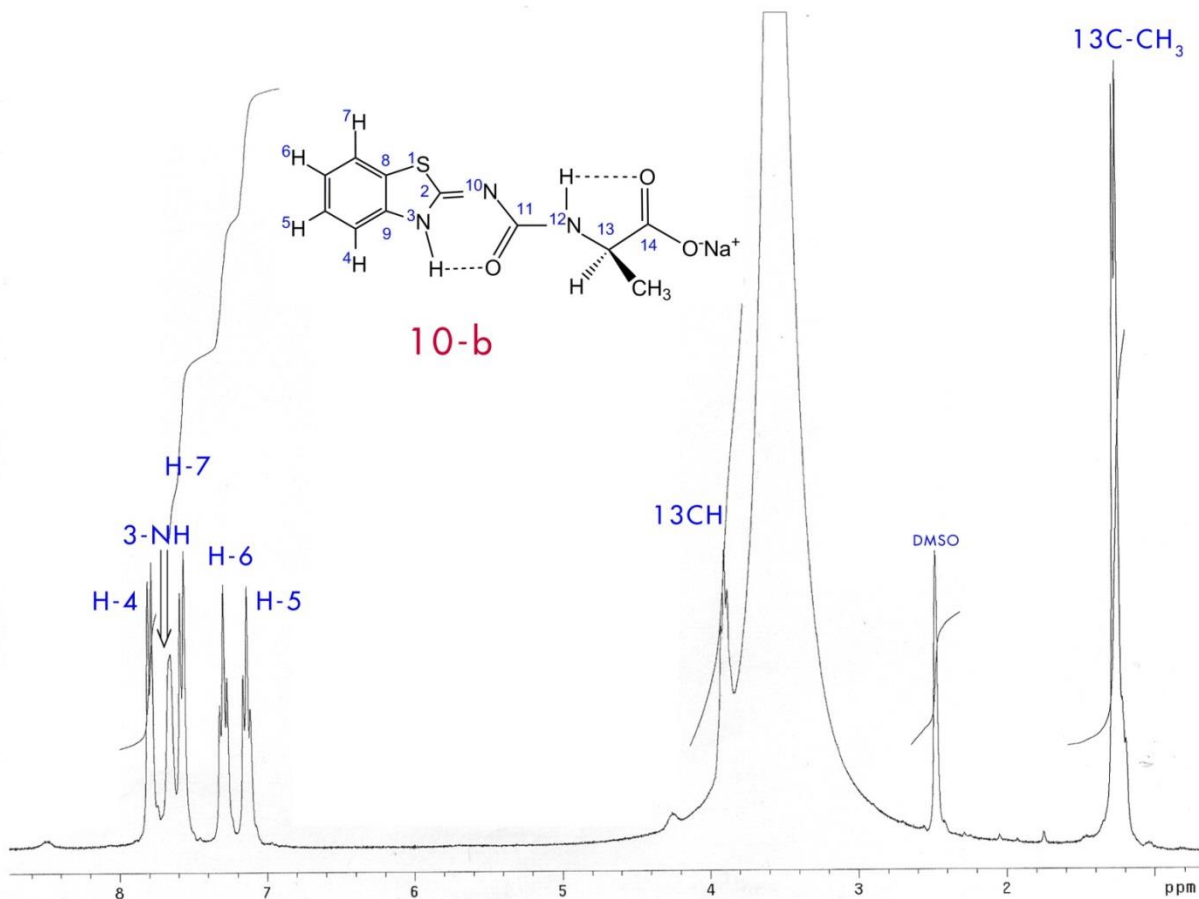


Figura B.27: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 10-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

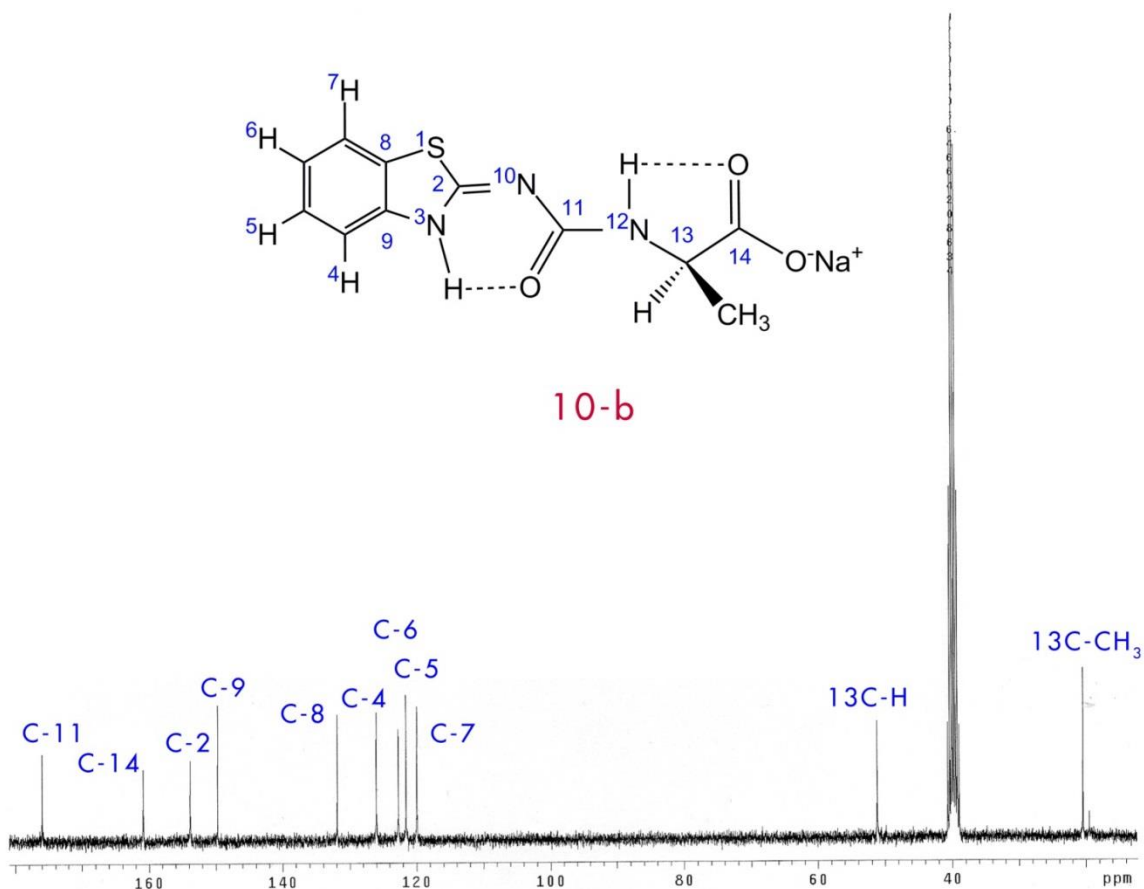


Figura B.28: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 10-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$

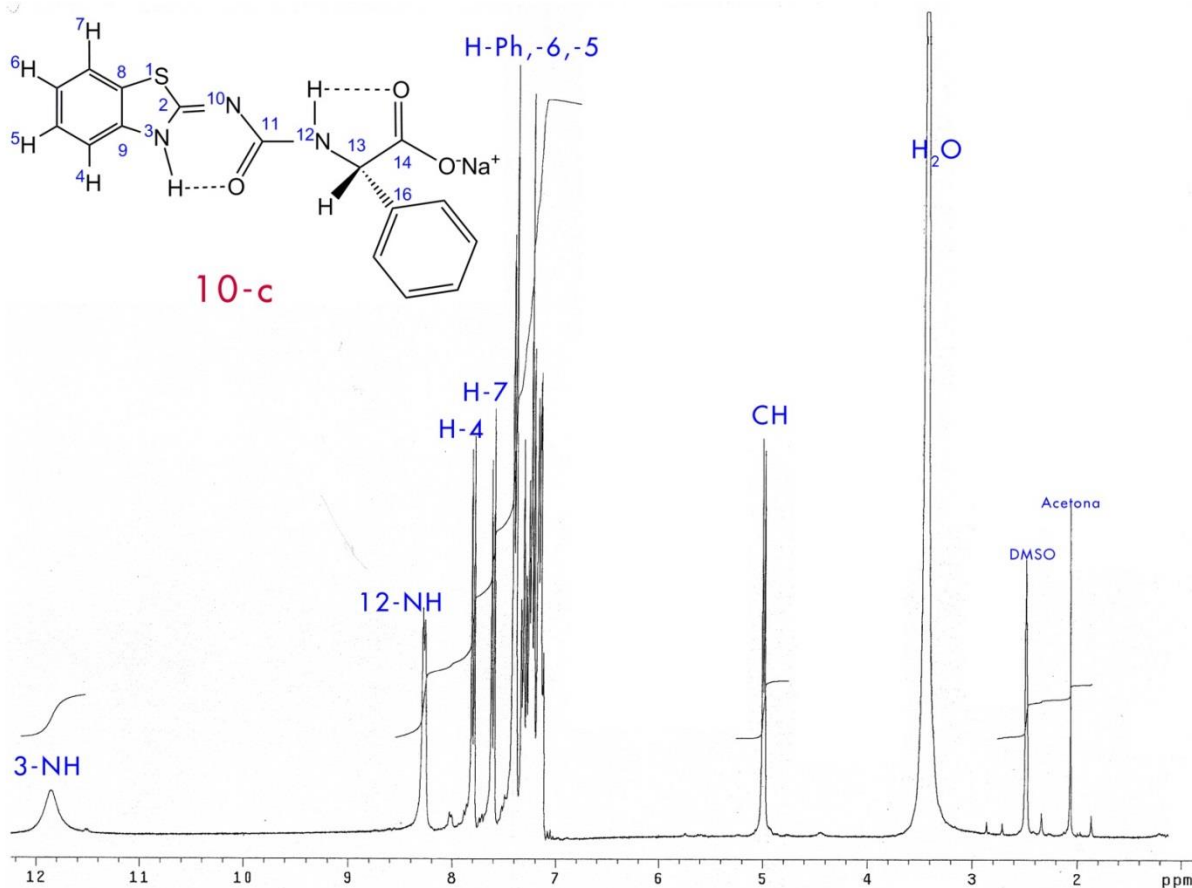


Figura B.29: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 10-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

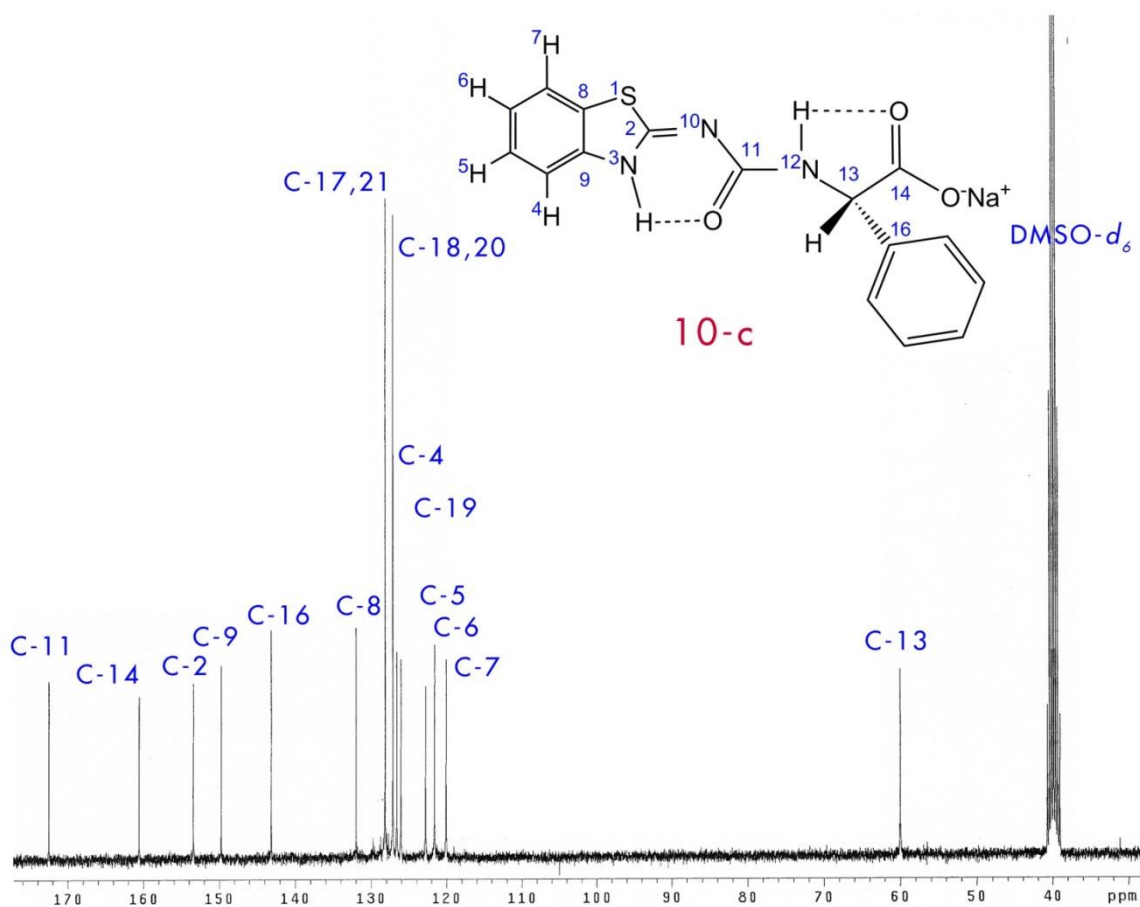


Figura B.30: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 10-c (δ = ppm). Disolvente: DMSO-d₆.

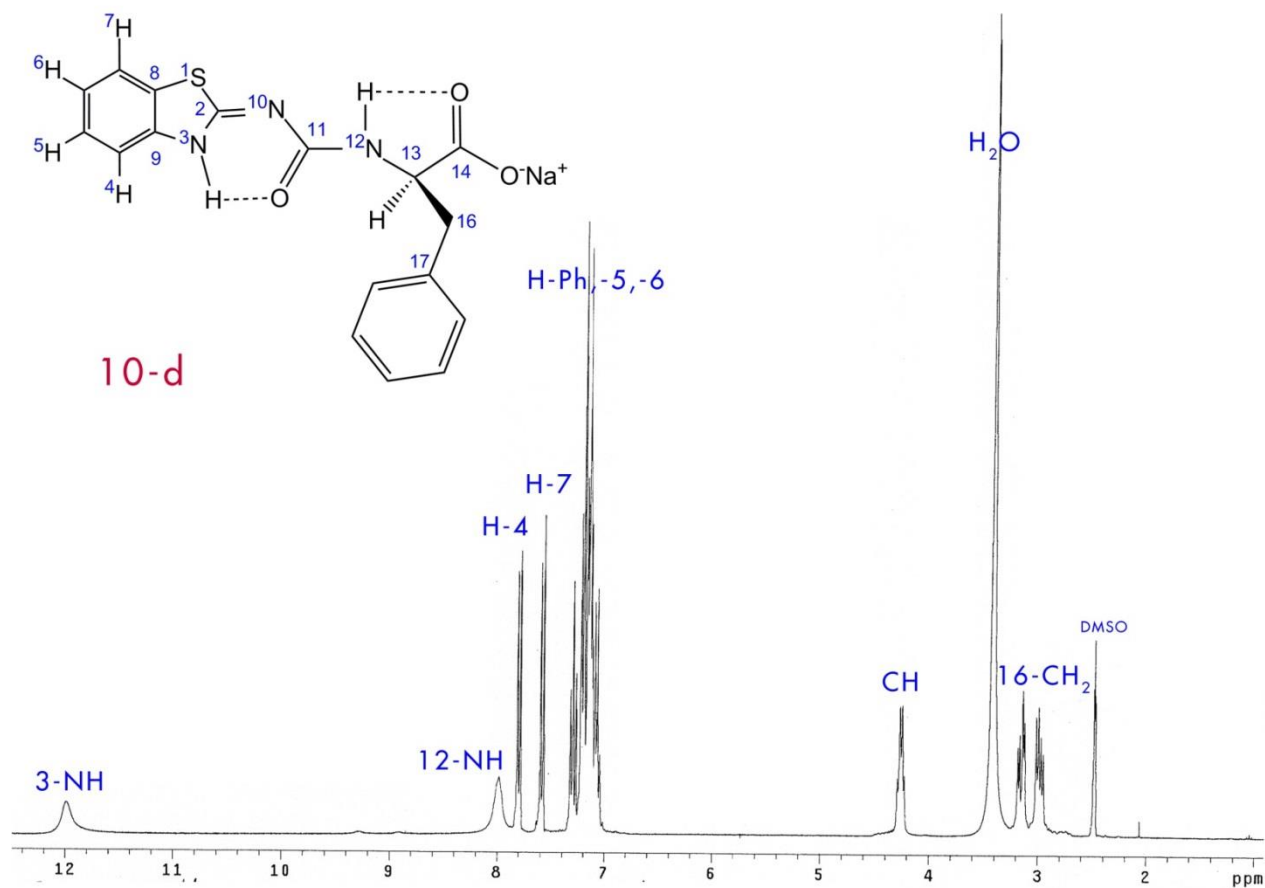


Figura B.31: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 10-d ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

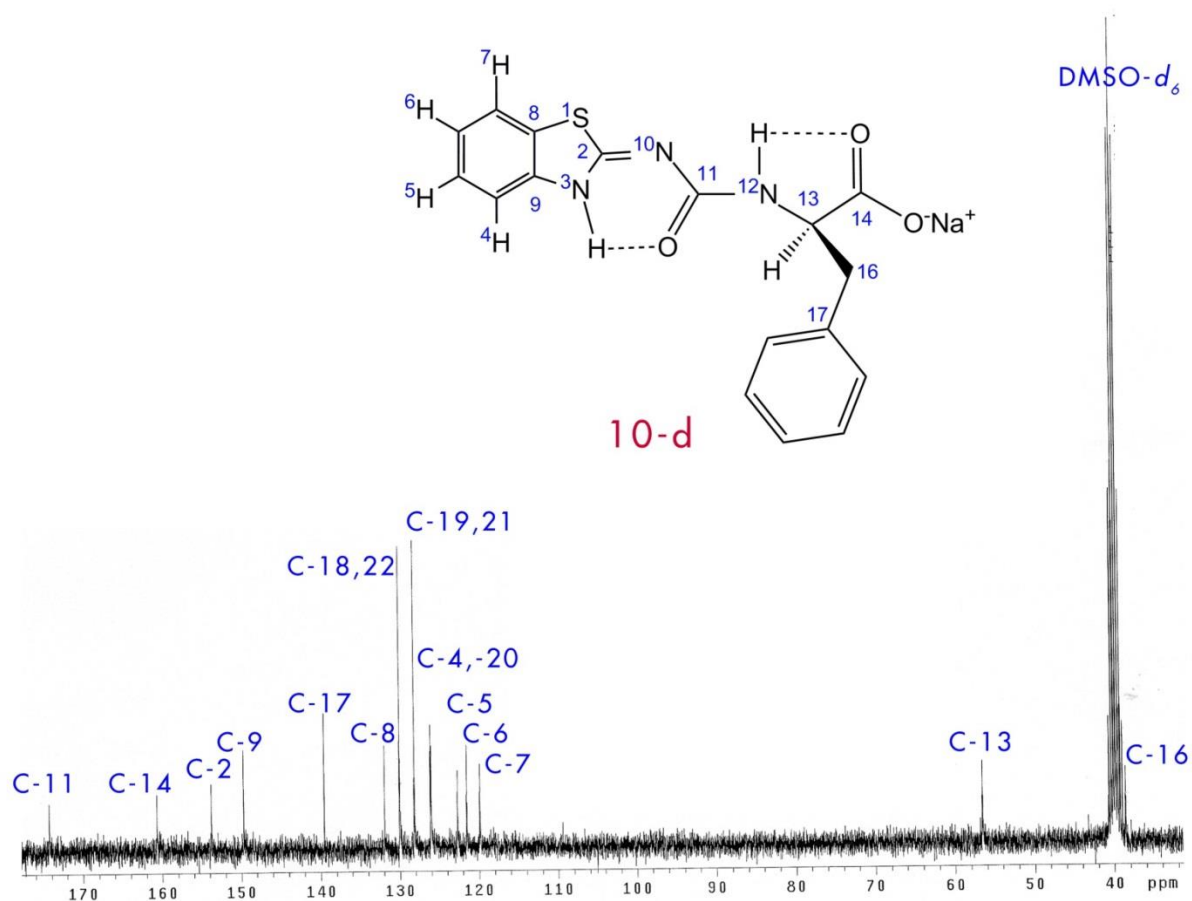


Figura B.32: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 10-d ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

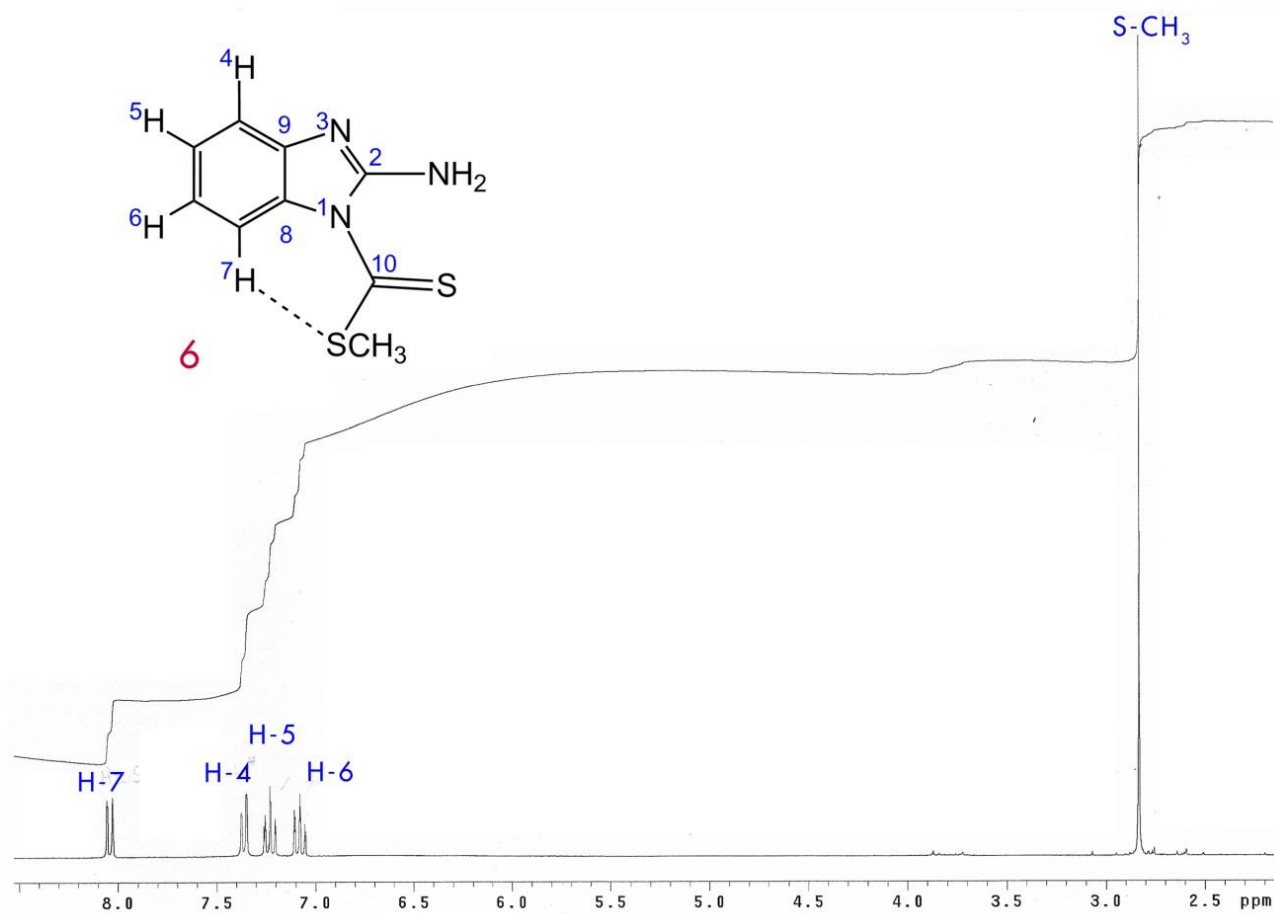


Figura B.33: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 6 (δ= ppm). Disolvente: CDCl₃.

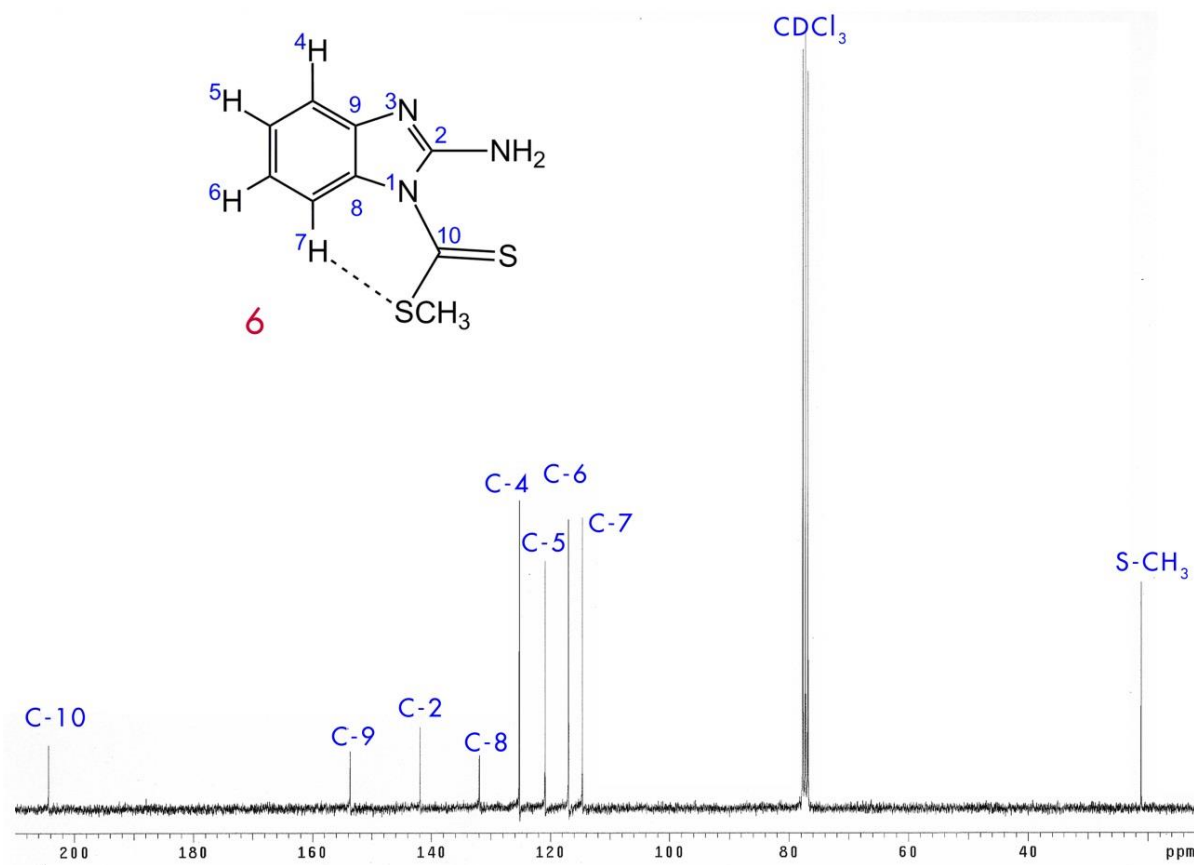


Figura B.34: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 6 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

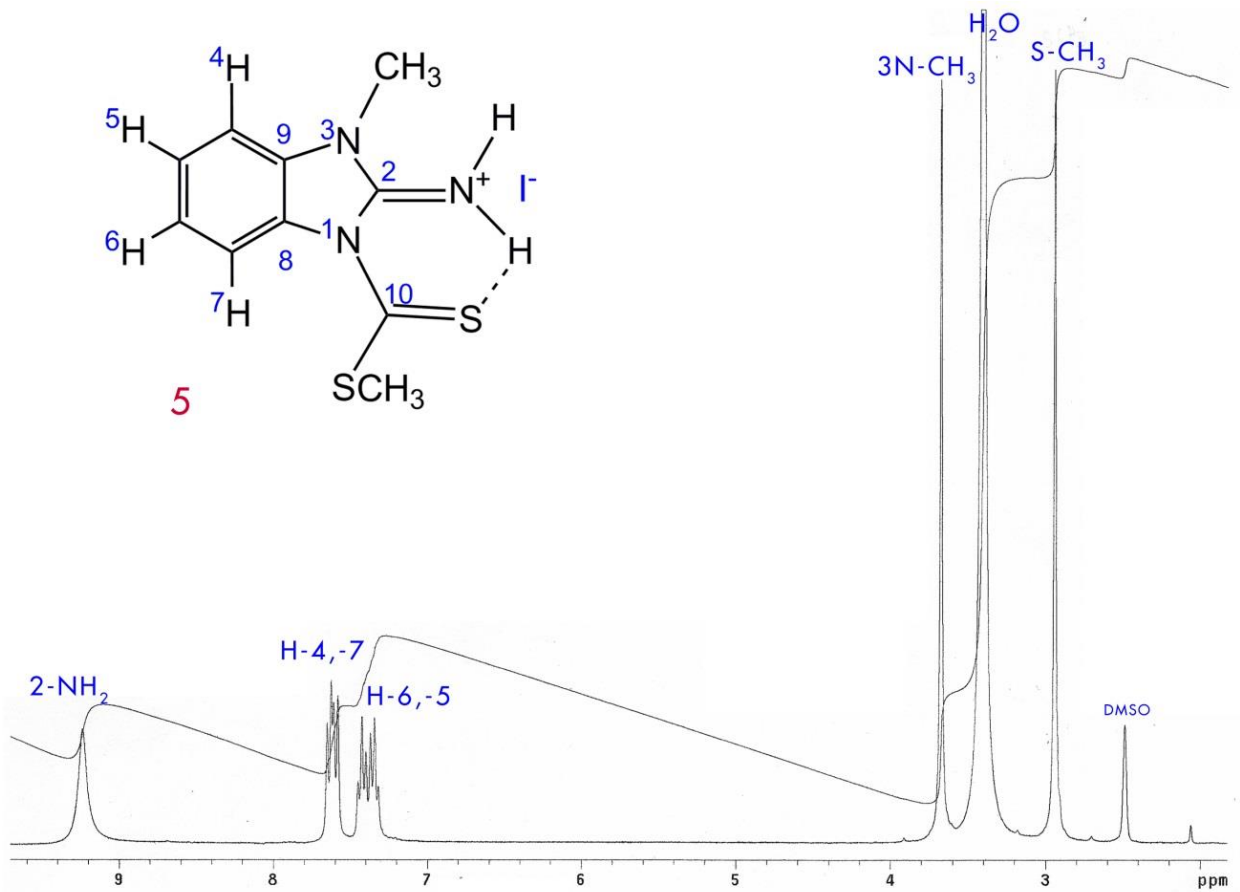


Figura B.35: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 5 (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

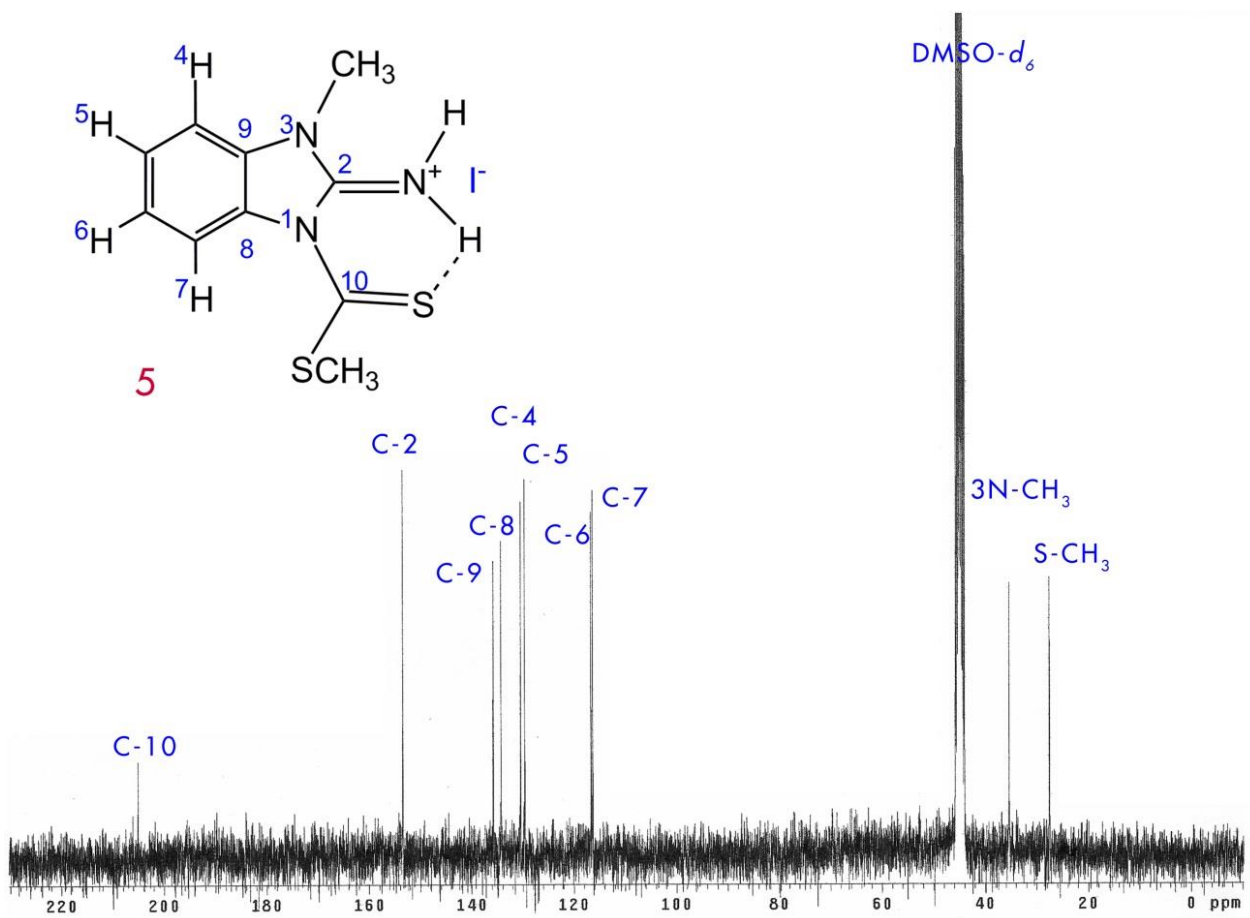


Figura B.36: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 5 (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

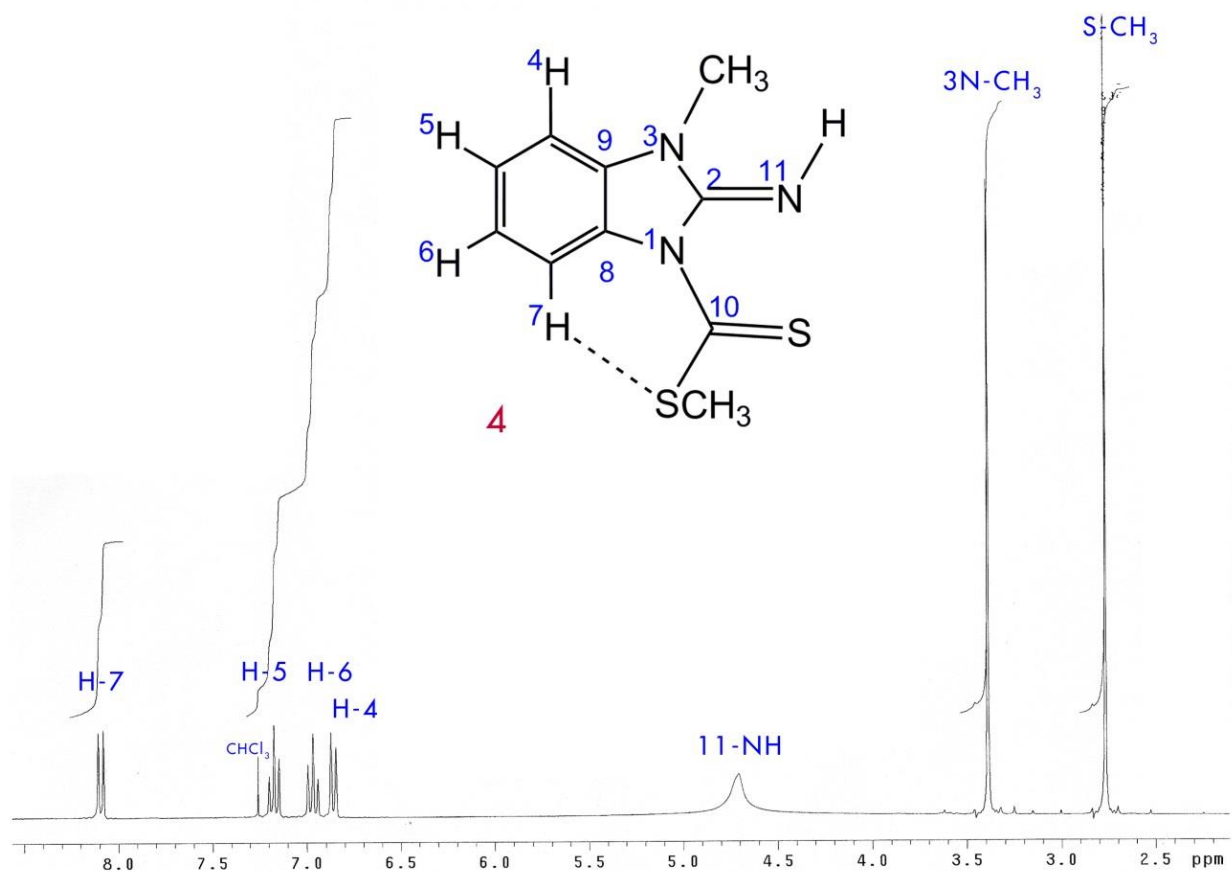


Figura B.37: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 4 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

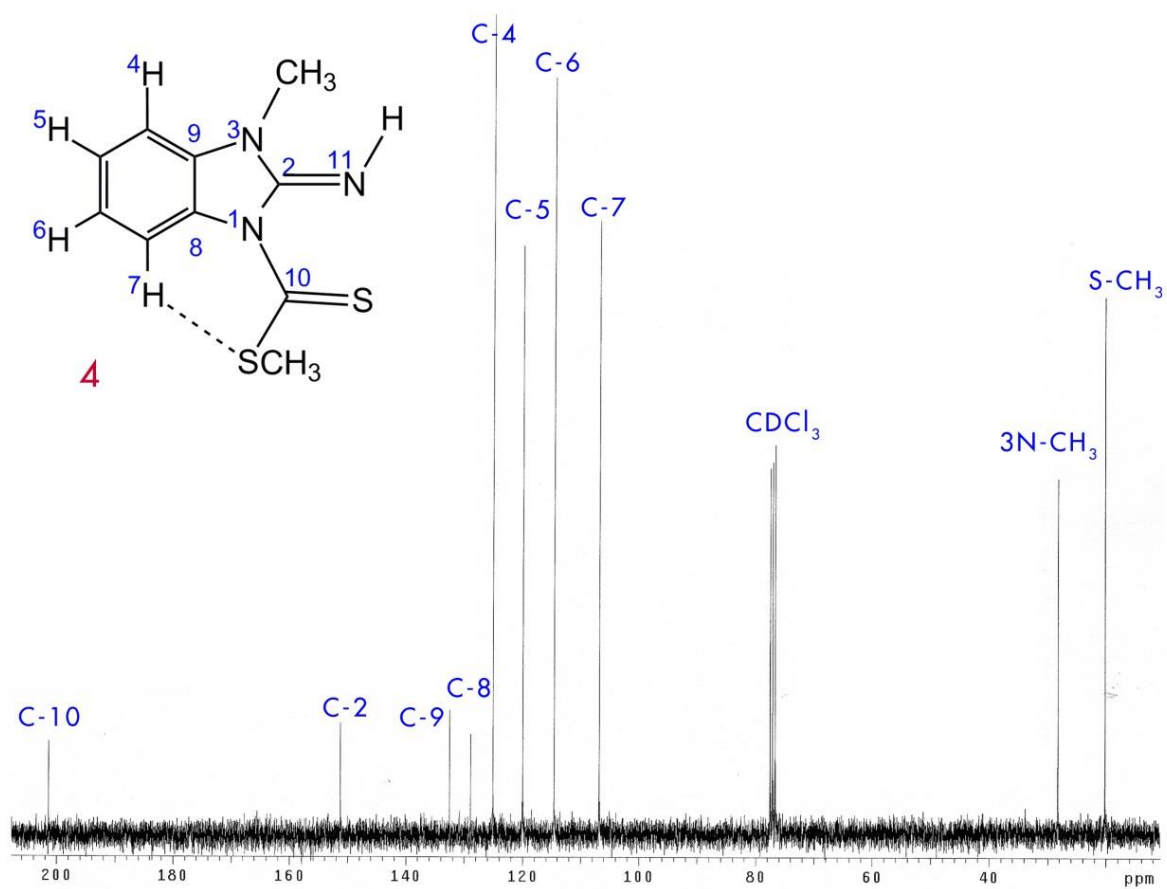


Figura B.38: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 4 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

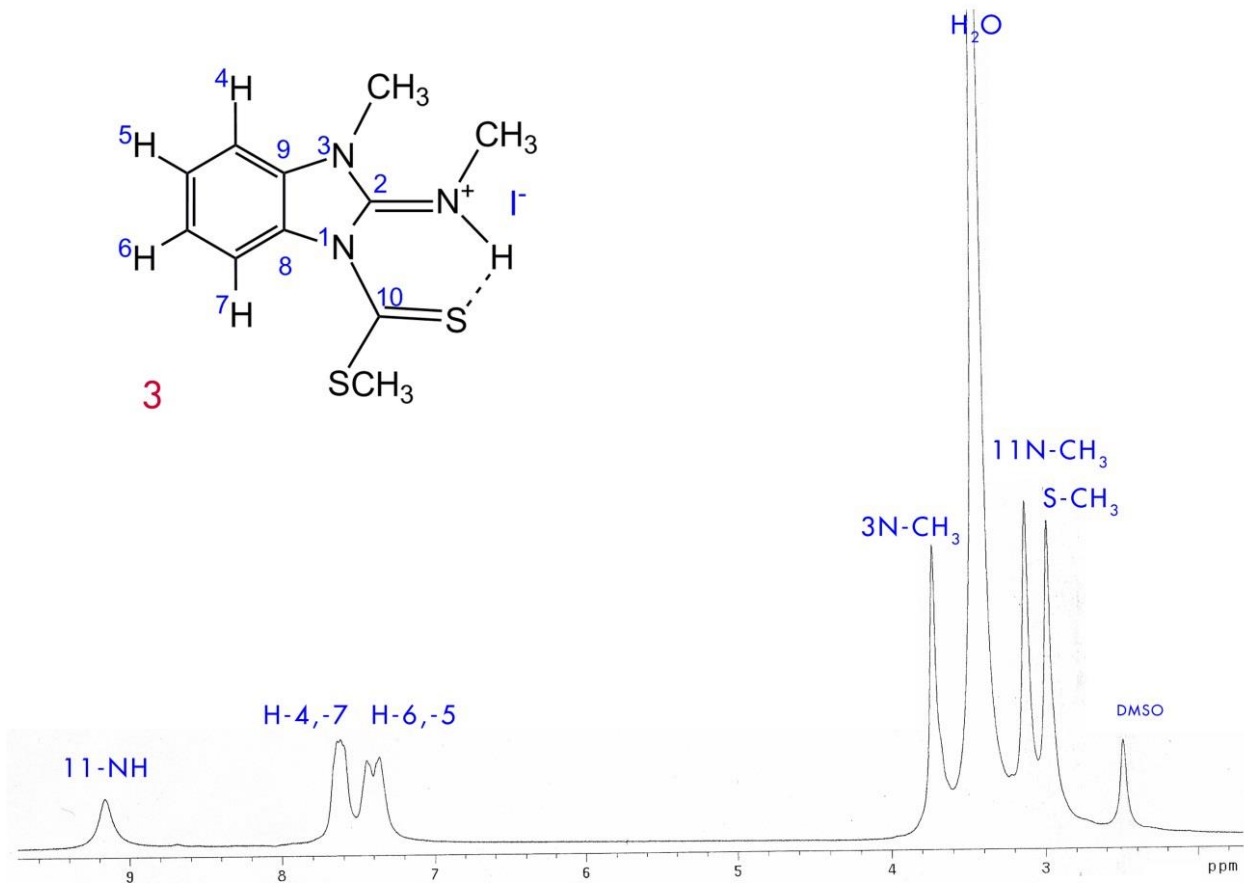


Figura B.39: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 3 ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

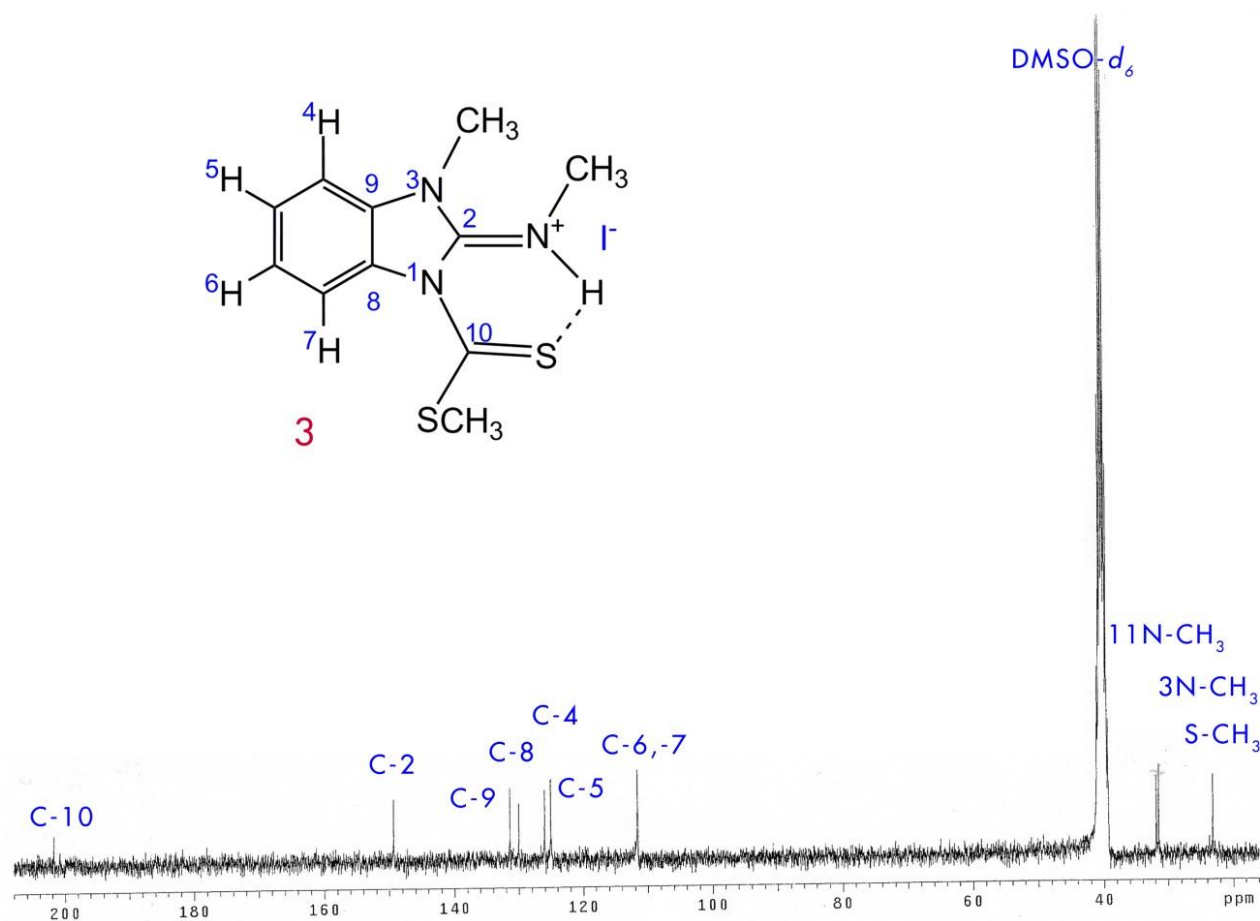


Figura B.40: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 3 ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

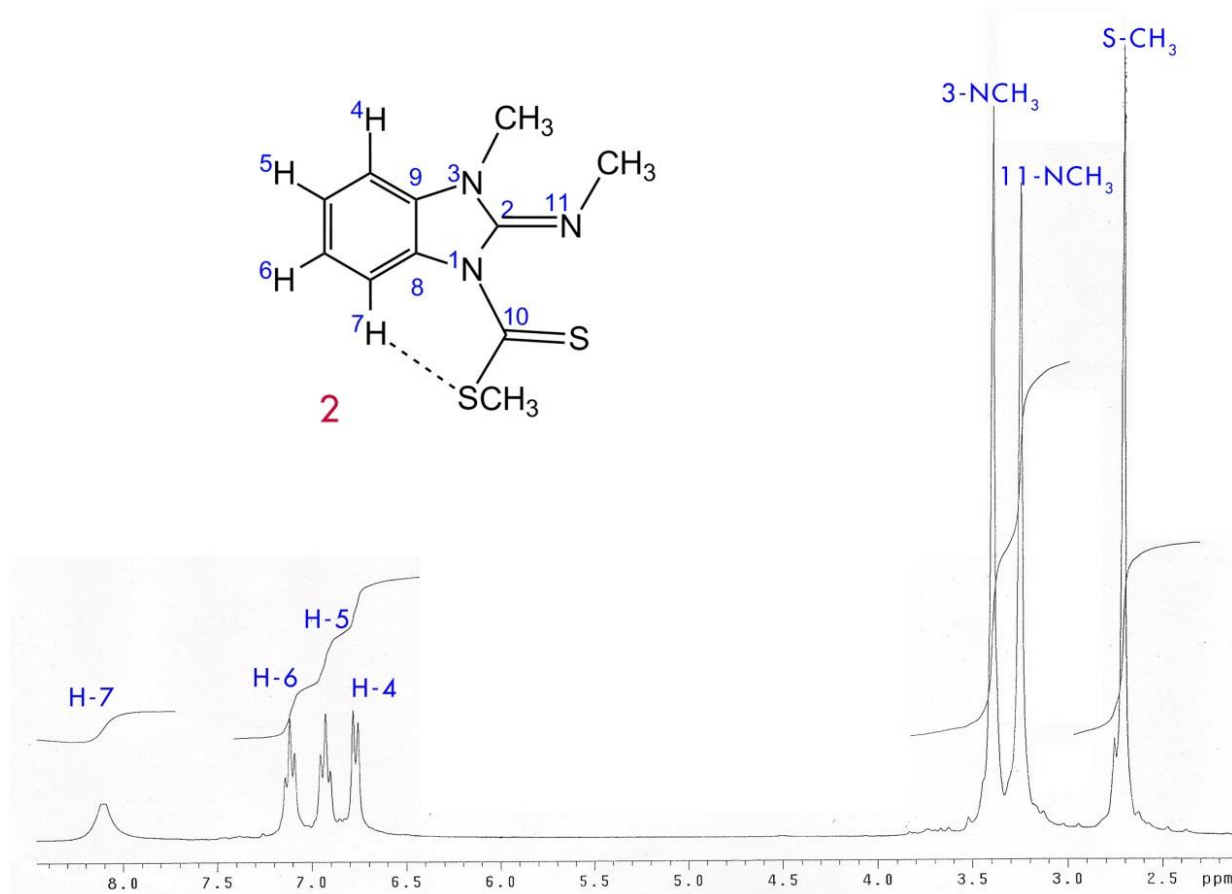


Figura B.41: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 2 ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl_3 .

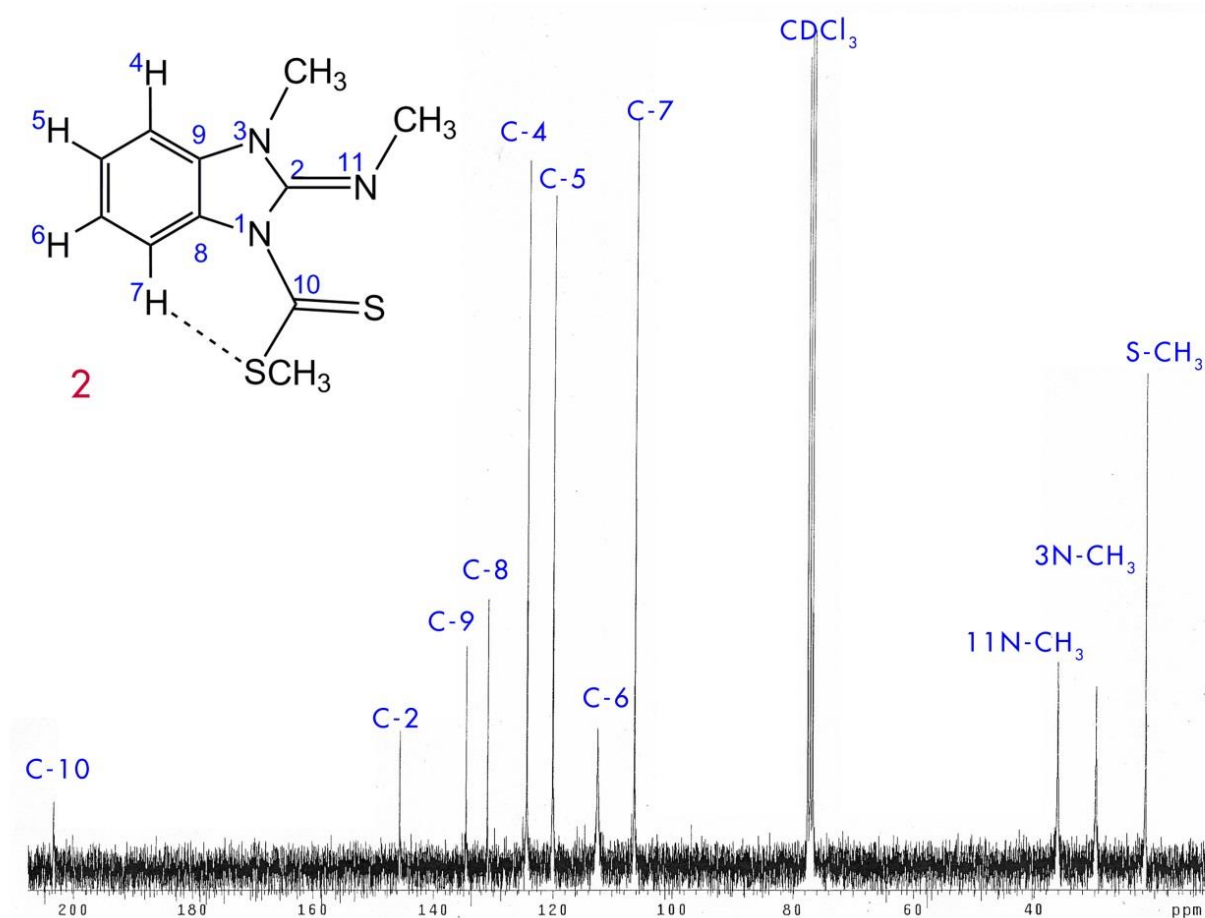


Figura B.42: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 2 ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl_3 .

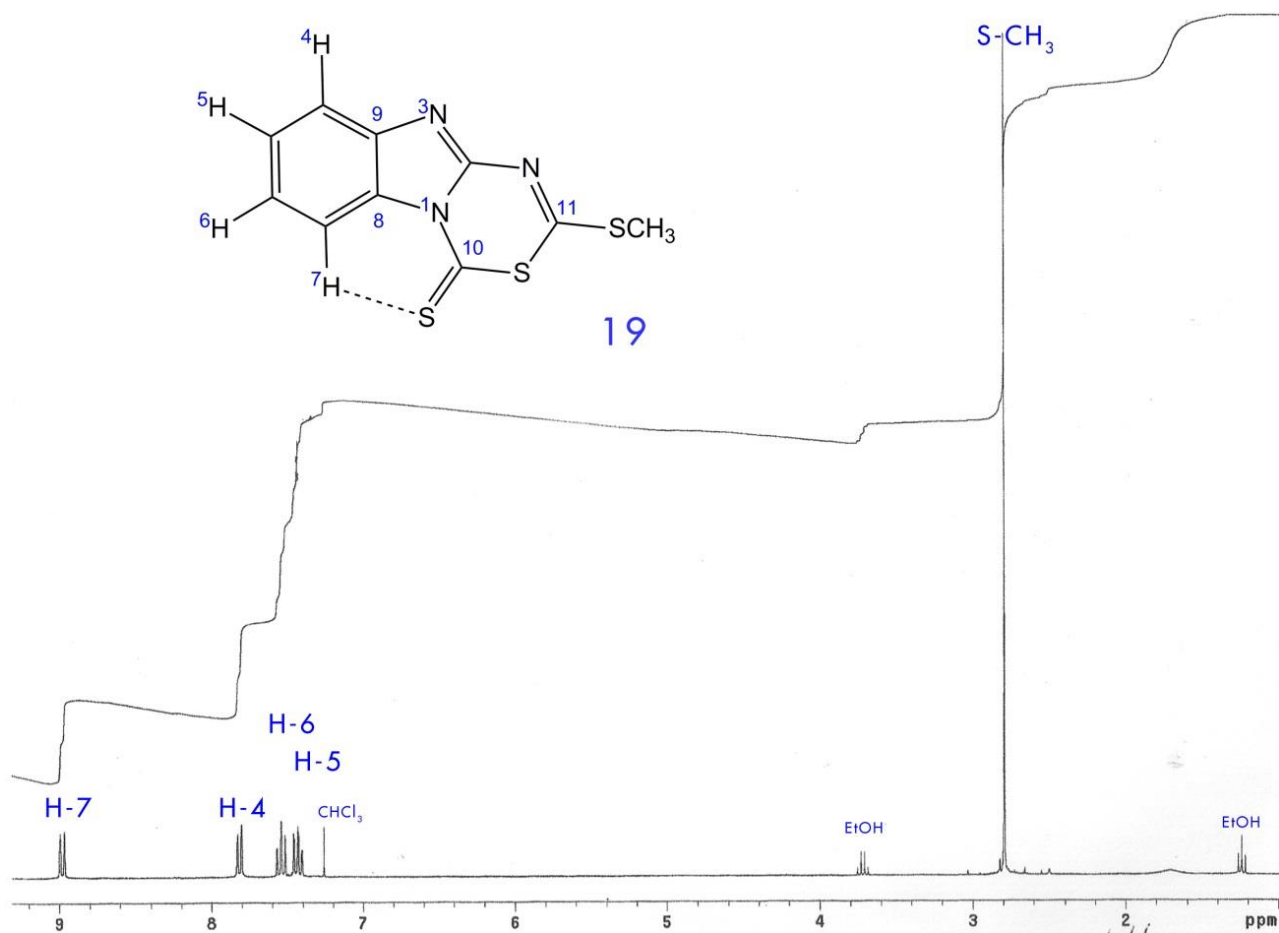


Figura B.43: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 19 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

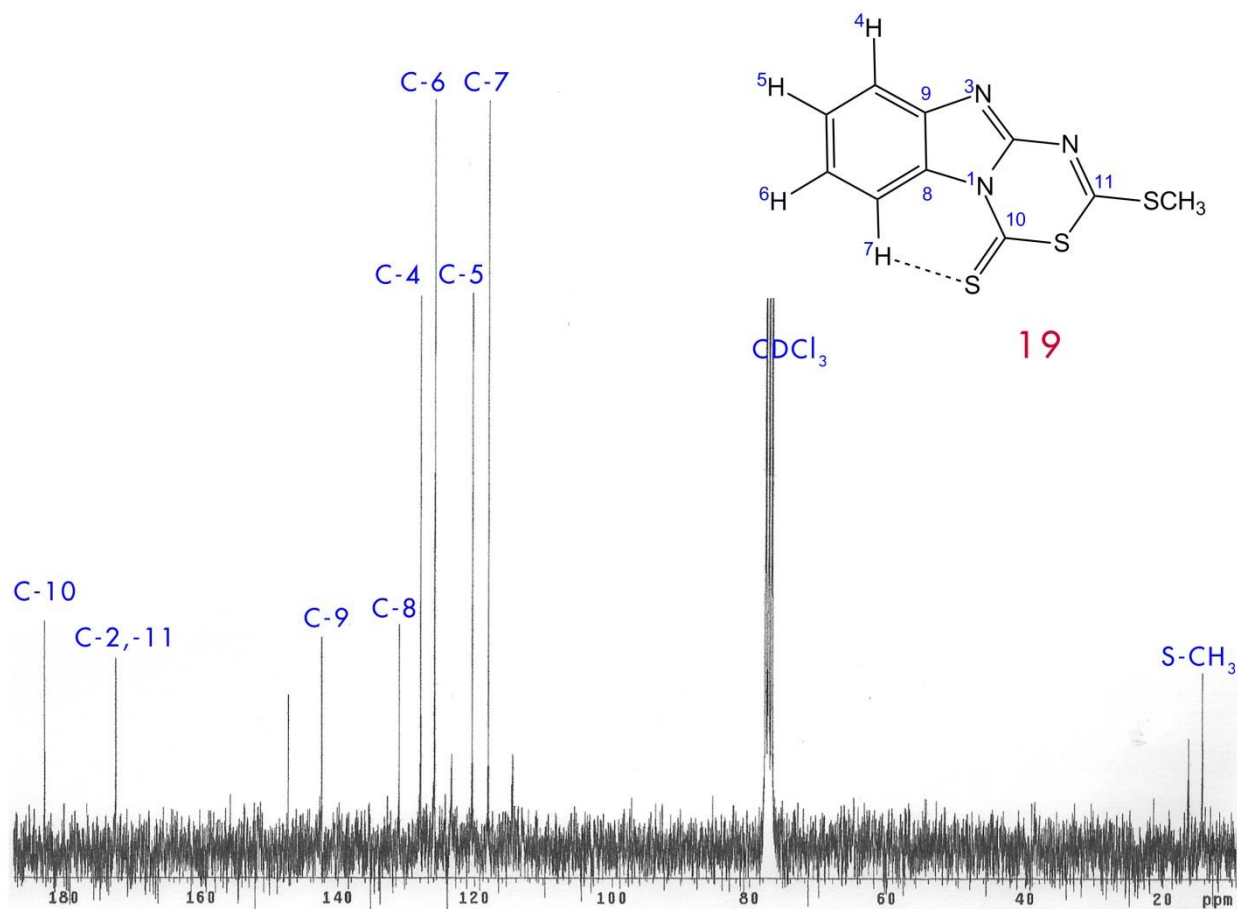


Figura B.44: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 19 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

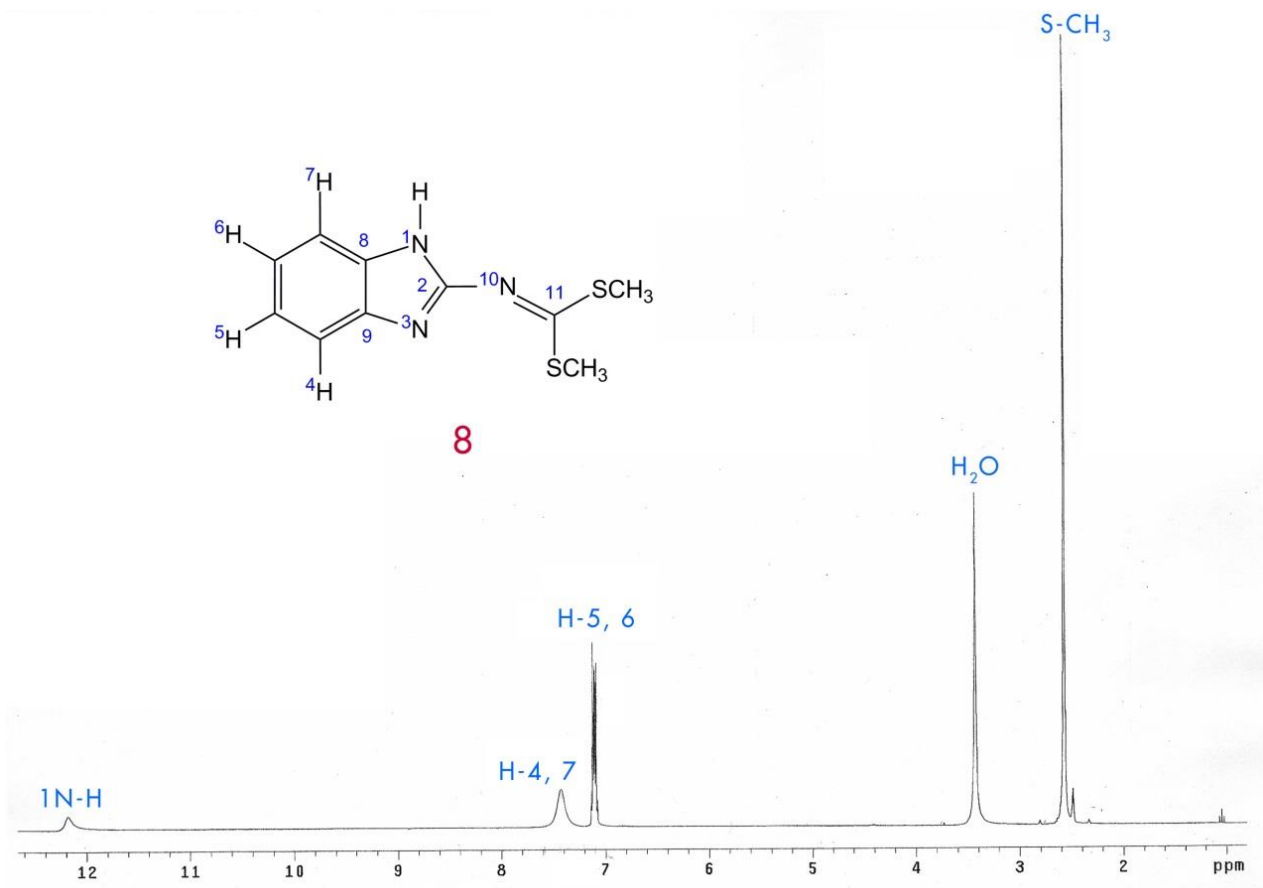


Figura B.45: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 8 (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

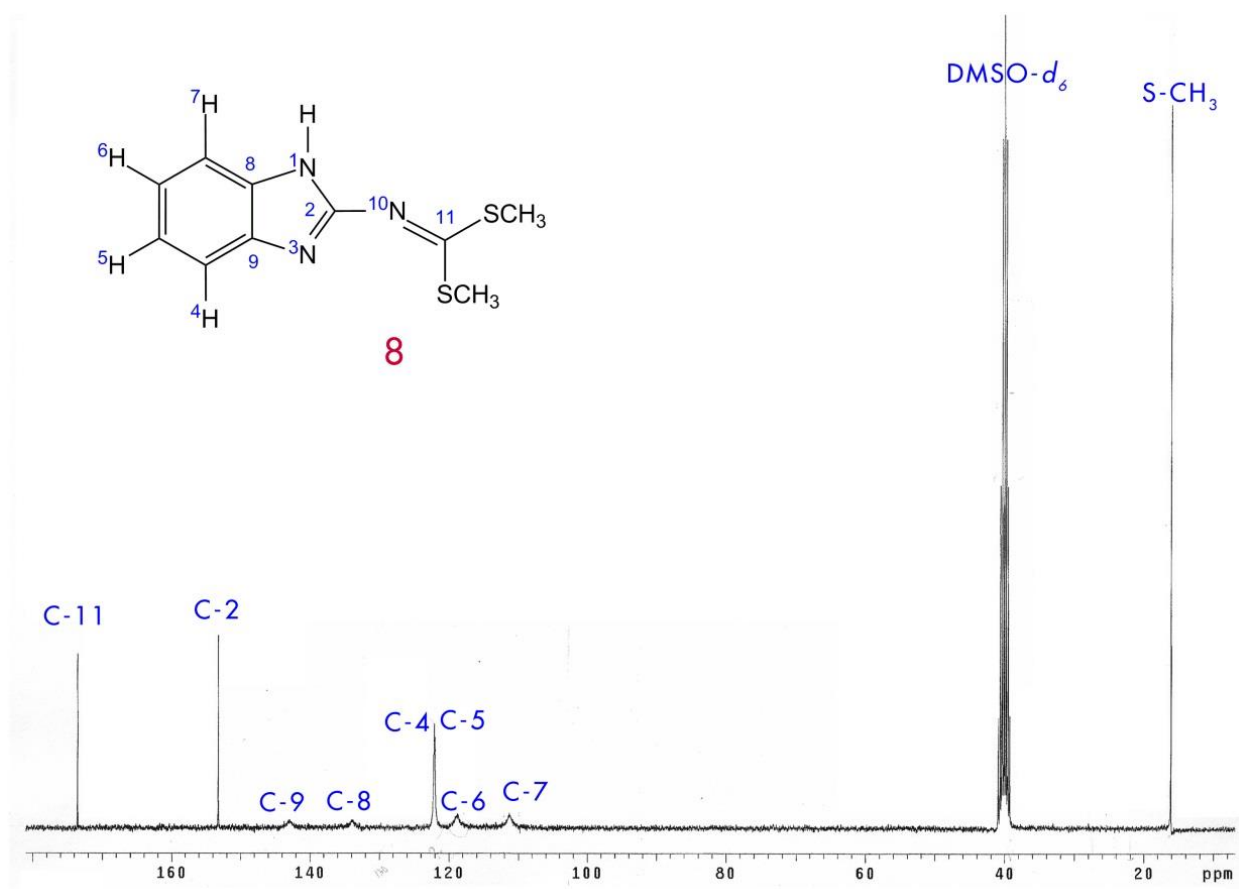


Figura B.46: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 8 (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

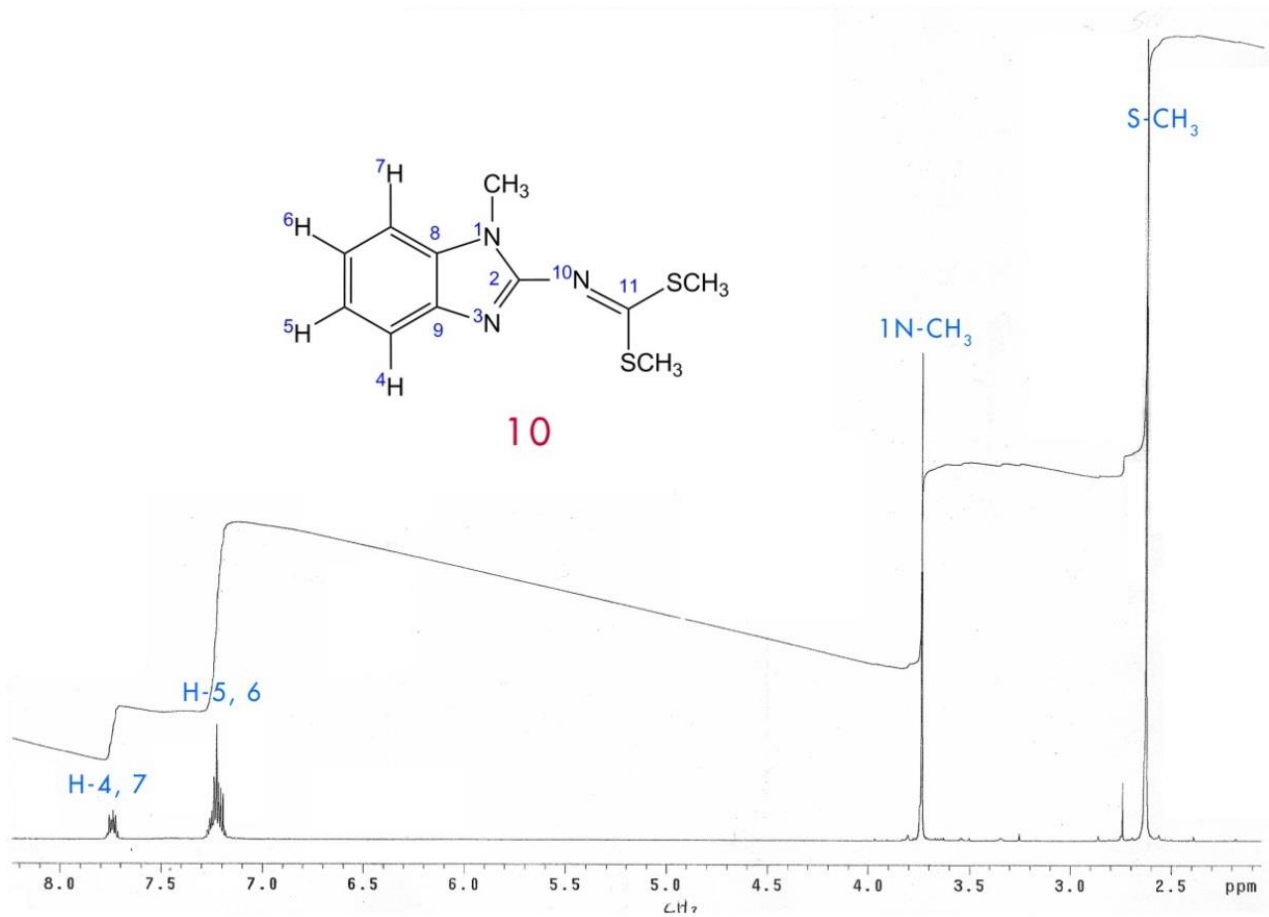


Figura B.47: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 10 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

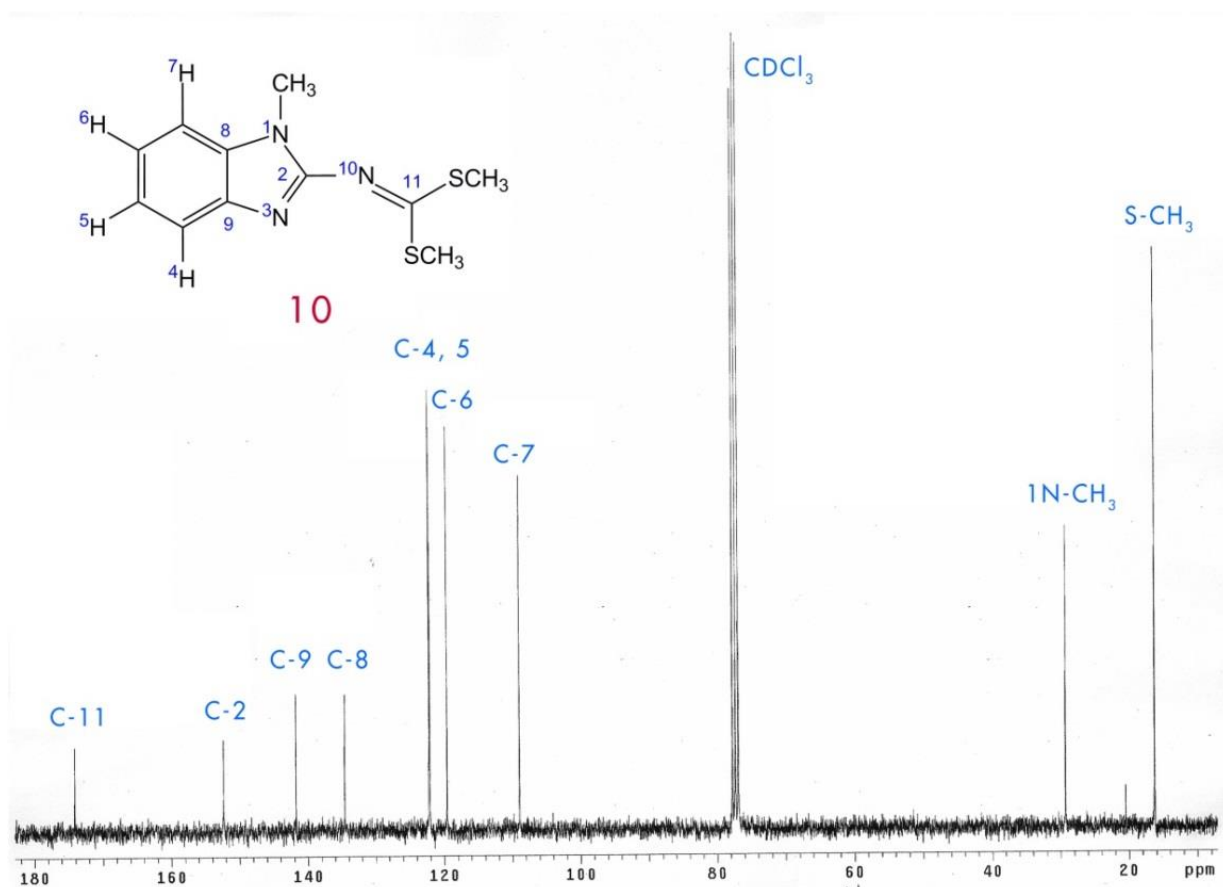


Figura B.48: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 10 (δ = ppm). Disolvente: CDCl₃.

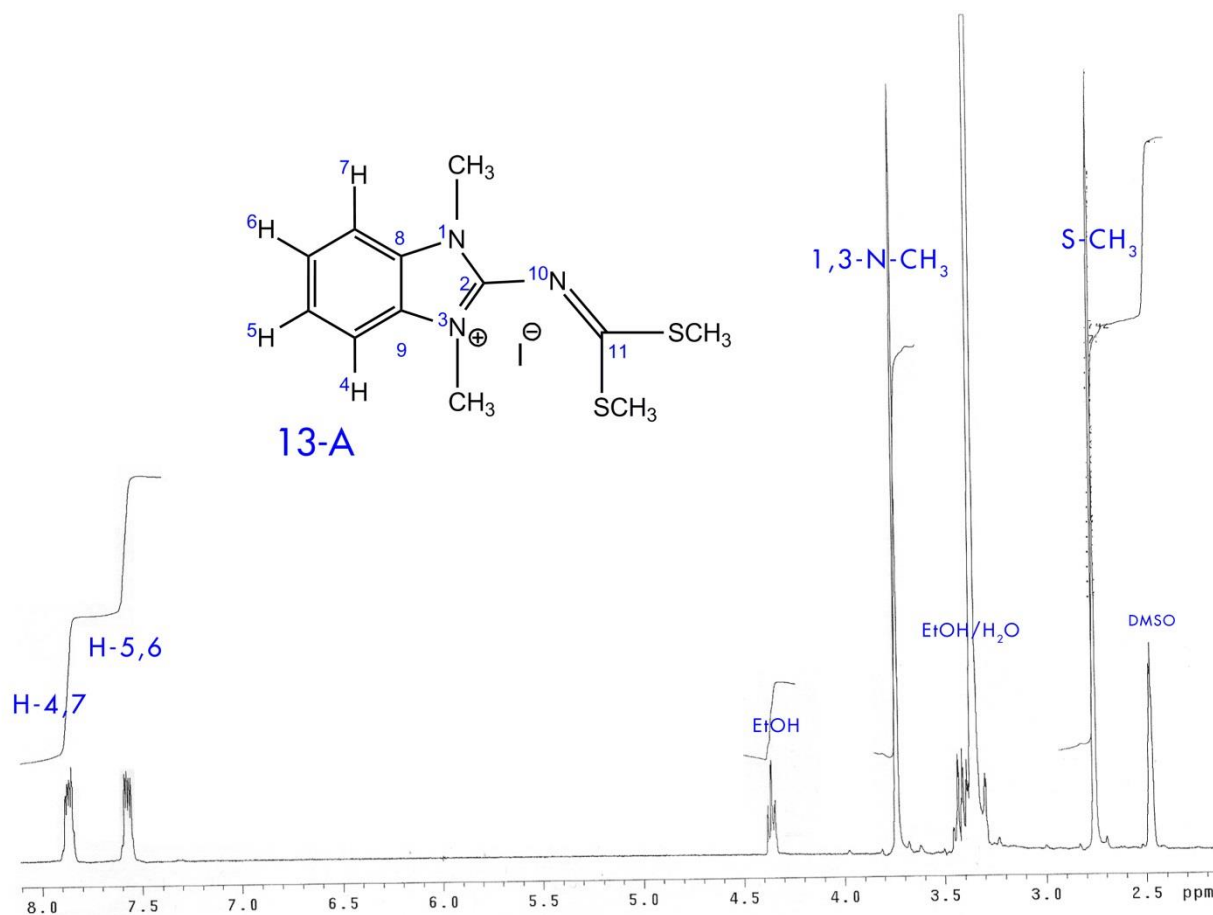


Figura B.49: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 13-A ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

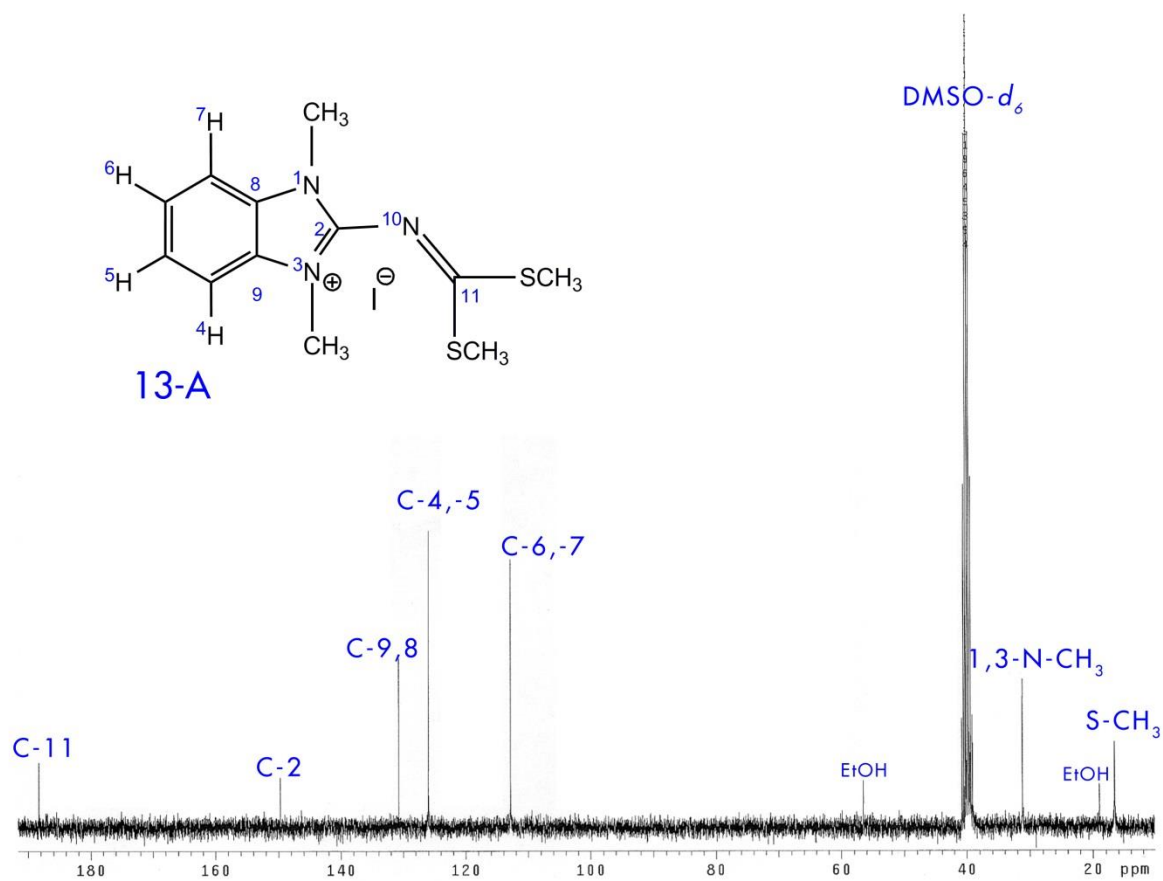


Figura B.50: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 13-A ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

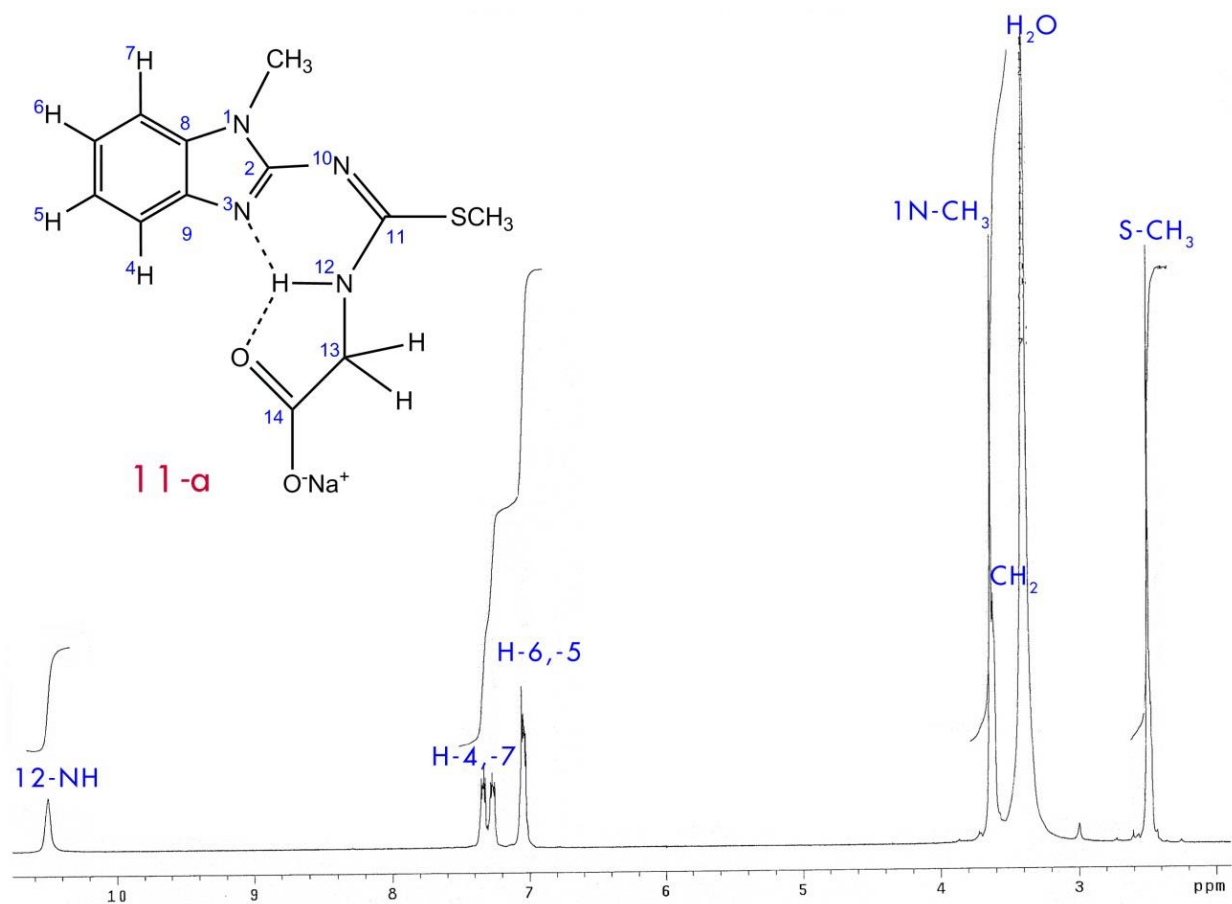


Figura B.52: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 11-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

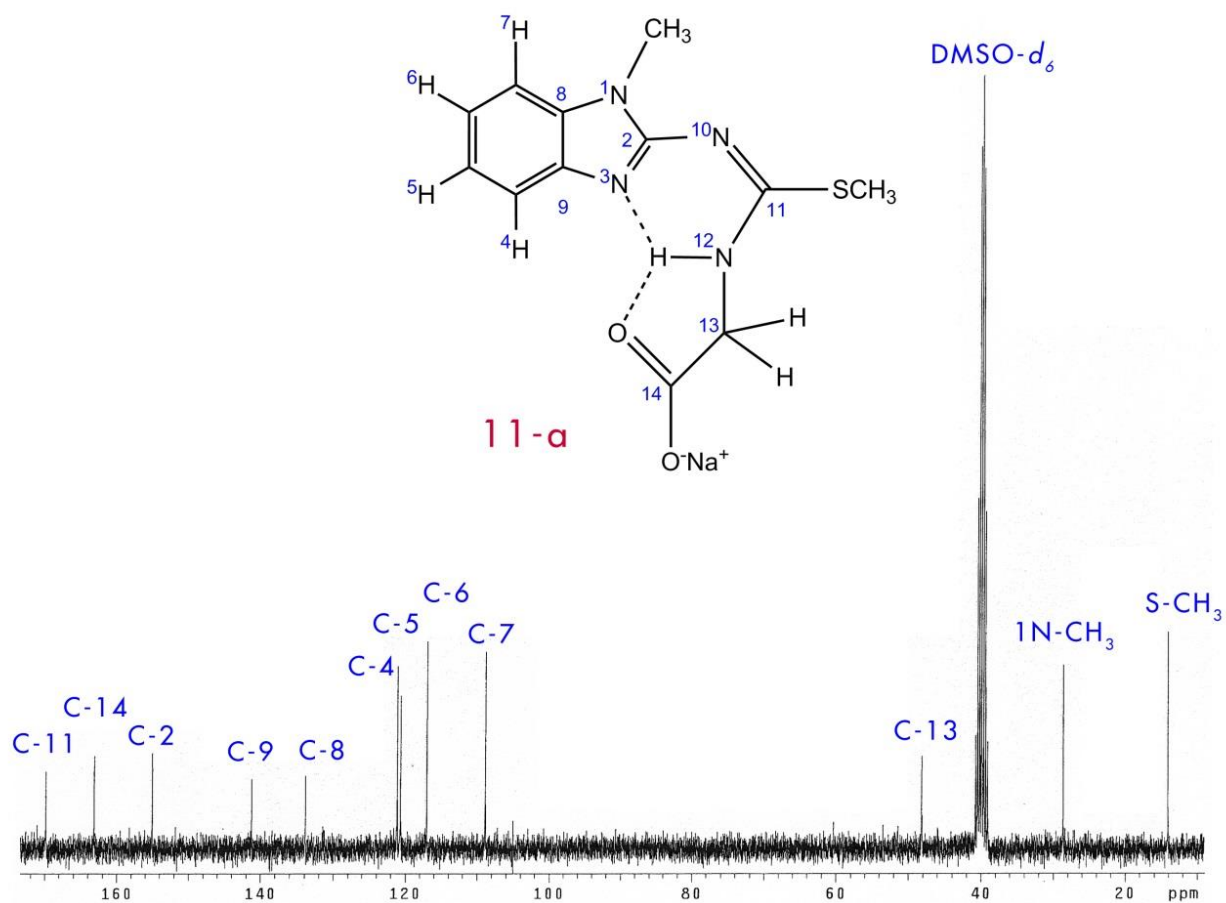


Figura B.53: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 11-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

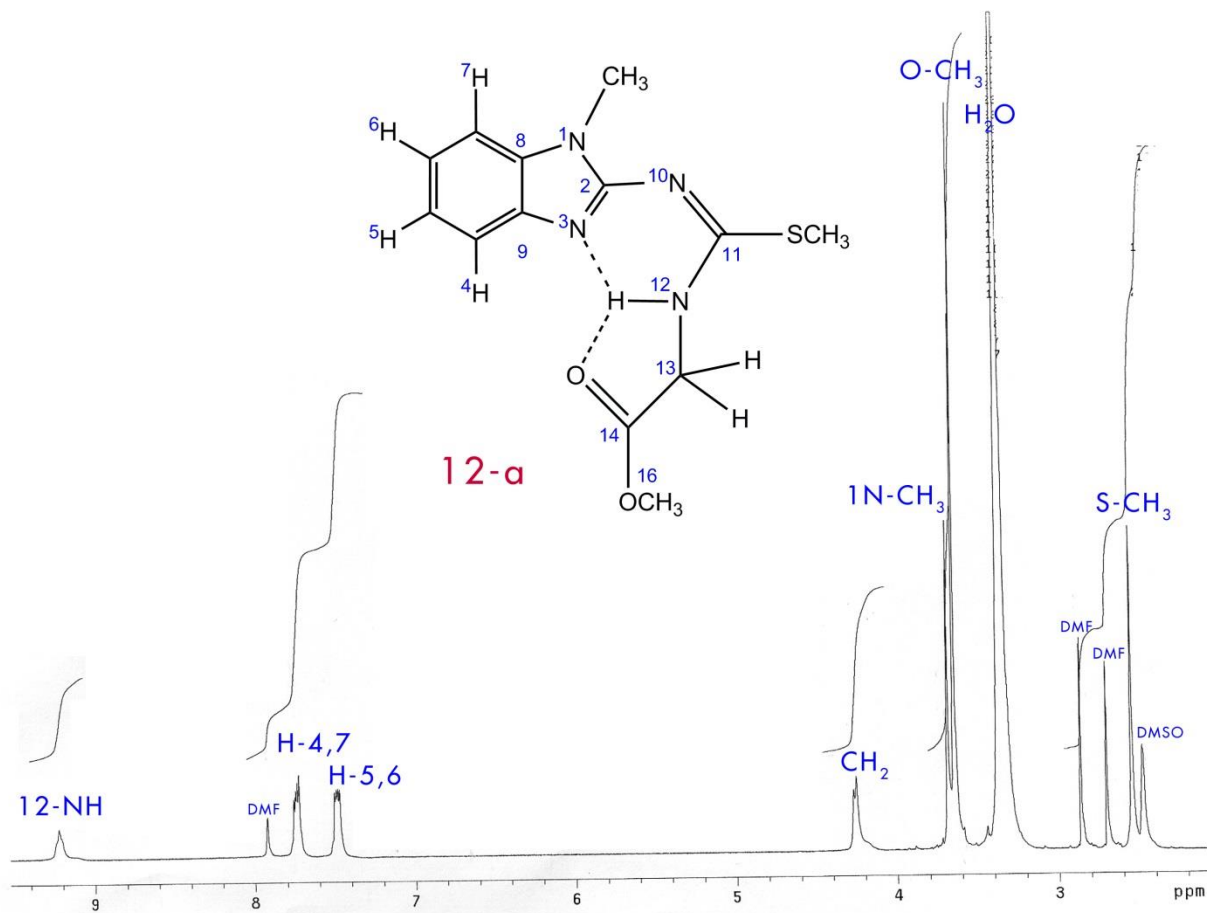


Figura B.54: Espectro de RMN de ^1H a 300.08 MHz del compuesto 12-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

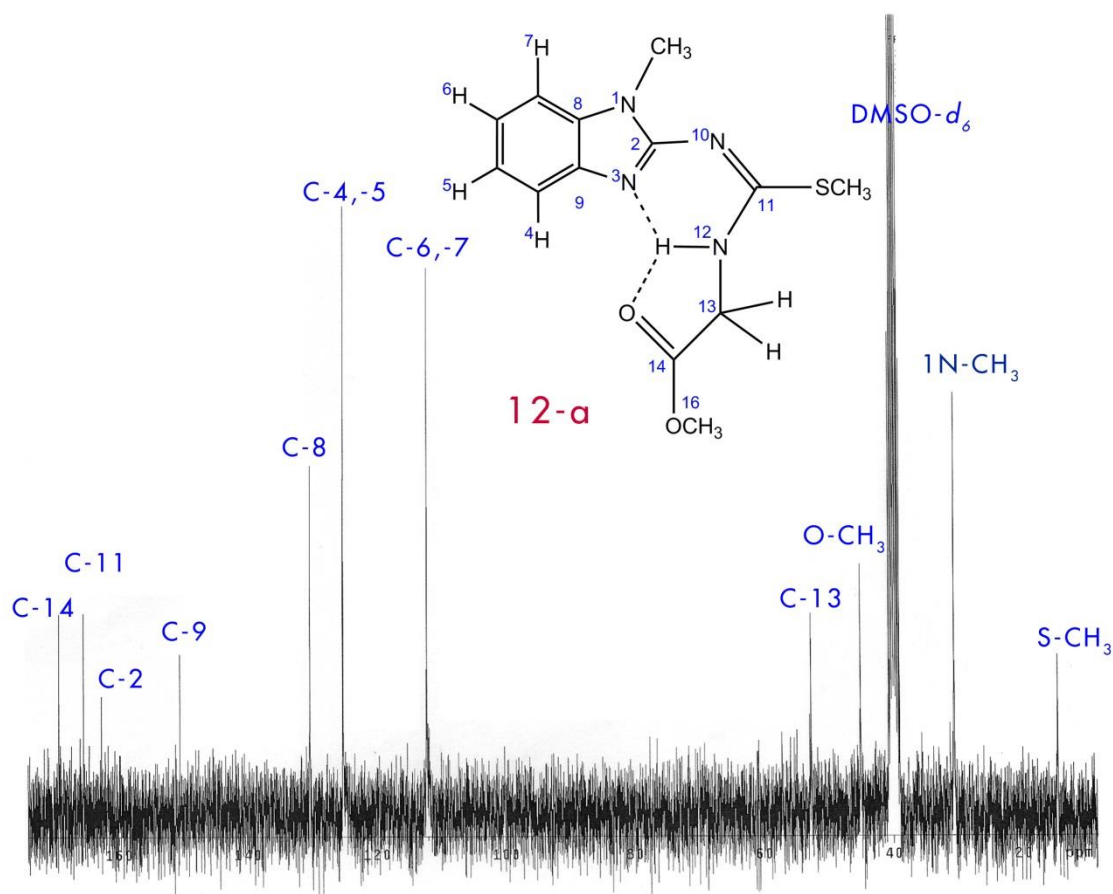


Figura B.55: Espectro de RMN de ^{13}C a 75.46 MHz del compuesto 12-a ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: $\text{DMSO-}d_6$.

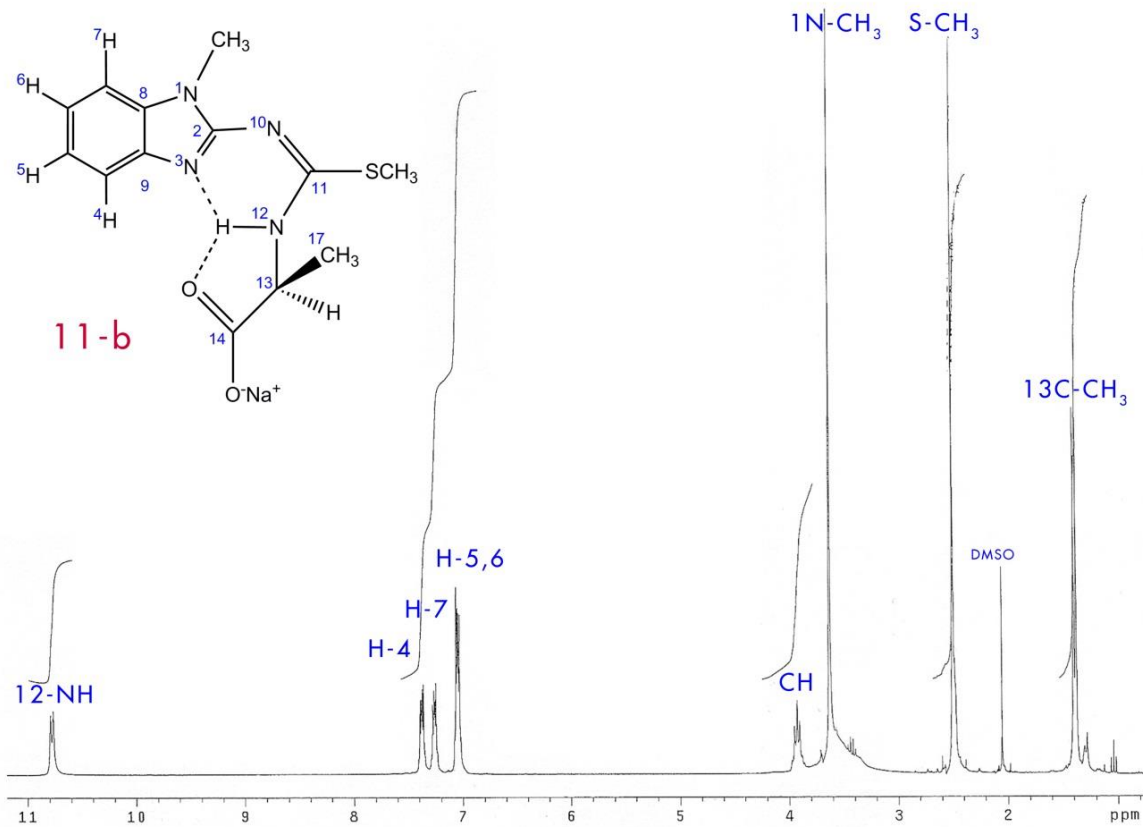


Figura B.56: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 11-b (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

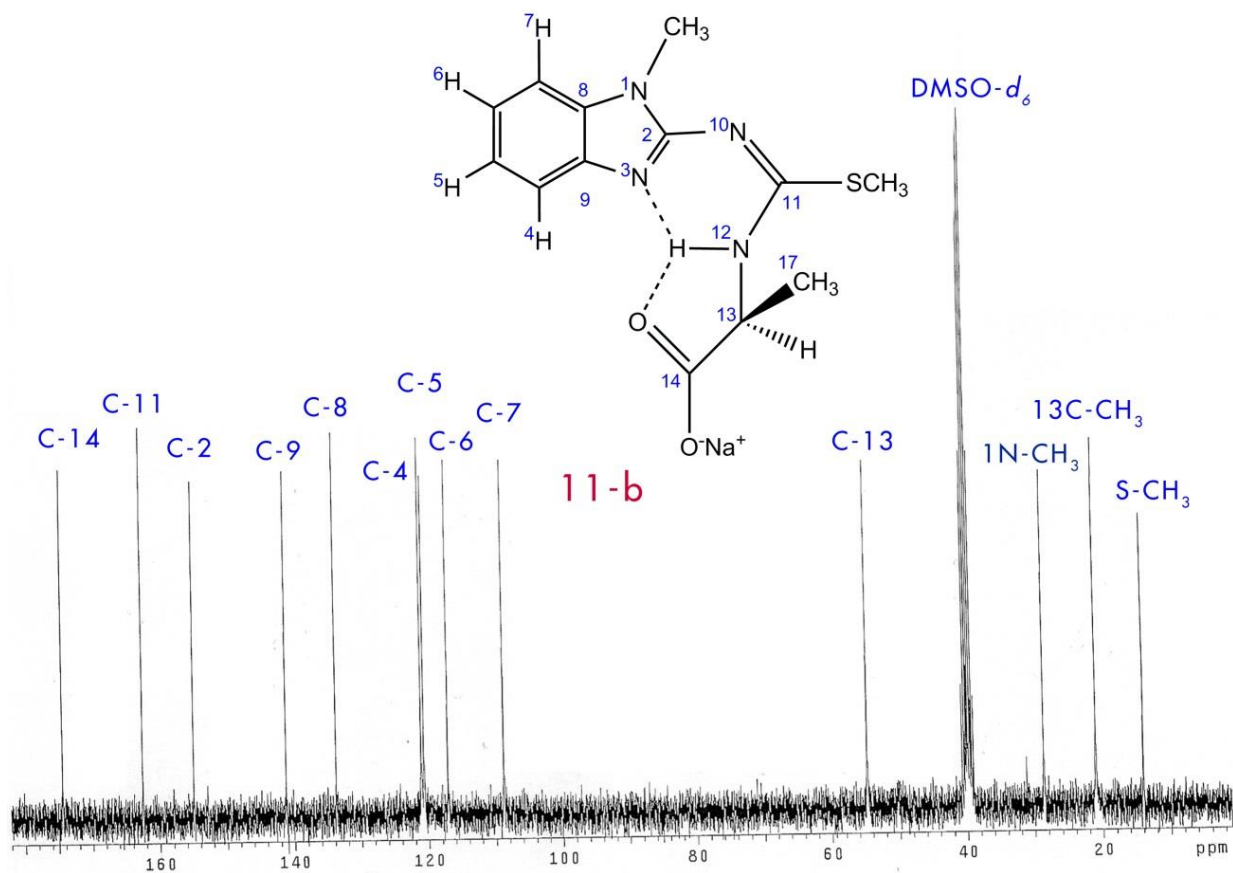


Figura B.57: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 11-b (δ = ppm). Disolvente: DMSO-*d*₆.

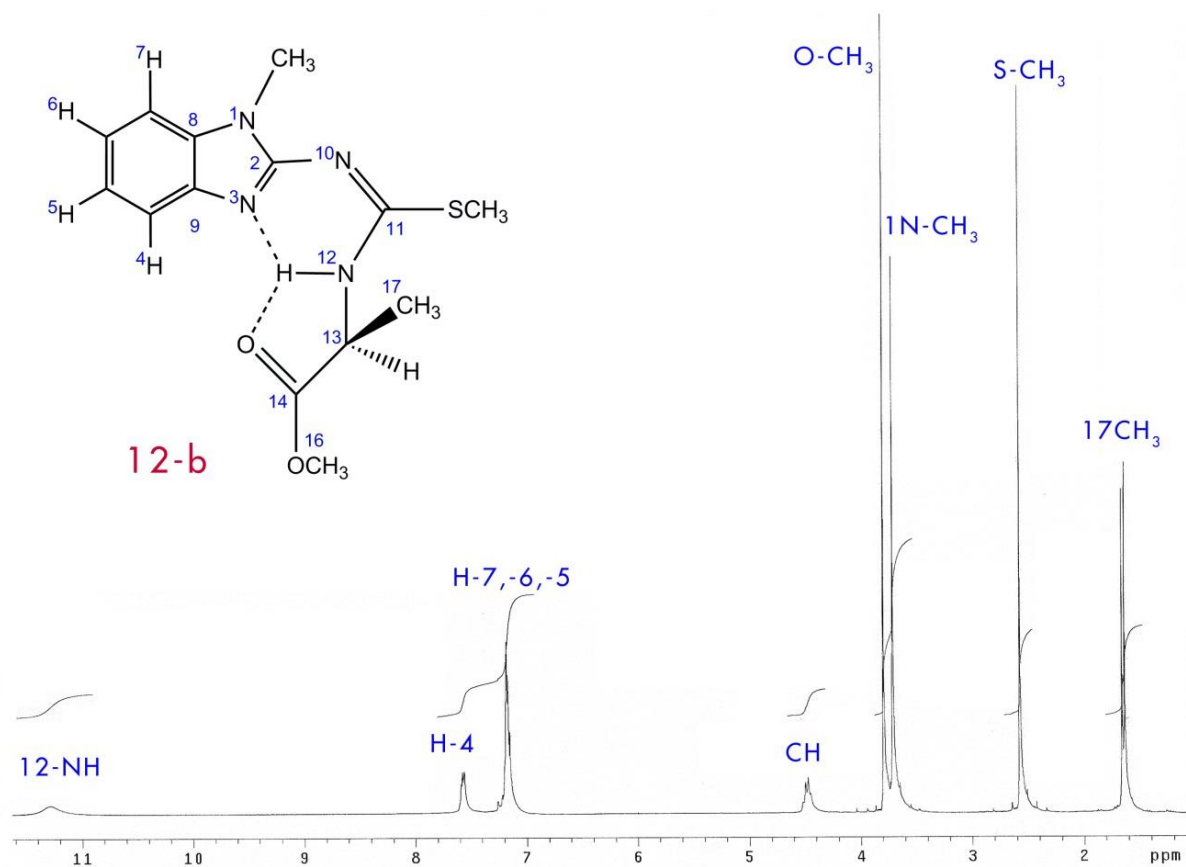


Figura B.58: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 12-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl₃.

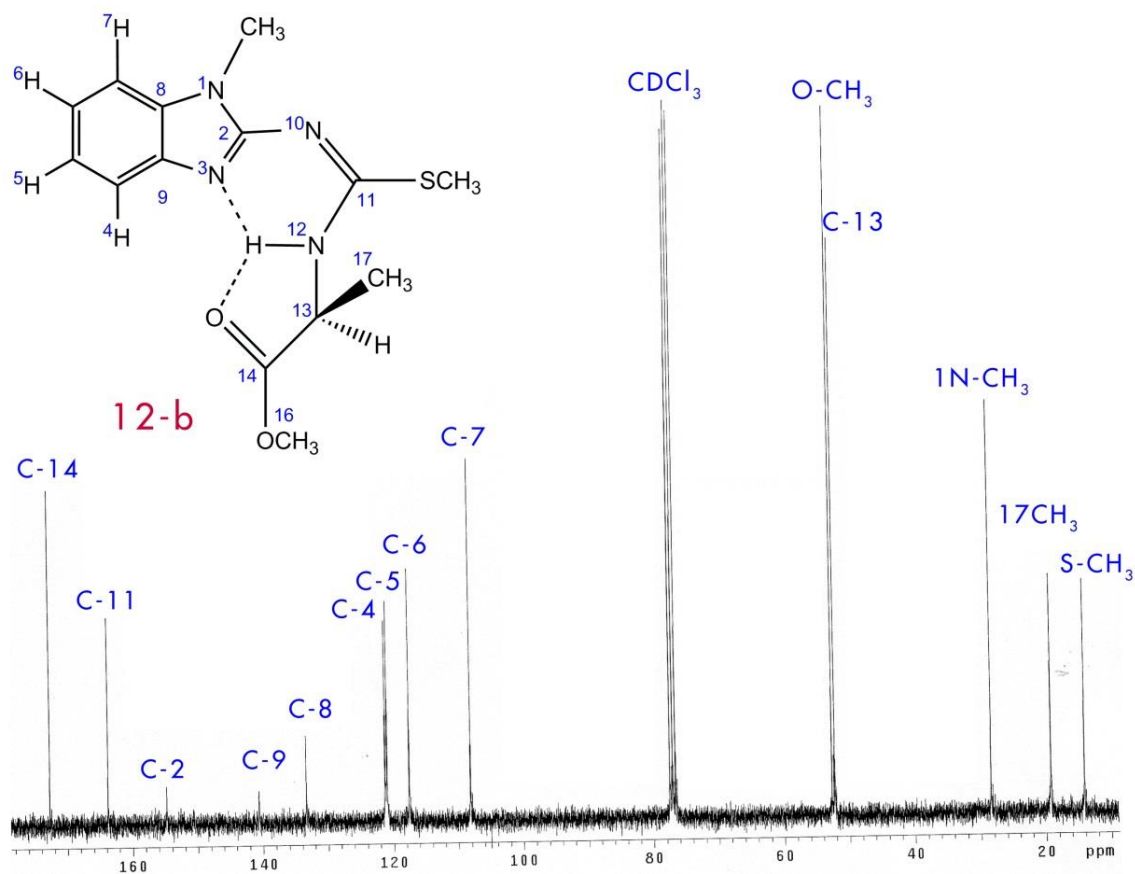


Figura B.59: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 12-b ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: CDCl₃.

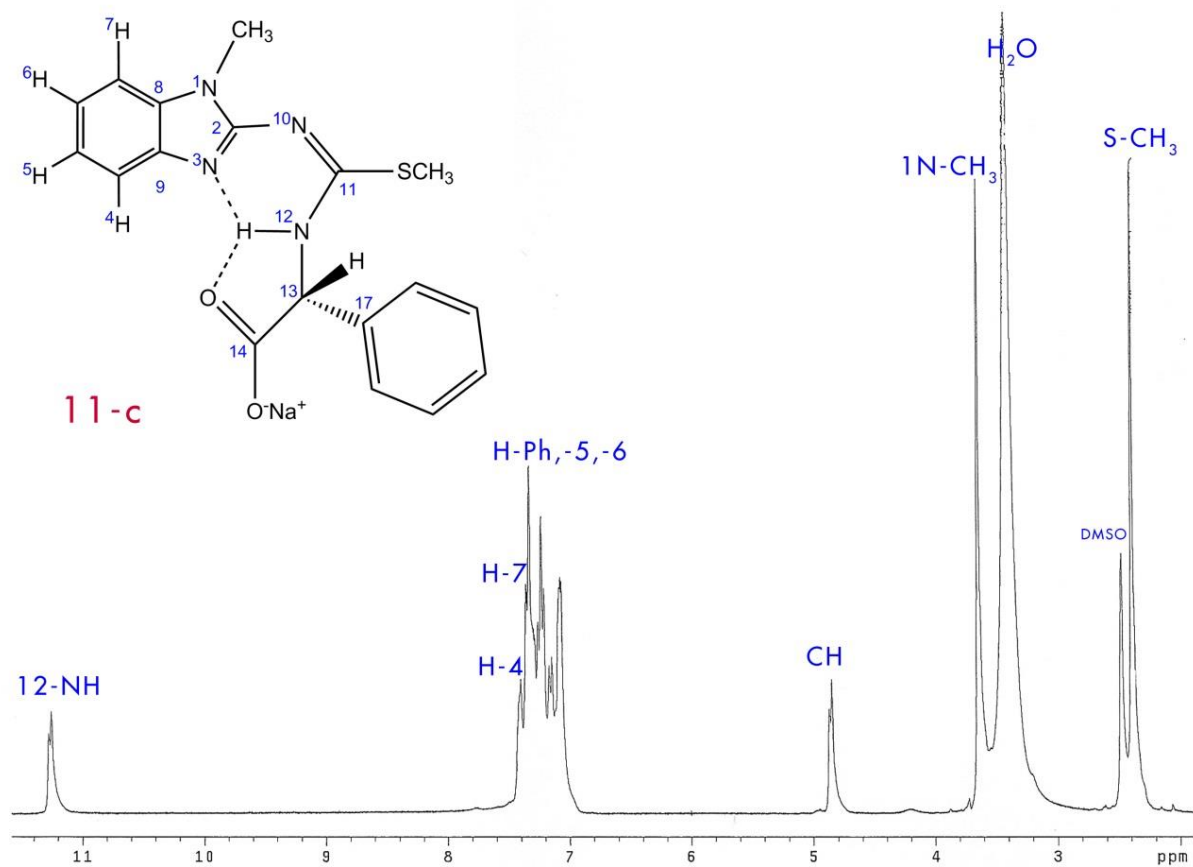


Figura B.60: Espectro de RMN de ¹H a 300.08 MHz del compuesto 11-c ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

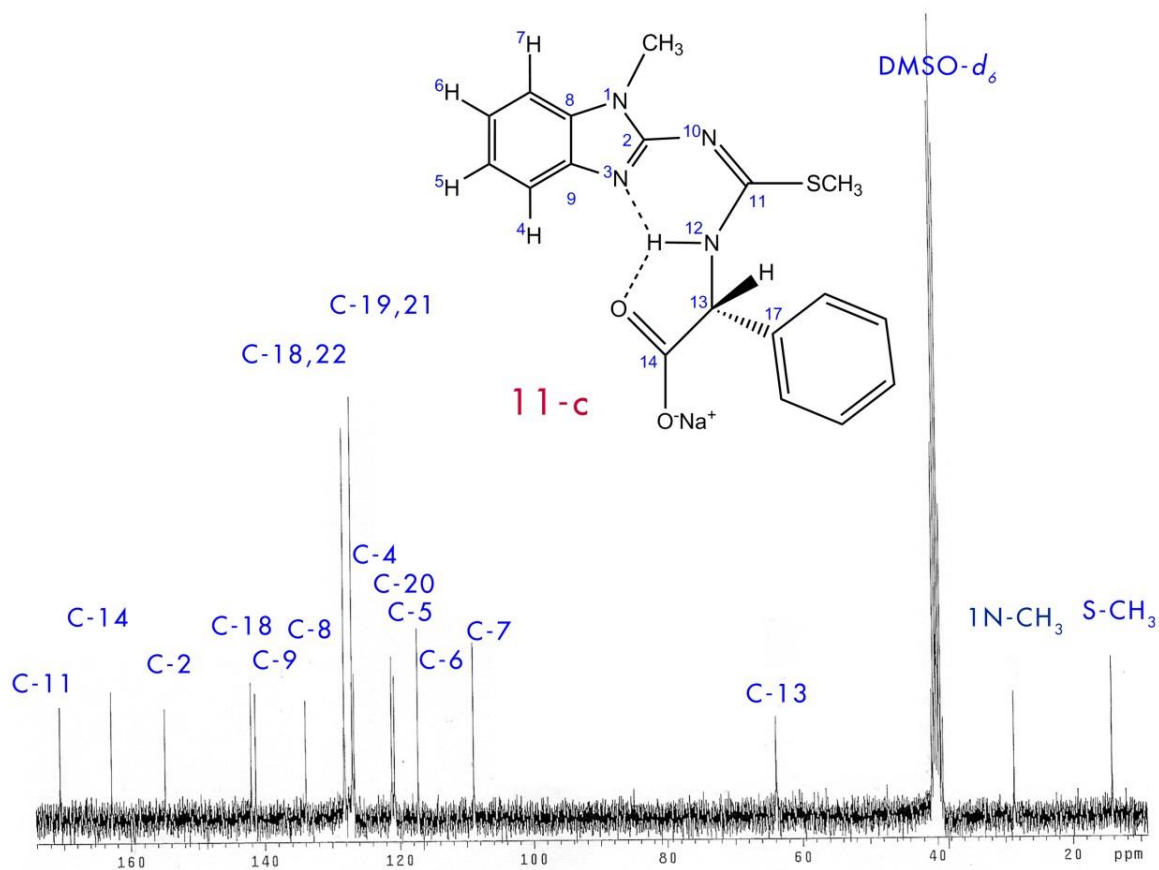


Figura B.61: Espectro de RMN de ¹³C a 75.46 MHz del compuesto 11-c ($\delta = \text{ppm}$). Disolvente: DMSO-*d*₆.

ANEXO

C

Espectroscopia de
Infrarrojo (IR)

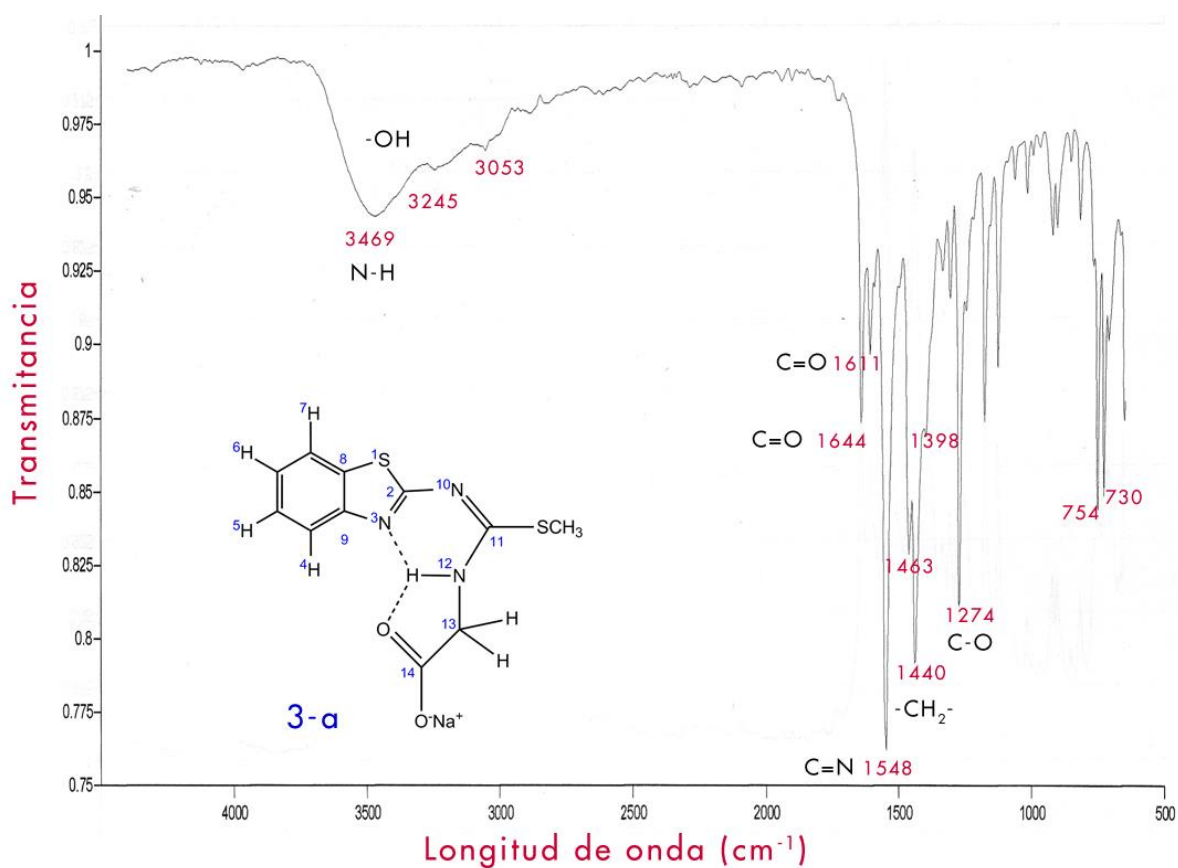


Figura C.1: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 3-a.

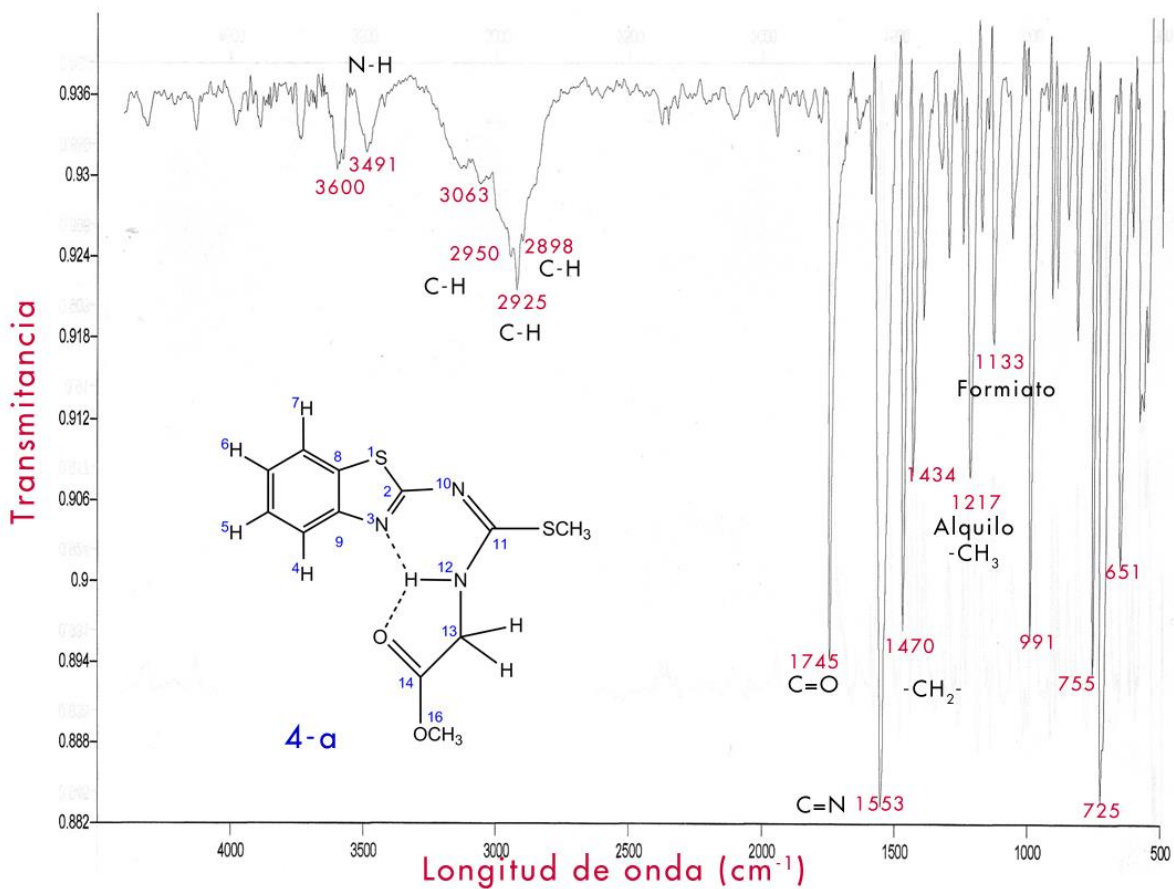


Figura C.2: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 4-a.

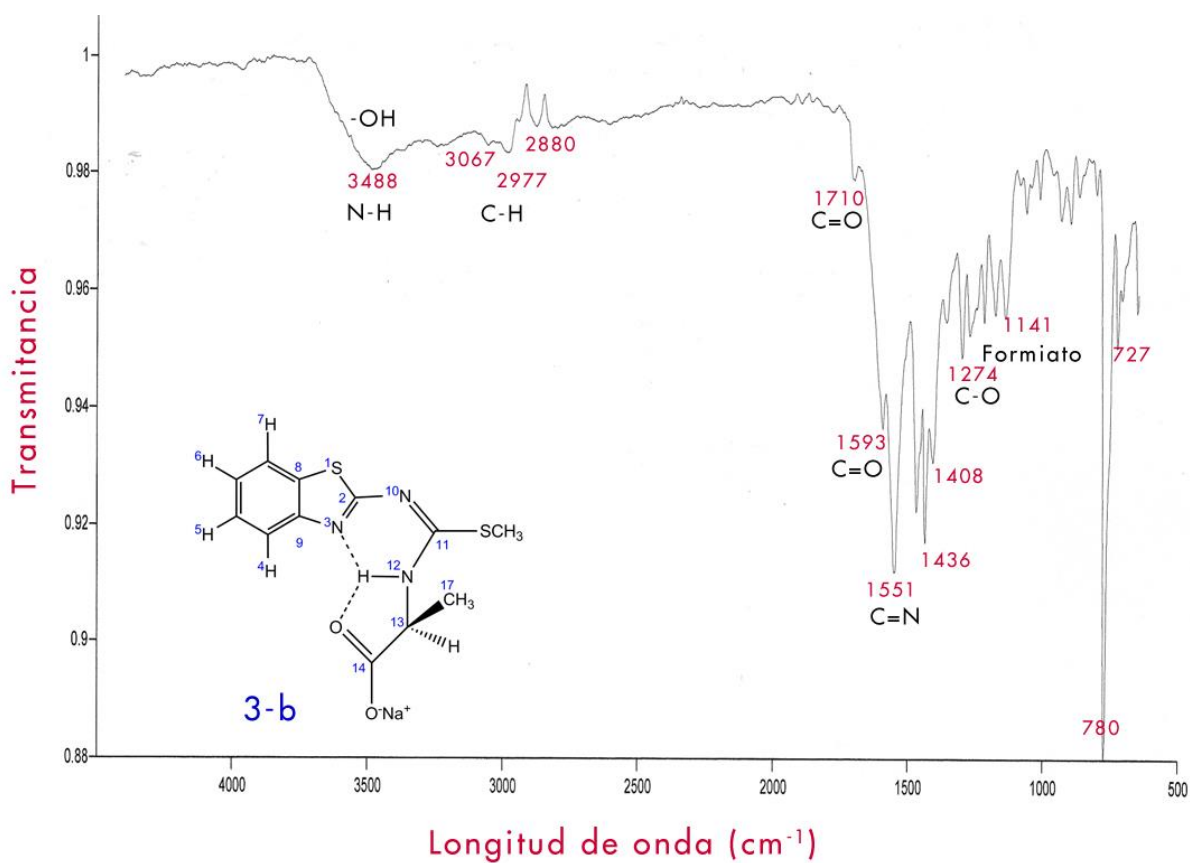


Figura C.3: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 3-b.

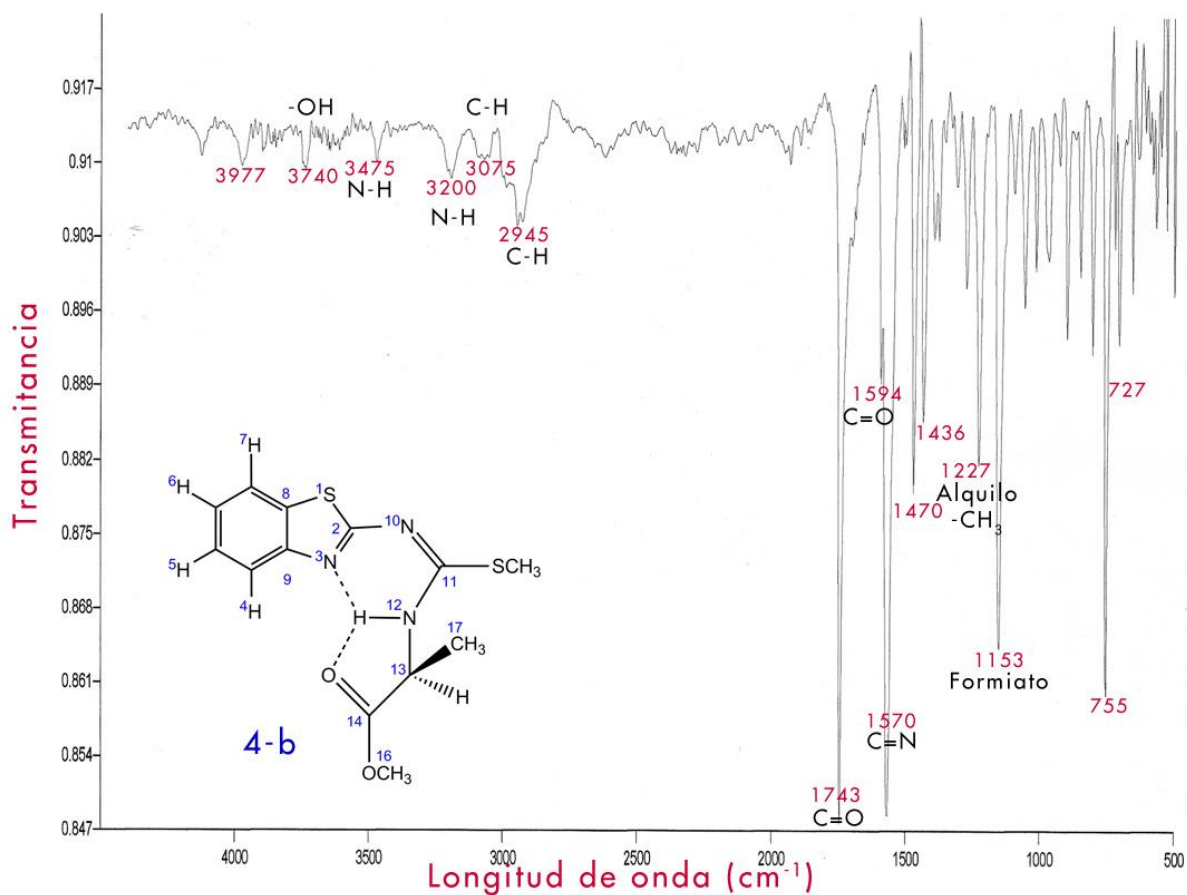


Figura C.4: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 4-b.

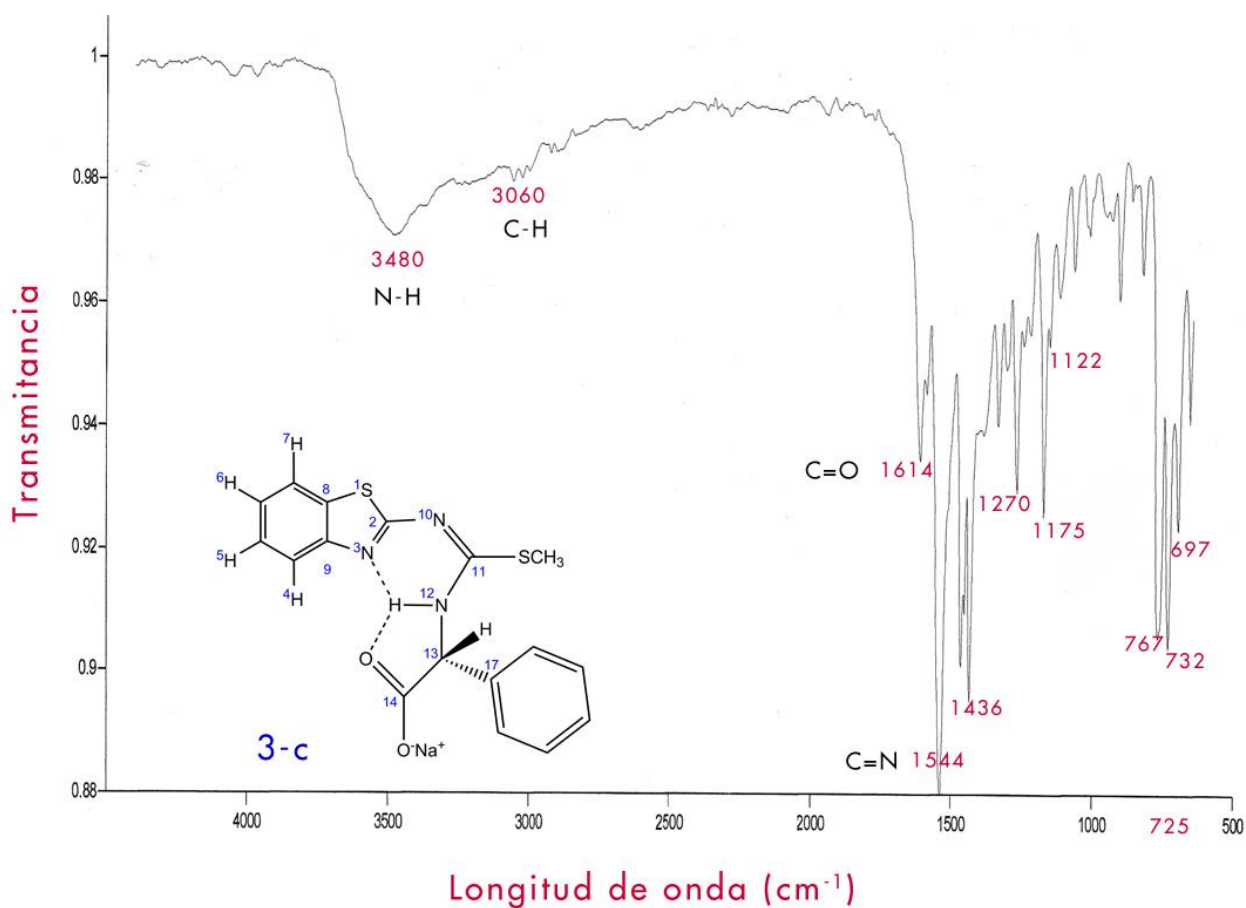


Figura C.5: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 3-c.

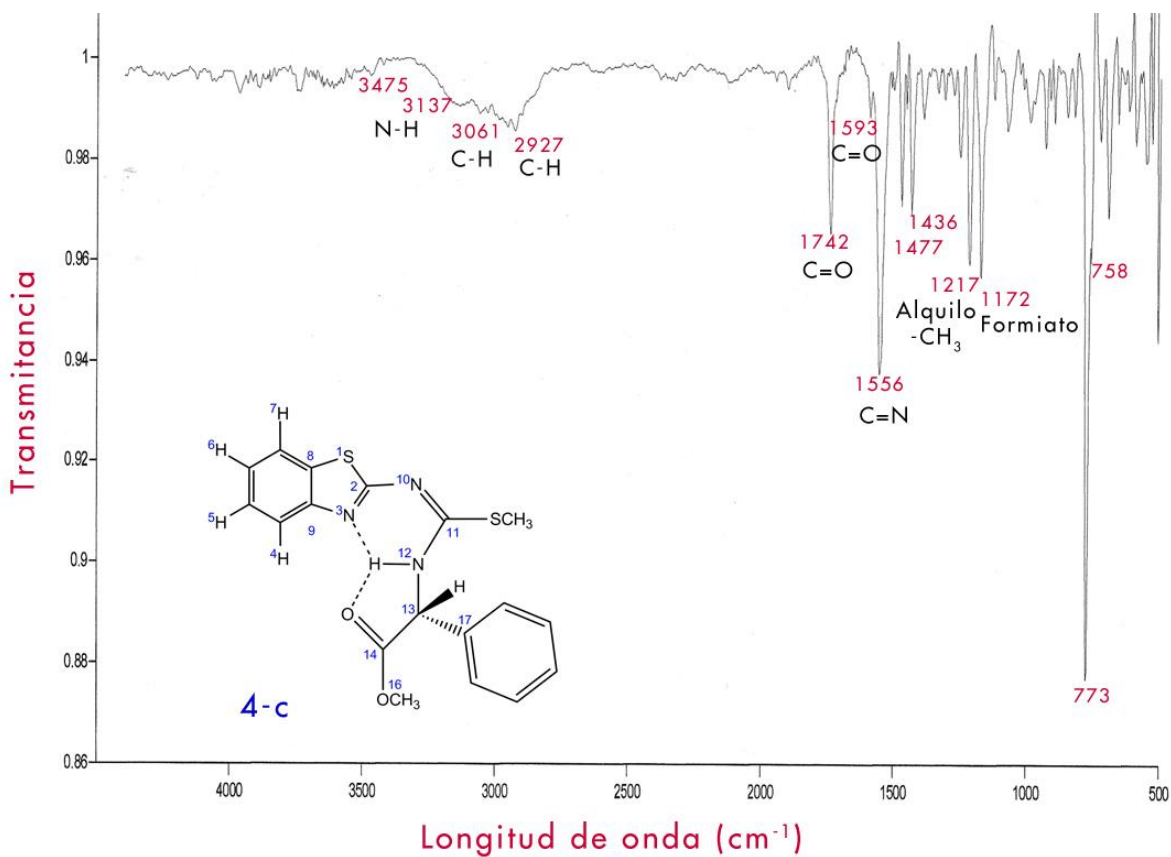


Figura C.6: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 4-c.

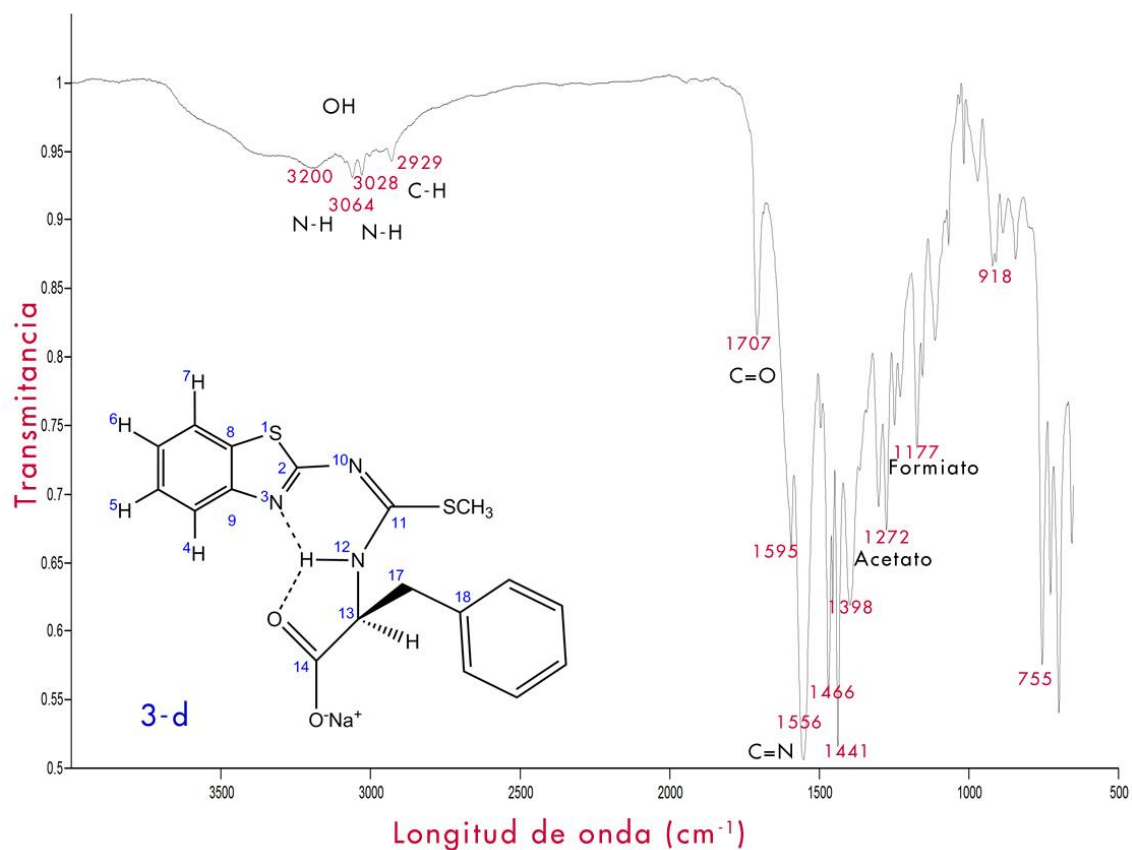


Figura C.7: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 3-d.

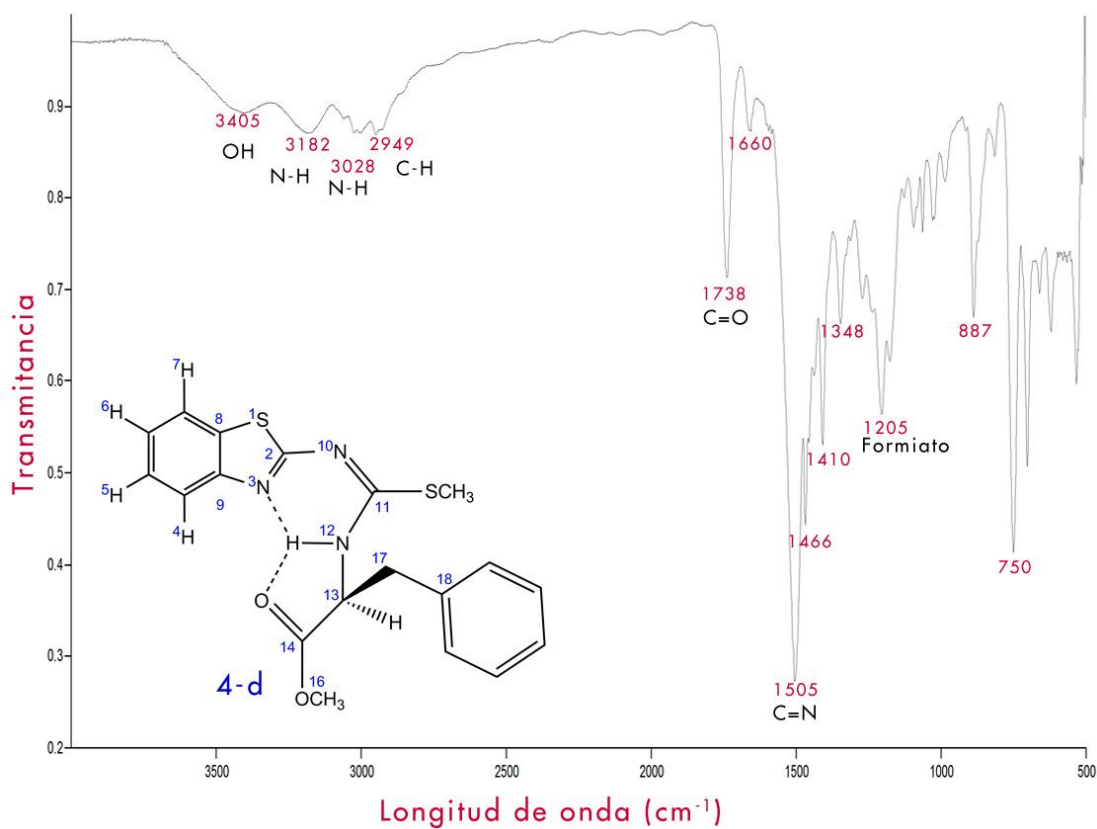


Figura C.8: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 4-d.

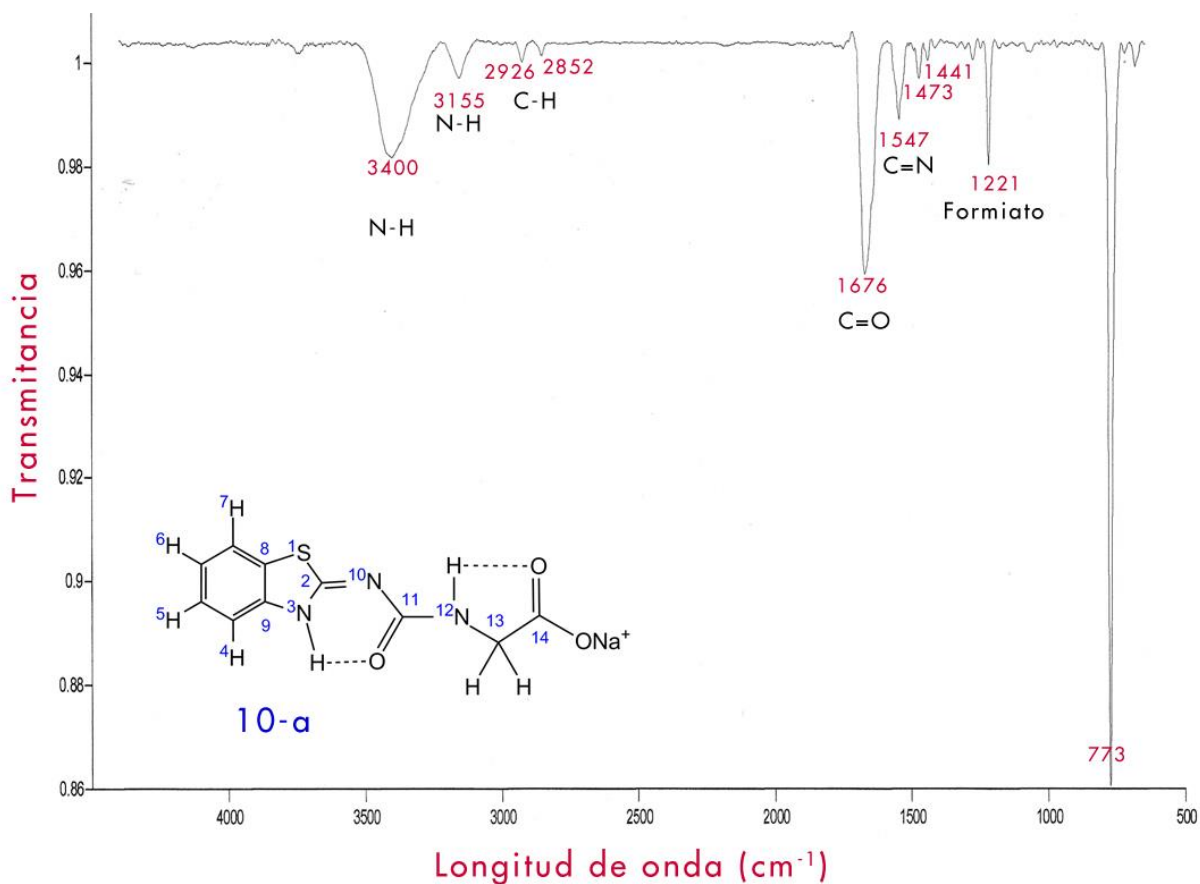


Figura C.9: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 10-a.

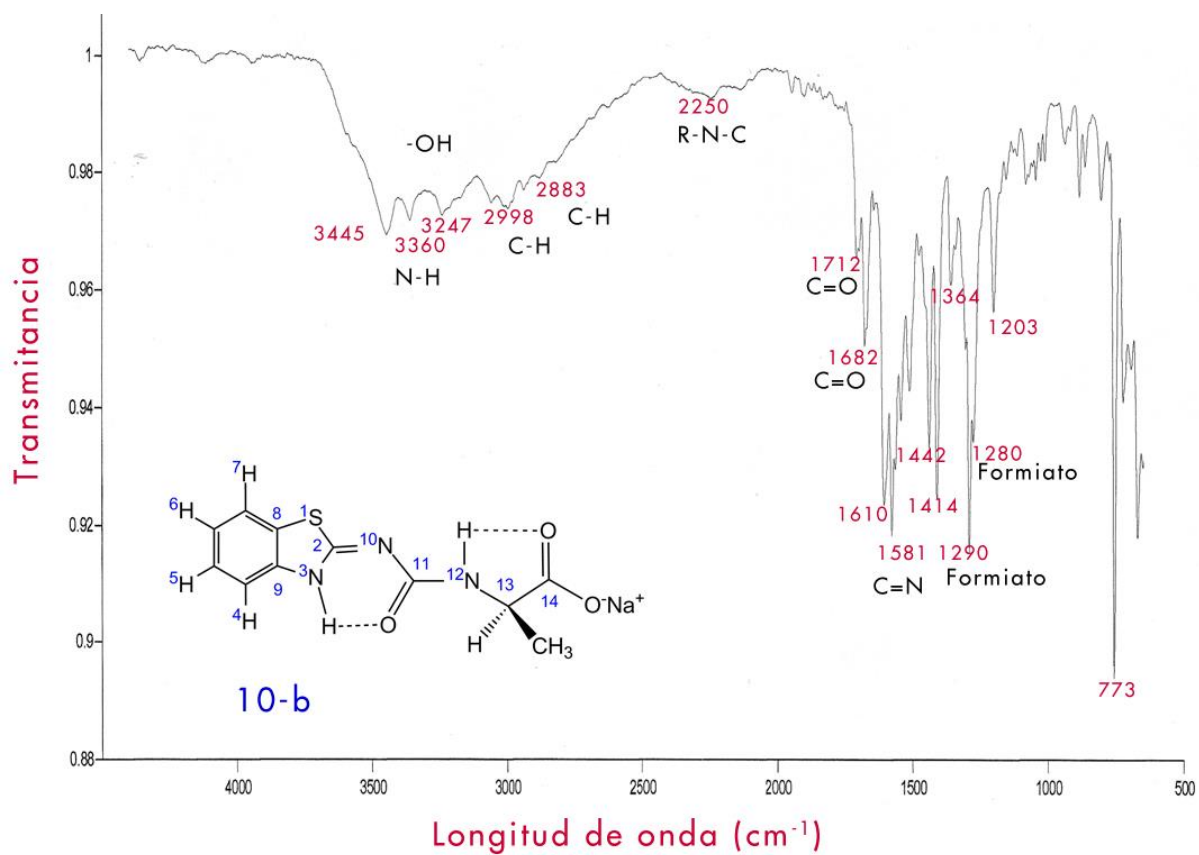


Figura C.10: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 10-b.

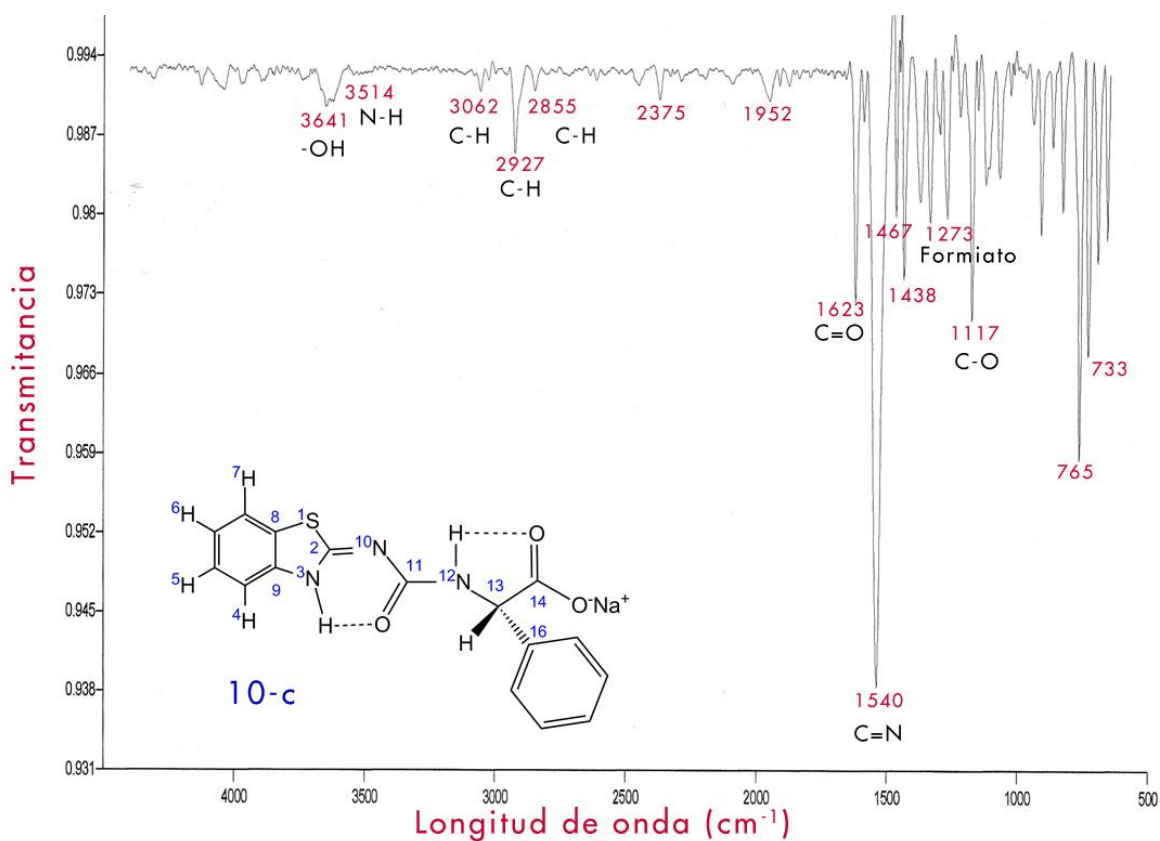


Figura C.11: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 10-c.

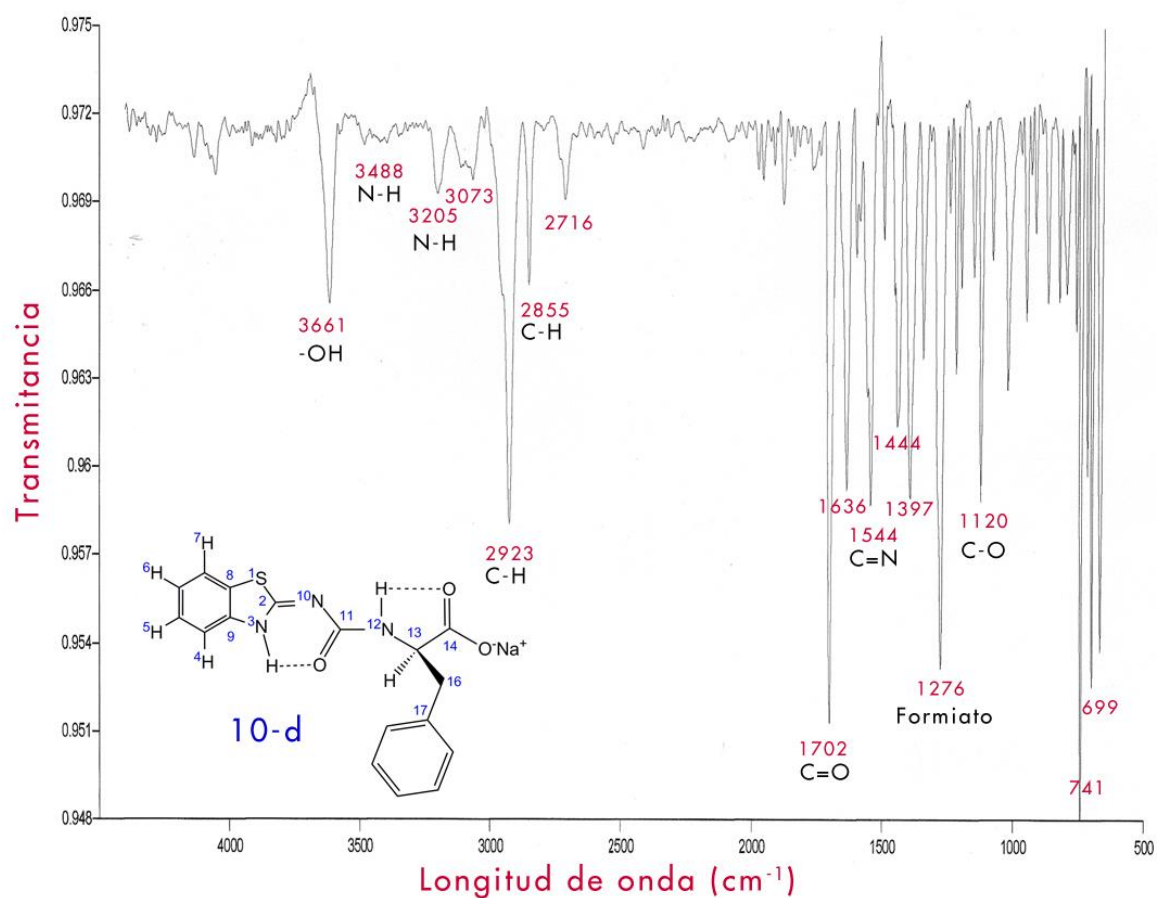


Figura C.12: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 10-d.

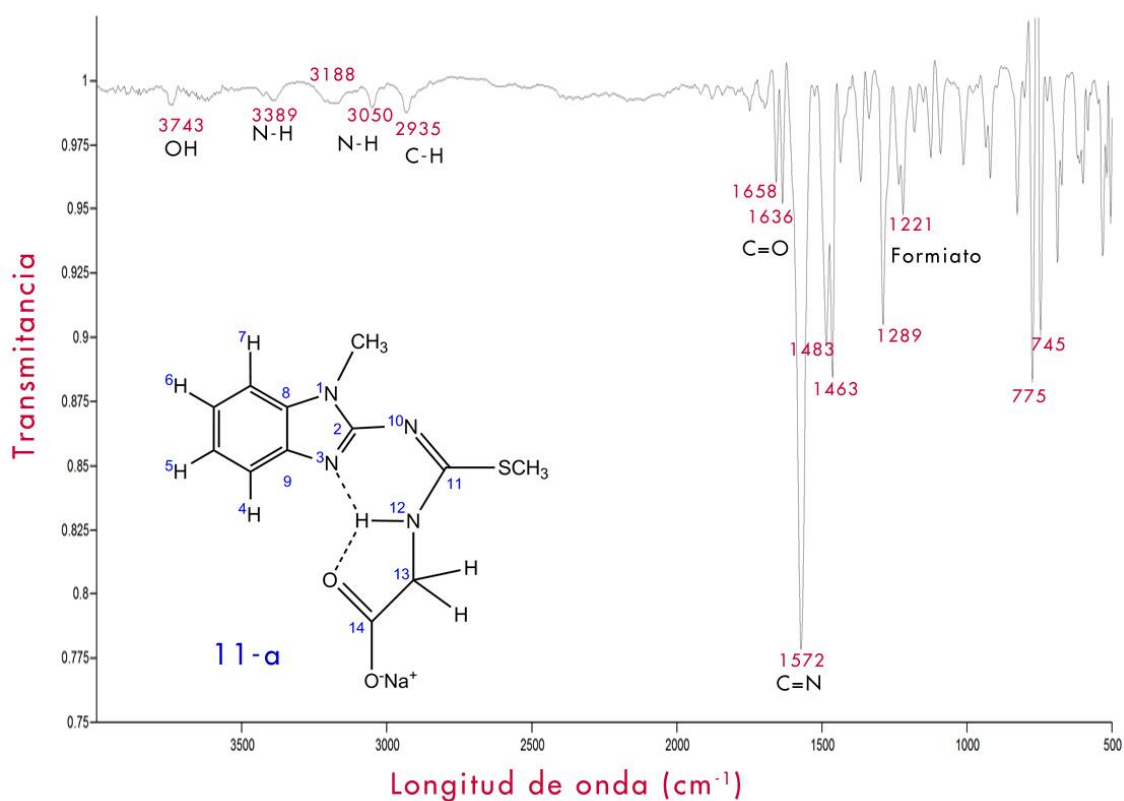


Figura C.13: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 11-a.

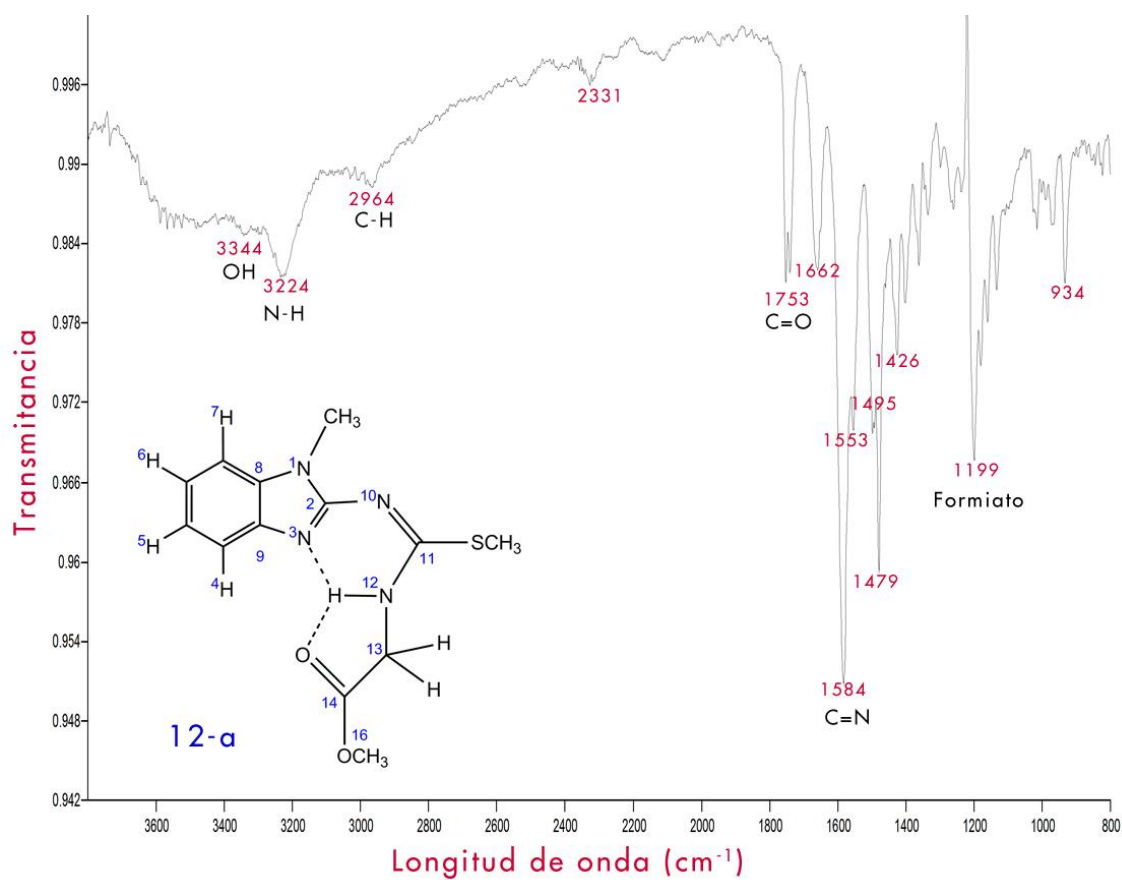


Figura C.14: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 12-a.

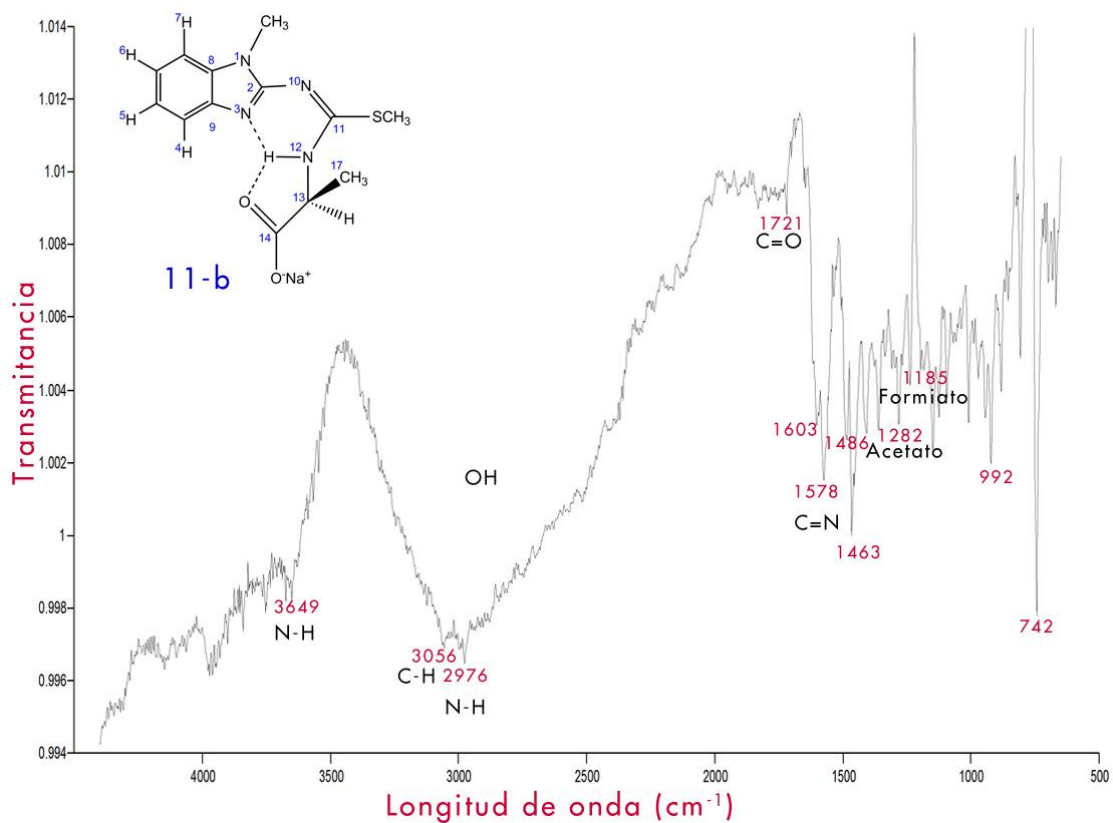


Figura C.15: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 11-b

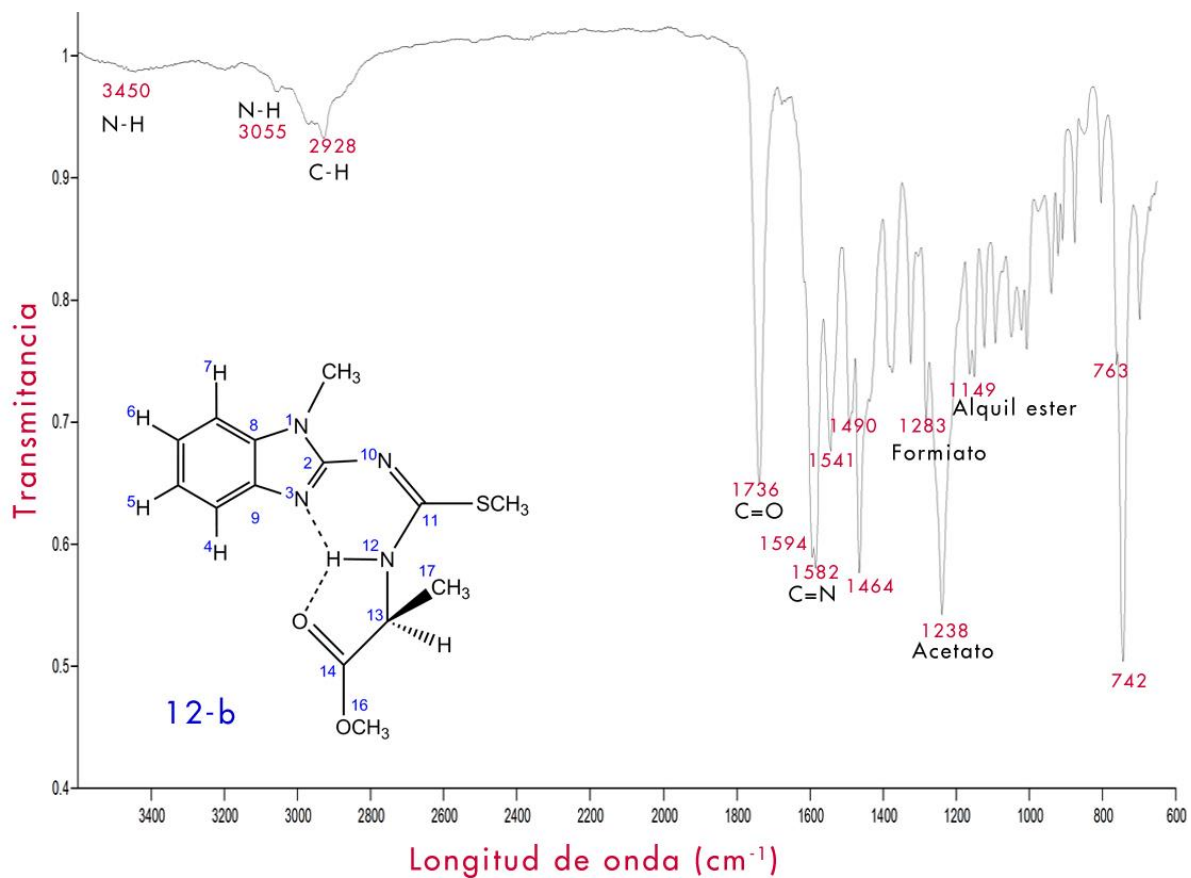


Figura C.16: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 12-b.

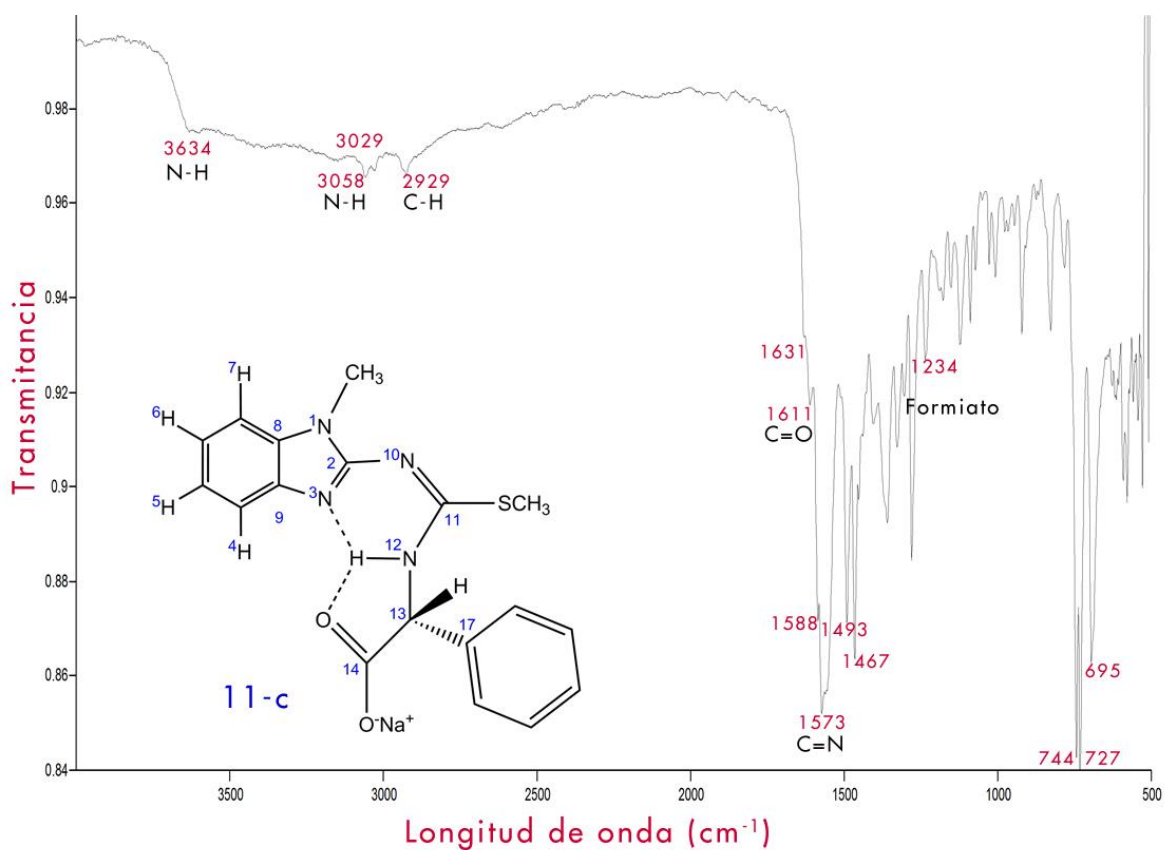


Figura C.17: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 11-c.

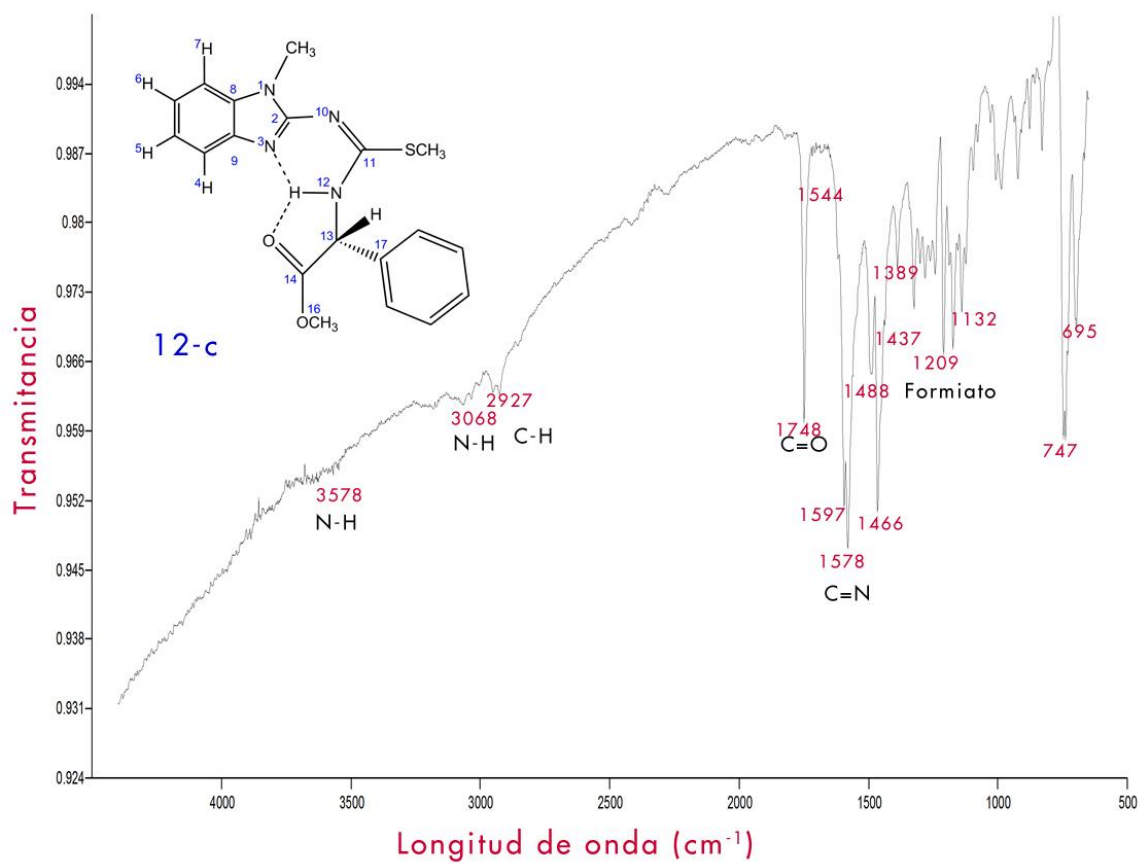


Figura C.18: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 12-c.

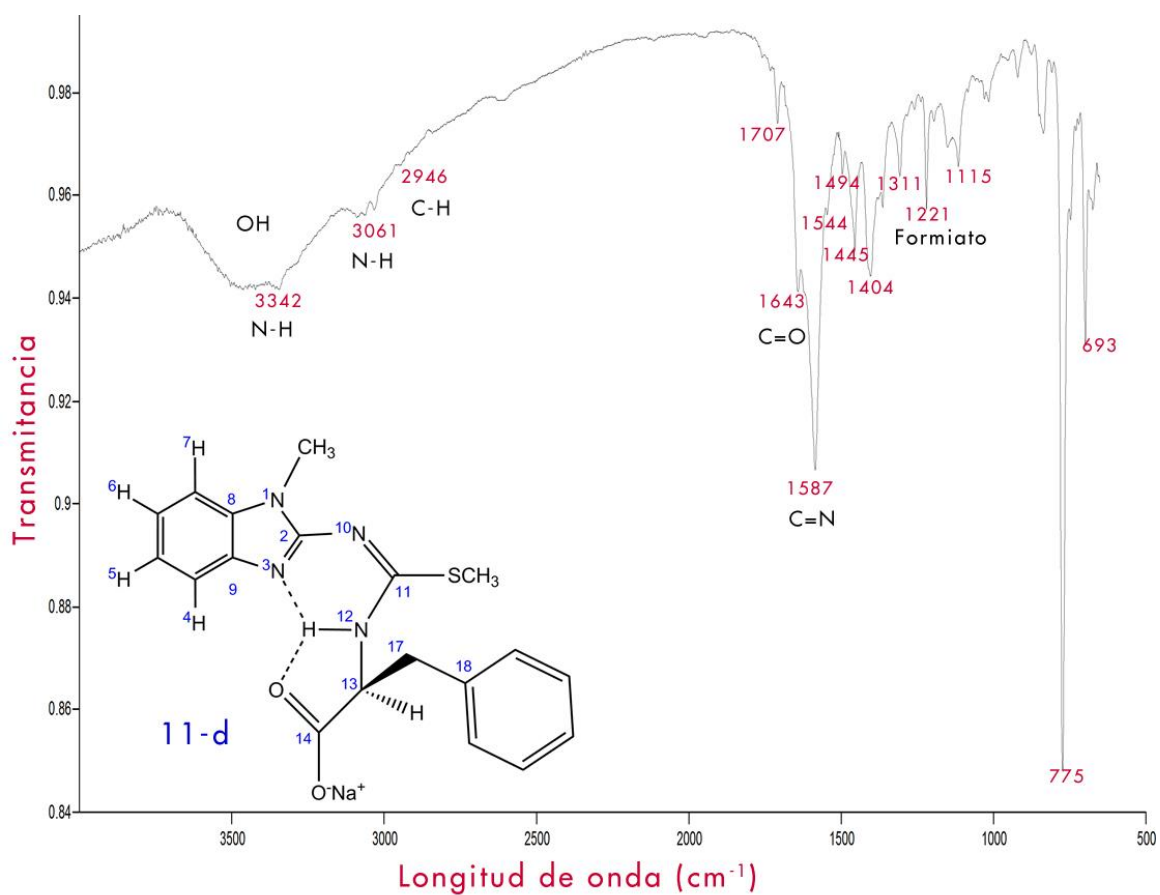


Figura C.19: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 11-d.

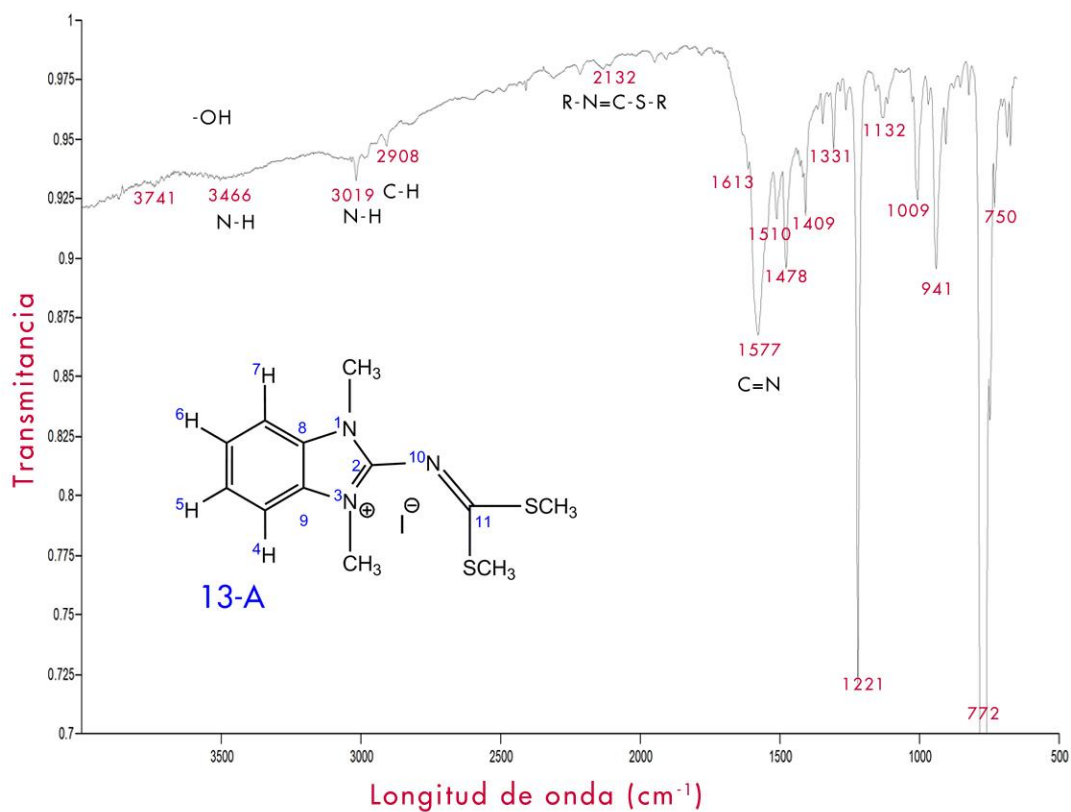


Figura C.20: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 13-A.

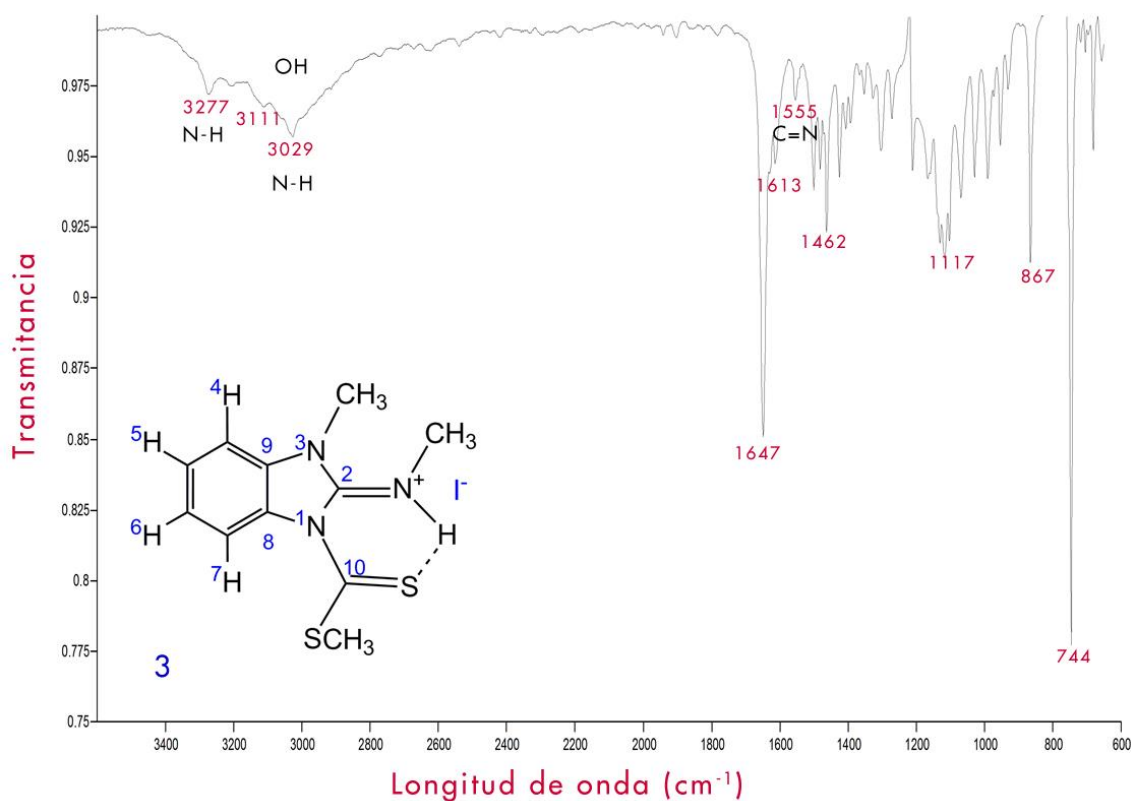


Figura C.21: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 3.

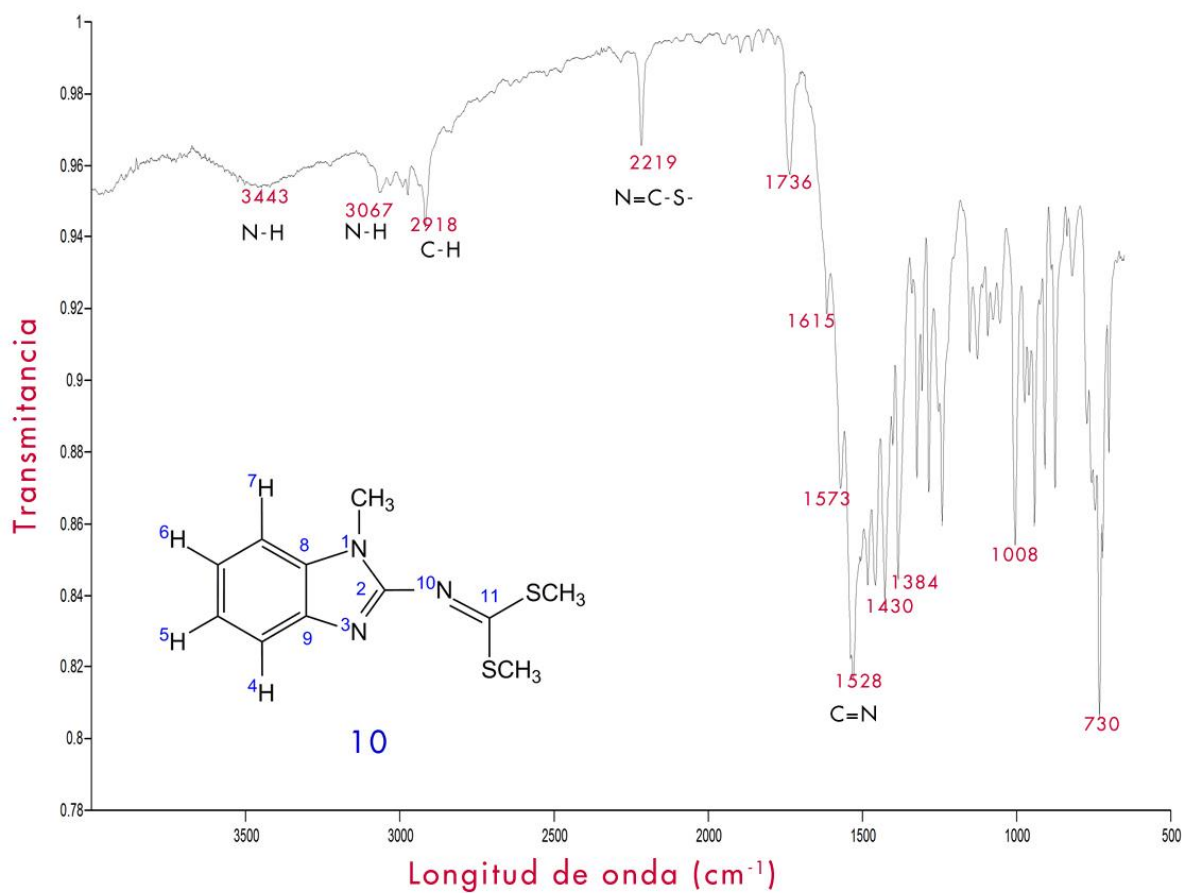


Figura C.22: Espectro de IR mediante dispositivo ATR en estado sólido del compuesto 10.

ANEXO

D

Difracción de Rayos X

Tabla D.1: Datos cristalográficos de los compuestos 4-a,-b, -c (D) y -c (L).

Información de la celda unitaria									
Compuesto	4								
	a		b		c				
					D(-)		L(+)		
Lados de la celda (Å)	a	8.0071 (2)		7.4317 (4)		37.7609 (10)		8.3567 (4)	
	b	22.7687 (6)		8.5528 (5)		8.3648 (3)		37.7790 (20)	
	c	8.3736 (2)		12.1825 (5)		5.7818 (2)		5.7781 (3)	
Ángulos de la celda (°)	α	90.000 (0)		90.000 (0)		90.000 (0)		90.000 (0)	
	β	115.327 (1)		97.806 (4)		90.000 (0)		90.000 (0)	
	γ	90.000 (0)		90.000 (0)		90.000 (0)		90.000 (0)	
Volumen de la celda (Å ³)	1379.87 (7)		767.17 (4)		1826.27 (1)		1824.19 (2)		
Sistema cristalino	Monoclínico		Monoclínico		Ortorrómbico		Ortorrómbico		
Grupo espacial	P1 2 ₁ /c ₁		P1 2 ₁ 1		P 2 ₁ 2 ₁ 2		P 2 ₁ 2 ₁ 2		
F(000)	615.9		323.9		775.9		776.0		
Fórmula	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂		C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂		C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂		
Densidad (g cm ⁻³)	1.42		1.34		1.35		1.35		
Peso Fórmula	295.4		309.4		371.5		371.5		
Número de Moléculas (Z)	4		2		4		4		
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.387		0.351		2.781		0.308		
Datos de Reflexión									
Total de reflexiones colectadas	69781		12823		11370		7691		
Total de reflexiones únicas	3699		3790		3698		2930		
Total de reflexiones observadas	3100		3099		3472		2518		
R merge	0.039		0.023		0.025		0.025		
h min, max	-10	10	-9	9	-47	47	-9	8	
k min, max	-31	31	-11	11	-10	10	-33	43	
l min, max	-11	9	-16	16	-7	5	-6	6	
Θ min	2.8		2.9		4.7		2.5		
Θ max	29.1		29.5		77.5		25.5		
Valores de refinamiento									
Número de reflexiones utilizadas	3699		3790		3698		2930		
Número de parámetros	172		182		226		228		
Shift/esd max	0.000		0.000		0.000		0.003		
Shift/esd mean	0.000		0.000		0.000		0.000		
GOOF	1.099		1.050		1.091		1.094		
$\Delta\rho$ (eÅ ³) max	0.290		0.182		0.197		0.182		
$\Delta\rho$ (eÅ ³) min	-0.176		-0.133		-0.171		-0.181		
R-obs	0.039		0.036		0.036		0.038		
wR2_obs	0.101		0.078		0.097		0.089		

Tabla D.2: Datos cristalográficos de los compuestos 19, 8, 9, 12-a y 12-b.

Información de la celda unitaria										
Compuesto		19	8	9	12					
					a	b				
Lados de la celda (Å)	a	15.8405 (4)	10.0640 (20)	7.4895 (7)	17.6062 (11)		7.9297(11)			
	b	4.5179 (1)	8.9376 (18)	10.3023 (9)	5.8007 (4)		8.5807(10)			
	c	18.8892 (6)	13.4110 (30)	11.2194 (10)	29.4368 (16)		11.6906(16)			
Ángulos de la celda (°)	α	90.000 (0)	90.000 (0)	90.000 (0)	90.000 (0)		87.04(2)			
	β	126.546 (2)	107.480 (30)	95.492 (2)	106.506 (2)		77.49(3)			
	γ	90.000 (0)	90.000 (0)	104.655 (1)	90.000 (0)		86.51(2)			
Volumen de la celda (Å ³)		1086.02(20)	1150.54(114)	769.45(6)	2882.44 (18)		774.527			
Sistema cristalino		Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico		Triclínico			
Grupo espacial		P1 2 ₁ /c ₁	P1 2 ₁ /c ₁	P-1	C1 2/c ₁		P-1			
F(000)		543.9	495.9	391.9	1232.0		312			
Fórmula		C ₁₀ H ₇ N ₃ S ₃	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ S ₂	C ₁₁ H ₁₆ N ₃ OS ₂ l	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ S ₁ N ₄		C ₁₄ H ₁₈ O ₂ S ₁ N ₄			
Densidad (g cm ⁻³)		1.62	1.37	1.71	1.35		1.26			
Peso Fórmula		265.4	237.3	397.3	292.4		294.4			
Número de Moléculas (Z)		4	4	2	8		2			
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)		6.016	0.433	2.345	0.232		0.216			
Datos de Reflexión										
Total de reflexiones colectadas		10175	10627	7445	12483		4175			
Total de reflexiones únicas		2173	2023	2706	2626		2927			
Total de reflexiones observadas		1971	1896	2301	1848		2386			
R merge		0.058	0.022	0.041	0.053		0.038			
h min, max		-19 19	-11 11	-8 8	-20 21		-8 8			
k min, max		-4 5	-10 10	-12 12	-7 6		-9 9			
l min, max		-23 23	-15 15	-13 13	-35 34		-12 12			
Θ min		3.5	2.1	2.0	2.4		2.6			
Θ max		75.5	25.0	25.0	25.5		23.0			
Valores de refinamiento										
Número de reflexiones utilizadas		2173	2023	2706	2626		2927			
Número de parámetros		147	136	166	184		388			
Shift/esd max		0.000	0.000	0.001	0.000		0.048			
Shift/esd mean		0.000	0.000	0.000	0.000		0.008			
GOOF		1.013	1.164	1.175	1.138		1.460			
$\Delta\rho$ (eÅ ³) max		0.361	0.392	1.012	0.628		1.180			
$\Delta\rho$ (eÅ ³) min		-0.518	-0.332	-1.134	-0.486		-0.535			
R-obs		0.042	0.043	0.065	0.076		0.115			
wR2_obs		0.113	0.120	0.125	0.221		0.303			

Tabla D.3: Distancia de enlace (Å) del compuesto 4-a.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
S1-C2	1.7623 (18)	N3-C2	1.312 (2)	N12-H12	0.86
S1-C8	1.7344 (16)	N3-C9	1.385 (2)	C4-C5	1.378 (3)
S23-C11	1.7599 (16)	N10-C2	1.362 (2)	C4-C9	1.392 (2)
S23-C24	1.793 (2)	N10-C11	1.310 (2)	C5-C6	1.386 (3)
O14-C14	1.194 (2)	N12-C11	1.331 (2)	C6-C7	1.383 (3)
O15-C14	1.329 (2)	N12-C13	1.440 (2)	C7-C8	1.389 (3)
O15-C16	1.453 (3)	C13-C14	1.502 (2)	C8-C9	1.405 (2)

Tabla D.4: Ángulos de enlace (°) del compuesto 4-a.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-S1-C8	89.26 (2)	N3-C2-N10	129.05 (1)	N10-C11-N12	126.82 (1)
C11-S23-C24	101.98 (9)	S1-C8-C7	129.71 (1)	N12-C13-C14	109.54 (1)
C14-O15-C16	115.98 (1)	S1-C8-C9	109.28 (1)	O14-C14-O15	125.10 (1)
C2-N10-C11	119.50 (1)	N3-C9-C4	124.87 (1)	O14-C14-C13	125.01 (1)
C11-N12-C13	125.11 (1)	N3-C9-C8	115.63 (1)	O15-C14-C13	109.89 (1)
S1-C2-C8	115.14 (1)	S23-C11-N10	118.39 (1)	C11-N12-H12	117
S1-C2-N10	115.18 (1)	S23-C11-N12	114.08 (1)	C13-N12-H12	117

Tabla D.5: Ángulos de torsión (°) del compuesto 4-a.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
N3-C2-N10-C11	-1.3 (1)	N12-C13-C14-O14	2.3 (1)	C7-C8-S1-C2	178.94 (1)
N10-C11-S23-C24	-6.17 (1)	N12-C13-C14-O15	-177.68 (1)	C9-C8-S1-C2	-0.75 (1)
N12-C11-S23-C24	174.50 (1)	O14-C14-O15-C16	0.25 (1)	S1-C8-C9-N3	1.21 (1)
S23-C11-N12-C13	-2.6 (1)	C13-C14-O15-C16	-179.84 (1)	S1-C8-C9-C4	-179.46 (1)
S23-C11-N10-C2	179.36 (1)	S23-C11-N12-H12	177	C7-C8-C9-N3	-178.51 (1)
N12-C11-N10-C2	-1.4 (1)	N10-C11-N12-H12	-2	C4-C9-N3-C2	179.62 (1)
N10-C11-N12-C13	178.17 (1)	C14-C13-N12-H12	-4	C8-C9-N3-C2	-1.10 (1)

Tabla D.6: Distancia de enlace (Å) del compuesto 4-b.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
S1-C2	1.7617 (1)	N3-C2	1.295 (1)	N12-H12	0.86
S1-C8	1.730 (1)	N3-C9	1.391 (1)	C13-C14	1.522 (1)
S23-C11	1.7672 (1)	N10-C2	1.359 (1)	C13-C17	1.519 (1)
S23-C13	1.791 (1)	N10-C11	1.304 (1)	C5-C6	1.387 (1)
O14-C14	1.187 (1)	N12-C11	1.329 (1)	C6-C7	1.374 (1)
O15-C14	1.314 (1)	N12-C13	1.443 (1)	C7-C8	1.393 (1)
O15-C16	1.453 (1)	C13-C14	1.522 (1)	C8-C9	1.400 (1)

Tabla D.7: Ángulos de enlace (°) del compuesto 4-b.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-S1-C8	89.62 (1)	N3-C2-N10	130.70 (1)	N10-C11-N14	126.54 (1)
C11-S23-C24	101.26 (1)	S1-C8-C7	129.74 (1)	N12-C13-C14	109.81 (1)
C14-O15-C16	115.45 (1)	S1-C8-C9	109.04 (1)	N12-C13-C17	110.32 (1)
C2-N10-C11	120.50 (1)	N3-C9-C4	125.87 (1)	O14-C14-O15	123.46 (1)
C11-N12-C13	126.61 (1)	N3-C9-C8	115.30 (1)	O14-C14-C13	125.00 (1)
S1-C2-N3	114.73 (1)	S23-C11-N10	117.50 (1)	O15-C14-C13	111.52 (1)
S1-C2-N10	114.57 (1)	S23-C11-N12	115.96 (1)	C14-C13-C17	114.30 (1)

Tabla D.8: Ángulos de torsión (°) del compuesto 4-b.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
N10-C2-S1-C8	179.57 (1)	C14-C13-N12-C11	-85.8(1)	C17-C13-C14-O14	140.2 (1)
N10-C11-S23-C24	5.19(1)	C17-C13-N12-C11	147.31(1)	C17-C13-C14-C15	-41.4 (1)
N12-C11-S23-C24	-173.78(1)	N12-C13-C14-O14	15.6(1)	S1-C8-C9-C4	179.68 (1)
S12-C11-N10-C2	179.29(1)	N12-C13-C14-O15	-166.01(1)	C7-C8-C9-N3	179.9 (1)
N12-C11-N10-C2	-1.9(1)	O14-C14-O15-C16	3.0(1)	C7-C8-C9-C4	0.0 (1)
S23-C11-N12-C13	0.2(1)	C13-C14-O15-C16	-175.3(1)	C4-C9-N3-C2	-179.9 (1)
N10-C11-N12-C13	-178.71(1)	S1-C8-C9-N3	-0.4 (1)	C8-C9-N3-C2	0.2 (1)

Tabla D.9: Distancia de enlace (Å) del compuesto (D) 4-c.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
S1-C2	1.753 (2)	N3-C2	1.301 (3)	N12-H12	0.86
S1-C8	1.739 (2)	N3-C9	1.385 (3)	C13-C17	1.529 (2)
S23-C11	1.770 (2)	N10-C2	1.372 (3)	C17-C18	1.378 (3)
S23-C24	1.796 (3)	N10-C11	1.306 (3)	C17-C22	1.380 (3)
O14-C14	1.188 (3)	N12-C11	1.338 (3)	C18-C19	1.386 (4)
O15-C14	1.309 (3)	N12-C13	1.452 (3)	C19-C20	1.370 (4)
O15-C16	1.459 (3)	C13-C14	1.534 (3)	C21-C22	1.381 (3)

Tabla D.10: Ángulos de enlace (°) del compuesto (D) 4-c.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-S1-C8	89.04 (12)	N3-C2-N10	129.2 (2)	N10-C11-N12	126.08 (18)
C11-S23-C24	101.53 (11)	S1-C8-C7	129.3 (2)	N12-C13-C14	105.77 (16)
C14-O15-C16	116.32 (18)	S1-C8-C9	109.30 (18)	N12-C13-C17	114.60 (18)
C2-N10-C11	120.36 (17)	N3-C9-C4	126.0 (3)	O14-C14-O15	125.1 (2)
C11-N12-C13	126.29 (17)	N3-C9-C8	115.3 (2)	O14-C14-C13	123.8 (2)
S1-C2-N3	115.29 (17)	S23-C11-N10	118.01 (15)	O15-C14-C13	111.11 (17)
S1-C2-N10	115.55 (16)	S23-C11-N12	115.90(15)	C17-C18-C19	120.3 (2)

Tabla D.11: Ángulos de torsión (°) del compuesto (D) 4-c.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C24-S23-C11-N10	1.41 (19)	C11-N12-C13-C17	-65.4 (2)	C14-C13-C17-C18	-96.5 (2)
C24-S23-C11-N12	-179.90 (17)	N12-C13-C14-O14	6.2 (3)	C14-C13-C17-C22	82.4 (3)
C16-O15-C14-O14	-0.1 (4)	N12-C13-C14-O15	-172.67 (18)	C13-C17-C18-C19	178.2 (2)
C16-O15-C14-C13	178.7 (2)	N12-C13-C17-C18	145.00 (19)	C22-C17-C18-C19	-0.8 (3)
C13-N12-C11-S23	7.9 (3)	N12-C13-C17-C22	-36.1 (3)	C13-C17-C22-C21	-178.7 (2)
C13-N12-C11-N10	-173.57 (19)	C17-C13-C14-O14	-117.7 (3)	C18-C17-C22-C21	0.2 (3)
C11-N12-C13-C14	174.02 (19)	C17-C13-C14-O15	63.4 (2)	C17-C18-C19-C20	1.0 (4)

Tabla D.12: Distancia de enlace (Å) del compuesto (L) 4-c.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
S1-C2	1.7542 (1)	N3-C2	1.3019 (1)	N12-H12	0.86
S1-C8	1.7386 (1)	N3-C9	1.3918 (1)	C13-C17	1.5205 (1)
S23-C11	1.7556 (1)	N10-C2	1.3725 (1)	C17-C18	1.3752 (1)
S23-C24	1.7937 (1)	N10-C11	1.3050 (1)	C17-C22	1.3726 (1)
O14-C14	1.1926 (1)	N12-C11	1.3406 (1)	C18-C19	1.3828 (1)
O15-C14	1.3163 (1)	N12-C13	1.4509 (1)	C19-C20	1.3698 (1)
O15-C16	1.4436 (1)	C13-C14	1.3619 (1)	C21-C22	1.3769 (1)

Tabla D.13: Ángulos de enlace (°) del compuesto (L) 4-c.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-S1-C8	88.95	N3-C2-N10	129.42	N10-C11-N12	125.50
C11-S23-C24	101.46	S1-C8-C7	129.12	N12-C13-C14	106.29
C14-O15-C16	116.53	S1-C8-C9	109.73	N12-C13-C17	114.76
C2-N10-C11	120.60	N3-C9-C4	125.95	O14-C14-O15	124.28
C11-N12-C13	127.48	N3-C9-C8	114.96	O14-C14-C13	124.27
S1-C2-N3	115.29	S23-C11-N10	118.61	O15-C14-C13	111.44
S1-C2-N10	115.29	S23-C11-N12	115.88	C17-C18-C19	120.10

Tabla D.14: Ángulos de torsión (°) del compuesto (L) 4-c.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C24-S23-C11-N10	-0.94	C11-N12-C13-C17	63.91	C14-C13-C17-C18	-82.19
C24-S23-C11-N12	179.76	N12-C13-C14-O14	-7.06	C14-C13-C17-C22	95.93
C17-C13-C14-O15	-62.87	N12-C13-C14-O15	172.22	C13-C17-C18-C19	178.06
C16-O15-C14-C13	-179.36	N12-C13-C17-C18	37.72	C22-C17-C18-C19	-0.07
C13-N12-C11-S23	-6.92	N12-C13-C17-C22	-144.17	C13-C17-C22-C21	-177.62
C13-N12-C11-N10	173.83	C17-C13-C14-O14	117.85	C18-C17-C22-C21	0.53
C11-N12-C13-C14	-174.04	C17-C13-C14-O15	-62.87	C17-C18-C19-C20	-0.15

Tabla D.15: Distancia de enlace (Å) del compuesto 12-a.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
N1-C2	1.3815 (1)	N1-C17	1.4416 (1)	N12-H12	0.86
N1-C8	1.3830 (1)	N3-C2	1.3109 (1)	C4-C5	1.3661 (1)
S23-C11	1.7588 (1)	N10-C2	1.3709 (1)	C4-C9	1.3963 (1)
S23-C24	1.7913 (1)	N10-C11	1.3111 (1)	C5-C6	1.3940 (1)
O14-C14	1.1980 (1)	N12-C11	1.3257 (1)	C6-C7	1.3797 (1)
O15-C14	1.3177 (1)	N12-C13	1.4453 (1)	C7-C8	1.3850 (1)
O15-C16	1.4519 (1)	C13-C14	1.4882 (1)	C8-C9	1.3963 (1)

Tabla D.16: Ángulos de enlace (°) del compuesto 12-a.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-N1-C8	106.19 (1)	N3-C2-N10	129.85 (1)	N10-C11-N12	126.57 (1)
C11-S23-C24	102.17 (1)	N1-C8-C7	131.86 (1)	N12-C13-C14	109.07 (1)
C14-O15-C16	115.32 (1)	N1-C8-C9	105.71 (1)	O14-C14-O15	124.07 (1)
C2-N10-C11	118.86 (1)	N3-C9-C4	130.42 (1)	O14-C14-C13	123.89 (1)
C11-N12-C13	126.37 (1)	N3-C9-C8	109.89 (1)	O15-C14-C13	112.05 (1)
N1-C2-N3	112.74 (1)	S23-C11-N10	118.00 (1)	C11-N12-H12	117
N1-C2-N10	117.41 (1)	S23-C11-N12	115.43 (1)	C13-N12-H12	117

Tabla D.17: Ángulos de torsión (°) del compuesto 12-a.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
N3-C2-N1-C11	0.02 (1)	N12-C13-C14-O15	-172.50 (1)	C7-C8-N1-C2	179.82 (1)
N10-C11-S23-C24	-2.42 (1)	N12-C13-C14-O14	7.96 (1)	C9-C8-N1-C2	0.43 (1)
N12-C11-S23-C24	177.73 (1)	O14-C14-O15-C16	-2.61(1)	N1-C8-C9-N3	-0.73 (1)
S23-C11-N12-C13	3.97 (1)	C13-C14-O15-C16	177.85 (1)	N1-C8-C9-C4	-179.43 (1)
S23-C11-N10-C2	-175.75 (1)	S23-C11-N12-H12	-176	C7-C8-C9-N3	179.80 (1)
N10-C2-N1-C8	179.76 (1)	N10-C11-N12-H12	4	C4-C9-N3-C2	179.26 (1)
N10-C11-N12-C13	-175.86 (1)	C14-C13-N12-H12	62	C8-C9-N3-C2	0.75 (1)

Tabla D.18: Distancia de enlace (Å) del compuesto 12-b.

ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å	ÁTOMOS	DISTANCIA/ Å
N1-C2	1.359 (2)	N1-C18	1.468 (2)	N12-H12	0.881
N1-C8	1.388 (2)	N3-C2	1.359 (2)	C4-C5	1.350 (2)
S33-C11	1.720 (2)	N10-C2	1.347 (2)	C4-C9	1.450 (2)
S33-C55	1.782 (2)	N10-C11	1.346 (2)	C5-C6	1.428 (2)
O14-C14	1.267 (2)	N12-C11	1.366 (2)	C6-C7	1.355 (2)
O15-C14	1.245 (2)	N12-C13	1.446 (2)	C7-C8	1.356 (2)
O15-C16	1.470 (2)	C13-C14	1.516 (2)	C8-C9	1.416 (2)

Tabla D.19: Ángulos de enlace (°) del compuesto 12-b.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
C2-N1-C18	125.46 (3)	N3-C2-N10	129.43 (3)	N10-C11-N12	121.53 (3)
C11-S33-C55	100.78 (2)	N1-C8-C7	133.48 (3)	N12-C13-C14	112.10 (3)
C14-O15-C16	119.73 (3)	N1-C8-C9	103.08 (3)	O14-C14-O15	125.11 (3)
C2-N10-C11	120.23 (3)	N3-C9-C4	128.44 (3)	O14-C14-C13	118.00 (3)
C11-N12-C13	125.53 (3)	N3-C9-C8	112.56 (3)	O15-C14-C13	116.88 (3)
N1-C2-N3	112.92 (3)	S33-C11-N10	119.41 (3)	C11-N12-H12	116.36
N1-C2-N10	118.40 (3)	S33-C11-N12	119.01 (3)	C13-N12-H12	116.67

Tabla D.20: Ángulos de torsión (°) del compuesto 12-b.

ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å	ÁTOMOS	ÁNGULO/Å
N3-C2-N10-C11	-2.62 (3)	N12-C13-C14-O15	40.04 (3)	C7-C8-N1-C2	177.74 (3)
N10-C11-S33-C55	7.29 (3)	N12-C13-C14-O14	-140.95 (3)	C9-C8-N1-C2	2.11 (3)
N12-C11-S33-C55	175.23 (3)	O14-C14-O15-C16	-7.56 (3)	N1-C8-C9-N3	-1.24 (3)
S33-C11-N12-C13	11.94 (3)	C13-C14-O15-C16	171.38 (3)	N1-C8-C9-C4	-178.08 (3)
S33-C11-N10-C2	178.97 (3)	C14-C13-N12-C11	-101.47 (3)	C7-C8-C9-N3	-0.12 (3)
N10-C2-N1-C8	177.93 (3)	C17-C13-N12-C11	128.96 (3)	C4-C9-N3-C2	176.35 83)
N10-C11-N12-C13	-170.63 (3)	C17-C13-C14-O14	-15.11 (3)	C8-C9-N3-C2	-0.12 (3)

ANEXO

E

Artículo

Article

Synthesis and Structure of Sulfur Derivatives from 2-Aminobenzimidazole

Alejandro Cruz *, Itzia I. Padilla-Martínez, Efrén V. García-Báez and Gerardo Guerrero-Muñoz

Instituto Politécnico Nacional-UPIBI. Departamento de Ciencias Básicas, Av. Acueducto s/n Barrio la Laguna Ticomán, México, D. F, 07340, Mexico; E-Mails: ipadillamar@ipn.mx (I.I.P.-M.); efren1003@yahoo.com.mx (E.V.G.-B.); ger_2202@hotmail.com (G.G.-M.)

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: alcralmx@hotmail.com; Tel.: +5-557-296-000 (ext. 56323); Fax: +5-557-296-000 (ext. 563054).

Received: 11 June 2014; in revised form: 14 August 2014 / Accepted: 14 August 2014 /

Published: 4 September 2014

Abstract: The reactions of the benzimidazole nitrogen atoms and the exocyclic amino group of 2-aminobenzimidazole with CS₂ in NaOH basic medium followed by methylation with methyl iodide was explored. With careful control of the stoichiometric quantities and addition sequences, this set of reactions allows the selective functionalization of the benzimidazole ring with *N*-dithiocarbamate, *S*-methylthiocarbamate or dimethylthiocarbamate groups. The products were characterized by ¹H-, ¹³C-NMR spectroscopy and three of them by X-ray diffraction analysis. The preferred isomers, tautomers and conformers were established.

Keywords: 2-aminobenzimidazole; dithiocarbamates; *S*-methylthiocarbamates; dithio- methylthiocarbamates

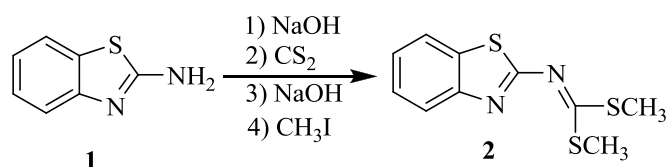
1. Introduction

We are currently investigating the structures of biologically active benzofused nitrogen heterocycles such as 2-aminobenzazoles [1–4]. They are versatile from the structural point of view because of their free lone pairs, labile hydrogen atoms, and planar delocalized acyclic groups. The delocalized 10- π electronic system and the extended electronic conjugation with the amino group, make these heterocycles have amphoteric character. Moreover, 2-aminobenzazoles [5,6] occur in broad spectrum of drugs and pharmacological agents with anticancer, antibacterial, antiviral, analgesic, antidiabetic

properties. Thus, several 2-aminobenzimidazole-derived drugs are registered around the world. For example, mebendazole represents a big group of antiparasitic drugs, and astemizole represents an antihistaminic group II generation drug with selective activity toward H1 receptors.

In this context, we have reported a detailed study and characterization of the intermediates involved in the synthesis of dimethyl benzo[*d*]thiazol-2-carbonodithioimidate (**2**) [7], by the reaction of 2-aminobenzothiazole (**1**) with carbon disulfide in basic media, following the procedure reported by Merchand *et al.* [8] (Scheme 1). Compound **2** reacts with *ortho*-XH substituted anilines in refluxing DMF to give NH-bisbenzazoles [9–11] due to the facility with which HSMc molecules are displaced. We used this method to prepare chiral 2-iminobenzothiazole heterocycles derived from ephedrine [12]. On this basis, we reported a series of sulfur compounds such as thiourea, isothiourea, dithiocarbamate, dithiocarbimine, dimethyldithiocarbamate, methyldithiocarbamate, S-methyl and O-alkyl thiocarbamic esters derived from 2-aminobenzothiazole [7]. These new compounds are versatile because they have very reactive functional groups, and thus they can be used as intermediates for the synthesis of more complex molecules. Besides, they possess rigid frameworks and several lone pairs available for coordination and then they are potentially interesting ligands for metallic coordinating compounds. On the other hand, we have also recently reported a synthetic method to access symmetric and non-symmetric 2-(*N,N'*-disubstituted)-guanidinebenzothiazoles [13] from the reaction of ammonia, methylamine, pyrrolidine and aniline with compound **2**, isolating isothiouras as intermediates [14].

Scheme 1. Synthesis of dimethyl benzo[*d*]thiazol-2-carbonodithioimidate (**2**).



The presence of amine groups of different orders in 2-aminobenzimidazole enables the synthesis of various structural derivatives. In this case, we are interested in the functionalization of amino groups in 2-aminobenzimidazole (**3**) with sodium hydroxide, carbon disulfide and methyl iodide to give sulfur derivatives.

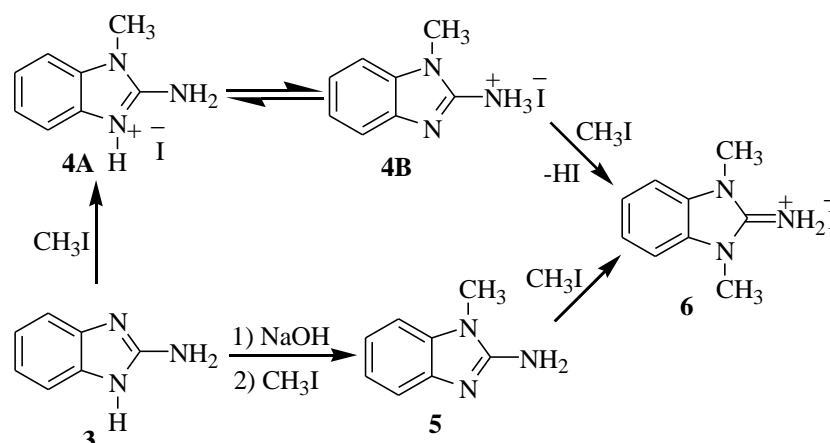
2. Results and Discussion

2.1. Synthesis

To investigate the nitrogen nucleophilicity, we reacted 2-aminobenzimidazole with methyl iodide (MeI) in ethanol as solvent (Scheme 2). If one molar equivalent of MeI was added, a mixture of the iodide salts: 1-methyl-2-ammoniumbenzimidazole (**4**, 30%), 1,3-dimethyl-2-ammoniumbenzimidazole (**6**, 30%) and 2-ammoniumbenzimidazole (30%) were observed in the $^1\text{H-NMR}$ spectrum. To explain this result, we propose that 2-aminobenzimidazole is methylated to produce the iodide salt of the *N*-methylated compound **4A** as intermediate, which is immediately transformed into the more stable tautomer **4B**. When two molar equivalents of methyl iodide were used, the basic imidazolic nitrogen atom of the iodide salt **4B** is methylated to give the dimethylated iodide salt **6** (60%). The remaining

2-aminobenzimidazole traps the generated HI to give the iodide salt of 2-ammoniumbenzimidazole (30%), as side product.

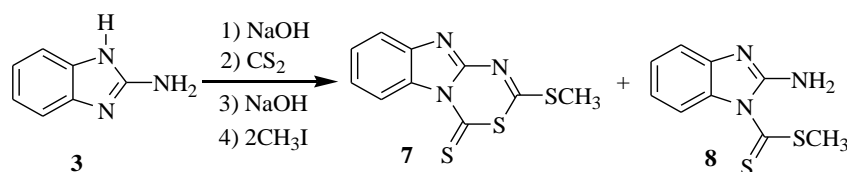
Scheme 2. Methylation reactions of 2-aminobenzimidazole (**3**).



In order to isolate the *N*-methylbenzimidazole **5**, we reacted 2-aminobenzimidazole (**3**) with one molar equivalent of sodium hydroxide using as DMF solvent, followed by one molar equivalent of MeI, as depicted in Scheme 2. Under these conditions, the reaction afforded a 1:1:1 mixture of **5**, the dimethylated iodide salt **6** and unreacted **3**. The same reaction with two molar equivalents of MeI affords **6** as the only product in 90% yield.

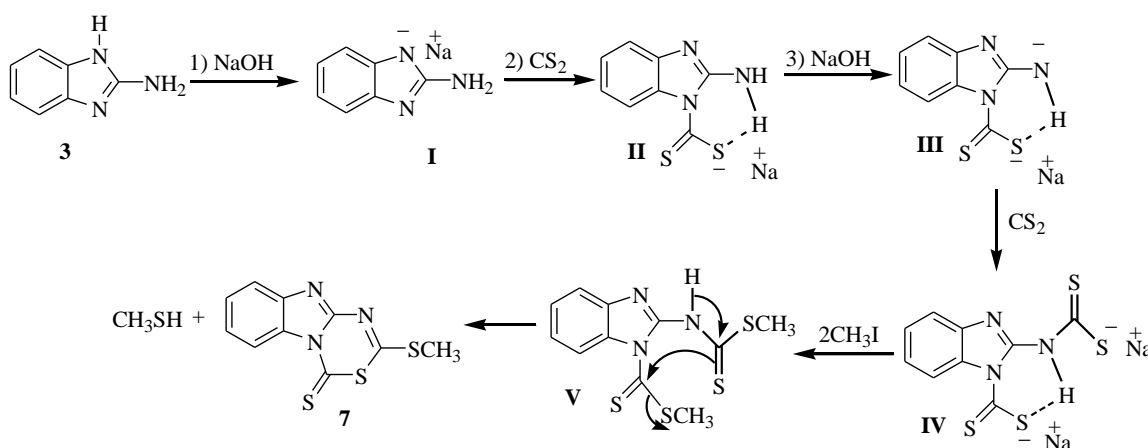
On these bases, a detailed study and the characterization of the compounds derived from the reaction of 2-aminobenzimidazole (**3**) with carbon disulfide in basic media followed by methylation with methyl iodide, using DMF as solvent were performed. When **3** was reacted with CS₂ and CH₃I in basic (NaOH) medium, following the reported procedure for the synthesis of compound **2** [8], the reaction failed to give the analogous compound, and instead a 1:3 mixture of compounds **7** and **8** were observed in the ¹H- and ¹³C-NMR spectra (Scheme 3). With separation purposes, this mixture was dissolved in ethanol. 2-Methylthio-4*H*-[1,3,5]thiadiazino[3,4-*a*]benzimidazole-4-thione (**7**) was isolated from the mixture as an insoluble yellow solid and after recrystallization from chloroform, it was obtained as yellow crystals in 15% yield. 2-Aminobenzimidazole-1-carbodithioic acid methyl ester (**8**) precipitated from the ethanol solution, as yellow crystals in 40% yield as the previously described polymorph [15]. In this reaction, the small quantity of compound **7** is formed from **8** because CH₃I, NaOH and CS₂ were added in 20% molar excess. Compounds **7** and **8** were obtained in 40% and 66% yield, respectively, when the reactions were carried out in stoichiometric quantities. These results are in agreement with the stronger acidic character of the imidazolic hydrogen atom than that of the exocyclic 2-amino group.

Scheme 3. Reaction of 2-aminobenzimidazole (**3**) with CS₂ and methyl iodide in basic media.



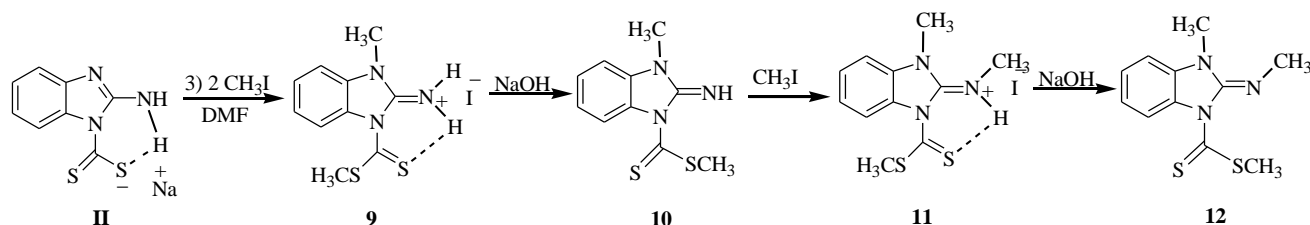
The formation of compounds **7** and **8** can be explained by assuming that the benzimidazolate **I**, obtained from the reaction of **3** with NaOH, which reacts with one molar equivalent of CS₂ to give the thiocarbamate **II** that, after methylation, affords compound **8**. The intermediate **III**, formed by a second molar equivalent of NaOH, reacts with a second molar equivalent of CS₂ to produce the dithiocarbamate dianion **IV**. The subsequent methylation of **IV** with two molar equivalents of MeI, affords the proposed intermediate compound **V**, which is finally cyclized to give the heterocyclic compound **7**. This mechanistic proposal is depicted in Scheme 4.

Scheme 4. Mechanistic pathway to obtain compound **7**.



In order to obtain the compound **10**, we reacted 2-aminobenzimidazole (**3**) with exactly one molar equivalent of NaOH and one molar equivalent of CS₂ followed by the addition of two molar equivalents of MeI. Under these conditions, the iminium iodide salt **9** was formed. Compound **9** was neutralized with NaOH to give 2-imino-3-methyl-2,3-dihydro-benzimidazol-1-carbodithioic acid methyl ester (**10**). Subsequent methylation at the imine nitrogen of compound **10** was performed to give *N*-(1-methyl-3-(methylthiocarbonothioyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-ylidene)methanaminium iodide (**11**). 3-Methyl-2-methylimino-2,3-dihydro-benzoimidazole-1-carbodithioic acid methyl ester (**12**) was obtained by deprotonating **11** with NaOH. The sequence of reactions is depicted in Scheme 5.

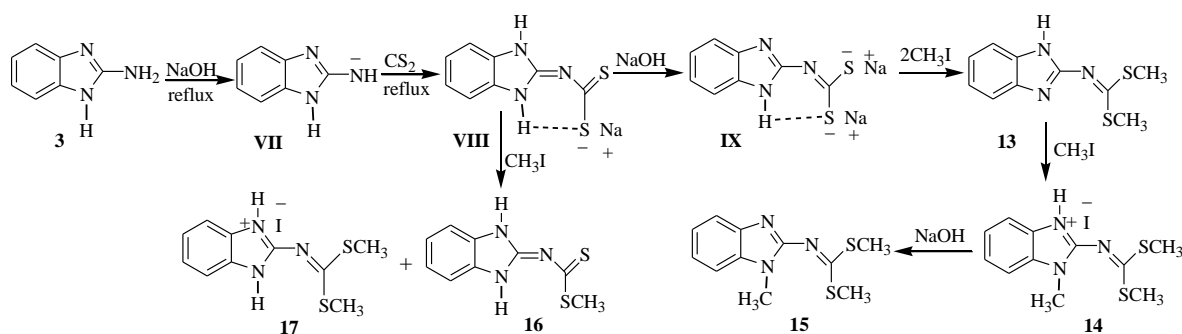
Scheme 5. Synthetic method to get compounds **9–12**.



The reaction of 2-aminobenzimidazole with NaOH and CS₂ in an equimolar ratio, in refluxing DMF by 8 h was carried out, then one molar equivalent of NaOH and two molar equivalents of CH₃I were subsequently added. Under these conditions, a white solid precipitates from the aqueous-DMF solution. The solid compound was purified by recrystallization in ethanol and white crystals were obtained in 25% yield. This compound was characterized by NMR and X-ray diffraction analysis

and the structure corresponded to dimethyl 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ylcarbonodithioimidate (**13**, Scheme 6). The reaction proceeded through the intermediacy of the exocyclic sodium amide **VII** whose formation is favored by heating.

Scheme 6. Synthetic pathway to access to compounds **13–17**.



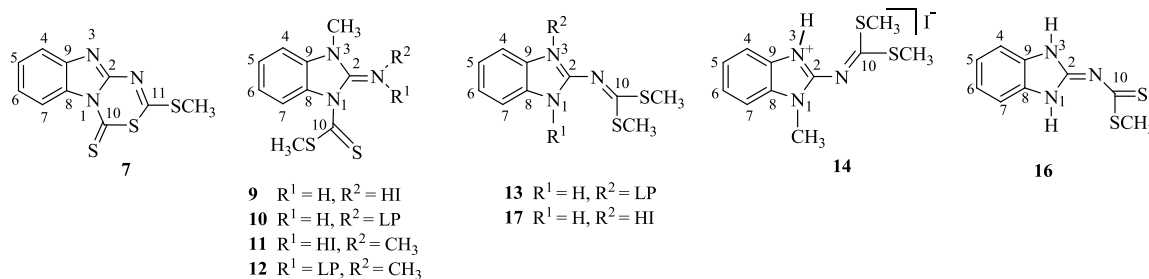
When three molar equivalents of methyl iodide were used in the methylation reaction to obtain **13**, the hydroiodide salt of dimethyl 1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ylcarbonodithioimidate (**14**) precipitated from the aqueous-DMF solution and was crystallized from ethanol. The structure of this compound was analyzed by X-ray diffraction (*vide infra*). After neutralization of **14** with one equivalent of NaOH, dimethyl 1-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-ylcarbonodithioimidate (**15**) was obtained quantitatively as a white solid. This compound has already been obtained from 1-methyl-2-aminobenzimidazole whose NMR data and X-ray diffraction structure has been reported elsewhere [16].

In order to obtain (1,3-dihydrobenzoimidazol-2-ylidene)-dithiocarbamic acid methyl ester (**16**), the intermediate **VIII** was prepared *in situ* and then methylated with one molar equivalent of CH_3I , to afford compound **16** in mixture with the iodide salt of 2-(bis(methylthio)methyleneamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-3-ium (**17**) which was separated as a precipitate from ethanol solution.

2.2. Molecular Structure in Solution by NMR.

A complete list of ^1H and ^{13}C -NMR data of compounds **7** and **9–14** and **16–17** is given in Tables 1 and 2, respectively, to support the proposed structures.

Table 1. ^1H -NMR chemical shifts of compounds **7**, **9–14**, **16** and **17**.



Comp.	H4	H5	H6	H7	NH	NCH ₃	SCH ₃
7 ^b	7.82	7.43	7.54	9.00	–	–	2.80
9 ^a	7.58	7.46	7.31	7.24	9.3	3.67	2.91
10 ^b	6.85	7.19	6.98	8.10	7.3	3.41	2.78

Table 1. Cont.

Comp.	H4	H5	H6	H7	NH	NCH ₃	SCH ₃
11 ^a	7.59	7.41	7.31	7.61	9.1	3.71, 3.10	2.96
12 ^b	6.77	6.93	7.11	8.12	–	3.40, 3.25	2.71
13 ^b	7.50	7.10	7.11	7.32	12.2	–	2.57
14 ^a	7.78	7.47	7.45	7.60	8.6	3.77	2.73
16	7.24	7.49	7.49	7.24	13.0	–	2.44
17	7.10	7.40	7.40	7.10	–	–	2.55

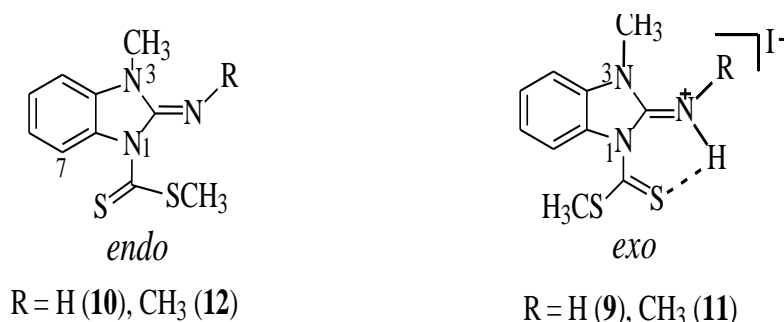
^a DMSO-*d*₆; ^b CDCl₃, LP = Lone pair.

Table 2. ¹³C-NMR chemical shifts of compounds **7**, **9–14**, **16** and **17**.

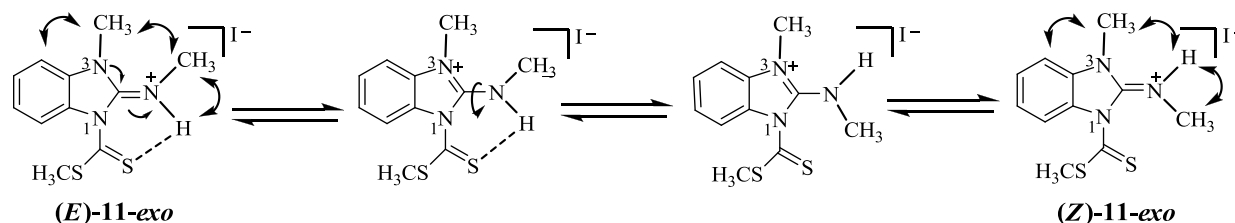
Comp.	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	NCH ₃	SCH ₃
7 ^a	172.3	127.9	120.4	125.8	118.0	131.8	142.4	182.8	172.4	–	14.3
9 ^b	148.6	125.6	111.9	124.8	111.6	129.4	131.0	200.3	–	30.6	22.8
10 ^a	151.5	125.9	122.3	121.4	118.9	129.1	132.7	201.6	–	28.5	20.4
11 ^a	149.0	125.7	124.8	111.3	111.3	129.7	131.1	201.4	–	31.6, 31.3	23.0
12 ^b	145.5	124.4	120.1	112.5	106.3	131.0	134.5	203.3	–	36.0, 29.8	21.5
13 ^a	153.2	118.9	121.8	118.9	111.1	133.0	143.0	173.5	–	–	16.1
14 ^a	149.2	114.7	125.3	125.8	114.7	130.8	132.1	185.8	–	30.7	16.7
16 ^b	151.2	112.8	124.2	124.2	112.8	129.1	129.1	205.6	–	–	18.6
17 ^a	152.9	114.8	121.8	121.8	114.8	138.0	138.0	173.4	–	–	15.9

^a DMSO-*d*₆; ^b CDCl₃.

The chemical shift of H7 in compounds **7** and **9–12**, is sensitive to the conformation of the C=S group. It appears as a doublet at δ 9.0 in compound **7** because of the deshielding effect of the neighbouring thiocarbonyl group. In this context, it is worth noting that the chemical shift of H7 for the neutral compounds **10** and **12**, is approximately at 8.1; this shift to higher frequencies suggests that the preferred conformation of the thiocarbonyl group on the NMR time scale is *endo* (Figure 1). In contrast, the hydrogen atom on the exocyclic nitrogen atom in iminium compounds **9** and **11**, forms a hydrogen bond with the sulfur atom of the thiocarbonyl group. This interaction has the effect to fix the conformation of the thiocarbonyl group in *exo* disposition, as has been reported for compound **8**, [15] shifting H7 to lower frequencies at 7.24 and 7.61 ppm, respectively (Scheme 7).

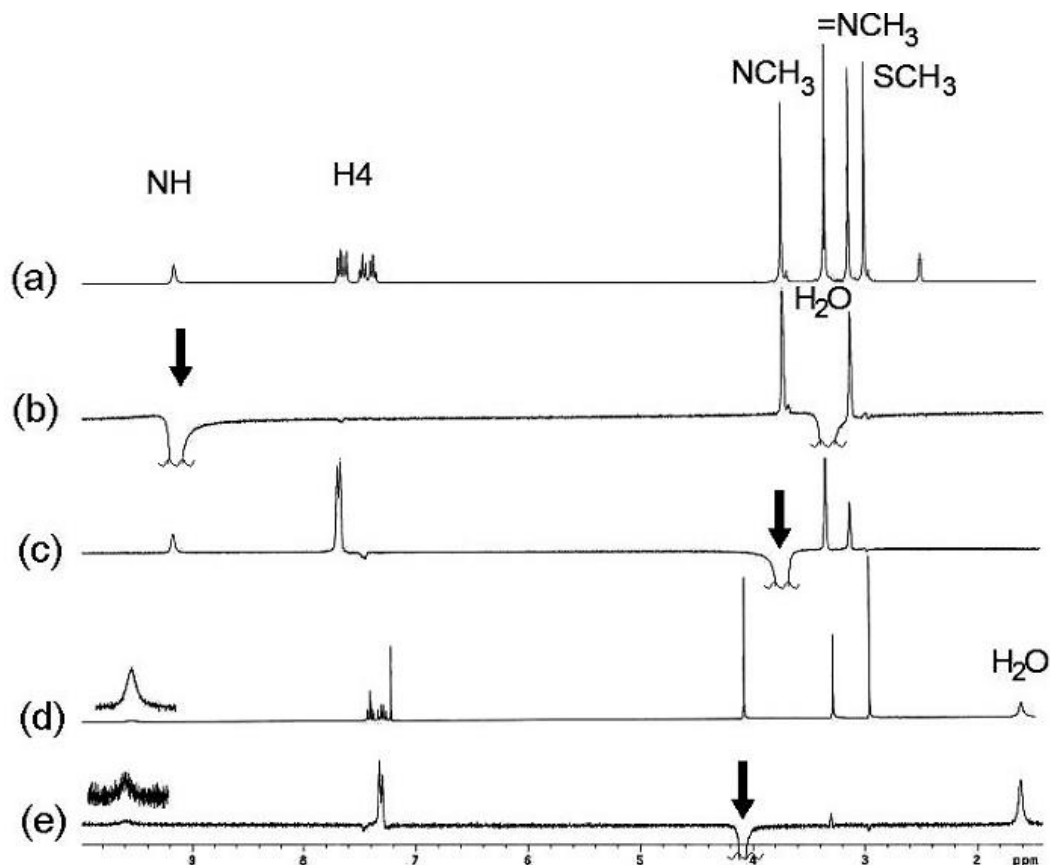
Figure 1. *Endo* conformers of compounds **10** and **12** and *exo* ones of compounds **9** and **11**.

Scheme 7. Isomerization of **11-*exo*** in DMSO- d_6 solution. nOes are represented by double headed curved arrows.



In order to confirm the stereochemistry of compound **11**, nOe experiments were carried out. Irradiation of the NH gave a nOe on both N-CH₃ groups (Figure 2(b)) and the irradiation of the N3-CH₃ protons gave a nOe on both the CH₃ and NH protons of the exocyclic C=N group (Figure 2(c)), in DMSO- d_6 solution. After the irradiation of the N3-CH₃ signal, nOe was observed only on the NH signal in CDCl₃ solution (Figure 2(e)). In every case, the nOe was not observed on the SCH₃ signal. These findings can be explained due to an isomerization process mediated by the participation of the lone pair of electrons on N3 (Scheme 7). In DMSO- d_6 solution both *E* and *Z* isomers are in a fast equilibrium in the ¹H-NMR time scale, whereas in CDCl₃ solution the last isomer is the preferred.

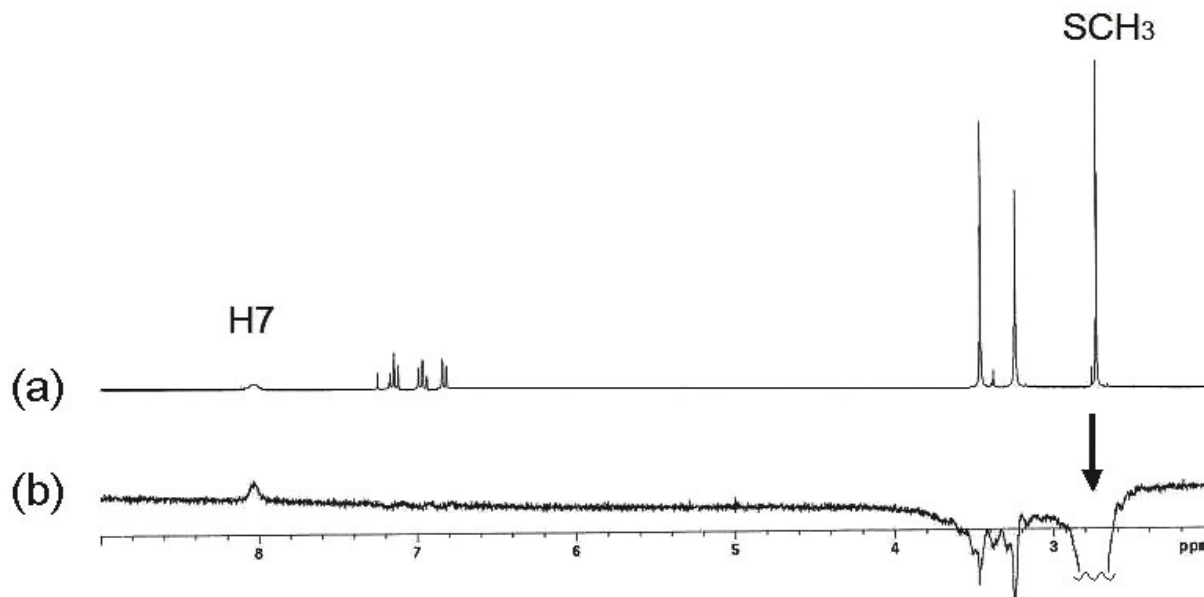
Figure 2. (a) ¹H-NMR spectrum of compound **11** in DMSO- d_6 ; (b) After irradiation of the NH signal, nOes on both CH₃ groups are observed; (c) nOe on the NH, exocyclic NCH₃ and H4 after irradiation of the N3-CH₃ signal; (d) ¹H-NMR spectrum of compound **11** in CDCl₃; (e) Irradiation of N3-CH₃ gave a nOe on NCH₃ in CDCl₃.



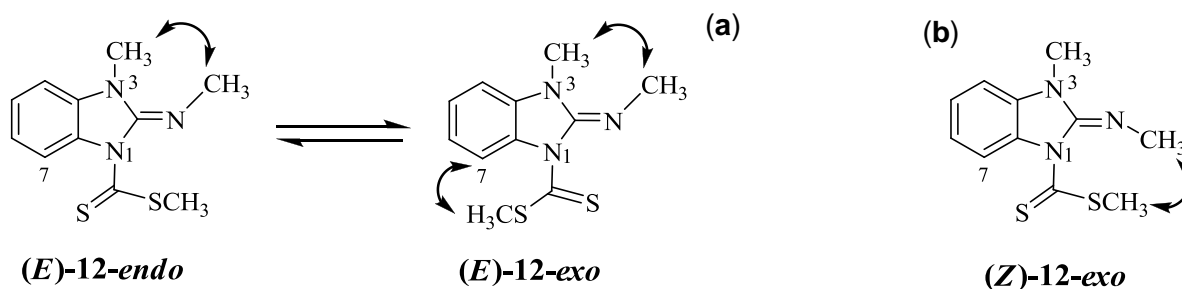
The shift of this equilibrium to the (*E*)-**11-*exo*** isomer in polar solvents, explains the isolation of the neutral compound **12** with both NCH₃ groups in *syn* disposition and preference for the *endo* rotamer,

on the $^1\text{H-NMR}$ time scale. The stereochemistry of compound (*E*)-**12** was confirmed by nOe experiments (Figure 3). After irradiation of the SCH₃ signal, both in DMSO-d₆ and CDCl₃ solutions, a very small nOe was observed on the H7 proton but not on the exocyclic NCH₃, as expected for the (*Z*)-**12-exo** isomer (Scheme 8). nOe on N3-CH₃ was useless because the close proximity with the chemical shift of the exocyclic N-CH₃.

Figure 3. (a) $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **12** in CDCl₃; (b) After irradiation of the SCH₃ signal, nOe on H7 was observed.



Scheme 8. *Endo-exo* equilibrium in compound (*E*)-**12**. Expected nOes are represented by double headed curved arrows in *E* (a) and *Z* (b) isomers of compound **12**.



2.3. Molecular Structure of Compounds **7**, **13** and **14** by X-Ray Diffraction

Analysis of the X-ray diffraction structure of compound **7** (Figure 4) shows the new fused heterocycle in the same plane of the benzimidazole ring. The values of the torsion angles N(10)–C(11)–S(12)–C(13) of 2.0(2)° and N(10)–C(2)–N(1)–C(13) of 2.4(4)°, are representative of this condition. These molecular arrangement, explains the interaction of the phenyl hydrogen with the sulfur atom whose geometric parameters are: H(7)⋯S(13) of 2.68 Å and C(7)–H(7)⋯S(13) of 121°; this interaction is responsible for the high frequency shift of the phenyl H7 observed in the $^1\text{H NMR}$ spectrum. The bond distances N(3)–C(2) of 1.301(3) Å and N(10)–C(2) of 1.355(3) Å are of intermediate value for single and double bond character, whereas the N(1)–C(2) and N(10)–C(11) distances of 1.433(3) Å and

1.286(4) Å, are characteristics for a single and a double bonds, respectively. The bond distances and angles are in agreement with the proposed structure.

Figure 4. Molecular structure of compound **7**. Selected bond lengths (Å) and angles (°): S(12)–C(11) 1.760(2), S(12)–C(13) 1.744(2), S(13)–C(13) 1.629(2), S(14)–C(11) 1.739(2), S(14)–C(15) 1.796(3), N(3)–C(2) 1.301(3), N(3)–C(9) 1.394(3), N(1)–C(2) 1.433(3), N(1)–C(13) 1.372(3), N(10)–C(2) 1.355(3), N(10)–C(11) 1.286(4), C(11)–S(12)–C(13) 103.77(12), C(11)–S(14)–C(15) 101.18(13), C(2)–N(1)–C(13) 126.11(19), C(2)–N(10)–C(11) 121.6(2), N(1)–C(2)–N(3) 112.31(18), S(12)–C(11)–N(10) 126.27(16), N(10)–C(2)–N(1)–C(13) 2.4(4), N(1)–C(2)–N(10)–C(11) –4.1(3), C(7)–C(8)–N(1)–C(13) –3.0(4), N(10)–C(11)–S(12)–C(13) 2.0(2), N(10)–C(11)–S(14)–C(15) –6.1(2).

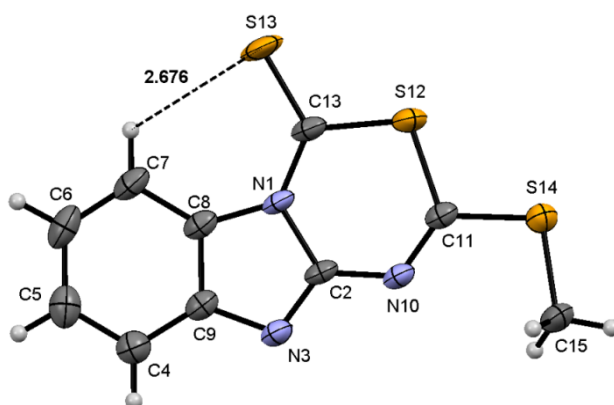
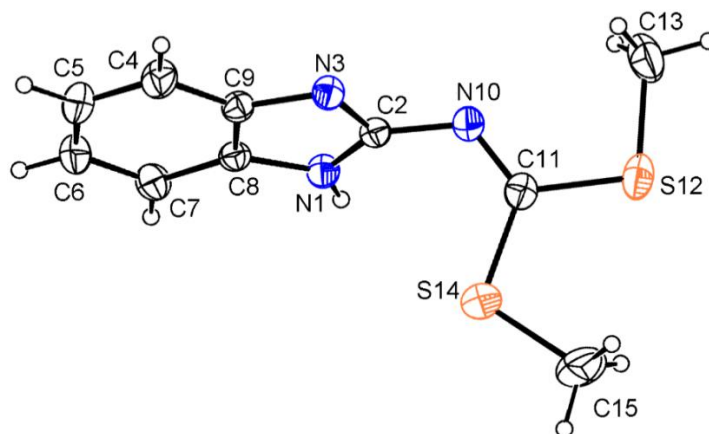


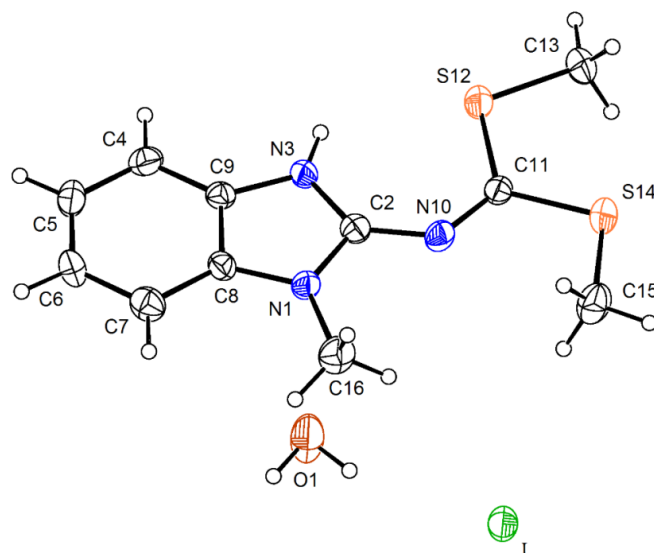
Figure 5. Molecular structure of compound **13**. Selected bond lengths (Å) and angles (°): S(12)–C(11) 1.745(2), S(12)–C(13) 1.786(3), S(14)–C(11) 1.748(2), S(14)–C(15) 1.795(3), N(1)–C(2) 1.338(3), N(1)–C(8) 1.383(3), N(3)–C(2) 1.335(3), N(3)–C(9) 1.388(3), N(10)–C(2) 1.383(3), N(10)–C(11) 1.273(3), C(11)–S(12)–C(13) 101.10(14), C(11)–S(14)–C(15) 104.73(16), C(2)–N(10)–C(11) 121.95(18), N(1)–C(2)–N(3) 113.69(17), N(1)–C(2)–N(10) 125.16(19), N(3)–C(2)–N(10) 120.78(19), S(12)–C(11)–S(14) 117.10(15), S(12)–C(11)–N(10) 120.23(17), S(14)–C(11)–N(10) 122.67(17), N(1)–C(2)–N(10)–C(11) –71.3(3), N(3)–C(2)–N(10)–C(11) 116.2(2), N(10)–C(11)–S(12)–C(13) –1.0(2), S(12)–C(11)–S(14)–C(15) 7.4(2), N(10)–C(11)–S(14)–C(15) –173.0(2), S(12)–C(11)–N(10)–C(2) 179.93(18), S(14)–C(11)–N(10)–C(2) 0.4(3).



The molecular structure of compound **13** is depicted in Figure 5. Benzimidazole NH prefers to form intermolecular N–H···N, instead of intramolecular hydrogen bonding interactions to give a polymeric supramolecular structure. Thus the N=C(SMe)₂ moiety is free for rotation, being located out of the mean benzimidazole ring plane as shown by the values of the torsion angles of $-71.3(3)^\circ$ for N(1)–C(2)–N(10)–C(11) and $116.2(2)^\circ$ for N(3)–C(2)–N(10)–C(11). This geometric feature contrasts with the planar structure observed for the analogous derivatives of 2-aminobenzothiazole and 2-amino-1-methyl benzimidazole [16]. The N(1)–C(2), N(3)–C(2) and N(10)–C(2) distance values of 1.338(3), 1.335(3) and 1.383(3) Å, are intermediate between single and a double bond character, compared with N(10)–C(11) of 1.273(3) Å, which has a double bond character.

Compound **14** crystallized with one molecule of water (Figure 6). The intramolecular N(3)–H(3)···S(12) hydrogen bonding interaction gives shape to a six membered ring with a N(3)···S(12) distance of 3.081(6) Å and N(3)–H(3)···S(12) angle of 120° which forces the planarity of the molecule. The angles N(1)–C(2)–N(10)–C(11) of $179.8(7)^\circ$ and N(3)–C(2)–N(10)–C(11) of $-0.8(14)^\circ$ confirm the planarity of the N=C(SMe)₂ an the value of N(10)–C(2) bond length of 1.342(10) Å, the strengthening of this bond. There is an intermolecular O1···S12 interaction of 3.302(9) Å, instead of the S···S interaction observed in the crystal structure of the neutral compound **15** [15].

Figure 6. Molecular structure of the iodide salt **14** at 30% of probability. Selected bond lengths (Å) and angles ($^\circ$): S(12)–C(11) 1.743(9), S(12)–C(13) 1.791(8), S(14)–C(11) 1.731(8), S(14)–C(15) 1.794(10), N(1)–C(2) 1.356(10), N(1)–C(8) 1.378(9), N(1)–C(16) 1.458(12), N(3)–C(2) 1.345(10), N(3)–C(9) 1.382(9), N(10)–C(2) 1.342(10), N(10)–C(11) 1.289(10), C(4)–C(5) 1.391(11), C(2)–N(1)–C(16) $125.3(6)^\circ$, C(2)–N(10)–C(11) $129.2(7)^\circ$, N(1)–C(2)–N(3) $107.9(6)^\circ$, N(1)–C(2)–N(10) $118.4(7)^\circ$, N(3)–C(2)–N(10) $133.8(7)^\circ$, S(12)–C(11)–S(14) $116.9(4)^\circ$, S(12)–C(11)–N(10) $123.7(6)^\circ$, S(14)–C(11)–N(10) $119.5(6)^\circ$, N(1)–C(2)–N(10)–C(11) $179.8(7)^\circ$, N(3)–C(2)–N(10)–C(11) $-0.8(14)^\circ$, N(10)–C(11)–S(12)–C(13) $-177.8(7)^\circ$, S(12)–C(11)–S(14)–C(15) $176.5(5)^\circ$, N(10)–C(11)–S(14)–C(15) $-3.5(7)^\circ$, S(12)–C(11)–N(10)–C(2) $1.5(11)^\circ$, S(14)–C(11)–N(10)–C(2) $-178.5(6)^\circ$.



3. Experimental Section

3.1. General Procedures

Melting points were measured on an Electrothermal IA apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded in a film on ZnSe using a Perkin-Elmer 16F PC IR spectrophotometer. ^1H - and ^{13}C -NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 300 MHz (^1H , 300.08; ^{13}C , 75.46 MHz instrument). The spectra were measured with tetramethylsilane as internal reference following standard techniques. Physicochemical data is listed in Table 3. Crystallographic data (excluding structure factors) for the structures in this paper has been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication numbers CCDC **7** (1002932), **13** (1002930) and **14** (1002929). A summary of collection and refinement of the X-ray data is listed in Table 4. H atoms were treated as riding atoms, with C-H distances in the range of 0.93–0.96 Å and N-H distances of 0.82 Å. X-ray diffraction cell refinement and data collection: a Bruker SMART APEX Diffractometer and SAINT [17]. The SHELXS-97 programs were used to solve the structures [18]. PLATON [19] and WinGX. [20] software was used to prepare material for publication. 2-Aminobenzimidazole (**3**) was a commercial product.

Table 3. Complementary data of compounds **6**, **7**, **9–14**, **16**, **17**.

Comp.	Yield (%)	Physical Appearance	M.p. (°C)	(cm ⁻¹)	<i>m/z</i> (%M ⁺)	Elemental Analysis		
						Found (Calculated)		
						C	H	N
6	95	white crystals	263–264	3273, 1647		37.73 (37.40)	4.33 (4.18)	13.96 (14.54)
7	40	yellow crystals	134–135	1607, 1542	265(70)	46.30 (45.26)	2.72 (2.66)	15.20 (15.83)
9	80	yellow powder	198–199	3273, 3206, 1647	237+HI(61)	32.95 (32.87)	3.39 (3.28)	11.29 (11.50)
10	90	yellow powder	66–67		237(61)	49.93 (50.60)	4.78 (4.67)	17.29 (17.70)
11	92	yellow powder	148–150	3276, 3114 1646		34.25 (34.83)	3.79 (3.69)	10.66 (11.08)
12	86	yellow powder	85–86			53.05 (52.58)	5.12 (5.18)	16.15 (16.73)
13	25	white crystals	179–180	3469, 1624 1554	237(30)	50.51 (50.63)	4.76 (4.64)	17.28 (17.72)
14	90	white crystals				46.82 (34.83)	4.77 (3.69)	19.48 (11.08)
16	42	white powder	198–200					
17	40	white crystals	215–216	3129, 1616, 1573, 1543		48.25 (48.40)	4.07 (4.06)	18.37 (18.82)

Table 4. X-ray crystal data of compounds **7**, **13** and **14**.

Compound	7	13	14
Unit Cell Information			
Cell axes [Å] a	15.8405(4)	10.0640(20)	7.4895(7)
B	4.5179(1)	8.9376(18)	10.3023(9)
C	18.8892(6)	13.4110(30)	11.2194(10)
Cell angles [deg] α	90.00	90.00	110.270(1)
B	126.546(2)	107.480(30)	95.492(2)
Γ	90.00	90.00	104.655(1)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 2 ₁ /c	P 2 ₁ /c	P-1
Molecular Formula	C ₁₀ H ₇ N ₃ S ₃	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ S ₂	C ₁₁ H ₁₆ N ₃ OS ₂ I
Density [g cm ⁻³]	1.62	1.37	1.71
Formula weight	265.4	237.3	397.3
No. Form. Units Z	4	4	2
Reflection Data			
No. Meas.	10175	10627	7445
No. Uniq.	2173	2023	2706
No. Obs.	1971	1896	2301
Current Refinement			
No. Refln.	2173	2023	2706
No. Param.	147	136	166
Delta-rho [eÅ ⁻³] max, min	0.361, -0.518	0.392, -0.332	1.012, -1.134
R _{all} , R _{obs}	0.045, 0.042	0.045, 0.043	0.079, 0.065
wR2 _{all} , wR2 _{obs}	0.117, 0.113	0.122, 0.120	0.130, 0.125

3.2. Procedures to Obtain 2-Aminobenzimidazole Sulfur Derivatives

3.2.1. 1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ylideneammonium Iodide (**6**)

In a 100 mL round-bottom flask, a solution of sodium hydroxide (0.3 g, 7.52 mmol) in water (0.5 mL), and a solution of 2-aminobenzimidazole (**3**, 1.0 g, 7.52 mmol) in DMF (6 mL) were successively added. The mixture was cooled on an ice bath and stirring for 30 min, then methyl iodide (0.94 mL, 15.0 mmol) was added and stirring was continued for 24 h. The reaction was quenched by the addition of cold water (100 mL). The precipitated solid was filtered off, washed with water and recrystallized from ethanol. After air drying, 1.95 g (90%) of white crystals were obtained. ¹H-NMR [δ, ppm, DMSO-*d*₆]: 8.72 (b, 2H, ⁺NH₂), 7.55 (m, 2H, Ar) and 7.35 (m, 2H, Ar) 3.67 (s, 6H, N-CH₃) ¹³C-NMR [δ, ppm, DMSO-*d*₆]: 150.73 (s, C2), 130.68 (s, C8, C9), 124.05 (s, C5, C6), 110.81(s, C4, C7).

3.2.2. 2-Methylthio-4*H*-[1,3,5]thiadiazino[3,4-*a*]benzimidazole-4-thione (**7**)

In a 100 mL round-bottom flask, a solution of sodium hydroxide (0.4 g, 10 mmol) in water (0.5 mL), and a solution of 2-aminobenzimidazole (**3**, 1.33 g, 10 mmol) in DMF (6 mL) were successively added. The mixture was cooled on an ice-water bath and stirring for 30 min. Then, the following reactants were successively added: (a) carbon disulfide (0.6 mL, 10 mmol); (b) sodium

hydroxide aqueous solution 20 M (0.5 mL, 10 mmol); (c) carbon disulfide (0.6 mL, 10 mmol) and (d) methyl iodide (1.25 mL, 20 mmol). Portionwise addition and a delay of 30 min between additions were necessary in order to complete the reaction. Stirring was continued for 24 h and cold water (100 mL) was added to the mixture. The precipitated solid was filtered off, washed with water, and purified by recrystallization from chloroform. After air drying, 1.06 g (40%) of yellow crystals were obtained.

3.2.3. 2-Aminobenzimidazole-1-carbodithioic Acid Methyl Ester (**8**)

The same procedure and quantities as described for **7** were used following the sequence: (a) carbon disulfide (0.6 mL, 10 mmol); (b) methyl iodide (0.63 mL, 10 mmol). Compound **8** was purified by recrystallization from ethanol to obtain 1.47 g (66%) of yellow crystals.

3.2.4. 1-Methyl-3-(methylthiocarbonothioyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-iminium Iodide (**9**)

The same procedure as described for **8** was used following the sequence: (a) carbon disulfide (0.6 mL, 10 mmol); (b) methyl iodide (1.25 mL, 20 mmol). Compound **9** was purified by recrystallization from ethanol to obtain 2.41 g (66%) of yellow powder.

3.2.5. 2-Imino-3-methyl-2,3-dihydrobenzimidazol-1-carbodithioic Acid Methyl Ester (**10**)

The same procedure as described for **9** was used, adding (c) sodium hydroxide aqueous solution (0.5 mL, 10 mmol). After standing, 1.42 g (60%) of compound **10** precipitated as a yellow powder.

3.2.6. N-(1-Methyl-3-(methylthiocarbonothioyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ylidene)methanaminium Iodide (**11**)

In 100 mL round-bottom flask a solution of compound **10** (1.0 g, 4.2 mmol) in DMF (6 mL) and methyl iodide (0.26 mL, 4.2 mmol) were successively added. The mixture was stirred for 24 h at room temperature and cold water (100 mL) was then added to the mixture. The precipitated solid was filtered off and washed with water. After air drying, 1.08 g of yellow powder (67.5%) were obtained.

3.2.7. (*E*)-3-Methyl-2-methylimino-2,3-dihydrobenzimidazole-1-carbodithioic Acid Methyl Ester (**12**)

Compound **11** (1.0 g, 2.63 mmol) was reacted with aqueous sodium hydroxide solution (5.3 mL, 0.5 M). The resulting precipitate was washed with enough water to give 0.48 g (72.7%) of a yellow powder.

3.2.8. Dimethyl 1*H*-benzo[d]imidazol-2-ylcarbonimidodithioate (**13**)

In 500 mL round-bottom flask, a solution of sodium hydroxide (2.0 g, 50 mmol) in water (2.5 mL), and a solution of 2-aminobenzimidazole **3** (6.65 g, 50 mmol) in DMF (30 mL) were successively added. The mixture was cooled on an ice-water bath, stirred for 30 min and carbon disulfide (3.0 mL, 50 mmol) was added. The mixture was refluxed for 4 h, the solution was cooled on an ice bath and the following reactants were successively added: (a) sodium hydroxide aqueous solution 20 M (2.5 mL, 50 mmol); (b) methyl iodide (6.25 mL, 100 mmol). Portionwise addition and a delay of 30 min between additions were necessary in order to complete the reaction. Stirring was continued for 24 h

and cold water (500 mL) was added to the mixture. The precipitated solid was filtered off, washed with water and purified by recrystallization in ethanol to obtain 2.96 g (25%) of white crystals.

3.2.9. 2-(Bis(methylthio)methyleneamino)-1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium Iodide (**14**)

In 100 mL round-bottom flask a solution of compound **13** (1.0 g, 4.2 mmol) in of DMF (6 mL) and methyl iodide (0.3 mL, 4.8 mmol) were added, The mixture was cooled on an ice-water bath and stirring for 12 h and cold water (100 mL) was added to the mixture. The precipitated solid was filtered off, washed with water and purified by recrystallization in ethanol to obtain 1.32 g (85.7%) of white crystals.

3.2.10. Dimethyl 1-methyl-1*H*-benzo[d]imidazol-2-ylcarbonodithioimidate (**15**)

Compound **14** (1.32 g, 3.48 mmol) was reacted with sodium hydroxide aqueous solution (7.2 mL, of 0.5 M). The resulting precipitate was washed with enough water to give 0.73 g (85%) of white crystals.

3.2.11. (1,3-Dihydrobenzimidazol-2-ylidene)-dithiocarbamic Acid methyl Ester (**16**) and 2-(bis(methyl- thio)methyleneamino)-1*H*-benzo[d]imidazol-3-ium Iodide (**17**)

The same procedure and quantities as described for **13** were used, but half the amount of methyl iodide (3.13 mL, 50 mmol) was used. The precipitated solid was dissolved in ethanol and 1.2 g of compound **17** precipitated as white crystals. From the ethanol solution, 0.8 g of compound **16** precipitated as a white powder.

4. Conclusions

We have demonstrated that by a careful control of the stoichiometric quantities and addition sequences as well as the temperature, the reactions of 2-aminobenzimidazole with NaOH, CS₂ and CH₃I allow the selective functionalization of the benzimidazole ring with *N*-dithiocarbamate, *S*-methyl dithiocarbamate or dimethyldithiocarboimidate groups. The imidazolic hydrogen atom is more acid than that of the amino group in 2-aminobenzimidazole, thus both endocyclic nitrogen atoms are methylated with methyl iodide in neutral or basic media. In the reaction with CS₂ at ice-water bath (4 °C) temperature, the endocyclic dithiocarbamate is formed when the first molar equivalent of CS₂ is added whereas the exocyclic dithiocarbamate is formed after the second molar equivalent of CS₂ is added. The regiochemistry of this reaction is shifted to form the exocyclic dithiocarboimidate as the only product when the reaction is performed in refluxing DMF. The dimethyldithiocarboimidate group of compound **13** is out of the benzimidazole plane, in contrast to the planar structure of the analogous compounds **15** and **2** derived from 2-amino-1-methylbenzimidazole and 2-aminobenzothiazole, respectively. The preferred conformers of iminium salts, compounds **9** and **11**, and the corresponding neutral compounds, **10** and **12**, were determined. Compound (*Z*)-**11** was observed in CDCl₃, whereas a *Z-E* isomerization occurred in DMSO-*d*₆. Compound (*E*)-**11** is selectively deprotonated to form the free base (*E*)-**12**.

Acknowledgments

A. Cruz thanks Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional (SIP-IPN), Grant 20140285 for financial support.

Author Contributions

A. C. coordinated the design of the investigation and write the manuscript. I.I.P.-M. was collaborator in the collection and analysis of NMR spectroscopy and also participated in the manuscript writing. E.V.G.-B. participated in collection and analysis of the X-ray diffraction data of structures. G.G.-M. conducted the investigation in the laboratory.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Andrade-López, N.; Ariza-Castolo, A.; Contreras, R.; Vázquez-Olmos, A.; Barba-Behrens, N.; Tlahuext, H. Versatile behaviour of 2-guanidinobenzimidazole nitrogen atoms toward protonation, coordination and methylation. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 397–410.
2. Andrade-López, N.; Cartas-Rosado, R.; García-Báez, E.; Contreras, R.; Tlahuext, H. Boron heterocycles derived from 2-guanidinobenzimidazole. *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 399–409.
3. Fialon, M.-P.; Andrade-López, N.; Barba-Behrens, N.; Contreras, R. Organometallic tin complexes derived from 2-guanidinebenzimidazole. *Heteroat. Chem.* **1998**, *9*, 637–641.
4. Fialon, M.-P.; García-Baez, E.; Andrade-López, N.; Osorio-Monreal, G.; Canseco-Melchor, V.; Velázquez-Montes, I.; Barba-Behrens, N.; Contreras, R. Boron and transition metal compounds derived from 2-uroylbenzimidazole. *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 577–584.
5. Bansal, Y.; Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208–6236.
6. Chaudhary, P.; Sharma, K.P.; Sharma, A.; Varshney, J. Recent advances in pharmacological activity of benzothiazole derivatives *Int. J. Curr. Pharm. Res.* **2010**, *2*, 5–11.
7. Téllez, F.; Cruz, A.; López-Sandoval, H.; Ramos-García, I.; Gayosso, M.; Castillo-Sierra, R.N.; Paz-Michel, B.; Nöth, H.; Flores-Parra, A.; Contreras, R. Dithiocarbamates, thiocarbamic esters, dithiocarboimidates, guanidines, thioureas, isothiouras, and tetraaza-thiapentalene derived from 2-aminobenzothiazole. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, doi: 10.1002/ejoc.200400305.
8. Merchán, F.; Garín, J.; Meléndez, E. A facile synthesis of dimethyl N-(2-benzothiazolyl)-dithiocarbonimidates and methyl N-(2-benzothiazolyl)-dithiocarbamates. *Synthesis* **1982**, doi: 10.1055/s-1982-29873.
9. Merchán, F.; Garín, J.; Meléndez, E.; Tejero, T. 2-(2-Benzimidazolylamino)-benzothiazoles and 2-(2-Imidazolidinylidenamino)-benzothiazoles. *Synthesis* **1982**, doi: 10.1055/s-1982-30068.
10. Garín, J.; Meléndez, E.; Merchan, F.L.; Ortíz, D.; Tejero, T. Facile synthesis of 8-aryl-aminoand 8-hetarylamino-purines and their 1- and 3-deaza analogs. *Synthesis* **1985**, doi: 10.1055/s-1985-35505

11. Merchan, F.L.; Garín, J.; Meléndez, E.; Tejero, T. A facile synthesis of 2-(2-benzothiazolyl-amino)-1,3-heterazoles. *Synthesis* **1987**, doi: 10.1055/s-1987-27946.
12. Cruz, A.; Gayosso, M.; Contreras, R. Syntheses of optically active 2-(2-benzothiazolyl-imino)-heterazolidines. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 586–593.
13. Cruz, A.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V. A synthetic method to access symmetric and non-symmetric 2-(*N,N'*-disubstituted)guanidinebenzothiazoles. *Molecules* **2012**, *17*, 10178–10191.
14. Cruz, A.; Padilla-Martínez, I.I.; García-Báez, E.V.; Juárez-Juárez, M. *S*-Methyl(-*N*-aryl and -*N*-alkyl)isothioureas derived from 2-aminobenzothiazole. *ARKIVOC* **2008**, *v*, 200–209.
15. Esparza-Ruiz, A.; Peña-Hueso, A.; Mijangos, E.; Osorio-Monreal, G.; Nöth, H.; Flores-Parra, A.; Contreras, R.; Barba-Beherens, N. Cobalt(II), Nickel(II) and Zinc(II) coordination compounds derived from aromatic amines. *Polyhedron* **2011**, *30*, 2090–2098.
16. Peña-Hueso, A.; Téllez, F.; Vieto-Peña, R.; Esquivel, R.O.; Esparza-Ruiz, A.; Ramos-García, I.; Contreras, R.; Barba-Beherens, N.; Flores-Parra, A. Synthesis and structure of dithiocarbonimidates derived from aromatic heterocycles: Role of weak interactions in the preferred conformation. *J. Mol. Struct.* **2010**, *984*, 409–415.
17. Bruker. *APEX II, SAINT, SADABS and SHELXTL*; Bruker AXS Inc.: Madison, WI, USA, **2004**.
18. Sheldrick, G.M. *SHELXS97 and SHELXL97*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, **1997**.
19. Spek, A.L. *PLATON*, Version of March 2002; University of Utrecht: Heidelberglaan, The Netherlands, **2002**.
20. Farrugia, L.J. WinGX suite for small molecule single crystal crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

Sample Availability: Samples of the compounds **7–17** are available from the authors.

© 2014 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).