


Síntesis y estudio de docking de nuevos derivados de 1,2,3-bistriazoles simétricos con un fragmento carbohidrato

Salazar Polito Gladys Ivette¹, Corona Sánchez Ricardo¹, Lomas Romero Leticia^{1*}, Negrón Silva Guillermo Enrique², Gutiérrez Carrillo Atilano¹

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Ciudad de México, C.P. 09340, México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 420, Col. Nueva el Rosario, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02128, México.

*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

ORCID : 0000-0002-0056-2105

Recibido:

15/mayo/2023

Aceptado:

03/octubre/2023

Palabras clave:

Bistriazoles,
carbohidrato,
docking molecular

Keywords:

Bistriazole,
carbohydrate,
molecular docking

RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de dos nuevos derivados de 1,2,3-bistriazoles simétricos con un fragmento carbohidrato. Dichos derivados fueron preparados por la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I) (CuAAC) empleando como precursores al 1,3 o 1,4-dietinilbenzoceno y la respectiva glucosilazida derivada del correspondiente diacetónido de la glucofuranosa. Los bistriazoles con un fragmento carbohidrato se obtuvieron en buenos rendimientos y cortos tiempos de reacción empleando un sistema CuI/DIPEA/DMF y calentamiento por microondas, condiciones que resultan indispensables para la formación de los bistriazoles y evitar la formación del correspondiente monotriazol. Finalmente se realizaron estudios de docking molecular de los compuestos preparados para evaluar su posible uso como inhibidores de la enzima α -glucosidasa.

ABSTRACT

In this work, we describe the synthesis of two new symmetric 1,2,3-bistriazole derivatives with a carbohydrate moiety. These derivatives were prepared by the Cu(I)-catalyzed alkyne-azide clickloaddition reaction (CuAAC) using 1,3- or 1,4-diethynylbenzene and the respective glucosilazide derived from the corresponding diacetone derivatives of glucofuranose as precursors. Bistriazoles with a carbohydrate fragment were obtained in good yields and short reaction times using a CuI/DIPEA/DMF system and microwave heating, conditions which are indispensable for the formation of the bistriazoles and to avoid the formation of the corresponding monotriazole. Finally, molecular docking studies of the prepared compounds were carried out to evaluate their possible use as inhibitors of the enzyme α -glucosidase.

Introducción

Los inhibidores de la α -glucosidasa son una clase de fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Estos compuestos actúan inhibiendo la actividad de la enzima α -glucosidasa, la cual se encuentra presente en el intestino delgado y es responsable de la descomposición de los carbohidratos complejos en azúcares simples. La inhibición de esta enzima retrasa la absorción de carbohidratos en el tracto gastrointestinal, lo que conduce a una disminución en los niveles de glucosa en sangre (Dirir et al., 2022). Inhibidores de la α -glucosidasa, como la acarbosa y el miglitol, en combinación con otros agentes antidiabéticos, representan una poderosa herramienta terapéutica para el control de la hiperglucemia en pacientes diabéticos (Derosa et al., 2012).

Dentro de la gama de compuestos que se han empleado como inhibidores de α -glucosidasa, los derivados de carbohidratos siguen siendo los ejemplos más representativos de este tipo de moléculas. Sin embargo, aquellos que contienen un anillo de triazol representan una nueva aproximación para el desarrollo de compuestos activos para el tratamiento de la diabetes, pues este heterociclo le confiere propiedades únicas que pueden mejorar su eficacia y selectividad en la inhibición de dicha enzima. (Fallah et al., 2022). Por ejemplo, se ha reportado la síntesis de una serie de 1,2,3-triazoles sustituidos que se encuentran conjugados con distintas azúcares tales como: D-xilosa, D-galactosa, D-alosa y D-ribosa (Figura 1); los cuales han demostrado ser buenos inhibidores de la enzima α -glucosidasa pues son capaces de reducir los niveles de azúcar posprandial en ratas (Ferreira et al., 2010).

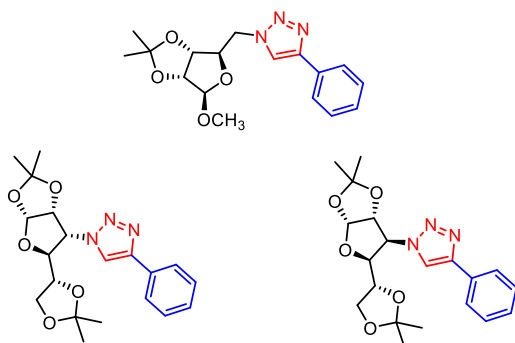


Figura 1. Ejemplos de derivados de triazol-carbohidrato con propiedades inhibitorias de la enzima α -glucosidasa.

Por otra parte, los bis-1,2,3-triazoles son una clase de compuestos orgánicos que se caracterizan por contener dos anillos de triazol en su estructura.

Estos compuestos han demostrado ser prometedores en el desarrollo de fármacos debido a su capacidad para interactuar con receptores biológicos específicos. Estos compuestos pueden modular la actividad de enzimas y proteínas, lo que los convierte en candidatos potenciales para el tratamiento de diversas enfermedades (Damodiran et al. 2009). Además, la presencia de dos anillos de triazol en su estructura le otorga estabilidad y resistencia a la degradación en medios biológicos, lo que es una ventaja en términos de biodisponibilidad y vida media en el organismo (Staśkiewicz et al., 2021).

Con base en lo anterior, en este trabajo se propone la síntesis de dos nuevos derivados de 1,2,3-bis-triazoles simétricos con un fragmento carbohidrato y su estudio de acoplamiento molecular para evaluar la viabilidad de estos derivados como posibles inhibidores de la α -glucosidasa.

Metodología

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó gel de sílice Merck (tipo 60, 0,063-0,200 mm) para la cromatografía en columna. Los espectros de IR se adquirieron en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia. Los experimentos con irradiación de microondas se realizaron usando un microondas Anton Paar Monowave 400.

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (4)

Parte A. La 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **1** (1 g, 3,84 mmol) se disolvió en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaClO}$ (4:4 ml) y luego se añadió TBAHS (0,260 g, 0,768 mmol) y TEMPO (0,090 g, 0,576 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 35°C durante 15 min. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción, que contiene a la cetona intermediaria **2**, se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (30 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0°C antes de la adición de NaBH_4 (0,290 g, 7,68 mmol) y posteriormente la mezcla se agitó 40 min a 25°C .

Transcurrido este tiempo, la reacción se inactivó con 30 ml de agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano 2: 1) para generar el carbohidrato deseado **3**.

Parte B. Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **3** (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 ml) y piridina (1 ml), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido trifílico (1.4 ml, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , obteniendo un sólido naranja correspondiente al triflato. Este triflato intermediario se disolvió en DMF (25ml) y se colocó en agitación a 0°C. Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN_3) (9.84 mmol) y se dejó durante 3h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de monotriazol (7)

Método A. El correspondiente dialquino terminal (1,39 mmol) y la glucosilazida **4** (1,39 mmol) se disolvieron en una mezcla 1:1 de diclorometano y agua (6 ml). A esta solución se agregó ascorbato de sodio (0,05 g, 0,2 mmol) y $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,02 g, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Método B. En un tubo de microondas de vidrio de 30 mL se colocó el correspondiente dialquino terminal (1,39 mmol) y la glucosilazida **4** (1,39 mmol), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.4 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.8 eq) en 6 mL de solución EtOH - H_2O (3:1). La reacción se calentó empleando radiación de microondas (MW) durante 60 min a 100°C. Al término de este tiempo la reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Sólido blanco, 61%. Pf: 155-157 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 1H), 4.88 (dd, $J = 4.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.25 (dt, $J = 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 146.95, 132.63, 130.94, 125.55, 121.81, 120.36, 113.86, 110.09, 104.34, 83.45, 79.27, 78.30, 77.92, 75.72, 66.16, 63.30, 26.72, 26.34, 26.21, 24.87.

Metodología general para la síntesis de los bistriazoles (6) y (9)

En un tubo de microondas de vidrio de 30 mL se colocó el correspondiente dialquino terminal (1,39 mmol) y la glucosilazida **4** (1,39 mmol), yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.4 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.8 eq) en 6 mL de dimetilformamida (DMF).

La reacción se calentó empleando radiación de microondas (MW) durante 30 min a 100°C. Al término de este tiempo la reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo.

Bistriazol (6). Siguiendo la metodología general se obtuvo un sólido blanco, 74%. Pf: 110-112 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (td, $J = 1.7, 0.5$ Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 5.21 (dd, $J = 9.8, 4.6$ Hz, 2H), 4.90 (dd, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 2H), 4.52 (dd, $J = 9.8, 5.4$ Hz, 2H), 4.29 (dt, $J = 6.6, 5.6$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 8.8, 5.7$ Hz, 2H), 1.71 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.31, 131.12, 129.32, 125.50, 122.94, 120.33, 113.83, 110.00, 104.24, 79.28, 78.16, 75.59, 65.99, 63.08, 26.73, 26.29, 26.14, 24.87.

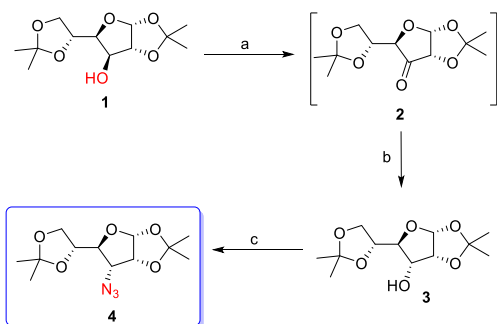
Bistriazol (9). Siguiendo la metodología general se obtuvo un sólido blanco, 68%. Pf: 145-147 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 2H), 7.92 (s, 4H), 6.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 5.19 (dd, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 2H), 4.98 - 4.77 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz, 2H), 4.35 - 4.15 (m, 4H), 4.05 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.26 (s, 12H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.27, 130.83, 130.34, 128.77, 126.15, 120.11, 113.83, 110.06, 104.32, 79.29, 78.24, 75.69, 66.09, 63.22, 26.72, 26.33, 26.20, 24.88.

Estudios de docking molecular

El software utilizado para predecir la afinidad de unión de los compuestos AutoDock Vina 1.1.2 Para los cálculos de acoplamiento molecular, la estructura cristalina de la enzima (pdb:3A4A) se descargó del Royal Collaboratory for Structural Bioinformatics, RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Las moléculas de agua y los ligantes co-cristalizados se eliminaron del .pdb. La estructura del ligante se dibujó utilizando el programa ChemDraw y optimizó utilizando Avogadro 1.2.0. La preparación de los compuestos y la proteína, los átomos de hidrógeno polares y las cargas parciales (cargas de Kollman y Gasteiger) se realizaron con AutoDock Tools 1.5.6. El centro del cuadro de la cuadrícula se colocó en las coordenadas $x = 21.1$, $y = -7.4$, $z = 24.2$ y las dimensiones del cuadro de sitio activo se establecieron en $25 \times 25 \times 25$ con un espaciamiento de 0.375 \AA . Finalmente, los resultados se visualizaron y analizaron mediante Discovery Client Studio.

Resultados y discusión

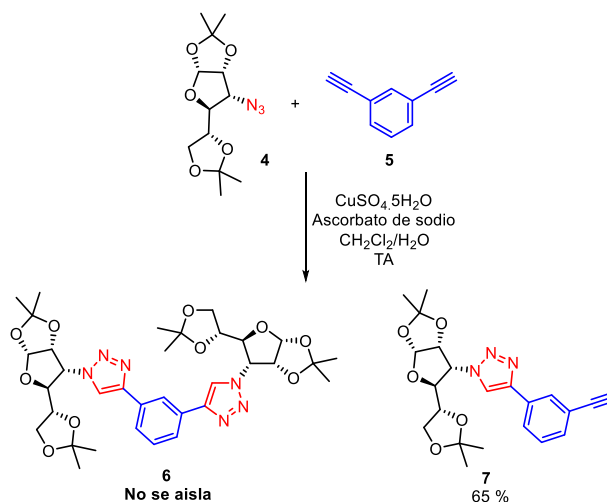
Para la síntesis de los 1,2,3-bistriazoles fue necesario preparar en primera instancia la glucosilazida que se obtuvo de la glucofuranosa **1**. El derivado de alofuranosa se preparó a partir de **1** mediante una secuencia de dos pasos que implican una oxidación del alcohol de la glucofuranosa con la subsecuente reducción estereoselectiva de la cetona intermediaria formada (Esquema 1). La formación de la glucosilazida a partir de los diacetónidos **3** se llevó a cabo por la reacción con anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano a $-10 \text{ }^\circ\text{C}$. Después de 30 minutos de reacción y con el posterior tratamiento de la reacción es posible obtener un aceite de color naranja el cual fue inmediatamente disuelto en DMF y la solución resultante se hizo reaccionar con azida de sodio (NaN_3). Al término de este tiempo y después de su purificación por cromatografía en columna es posible aislar la correspondiente azida en un 81% de rendimiento.



Esquema 1. Síntesis de azidas derivadas de glucofuranosa y alofuranosa. Condiciones: (a) TEMPO, TBAHS, NaOCl (cloralex); (b) NaBH_4 , c) NaN_3 .

Una vez que se preparó la azida necesaria, se procedió a sintetizar dos nuevos 1,2,3-bistriazoles mediante reacciones de cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (I) (CuAAC). En primer lugar, se probó la reacción de cicloadición entre dos equivalentes la azida **4** y un equivalente del 1,3-dietinilbenceno **5**.

Las condiciones de reacción probadas inicialmente para sintetizar el correspondiente bistriazol fueron el uso $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ascorbato de sodio como agente reductor, en una mezcla de CH_2Cl_2 - H_2O como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 2).



Esquema 2. Aproximación inicial para la síntesis de un 1,2,3-bistriazol con un fragmento carbohidrato.

Las condiciones de reacción probadas no fueron las adecuadas para la formación del bistriazol **6** que se esperaba, y en su lugar, se observó la formación del correspondiente monotriazol **7** que se obtiene en un rendimiento moderado y que fue identificado fácilmente a través de su estudio de RMN de ^1H en el cual se observa una señal en simple en 3.12 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al protón del alquino terminal (Figura 2).

Con base en los resultados anteriores, se procedió a optimizar la reacción de cicloadición probando distintas condiciones de reacción que involucran principalmente cambios en la temperatura de reacción, naturaleza del catalizador y fuente de calentamiento. La tabla 1 resume los resultados obtenidos en el proceso de optimización.

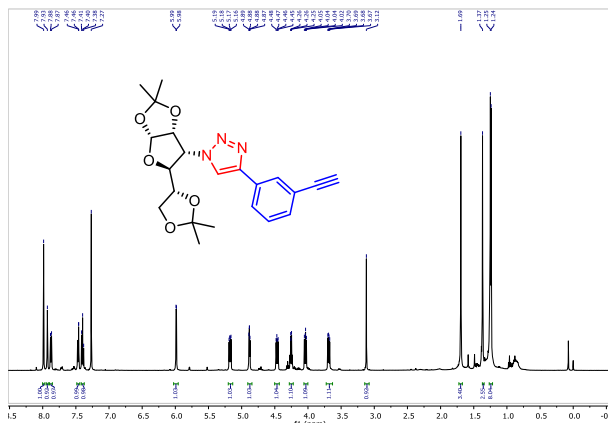
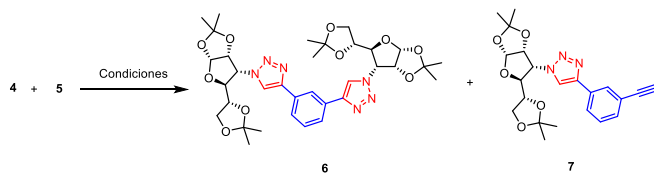


Figura 2. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto 7.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de bistriazoles.



Entrada	Catalizador	Condiciones	Rendimiento
1	CuSO ₄ ·5H ₂ O, ascorbato de sodio	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 24 hrs	7 (65%)
2	CuSO ₄ ·5H ₂ O, ascorbato de sodio	H ₂ O/Acetona, 25 °C, 24 hrs	7 (51%)
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O, ascorbato de sodio	H ₂ O/Acetona, microondas, 100 °C, 60 min, DIPEA	7 (60%)
4	CuI	EtOH/H ₂ O, microondas, 100 °C, 60 min, DIPEA	7 (53%) 6 (6%)
5	CuI	DMF, microondas, 100 °C, 30 min	6 (74%)

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de CuSO₄·5H₂O es necesario adicionar un agente reductor para reducir la especie de Cu(II) a Cu(I), que es la especie catalítica que participa directamente en la reacción. Como muestran las entradas 1 y 2, el uso de ascorbato de sodio como agente reductor es eficiente para catalizar la reacción, sin embargo, solo fue posible aislar el respectivo monotriazol 7 en rendimientos moderados. Al parecer, una vez que se ha llevado la primera cicloadición con uno de los alquinos terminales, la segunda cicloadición se ve afectada por el efecto estérico generado por la presencia del fragmento carbohidrato.

El cambio en el disolvente no tiene un efecto positivo en la reacción incluso a tiempos más prolongados de reacción. Para evaluar el efecto de la temperatura, se decidió realizar la reacción en las mismas condiciones de la entrada 2, pero ahora con calentamiento por microondas a 100 °C durante una hora (entrada 3). Estas condiciones de reacción permiten obtener el producto en tiempos más cortos de reacción en comparación con la reacción a temperatura ambiente, pero lamentablemente solo se aisló el monotriazol 7. Posteriormente se probaron otras condiciones empleando CuI y diisopropiletilamina (DIPEA) en una mezcla EtOH/H₂O como disolvente (Entrada 4). Después de 60 min de calentamiento en microondas a 100 °C, fue posible obtener en un 53 % de rendimiento el monotriazol 7 pero en esta ocasión, también se observó la presencia del bistriazol 6. En vista de que el disolvente jugaba un papel importante en la reacción, se probaron posteriormente las mismas condiciones de reacción, pero utilizando DMF como disolvente (Entrada 5). Con estas nuevas condiciones fue posible obtener de manera exclusiva el compuesto 6 en un 74% de rendimiento.

El bistriazol 6 fue caracterizado por RMN de ¹H y ¹³C (Figuras 3 y 4). En el espectro de RMN de ¹H (Figura 3) se observa la señal característica del anillo de triazol en 8.09 ppm que integra para dos protones debido a la presencia de los dos anillos de este heterociclo. En la región de protones aromáticos se localizan tres señales que en total integran para cuatro protones correspondientes a los hidrógenos del sistema de benceno 1,3-disustituido. En la zona alifática se localizan 4 señales que se asignan correctamente a los 24 hidrógenos de los grupos metilos presentes en los carbohidratos. Finalmente, el juego de 7 señales restantes corresponde correctamente con los otros hidrógenos del fragmento de carbohidrato.

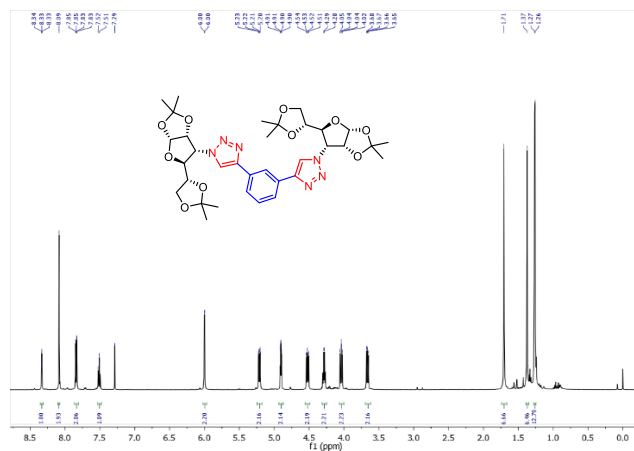


Figura 3. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto 6.

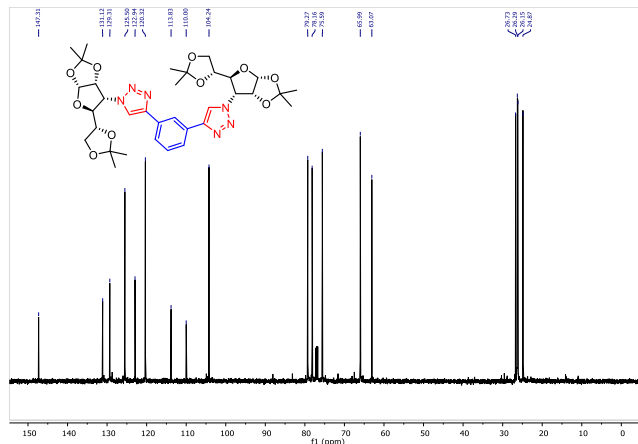
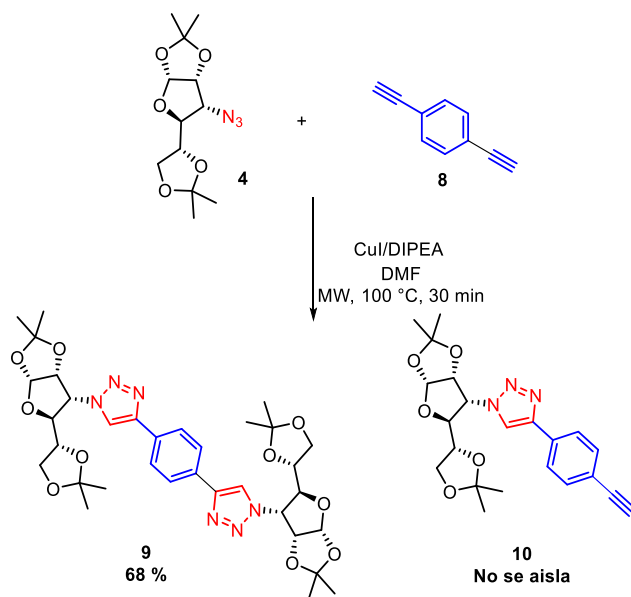


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 7.

Estas mismas condiciones de reacción fueron aplicadas en la síntesis del bistriazol **9** derivado de la reacción entre la glucosilazida **4** y el 1,4-dietinilbenceno **8**. La reacción procede de forma exitosa permitiendo obtener el bistriazol esperado como un sólido blanco en un 68 % de rendimiento (Esquema 3). Estos resultados son muy prometedores pues de manera general, los procedimientos para la síntesis de bistriazoles simétricos involucran la síntesis en dos etapas o bien el uso de tiempos prolongados de reacción (24-48 hrs).



Esquema 3. Síntesis del bistriazol **9**.

Posteriormente, con la finalidad de conocer el modo de unión teórico de los compuestos **6** y **9** con la estructura cristalina de la enzima α -glucosidasa (3A4A), se llevaron a cabo estudios de acoplamiento molecular (docking).

Como una primera aproximación para evaluar el posible potencial de los compuestos para actuar como inhibidores de esta enzima (Tabla 2). En términos energéticos, cuanto más negativo sea el valor de energía de interacción proteína-ligando, mejor será la afinidad de unión con el receptor. Los resultados muestran que ambos compuestos muestran una energía de afinidad superior a la encontrada para la acarbosa, el cual es un fármaco comercial que se utiliza como inhibidor de la α -glucosidasa. De los dos bistriazoles estudiados, el que muestra la mejor afinidad con el sitio receptor de la enzima es aquel que tiene como conector a un anillo de benceno 1,3-disustituido.

Tabla 2. Docking score (energía de afinidad Kcal/mol) del acoplamiento molecular de los compuestos **6** y **9** con la enzima α -glucosidasa empleando Autodock Vina.

	Acarbosa	6	9
Energía de afinidad (kcal/mol)	-8.8	-9.8	-8.7

El análisis del acoplamiento molecular revela que el ligante **7** forma interacciones más fuertes con el sitio activo de la enzima en comparación con el compuesto **9**.

Para **7**, se observa que ambos anillos de triazol muestran interacción con el sitio activo de la enzima a través de interacciones de puente de hidrógeno e interacciones de tipo π -catión con His280, además de que el anillo de benceno también presenta una interacción del tipo π -anión con Asp242. Adicional a estas interacciones, los aminoácidos Phe314, Lys156, Phe303 y Pro312 presentan interacciones hidrofóbicas con los grupos alquilo del fragmento de carbohidrato.

Por su parte, el compuesto **9** no muestra interacciones de puente de hidrógeno y solamente uno de los anillos de triazol muestra una interacción del tipo π -anión con Asp242 y varias interacciones de tipo hidrofóbico con Val232, His351, Phe178, Val2016 y Tyr72. A diferencia de **7**, en el caso de **9** también se observa una interacción con del tipo π - π con Tyr158.

El modo de unión teórico entre **6** y **9** con el sitio activo de la α -glucosidasa se muestra en las Figuras 5 y 6. Estos resultados muestran que este tipo de bistriazoles podrían ser moléculas de interés para su estudio *in vitro* como inhibidores de la α -glucosidasa.

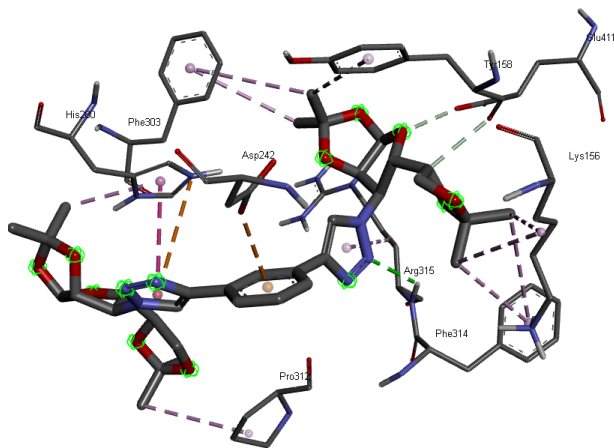


Figura 5. Representación 3D de las interacciones del compuesto **6** con la proteína **3A4A**.

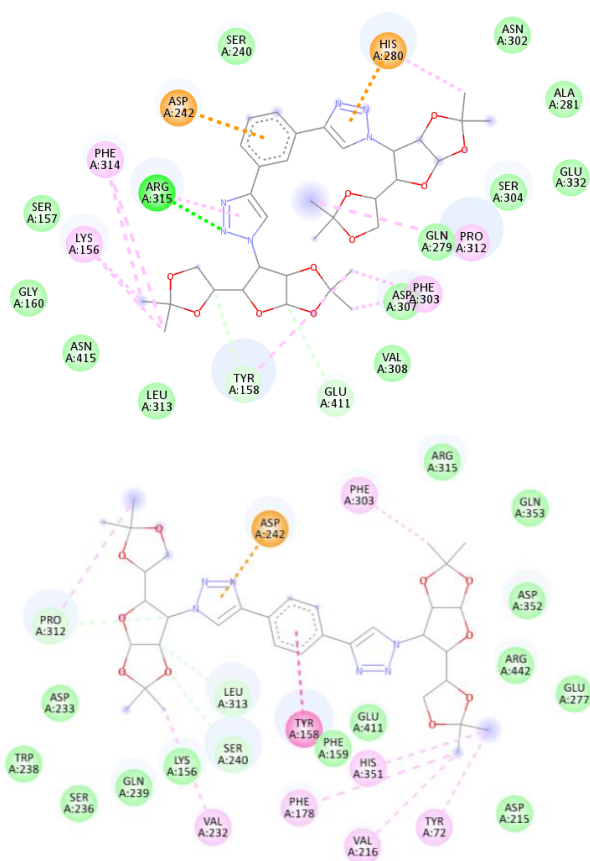


Figura 6. Representación 2D de las interacciones del compuesto **6** (arriba) y **9** (abajo) con la proteína **3A4A**.

Conclusiones

Se desarrolló una metodología para la síntesis directa de 1,2,3-bistriazoles a partir de glucosilazidas y 1,3- o 1,4-dietinilbenzeno. El uso de CuI/DIPEA en DMF como disolvente y calentamiento de microondas es indispensable para la obtención selectiva de estos derivados. El empleo del sistema CuSO₄·5H₂O/ascorbato forma de manera selectiva los monotriazoles que pueden ser intermediarios importantes para la obtención de bistriazoles no simétricos. Los estudios de acoplamiento molecular demuestran que estas moléculas presentan interacciones relevantes con la enzima 3A4A lo que las hace buenos candidatos para su evaluación como posibles inhibidores de la enzima α -glucosidasa.

Agradecimientos

Al laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UAM-Iztapalapa.

Referencias

- Dirir AM, Daou M, Yousef AF, Yousef LF. (2022). A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. *Phytochem Rev.*, 21, 1049-1079.
- Derosa G, Maffioli P. (2012). α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. *Arch Med Sci.*, 8, 899-906.
- Fallah Z, Tajbakhsh M, Alikhani M, Larijani B, Faramarzi M.A., Hamedifar H, Mohammadi-Khanaposhtani M, Mahdavi M. (2022). A review on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationships of 1,2,3-triazole-based α -glucosidase inhibitors as promising anti-diabetic agents. *J. Mol. Str.*, 1255, 132469.
- Ferreira S.B., Sodero A.C.R., Cardoso M.F.C., Lima E.S., Kaiser C. R., Silva Jr. F.P., Ferreira V.F. (2010). Synthesis, Biological Activity, and Molecular Modeling Studies of 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Carbohydrates as α -Glucosidases Inhibitors. *J. Med. Chem.*, 53, 2364-2375.
- Damodiran M, Muralidharan D, Perumal PT. (2009). Regioselective synthesis and biological evaluation of bis(indolyl)methane derivatized 1,4-disubstituted 1,2,3-bistriazoles as anti-infective agents. *Bioorg Med Chem Lett.*, 19, 3611-4.
- Staśkiewicz A, Ledwoń P, Rovero P, Papini A.M., Latajka R. (2021) Triazole-Modified Peptidomimetics: An Opportunity for Drug Discovery and Development. *Front. Chem.*, 9, 674705.