

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

T E S I S

***“SÍNTESIS DE POSIBLES AGENTES ANTIDIABÉTICOS BASADOS EN
1,2,3-TRIAZOLES DERIVADOS DE S-
BENCILMERCAPTOBENCIMIDAZOLES”***

QUE PRESENTA

I.Q. CARLOS ALBERTO OJEDA SANDOVAL

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA)**

ASESORES DE TESIS

DRA. LETICIA LOMAS ROMERO

DR. RICARDO CORONA SÁNCHEZ

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE: DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SECRETARIO: LUCERO GONZÁLEZ SEBASTIÁN

VOCAL: ALMA SÁNCHEZ ELEUTERIO



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00140

Matrícula: 2231802558

Síntesis de posibles agentes
antidiabéticos basados en
1,2,3-triazoles derivados de
5-bencilmercaptobenzimidazoles.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 10:00 horas del día 18 del mes de mayo del año 2026 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. JOSE GUADALUPE LOPEZ CORTES
DRA. ALMA SANCHEZ ELEUTERIO
DRA. LUCERO GONZALEZ SEBASTIAN

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: CARLOS ALBERTO OJEDA SANDOVAL

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



CARLOS ALBERTO OJEDA SANDOVAL
ALUMNO

REVISÓ

MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

DR. JUAN MORALES CORONA

PRESIDENTE

DR. JOSE GUADALUPE LOPEZ CORTES

VOCAL

DRA. ALMA SANCHEZ ELEUTERIO

SECRETARIA

DRA. LUCERO GONZALEZ SEBASTIAN



“Si de algo soy rico es de perplejidades, y no de certezas”

Jorge Luis Borges, “Conversaciones con Jorge Luis Borges” Burgin (1969)

“QUOTATION, *n.* *The act of repeating erroneously the words of another. The words
erroneously repeated.”*

Ambrose Bierce, “The Devil's Dictionary” (1911)



Agradecimientos

Agradezco a la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación por la beca otorgada para la realización de esta maestría. Su apoyo económico fue fundamental para dedicarme de lleno a este proyecto, y sin él, este logro académico no habría sido posible.

A la Dra. Leticia, mi asesora, cuya experiencia y dedicación fueron pilares en el desarrollo de esta investigación. Agradezco profundamente su paciencia, disponibilidad y las valiosas aportaciones que enriquecieron cada etapa de este trabajo.

Al Dr. Ricardo, expreso mi más sincera gratitud por su acompañamiento constante y su apoyo incansable. Su mentoría, precisión científica y generosidad para compartir conocimientos marcaron una diferencia en este proceso. Sus enseñanzas y mi agradecimiento trascienden esta tesis.

A la Biol. Mónica Alejandra Rincón Guevara, responsable del Laboratorio de Espectrometría de Masas en la UAM-Iztapalapa, por la obtención de los datos espectrométricos empleados en la caracterización estructural de los compuestos.

Al Mtro. Atilano Gutiérrez Carrillo, responsable del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UAM-Iztapalapa, por la adquisición de los espectros utilizados en el análisis estructural.

Al M. en C. Antonio Nieto Camacho, Técnico Académico Titular B del Laboratorio de Pruebas Biológicas en el Instituto de Química de la UNAM, por la realización de los ensayos de actividad biológica de los compuestos sintetizados.

A mis compañeros de laboratorio, Nora, Evelyn y Pablo, les extiendo mi agradecimiento por su compañerismo y por crear un ambiente cálido durante estos dos años. Sus aportes técnicos, así como las conversaciones que aligeraron las largas jornadas, fueron un invaluable respaldo. Espero que sigamos cerca por mucho tiempo más.

Y, por último y mucho más importe, gracias a mi madre, por todo, desde siempre.



Dedicatoria

Dedico este trabajo (y todas las horas de mi día y de mi noche y cada paso que doy) a Mildred, mi compañera en esta vida y en las que haya.



0. ÍNDICE

1.	ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS.....	6
2.	ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	7
3.	PALABRAS CLAVE.....	7
4.	ÍNDICE DE MOLÉCULAS NUEVAS.....	8
5.	RESUMEN.....	9
6.	ANTECEDENTES.....	10
6.1.	<i>Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2</i>	10
6.2.	<i>Agentes antidiabéticos y tratamientos actuales</i>	10
6.3.	<i>Proceso de regulación de la glucosa y la función de la enzima α-glucosidasa</i>	11
6.4.	<i>Inhibición de la α-glucosidasa para el control de la glucosa en la sangre</i>	11
6.5.	<i>Derivados de los 1,2,3-Triazoles en tratamientos antidiabéticos</i>	12
6.6.	<i>Derivados de S-Bencilmercaptobenzimidazoles y su potencial antidiabético</i>	15
6.7.	<i>Acoplamiento Molecular como auxiliar en el diseño de compuestos bioactivos</i>	16
6.8.	<i>Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima α-glucosidasa</i>	17
7.	HIPÓTESIS.....	17
8.	OBJETIVOS.....	18
8.1.	OBJETIVO GENERAL.....	18
8.2.	OBJETIVOS PARTICULARES.....	18
9.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
9.1.	Planteamiento Retrosintético.....	19
9.2.	Síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento bencilo (Serie 1).....	19
9.2.1.	Preparación de los derivados bencilados del MBI.....	19
9.2.2.	Síntesis de la bencilazida.....	20
9.2.3.	Preparación del 4-bencil-1 <i>H</i> -(1,2,3-triazol-1-il)metanol.....	20
9.2.4.	Obtención del 4-bencil-1-(bromometil)triazol.....	21
9.2.5.	Obtención de los 1,2,3-triazoles de la Serie 1.....	22
9.3.	Síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento carbohidrato (Serie 2).....	25
9.3.1.	Formación de la glicosilazida.....	25
9.3.2.	Síntesis del bromometiltriazol.....	26
9.3.3.	Obtención de los derivados propargilados del MBI bencilado.....	27
9.3.4.	Preparación de los triazoles con fragmento carbohidrato.....	27
9.4.	Estudio de acoplamiento molecular.....	30
9.5.	Pruebas biológicas <i>in-vitro</i>	37
10.	CONCLUSIONES.....	39
11.	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	40
11.1.	Síntesis de derivados bencilados (3a-h).....	40
11.2.	Síntesis de la bencilazida (5).....	40
11.3.	Síntesis del (4-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metanol (7).....	40
11.4.	Síntesis del 4-bencil-1-(bromometil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (8).....	40
11.5.	Obtención de la azida derivada de carbohidrato (14).....	41
11.6.	<i>Síntesis de los triazoles 9a-h (Serie 1)</i>	41
10.7.	<i>Síntesis de los triazoles 20a-h (Serie 2)</i>	44
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	49
13.	ANEXO.....	55
13.1.	<i>Anexo 1: Caracterización de la Serie 1</i>	55
11.1.1.	9a (C ₂₄ H ₂₁ N ₅ S) (411.53 g/mol).....	55
11.1.2.	9b (C ₂₄ H ₂₀ FN ₅ S) (429.52 g/mol).....	58
11.1.3.	9c (C ₂₄ H ₂₀ ClN ₅ S) (445.97 g/mol).....	61
11.1.4.	9d (C ₂₄ H ₂₀ BrN ₅ S) (490.42 g/mol).....	63
11.1.5.	9e (C ₂₄ H ₂₀ IN ₅ S) (537.42 g/mol).....	65
11.1.6.	9f (C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₂ S) (456.52 g/mol).....	68
11.1.7.	9g (C ₂₅ H ₂₃ N ₅ S) (425.55 g/mol).....	70
11.1.8.	9h (C ₂₅ H ₂₃ N ₅ OS) (441.55 g/mol).....	72
13.2.	<i>Anexo 2: Caracterización de la Serie 2</i>	76
11.2.1.	19a (C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₅ S) (563.67 g/mol).....	76
11.2.2.	19b (C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₅ S) (581.66 g/mol).....	79
11.2.3.	19c (C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₅ S) (598.12 g/mol).....	84
11.2.4.	19d (C ₂₉ H ₃₂ BrN ₅ O ₅ S) (642.57 g/mol).....	86
11.2.5.	19e (C ₂₉ H ₃₂ IN ₅ O ₅ S) (689.57 g/mol).....	89
11.2.6.	19f (C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₇ S) (608.67 g/mol).....	91
11.2.7.	19g (C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₅ S) (577.70 g/mol).....	95
11.2.8.	19h (C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₆ S) (593.70 g/mol).....	98



1. ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS Y TABLAS

ESQUEMA 1. FUNCIÓN DE LA A-GLUCOSIDASA	11
ESQUEMA 2. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR DE HUISGEN	12
ESQUEMA 3. MECANISMO DE LA REACCIÓN CUAAC	14
ESQUEMA 4. MECANISMO CUAAC PROPUESTO POR FOKIN.....	14
ESQUEMA 5. EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO DEL MBI	15
ESQUEMA 6. SÍNTESIS TÍPICA DEL MBI.....	15
ESQUEMA 7. ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LA OBTENCIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES DERIVADOS DE S-BENCIL MERCAPTOBENZIMIDAZOLES	19
ESQUEMA 8. SÍNTESIS DE LOS S-BENCILMERCAPTOBENZIMIDAZOLES 3A-H.....	20
ESQUEMA 9. SÍNTESIS DE LA BENCILAZIDA 5	20
ESQUEMA 10. SÍNTESIS DEL 4-BENCIL-1-(BROMOMETIL)TRIAZOL 25.....	21
ESQUEMA 11. OBTENCIÓN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES DERIVADOS DE S-BENCIL-MERCAPTOBENZIMIDAZOLES CON UN FRAGMENTO BENCILO (SERIE 1) 9A-H.....	22
ESQUEMA 12. SÍNTESIS DE LA GLICOSILAZIDA 14	26
ESQUEMA 13. OBTENCIÓN DEL BROMOMETILTRIAZOL 17.....	26
ESQUEMA 14. SÍNTESIS DE LOS ALQUINOS TERMINALES 18A-H	27
FIGURA 1. ESTRUCTURA DE LA CLORPROPAMIDA	10
FIGURA 3. ESTRUCTURA DE LA A-D-GLUCOPIRANOSA	11
FIGURA 4. ESTRUCTURA DE LA ACARBOSA, MIGLITOL Y VOGLIBOSA.....	12
FIGURA 5. EJEMPLO DE UN DERIVADO 1,2,3-TRIAZOL CON ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA A-GLUCOSIDASA ³⁷	15
FIGURA 6. EJEMPLO DE UN DERIVADO MERCAPTOBENZIMIDAZOL CON ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA A-GLUCOSIDASA ⁴²	16
FIGURA 7. MOLÉCULAS OBJETIVO DE ESTE PROYECTO	18
FIGURA 8. COLECCIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES DERIVADOS DE S-BENCIL-MERCAPTOBENZIMIDAZOLES CON UN FRAGMENTO BENCILO (SERIE 1) PREPARADOS EN ESTE TRABAJO	22
FIGURA 9. COLECCIÓN DE 1,2,3-TRIAZOLES DERIVADOS DE S-BENCIL-MERCAPTOBENZIMIDAZOLES CON UN FRAGMENTO CARBOHIDRATO (SERIE 2) PREPARADOS EN ESTE TRABAJO	28
FIGURA 10. SUPERPOSICIÓN DE LA CONFORMACIÓN CRISTALOGRAFICA DE GLC Y LA POSE OBTENIDA POR RE- DOCKING.....	32
FIGURA 11. MAPA BIDIMENSIONAL DE INTERACCIONES DE LOS COMPUESTOS 9A-H CON LA ENZIMA GLUCOSIDASA.	35
FIGURA 12. MAPA BIDIMENSIONAL DE INTERACCIONES DE LOS COMPUESTOS 19A-H CON LA ENZIMA GLUCOSIDASA.	37
TABLA 1. OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DEL TRIAZOL 7.	20
TABLA 2. OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA FORMACIÓN DEL TRIAZOL 20A.....	27
TABLA 3. VALORES OBTENIDOS EN EL ACOPLAMIENTO MOLECULAR ENTRE LOS LIGANTES Y LA ISOMALTASA DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE (PDB: 3A4A).	31
TABLA 4. INHIBICIÓN DE LA SERIE 1 SOBRE A-GLUCOSIDASA DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE Y DE INTESTINO DE RATA	37
TABLA 5. INHIBICIÓN DE LA SERIE 2 SOBRE A-GLUCOSIDASA DE SACCHAROMYCES CEREVISIAE Y DE INTESTINO DE RATA	38



2. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

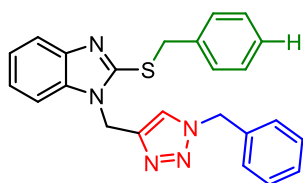
AcOEt	Acetato de Etilo
CCDC	The Cambridge Crystallographic Data Centre
COSY	Espectroscopía de Correlaciones
CuAAC	Cicloadición azida-alquino catalizada por cobre
D.O.	Densidad óptica
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPP4	Dipeptidil peptidasa-4
EM	Espectrometría de Masas
eq	Equivalentes
ESI	Electrospray
EtOH	Alcohol etílico
FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Espectroscopía infrarroja por transformada de fourier
GLC	α -D-glucopiranosas
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GOLD	Genetic Optimisation for Ligand Docking
HbA1c	Prueba de hemoglobina glicada
Hex	Hexano
HMBC	Correlación Heteronuclear de Múltiples Enlaces
HSQC	Correlación Heteronuclear de un Único Cuanto
MBI	2-Mercaptobenzimidazol
MeCN	Acetonitrilo
mL	Mililitro
nm	Nanómetro
pf	Punto de Fusión
ppm	Partes por millón
Rf	Factor de Retención
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
RMSD	Raíz de la Desviación Cuadrática Media
SGLT2	Cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
TBAHS	Tetrabutilamonio hidrógeno sulfato
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-oxilo
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Time of flight
μ M	Micromolar

3. PALABRAS CLAVE

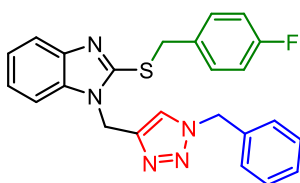
- 1,2,3-Triazoles
- 2-Mercaptobenzimidazol
- Alofurano
- Cicloadición CuAAC
- Diabetes mellitus
- α -glucosidasa
- Docking molecular



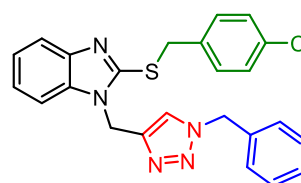
4. ÍNDICE DE MOLÉCULAS NUEVAS



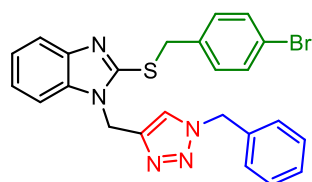
9a



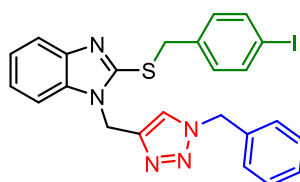
9b



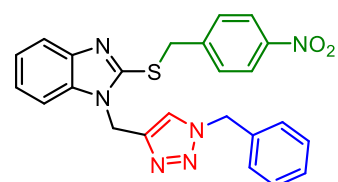
9c



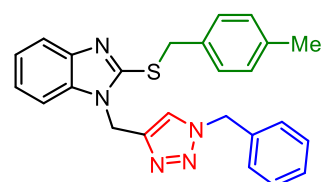
9d



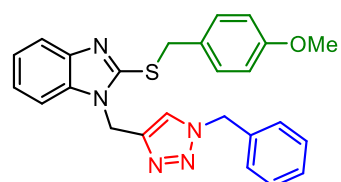
9e



9f

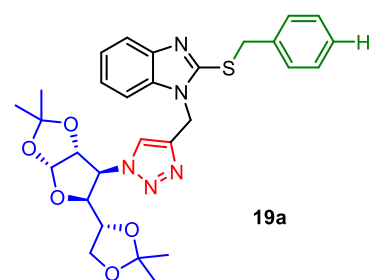


9g

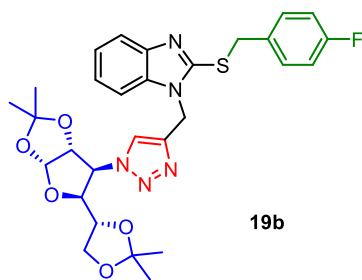


9h

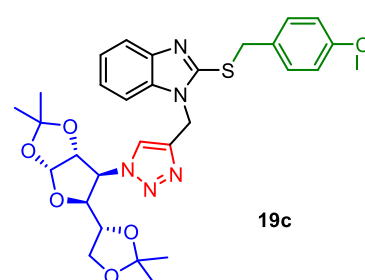
SERIE 1



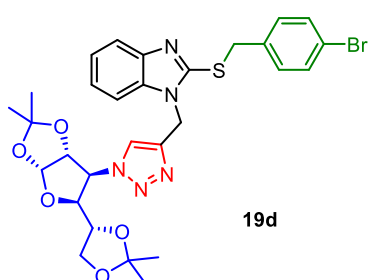
19a



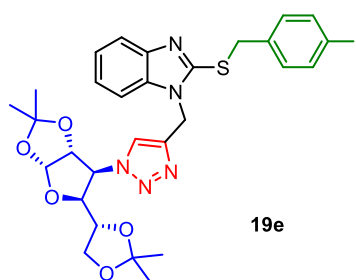
19b



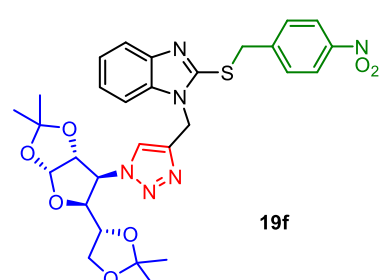
19c



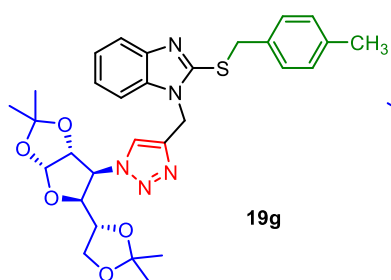
19d



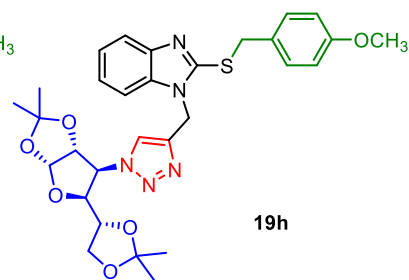
19e



19f



19g



19h

SERIE 2

5. RESUMEN

La diabetes mellitus representa uno de los mayores desafíos para la salud pública global, no solo por su creciente prevalencia, sino por las limitaciones de las terapias farmacológicas actuales. Si bien existen tratamientos efectivos como la acarbosa o la metformina, su uso prolongado suele asociarse a efectos secundarios gastrointestinales severos y a una pérdida gradual de eficacia. Esto ha generado una necesidad urgente de desarrollar nuevos agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción más selectivos y perfiles de seguridad mejorados.

Una estrategia prometedora en la química moderna es la inhibición de la enzima α -glucosidasa. Al bloquear esta enzima, se retrasa la absorción de carbohidratos, controlando la concentración de la misma en la sangre. Para lograr esta inhibición de manera eficiente, se requiere el diseño de moléculas que mimeticen las interacciones de los sustratos naturales, pero con mayor afinidad y estabilidad.

En este contexto, los bencimidazoles y los 1,2,3-triazoles destacan como 'estructuras privilegiadas'. Los primeros poseen una amplia actividad biológica documentada, mientras que los segundos, accesibles mediante la química 'Click' (CuAAC), son capaces de establecer interacciones claves con los sitios activos enzimáticos.

La presente investigación se centra en la hibridación molecular de estos dos núcleos. Se plantea que la unión de un anillo bencimidazol con un sistema 1,2,3-triazol podría potenciar la actividad inhibitoria frente a la α -glucosidasa y ofreciendo una nueva ruta sintética eficiente y modulable para la obtención de potenciales agentes antidiabéticos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus represents one of the greatest challenges to global public health, not only due to its increasing prevalence but also because of the limitations of current pharmacological therapies. Although effective treatments such as acarbose or metformin exist, their prolonged use is often associated with severe gastrointestinal side effects and a gradual loss of efficacy. This has generated an urgent need to develop new hypoglycemic agents with more selective mechanisms of action and improved safety profiles.

A promising strategy in modern chemistry is the inhibition of the α -glucosidase enzyme. By blocking this enzyme, the absorption of carbohydrates is delayed, controlling their concentration in the blood. To achieve this inhibition efficiently, the design of molecules that mimic the interactions of natural substrates, but with greater affinity and stability, is required.

In this context, benzimidazoles and 1,2,3-triazoles stand out as 'privileged structures'. The former possess a widely documented biological activity, while the latter, accessible through 'Click' chemistry (CuAAC), are capable of establishing key interactions with enzymatic active sites.

The present research focuses on the molecular hybridization of these two cores. It is proposed that the union of a benzimidazole ring with a 1,2,3-triazole system could enhance the inhibitory activity against α -glucosidase, offering a new, efficient, and modular synthetic route for obtaining potential antidiabetic agents.

6. ANTECEDENTES

6.1. Diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2

La distinción entre los dos tipos principales de diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2) se realizó en 1936. El médico británico Sir Harold Himsworth publicó un estudio en el que diferenciaba entre la diabetes "insulinodependiente" (lo que hoy llamamos tipo 1) y "no insulinodependiente" (tipo 2). En general, la diabetes tipo 1 es una enfermedad en la que el sistema inmunológico destruye las células β -pancreáticas (encargadas de la producción de insulina), lo que provoca una deficiencia total de la hormona,¹ y suele aparecer en la infancia o adolescencia; en cambio, la diabetes tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y una secreción insuficiente de esta hormona, está relacionada con factores genéticos y de estilo de vida, generalmente en adultos, aunque puede aparecer en jóvenes debido a la obesidad y sedentarismo.²

La diabetes mellitus ha aumentado significativamente en las últimas décadas, convirtiéndola en una de las principales preocupaciones de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de 439 millones de personas viven con diabetes y se estima que para 2030 esa cifra podría superar los 578 millones.³ En México, la prevalencia de la diabetes es alarmante especialmente la de tipo 2. De acuerdo con datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Diabetes Mellitus Tipo 2, más de 32,000 ingresos hospitalarios se registraron en 2023 y aproximadamente el 85% de los esquemas de tratamiento incluyen la prescripción de metformina. Los grupos de edad más afectados son los adultos de entre 60 y 64 años para mujeres y 55 a 59 años para hombres. Sin embargo, solo el 36.6% de los pacientes ha recibido mediciones adecuadas de HbA1c (examen de sangre para la diabetes tipo 2 y prediabetes). La diabetes tipo 2 en México está muy vinculada con factores de riesgo como la obesidad, la hipertensión y la falta de actividad física.

6.2. Agentes antidiabéticos y tratamientos actuales

Bajo el panorama anterior, se puede deducir que los tratamientos contra la diabetes son un tema prioritario para gobiernos y pacientes. En la antigüedad, Hipócrates y otros médicos griegos, recomendaban una dieta estricta, principalmente basada en evitar alimentos ricos en azúcar, pues se creía que la diabetes era una enfermedad que provocaba un "exceso de dulzura" debido a la presencia de un sabor dulce en la orina. Durante siglos, este enfoque fue la base del tratamiento.⁴

En la década de 1950, los medicamentos orales comenzaron a usarse para tratar la diabetes tipo 2. La clorpropamida (Figura 1), una sulfonilurea, fue uno de los primeros fármacos desarrollados que ayudaba a los pacientes con diabetes tipo 2 a estimular la liberación de insulina.⁵ Este tipo de fármacos iniciaron nuevos tratamientos orales en diabetes.

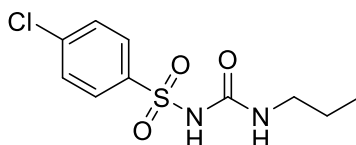


Figura 1. Estructura de la Clorpropamida

6.3. Proceso de regulación de la glucosa y la función de la enzima α -glucosidasa

La regulación de los niveles de glucosa (Figura 3) en la sangre es un proceso complejo que involucra varios órganos y mecanismos hormonales. El principal regulador es el páncreas, que produce dos hormonas: insulina y glucagón. La insulina reduce la concentración de glucosa en la sangre al promover su almacenamiento en forma de glucógeno en el hígado y en los músculos, además de facilitar su ingreso a las células.⁶ Por otro lado, el glucagón estimula la liberación de glucosa almacenada en el hígado cuando los niveles de glucosa en sangre son bajos.⁷

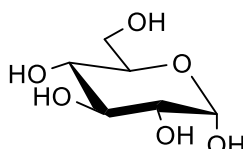
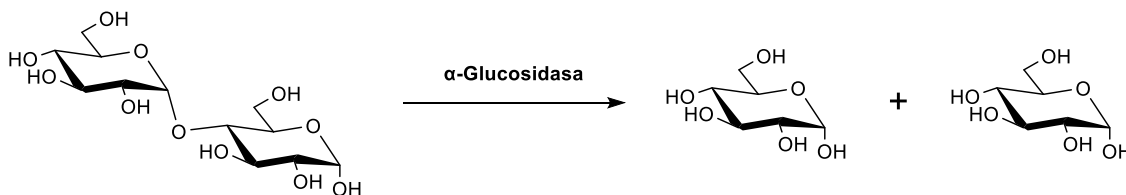


Figura 2. Estructura de la α -D-glucopiranososa

El control postprandial (después de las comidas) de la glucosa es importante para tratar la diabetes. En él entran en juego varias enzimas involucradas en la descomposición y absorción de carbohidratos complejos. La α -glucosidasa es una de las enzimas más importantes en este proceso y juega un papel clave en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre.⁸ Esta enzima se encuentra en el intestino delgado, especialmente en las células de la mucosa intestinal, su principal función es descomponer los disacáridos (como la sacarosa) y los polisacáridos (como el almidón) en monosacáridos, como glucosa y fructosa, que luego pueden ser absorbidos por el sistema digestivo y entrar en el torrente sanguíneo.⁹



Esquema 1. Función de la α -glucosidasa

6.4. Inhibición de la α -glucosidasa para el control de la glucosa en la sangre

Como se mencionó, la enzima α -glucosidasa es importante para nivelar la concentración de glucosa en la sangre. Por esta razón desde la década de 1970 se han hecho esfuerzos para inhibir su acción y con esto disminuir la velocidad de absorción de los carbohidratos, lo que ayudaría a moderar los niveles de glucosa postprandial.¹⁰ Los principales inhibidores de la α -glucosidasa son la Acarbosa, Miglitol y la Voglibosa.

La Acarbosa es un oligosacárido derivado de la bacteria Actinoplanes, desarrollado por Bayer y aprobado por la FDA en 1995 para su uso como inhibidor de la enzima α -glucosidasa con el nombre comercial "Precose".¹¹ Al tener una estructura similar a los carbohidratos que normalmente descompone esta enzima, la Acarbosa compite eficazmente en el sitio activo de la α -glucosidasa, impidiendo que las moléculas de carbohidratos se descompongan en glucosa.

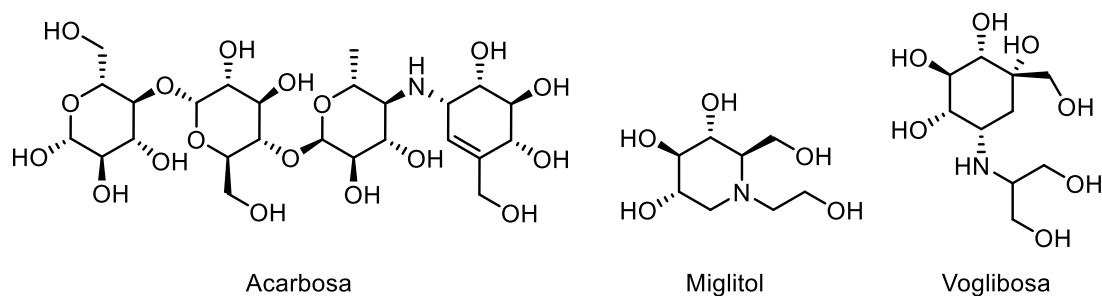


Figura 3. Estructura de la Acarbosa, Miglitol y Voglibosa

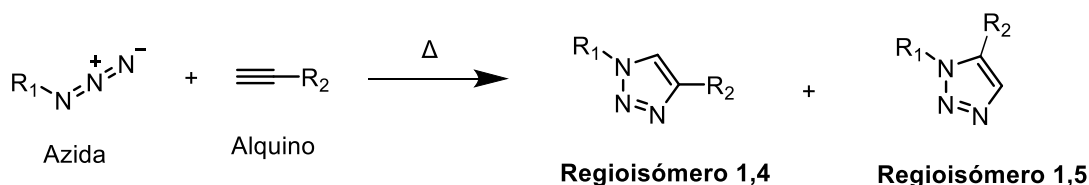
El Miglitol es un derivado sintético de un azúcar natural (desoxinojirimicina),¹² similar en estructura a la glucosa, fue desarrollado por Bayer como alternativa a la Acarbosa⁵ y su afinidad por la α -glucosidasa le permite bloquear la absorción de glucosa al competir con los carbohidratos en el intestino. El Miglitol tiene una mayor biodisponibilidad, la cual mide qué tanto y qué tan rápido una sustancia administrada alcanza la sangre en comparación con una referencia. Este aspecto le permite un bloqueo más eficiente en ciertos puntos de la digestión de carbohidratos, particularmente en los segmentos del intestino delgado, donde es más activo.¹³

Otro medicamento muy popular para la inhibición de la α -glucosidasa es la Voglibosa, este fármaco es un amino azúcar, desarrollado por la compañía farmacéutica Takeda después de su descubrimiento en 1981 y comercializado en Japón en 1994 bajo el nombre BASEN,¹⁴ su mecanismo de acción es similar al de otros inhibidores de la α -glucosidasa: retrasar la absorción de glucosa al inhibir la descomposición de los carbohidratos en el intestino delgado.

Uno de los problemas de estos inhibidores, se asocia a efectos secundarios gastrointestinales. Precisamente por esta razón, el desarrollo de alternativas para la inhibición de la α -glucosidasa sigue teniendo gran relevancia, y es muy importante tomar en consideración que la estructura tipo carbohidrato de estos fármacos resulta clave para la interacción en el sitio activo de la enzima.

6.5. Derivados de los 1,2,3-Triazoles en tratamientos antidiabéticos

Los triazoles son compuestos químicos que contienen un anillo de cinco miembros con tres átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono. Estos compuestos son importantes en la química orgánica y han atraído mucha atención debido a sus diversas propiedades y aplicaciones. Los 1,2,3-triazoles se sintetizan principalmente por cicloadiciones 1,3-dipolares, una clase de reacciones pericíclicas que implican la formación de un anillo a partir de un compuesto dipolar y un dipolarófilo.¹⁵ Estas reacciones fueron formalmente descritas por Rolf Huisgen en la década de 1960.



Esquema 2. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen

Las reacciones 1,3-dipolares se llevan a cabo a través de un estado de transición de seis electrones donde los electrones π del dipolarófilo (alquino) y los pares de electrones libres del dipolo (azida) forman un anillo de cinco miembros.¹⁶ Dependiendo de la

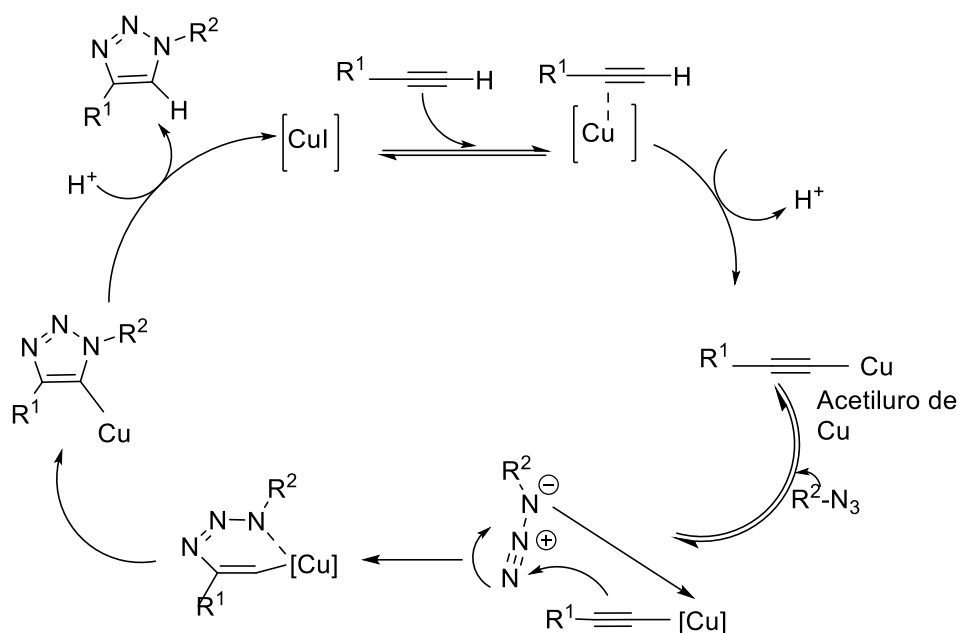


naturaleza del dipolo y del dipolarófilo, la reacción puede dar lugar a diferentes isómeros. La Reacción de Huisgen, es el término específico para la cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino y un azida, dando lugar a un 1,2,3-triazol.¹⁷ El proceso tiene lugar de manera concertada, formando un anillo de cinco miembros mediante un mecanismo cíclico,¹⁸ la reacción de Huisgen requiere temperaturas más elevadas para proceder a un ritmo aceptable, ya que no hay un catalizador que baje la energía de activación.¹⁹ Otro inconveniente es que, como se puede observar en el Esquema 2, la reacción no es regioselectiva, lo que significa que se obtienen ambos isómeros (1,2,3-triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos) en proporciones similares o variables, dependiendo de las condiciones y los sustituyentes.²⁰ Huisgen sentó las bases para posteriores investigaciones que derivaron en la mejora de la regioselectividad y permitió el desarrollo de reacciones que se llevan a cabo en condiciones de reacción más suaves, aumentando la aplicabilidad de la reacción.

La cicloadición de azidas con alquinos terminales en presencia de un catalizador de cobre (I) (**CuAAC**) es una variación de la "reacción de Huisgen". Fue descubierta de forma independiente en 2002 por Morten Meldal y K. Barry Sharpless e hizo a ambos ganadores del Premio Nobel de Química en el 2022.²¹ Esta reacción introdujo el concepto de la "química click" un término que describe una serie de principios para diseñar reacciones que sean altamente eficientes y prácticas.

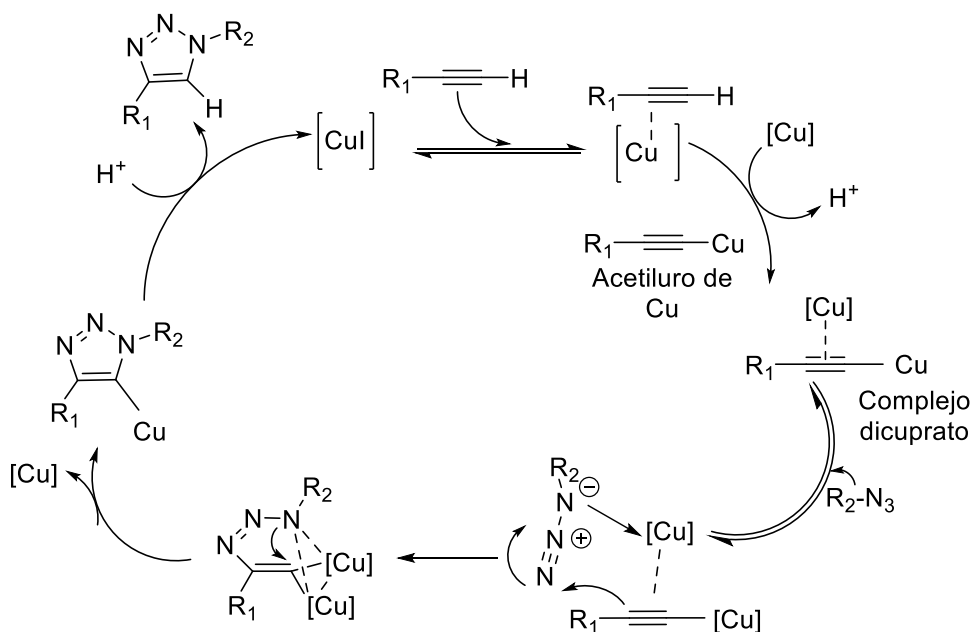
Hay una serie de principios que una reacción química debe cumplir para ser considerada como un proceso "click":²² deben llevarse a cabo con alta eficiencia, proporcionando altos rendimientos sin la necesidad de purificaciones extensas. Esto implica que las reacciones deben ser cuantitativas, esto quiere decir que la conversión de reactivos a productos deseados debe ser muy alta. Otra característica de la química click es que promueve reacciones que son regioselectivas y estereoespecíficas, reduciendo la formación de subproductos y mezclas de isómeros. También deben llevarse a cabo bajo condiciones suaves que no requieran temperaturas extremas ni condiciones de reacción complejas. Esto permite su uso en muchas aplicaciones, incluyendo la bioconjugación en sistemas vivos, donde la estabilidad de las biomoléculas es crítica.²³ Las reacciones deben ser compatibles con una variedad de solventes, idealmente incluyendo agua por su sostenibilidad y seguridad. La reacción también debe ser tolerante a una amplia gama de grupos funcionales, permitiendo la reactividad en presencia de diferentes sustratos y condiciones.²⁴ Para que una reacción química se considere como "click" debe también de ser modular para que se facilite la construcción de estructuras complejas a partir de bloques de construcción simples. Este principio de modularidad permite la combinación rápida y predecible de moléculas sin necesidad de protección o desprotección de grupos funcionales.²⁴

La CuAAC es la reacción emblemática de la química click, cumple con todos estos principios: es rápida, regioselectiva, se realiza en condiciones suaves y genera productos con altos rendimientos.²⁵ Aunque el mecanismo de reacción solo está sugerido por medio de cálculos usando DFT, representa una herramienta importante para entender cómo se lleva a cabo la formación del anillo de triazol en presencia de Cu (I) como catalizador (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de la reacción CuAAC

En el mecanismo propuesto por Sharpless y Fokin²⁶ fue aceptado por la comunidad científica, pero en realidad no fue hasta que Straub pudo aislar el intermediario de acetiluro de cobre²⁷ que se tuvo evidencia directa de que la formación de ese intermediario tiene gran importancia en la CuAAC y permitió que Fokin demostrara que si solamente se reacciona una azida orgánica en presencia de este intermediario no hay formación del anillo de triazol, comprobando la importancia del Cu(I) para que la transformación se lleve a cabo.²⁸ Este fenómeno le dio fuerza a la hipótesis de que, en realidad, en el proceso hay dos átomos de cobre operando con roles diferentes, uno actúa en un enlace σ y el otro forma el complejo π .



Esquema 4. Mecanismo CuAAC propuesto por Fokin

El intermediario de (bis)cobre acetiluro, propuesto en la reacción, fue aislado de forma independiente por el grupo de investigación de Bertrand.²⁹ Adicionalmente, se confirmó la estructura de este intermediario, que contiene dos átomos de cobre,³⁰ mediante

estudios de marcación isotópica y espectrometría de masas. Estos hallazgos consolidan el mecanismo propuesto por Fokin como el más aceptado hasta la fecha.

Los triazoles presentan propiedades en una amplia variedad de aplicaciones. La presencia de nitrógenos en el anillo les otorga una polaridad considerable, lo que facilita su interacción con diversas moléculas y superficies, por esto suelen encontrarse en inhibidores de la corrosión dado que el par libre de electrones presentes en el nitrógeno puede formar complejos en superficies metálicas.³¹ También presentan una gran estabilidad química y térmica³² lo que contribuye a este uso. Por otro lado, se ha observado que los triazoles presentan una alta biocompatibilidad, por lo que se pueden usar en aplicaciones biomédicas de manera segura.³³

Existe estudios donde se sintetizan compuestos derivados de los 1,2,3-triazoles funcionalizados para la inhibición de la enzima α -glucosidasa en el tratamiento de la diabetes³⁴ (Figura 5). Esto se debe a las propiedades fisicoquímicas propias del anillo de triazol y a las interacciones entre el triazol y los aminoácidos del sitio activo (como enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals),³⁵ también se unen a fragmentos que puedan mimetizar grupos funcionales similares a los de azúcares, y así puedan competir por el sitio activo de la α -glucosidasa.³⁶ Además, la versatilidad del anillo de triazol facilita su derivatización, permitiendo optimizar propiedades como la biodisponibilidad y la afinidad por la enzima específica, la síntesis de derivados de 1,2,3-triazoles mediante CuAAC resulta ser un proceso con alta eficiencia, rápido y que permite la obtención de productos regioselectivos en condiciones suaves de reacción.

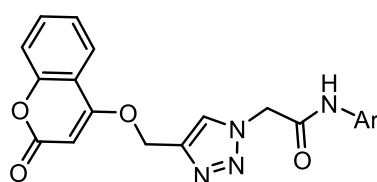
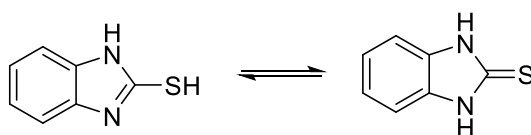


Figura 4. Ejemplo de un derivado 1,2,3-triazol con actividad inhibitoria de la α -glucosidasa³⁷

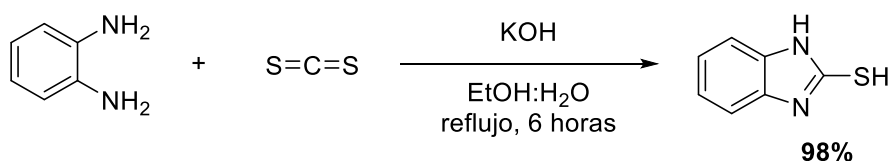
6.6. Derivados de S-Bencilmercaptobenzimidazoles y su potencial antidiabético

El 2-mercaptobenzimidazol (MBI), es conocido por su reactividad y su versatilidad en la química de materiales, farmacología y como intermediario en síntesis orgánica,³⁸ La molécula se encuentra en equilibrio tautomérico entre su forma tiol y su forma tiourea.³⁹



Esquema 5. Equilibrio tautomérico del MBI

Su síntesis involucra una reacción de condensación entre *o*-fenilendiamina **16** y sulfuro de carbono **17**. Esta reacción requiere condiciones básicas y altas temperaturas para llevarse a cabo.⁴⁰



Esquema 6. Síntesis típica del MBI

El MBI y sus derivados poseen una amplia gama de aplicaciones debido a sus propiedades químicas y biológicas únicas, destacando su actividad contra una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias, hongos y virus.⁴¹ En el contexto de la diabetes mellitus, existen varios derivados del 2-mercaptobenzimidazol⁴² que han mostrado ser inhibidores de la enzima α -glucosidasa.⁴³ Estudios computacionales sugieren que el tiol presente en el MBI puede interactuar con residuos aminoácidos en el sitio activo de la α -glucosidasa,⁴⁴ posiblemente inhibiendo su función. El núcleo del MBI también es importante porque proporciona una estructura aromática que mejora las interacciones hidrofóbicas y π - π con la enzima.⁴⁴ Por último y tal vez más importante, el núcleo de MBI es versátil para modificaciones estructurales, como la incorporación de sustituyentes que aumenten la afinidad por la enzima.

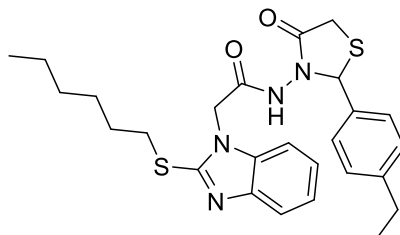


Figura 5. Ejemplo de un derivado mercaptobenzimidazol con actividad inhibitoria de la α -glucosidasa⁴²

En este sentido es importante resaltar que, aunque hay una infinidad de posibles sustituyentes para incorporar en el núcleo del MBI, un sustituyente del tipo bencilo puede presentar ventajas, (ya sea que se incorpore en la posición del tiol o en la amina). Los grupos fenilo funcionalizados pueden ser diseñados para ajustarse específicamente a las zonas hidrofóbicas de la α -glucosidasa. Por otro lado, el grupo fenilo es un grupo lipofílico,⁴⁵ lo que podría aumentar la permeabilidad del compuesto a través de las membranas celulares y mejorar su biodisponibilidad. Además de lo anterior, también se sabe que los sustituyentes en el anillo bencilo pueden modificar la distribución electrónica del compuesto, afectando su reactividad y su capacidad para formar interacciones con la enzima.

6.7. Acoplamiento Molecular como auxiliar en el diseño de compuestos bioactivos

Una herramienta muy importante para la síntesis de nuevas especies con posible actividad biológica es el acoplamiento molecular, el cual es una técnica computacional utilizada para predecir el modo de unión más favorable entre un ligando (pequeña molécula) y una macromolécula (como una proteína) cuando forman un complejo estable. Este proceso busca encontrar la posición más adecuada del ligando en el receptor, maximizando las interacciones favorables y minimizando las energías desfavorables.⁴⁶

El concepto inicial del acoplamiento molecular comenzó en los años 70's, con el surgimiento de herramientas básicas para modelado molecular y en 1982, la introducción del programa DOCK, desarrollado por Irwin "Tack" Kuntz,⁴⁷ marcó un hito al permitir el análisis computacional de interacciones entre ligandos y proteínas. Posteriormente, avances en algoritmos y modelos energéticos llevaron a herramientas más robustas y complejas, como AutoDock, a finales de los 80's y principios de los 90's,⁴⁸ y luego AutoDock Vina, una versión optimizada y más rápida lanzada en 2010.⁴⁹

Existen numerosos programas de acoplamiento, algunos son comerciales como Molecular Operating Environment (MOE),⁵⁰ Glide (Schrödinger)⁵¹ y GOLD (CCDC),⁵² pero también existen opciones libres y freeware, entre ellas destaca AutoDock Vina ya



que, como se mencionó anteriormente, se desarrolló sobre la base pionera del primer programa de acoplamiento molecular, además de que es un software optimizado para computadoras caseras, es de código libre lo que permite que la comunidad pueda modificarlo e integrarlo a otros programas. Además, la última versión de AutoDock Vina (1.2.5) fue lanzada en 2023, en cambio, la rama principal de AutoDock vio su última versión (AutoDock 4.2.6) lanzada hace 10 años en julio del 2014. Por estas razones AutoDock Vina es el software más popular entre la comunidad científica que realiza estudios de acoplamiento molecular.⁵³

6.8. Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa

Las pruebas biológicas enzimáticas son fundamentales para identificar inhibidores potenciales de la α -glucosidasa que puedan disminuir la digestión de carbohidratos y así controlar los niveles de glucosa en sangre.⁵⁴ Este tipo de pruebas comúnmente utilizan la α -glucosidasa de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y α -glucosidasa de intestino de rata, debido a su disponibilidad y a la similitud funcional con la enzima humana.⁵⁵ En este tipo de pruebas, el *p*-nitrofenil- α -D-glucopiranosido (pNPG) es el sustrato modelo comúnmente utilizado. El aumento en la D.O. 405 nm indica una mayor formación de *p*-nitrofenol y una mayor actividad enzimática. Si el compuesto probado inhibe la α -glucosidasa, la producción de *p*-nitrofenol será menor, lo que se reflejará en una disminución de la D.O. 405 nm. Este dato es clave para determinar el grado de inhibición.

7. HIPÓTESIS

Los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos derivados de *S*-bencilmercaptobenzimidazoles podrían imitar la disposición espacial que adoptan los inhibidores de α -glucosidasa representativos (Acarbosa, Voglibosa y el Miglitol) por lo que se espera que dichos compuestos pudiesen presentar actividad como inhibidores de la enzima de α -glucosidasa. Dada la naturaleza de tipo carbohidrato de los inhibidores de α -glucosidasa disponibles comercialmente, se espera una mayor inhibición de esta enzima en aquellas especies que contengan el fragmento carbohidrato en sus estructuras en comparación con los compuestos de la serie 1 que no contienen el fragmento carbohidrato.

8. OBJETIVOS

8.1. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar 1,2,3-triazoles derivados de S-bencilmercaptobenzimidazoles, y probar su actividad en la inhibición de la enzima α -glucosidasa.

8.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Preparar una serie de mercaptobenzimidazoles S-bencilados con distintos sustituyentes en la posición *para* del grupo bencilo.
- Sintetizar el 4-bencil-1-(bromometil)triazol a través de una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por Cu(I).
- Realizar una sustitución nucleofílica para obtener una serie de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencilmercaptobenzimidazoles, derivados de los fragmentos de los puntos previos.
- Obtener derivados N-propargilados a partir de los mercaptobenzimidazoles S-bencilados.
- Sintetizar la correspondiente glicosilazida a partir de alofuranosa.
- Sintetizar nuevos 1,2,3-triazoles derivados de S-bencilmercaptobenzimidazoles con un fragmento carbohidrato a través de una reacción de cicloadición azida-alquino catalizada por Cu(I).
- Caracterizar los compuestos obtenidos por FT-IR, EM y RMN 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC, HMBC).
- Medir la capacidad para inhibir a la α -glucosidasa de los compuestos sintetizados.
- Realizar ensayos *in silico* (acoplamiento molecular) para describir las principales interacciones del complejo ligando-receptor.

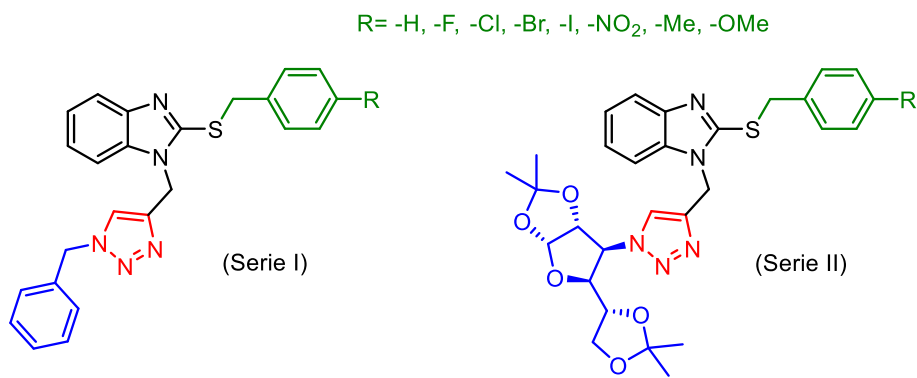
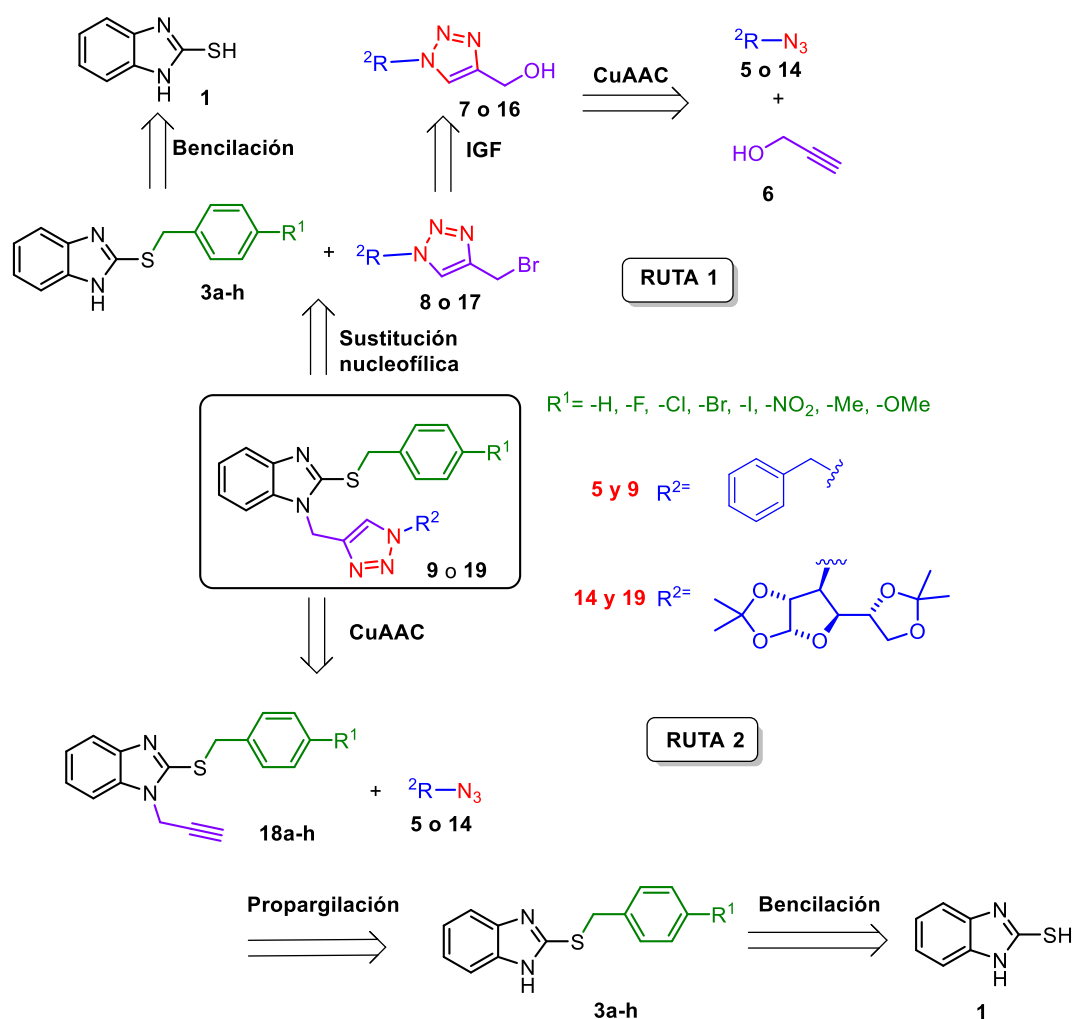


Figura 6. Moléculas objetivo de este proyecto

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1. Planteamiento Retrosintético

Las moléculas objetivo están agrupadas en dos series, las rutas propuestas para la preparación se muestran en el Esquema 7. Los triazoles **9** o **19** pueden obtenerse vía una reacción S_N2 entre el 2-mercaptobenzimidazol *S*-bencilado **3a-h** y el brometiltriazol **8** o **17** el cual se prepara a partir del hidroximetiltriazol **7** o **16** que a su vez puede obtenerse mediante una cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I) entre la azida orgánica **5** / **14** y el alcohol propargílico **6** (Ruta 1). Otra posible ruta para la obtención de **9** y **19** es a través de la reacción CuAAC entre la azida orgánica **5** / **14** y el alquino terminal **18a-h**, el cual puede sintetizarse en dos pasos a partir de **1** (Ruta 2).

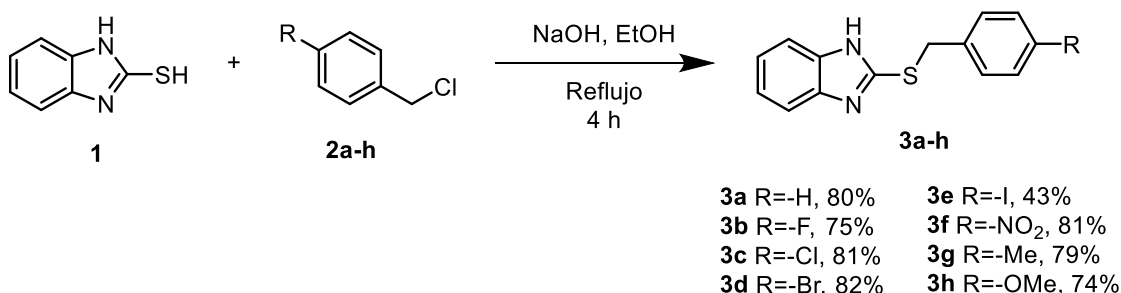


9.2. Síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de *S*-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento bencilo (Serie 1)

9.2.1. Preparación de los derivados bencilados del MBI

Para la síntesis de los 1,2,3-triazoles **9** se usó la Ruta 1, propuesta en el Esquema 7. Primero se prepararon los derivados bencilados **3** (Esquema 8). Para ello, el benzimidazol **1** se disolvió en EtOH y se calentó a 50 °C. Posteriormente se adicionó 1

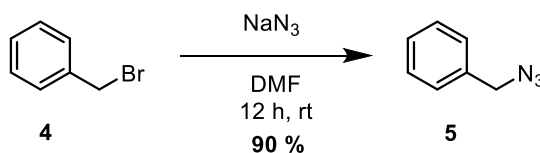
equiv. de NaOH, la mezcla se calentó a reflujo y después se adicionó cuidadosamente el cloruro de bencilo correspondiente **3a-h** (1 equiv.). La reacción se dejó en estas condiciones durante 4 horas⁵⁶ El crudo de reacción se filtró en caliente y el filtrado se evaporó en el rotavapor. Se obtienen los productos **3a-h** como sólidos blancos químicamente puros, por lo que no fue necesario realizar alguna purificación adicional. La familia **3a-h** de compuestos fueron caracterizados por RMN, y se confirmó los datos comparándolos a estudios publicados recientes.⁵⁷ Como ejemplo, para el compuesto **3a** se obtuvieron los siguientes datos del espectro de ¹H: ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 4.58 (s, 2H).



Esquema 8. Síntesis de los S-bencilmercaptobenzimidazoles **3a-h**

9.2.2. Síntesis de la bencilazida

Paralelamente, se llevó a cabo la síntesis del bromometiltriazol. La ruta de síntesis de **7** comienza con la preparación de la bencilazida **5**, a partir de bromuro de bencilo **4** y azida de sodio en DMF a temperatura ambiente durante 12 horas (Esquema 9).⁵⁸ Transcurrido el tiempo el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro. El producto **5** obtenido tuvo un 90% de rendimiento.



Esquema 9. Síntesis de la bencilazida **5**

9.2.3. Preparación del 4-bencil-1H-(1,2,3-triazol-1-il)metanol

Posteriormente, se preparó el hidroximetiltriazol **7** a través de una reacción CuAAC, la bencilazida **5** se hizo reaccionar con el alcohol propargílico **6** bajo distintas condiciones de reacción, se modificó el catalizador empleado y el disolvente (Tabla 1).⁵⁹ Las condiciones de temperatura y tiempo se mantuvieron constantes a 80 °C en calentamiento por microondas durante 30 min, lo anterior debido a que ensayos previos en el grupo de trabajo.⁶⁰

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la formación del triazol **7**.

Entrada	Disolvente	Sistema catalítico	Rendimiento (%)

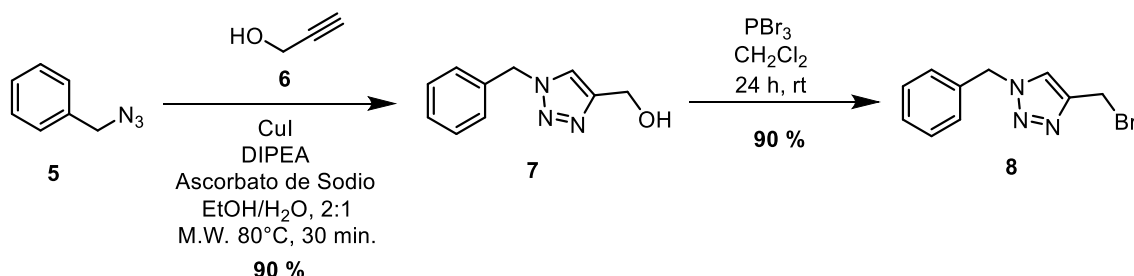
1	DMF	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ NaAsc ^a	64
2	DMF	CuI / DIPEA ^b	70
3	EtOH	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ NaAsc	47
4	EtOH	CuI / DIPEA	60
5	EtOH/H ₂ O (2:1)	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ NaAsc	65
6	EtOH/H₂O (2:1)	CuI / DIPEA	90
7	Acetona/H ₂ O (2:1)	CuI / DIPEA	56
8	MeCN	CuI / DIPEA	50

Condiciones: ^a Bencilazida (0.25 mL, 2.5 mmol, 1 equiv.), alcohol propargílico (1 equiv.), CuSO₄·5H₂O (0.2 equiv.) ascorbato de sodio (0.4 equiv.), 5 mL disolvente. ^b Bencilazida (0.25 mL, 2.5 mmol, 1 equiv.), alcohol propargílico (1 equiv.), CuI (0.2 equiv.), DIPEA (0.4 equiv.), 5 mL disolvente.

Primero se hizo una comparación entre las dos condiciones más utilizadas para la síntesis de triazoles a través de reacciones CuAAC que consisten en: 1) el empleo de CuSO₄·5H₂O, una sal de Cu(II), en presencia de ascorbato de sodio como al agente reductor, la especie catalíticamente activa es una especie de Cu(I); y 2) el uso directo de una sal de Cu(I) como el CuI en presencia de una base como la DIPEA. En las entradas 1 y 2 se emplearon estos sistemas catalíticos usando DMF como disolvente, encontrando que en ambos casos es posible obtener el producto esperado, sin embargo, el rendimiento del triazol es ligeramente mayor cuando se emplea CuI / DIPEA como sistema catalítico. Esto se puede justificar debido a que al emplear CuI ya se tiene desde el inicio la especie de Cu(I) catalíticamente activa, por lo que la velocidad de reacción es mayor en comparación a cuando se utiliza la sal de Cu(II). En las entradas 3 y 4, este hecho se observa nuevamente al utilizar etanol como disolvente, sin embargo, el rendimiento del producto es menor que cuando se emplea DMF. Se pensó que la incorporación de un disolvente más polar como el agua podría mejorar el rendimiento de la reacción, entonces, en las entradas 5 y 6 se utilizó una mezcla 2:1 de EtOH/H₂O obteniéndose una mejora significativa en el rendimiento del producto alcanzando hasta un 90% de rendimiento al emplear CuI/DIPEA (entrada 6). El uso de otros disolventes como acetona/H₂O o acetonitrilo, no mostró mejoras en el rendimiento de la reacción (entradas 7 y 8).

9.2.4. Obtención del 4-bencil-1-(bromometil)triazol

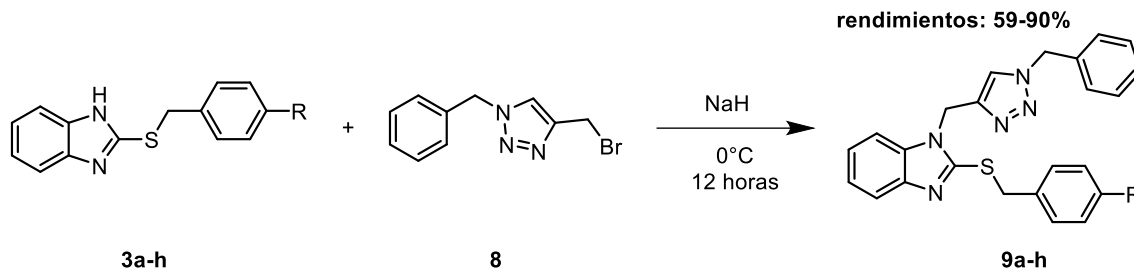
Como paso siguiente, el 4-bencil-1*H*-(1,2,3-triazol-1-il)metanol **7** se disolvió en CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno. Después se agregó lentamente PBr₃ y la reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 horas⁶¹. Al término de este tiempo, la reacción se extrajo con diclorometano y se evaporó el disolvente en el rotavapor para obtener el producto **8** en un rendimiento del 90% (Esquema 10), se usó sin purificar en el siguiente paso.



Esquema 10. Síntesis del 4-bencil-1-(bromometil)triazol **25**

9.2.5. Obtención de los 1,2,3-triazoles de la Serie 1

Una vez formados los derivados bencilados **3a-h** y el 4-bencil-1-(bromometil)triazol **8**, a través de una reacción de sustitución nucleofílica se realizó la unión de ambos fragmentos para generar los compuestos **9a-h** como se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11. Obtención de los 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento bencilo (Serie 1) **9a-h**

En este sentido, se hicieron reaccionar los derivados bencilados **3a-h** con NaH en DMF como disolvente a 0 °C para llevar a cabo la formación del anión en el anillo de benzimidazol. Después de 30 minutos de reacción, este nucleófilo se adicionó a la solución del compuesto **8** y se dejó reaccionar durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo fue posible aislar los correspondientes triazoles **9a-h** en rendimientos que van del 59-90% después de su purificación por cromatografía en columna (Figura 11).

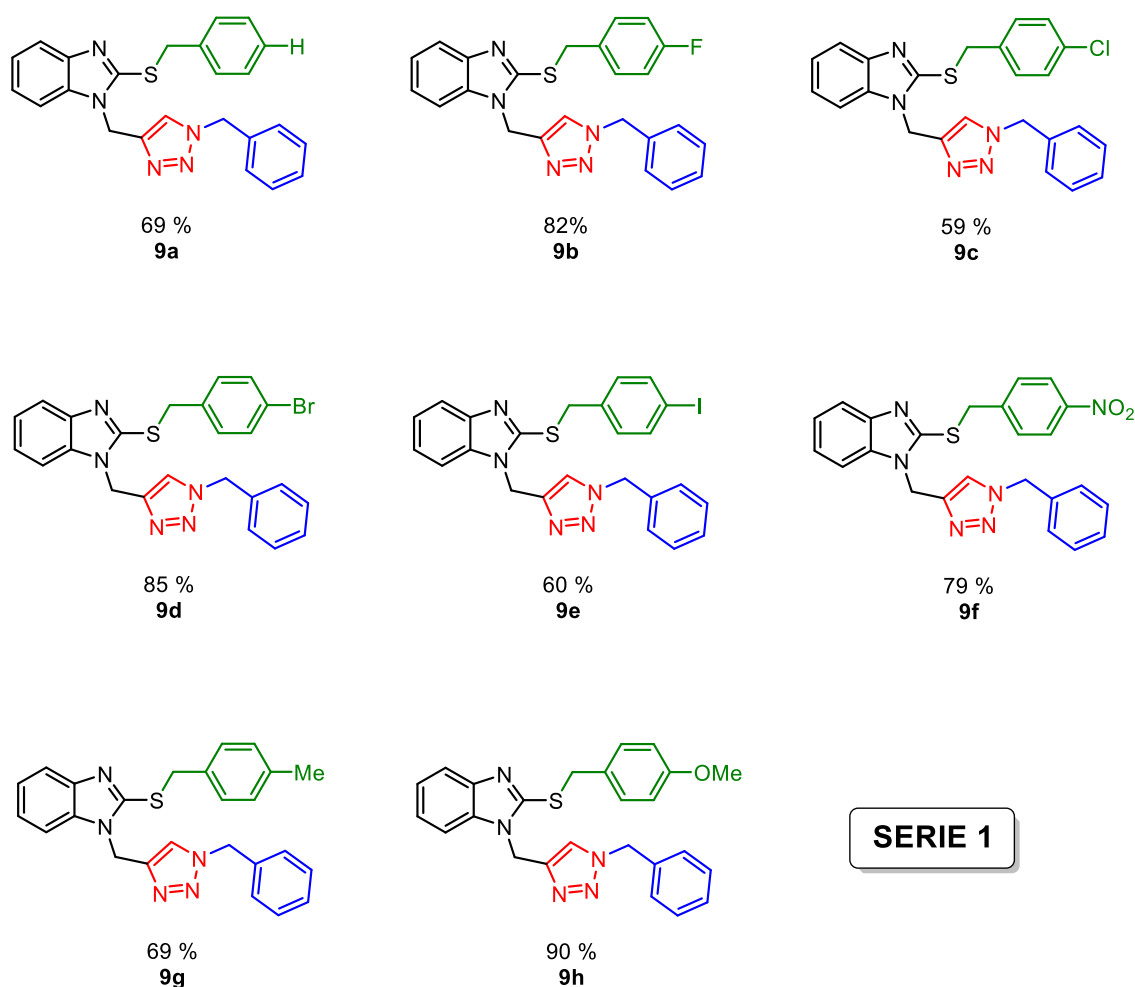
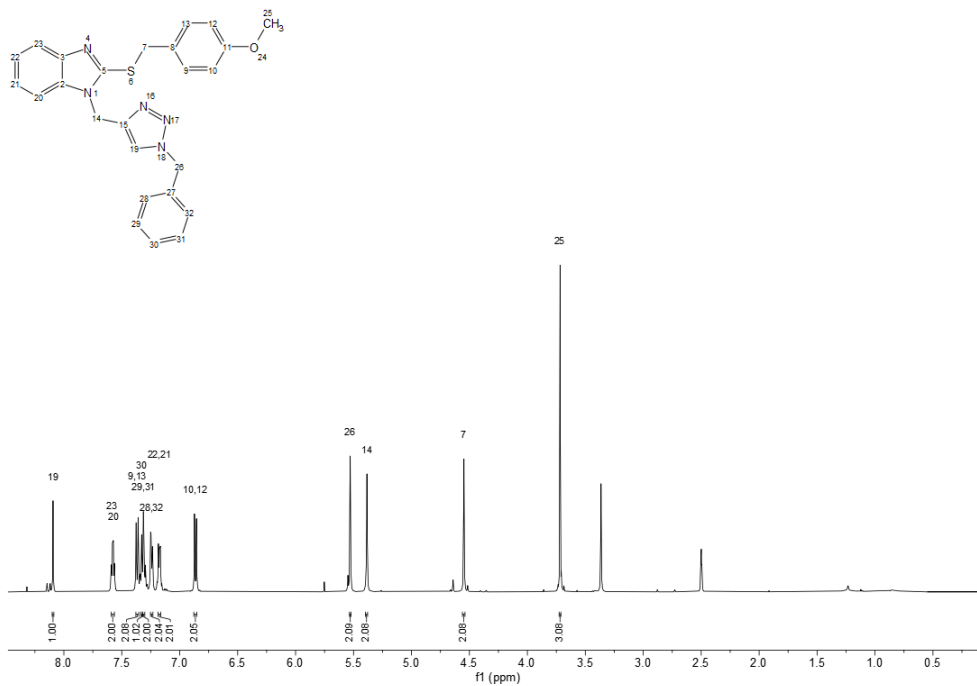


Figura 7. Colección de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento bencilo (Serie 1) preparados en este trabajo



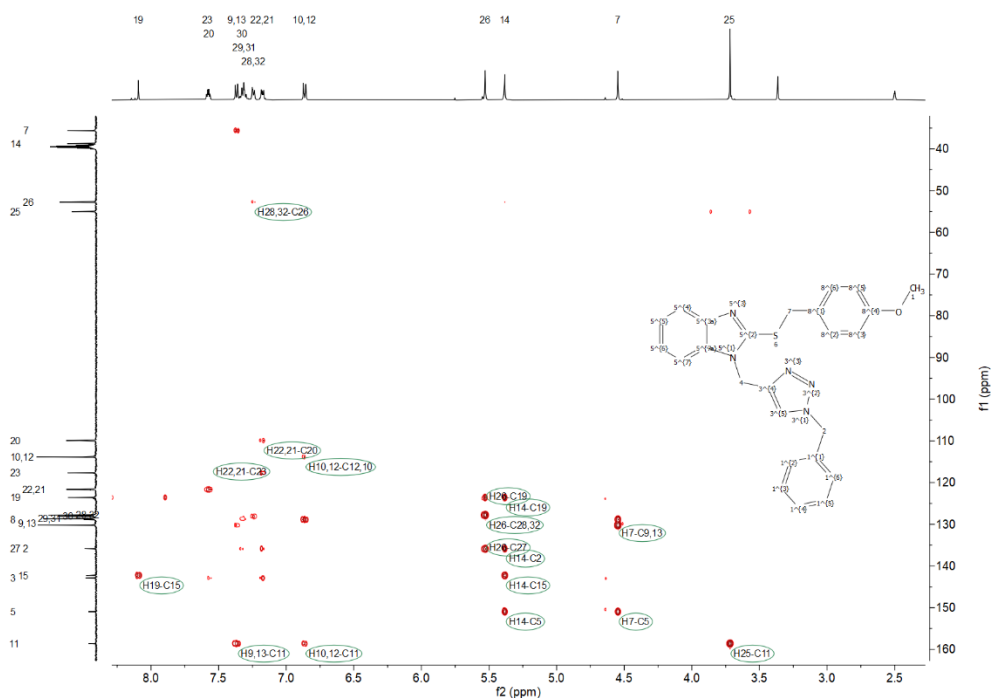
Los rendimientos de los productos obtenidos entran en un rango de 60 y 90% para todas las especies obtenidas, donde destaca el mayor rendimiento del compuesto **9h** que posee un sustituyente OCH_3 . Todos los triazoles **9a-h** fueron caracterizados por FT-IR y RMN 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC) y los espectros se anexan al final de este informe.

A modo de ejemplo ilustrativo, a continuación, se discute la elucidación estructural del compuesto **9h** mediante el análisis de sus espectros de RMN multidimensional. El análisis confirma la estructura propuesta para este triazol sustituido con un grupo metoxilo. El espectro fue obtenido usando **DMSO- d_6** .



Espectro ^1H -RMN 1. Compuesto 9h

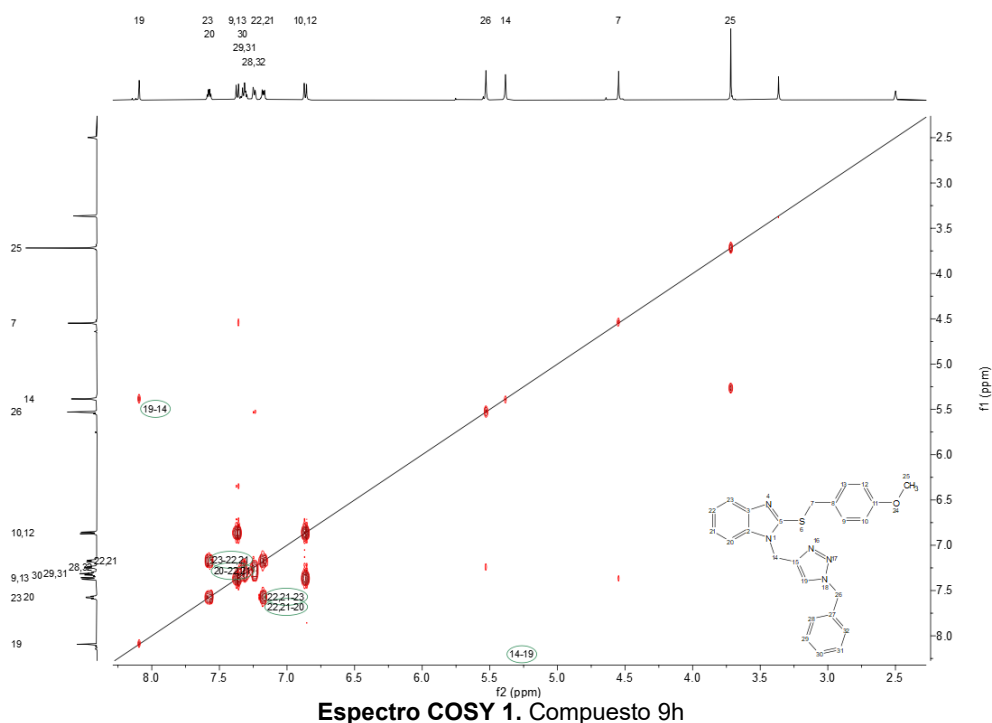
El análisis comenzó con la asignación de la señal correspondiente al grupo metoxilo (H_{25}), que se observa como un singlete a 3.72 ppm con una integración de 3H en el espectro de ^1H -RMN. Mediante el espectro HMBC, se confirmó la interacción de este protón con el carbono cuaternario C_{11} , asignado a 158.61 ppm en el espectro de ^{13}C , lo que establece la conectividad del grupo metoxilo con el sistema aromático.



Espectro HMBC 1. Compuesto 9h

Continuando con el análisis del anillo aromático, se asignaron los cinco carbonos restantes. El carbono cuaternario C8 se identificó a 128.88 ppm, mientras que los carbonos C12 y C10 se asignaron a 113.86 ppm y los carbonos C9 y C13 a 129.71 ppm. La correlación observada en el espectro HMBC entre estos últimos carbonos y los protones H7 permitió asignar esta señal a 4.55 ppm con una integración de 2H. Posteriormente, se identificó el carbono C5 a 150.95 ppm a través de su interacción HMBC con H7. Este mismo carbono mostró correlación adicional con los protones H14, observados como un singlete a 5.48 ppm con integración de 2H.

El análisis del espectro HMBC reveló además la interacción de H14 con un carbono cuaternario asignado como C2 a 135.84 ppm. Esta correlación permitió completar la asignación de los carbonos del sistema aromático, incluyendo el carbono C3 a 142.90 ppm, el cual mostró interacciones adicionales con el protón H23 en el espectro HMBC.



Para la caracterización del sistema triazol, se empleó el espectro COSY, donde se observó una clara interacción entre el protón H14 y el protón H19 del anillo de triazol, el cual aparece como un singlete a 8.09 ppm con integración de 1H. Mediante el espectro HMBC, se identificó la correlación entre H19 y los protones H26, asignados a 5.53 ppm con integración de 2H. Este mismo espectro permitió asignar el último carbono cuaternario C27 a 135.88 ppm.

Finalmente, se completó la asignación de los protones restantes del sistema aromático, incluyendo el protón H30 que presenta un desplazamiento químico ligeramente superior debido a efectos electrónicos de los sustituyentes adyacentes.

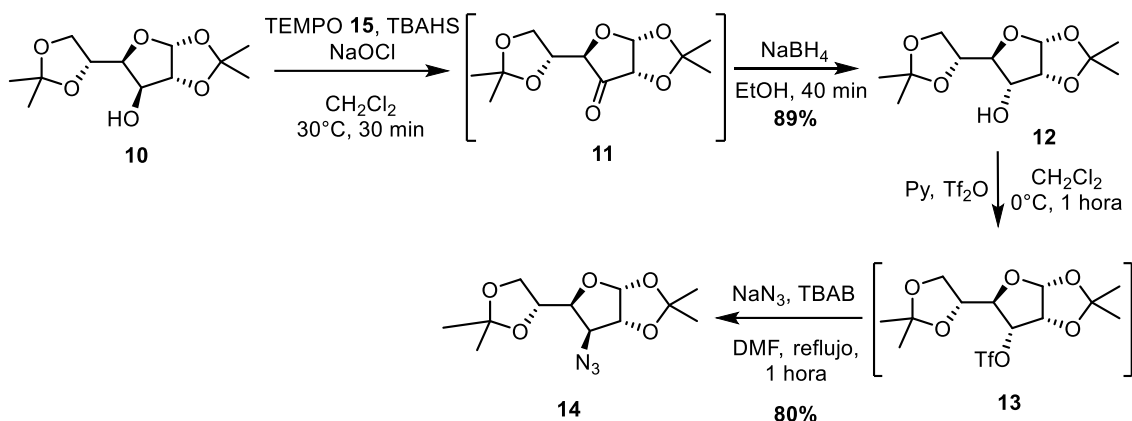
9.3. Síntesis de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento carbohidrato (Serie 2)

En la segunda etapa de este proyecto se sintetizó una segunda serie de triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles que contienen en su estructura un fragmento de carbohidrato, específicamente un fragmento de alofuranosa. La preparación de estos derivados tiene como objetivo evaluar el posible efecto que tiene el reemplazamiento de un grupo bencilo por un fragmento de carbohidrato en la actividad biológica, pues como se mencionó anteriormente, se espera que los derivados con el fragmento de alofuranosa muestren un mejor desempeño en su actividad como inhibidores de la α -glucosidasa.

9.3.1. Formación de la glicosilazida

Con este propósito, se extrapoló la metodología de síntesis utilizada para la preparación de los derivados **9a-h**, pero esta vez utilizando la glucosilazida **14**. Para la preparación de esta azida, se utilizó una metodología previamente establecida en nuestro grupo de trabajo (Esquema 12).⁶⁰ De esta manera, la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **10** se sometió a un proceso de oxidación empleando NaClO y TEMPO **15**, en presencia de TBAHS como agente de transferencia de fase. Enseguida, la cetona

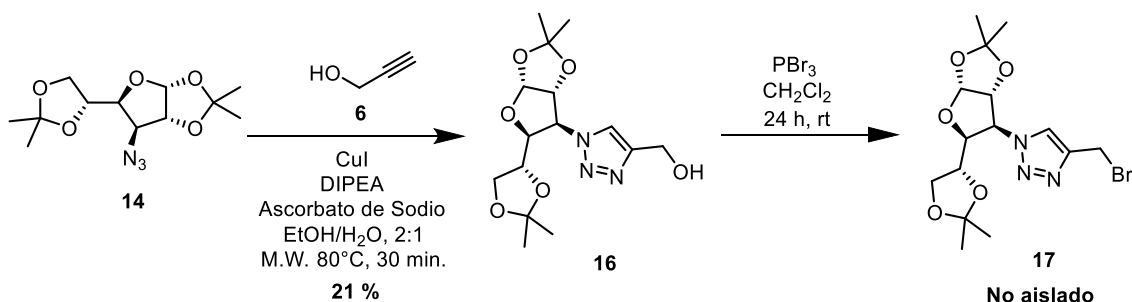
intermediaria **11**, se sometió a un proceso de reducción enantioselectiva empleando NaBH_4 como agente reductor. Con esta secuencia de pasos fue posible realizar la inversión del alcohol del C-3 del respectivo carbohidrato para generar el derivado de alofuranosa **12**. Posteriormente, el derivado de alofuranosa se sometió a un proceso de triflación empleando anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina en CH_2Cl_2 a 0°C , con lo cual puede obtenerse el derivado **13**. Finalmente, la formación de la azida **14** se logró al hacer reaccionar **13** con NaN_3 y TBAB refluxo en DMF. Después de su purificación por cromatografía en columna fue posible aislar la azida **14** como un líquido viscoso en un 71% de rendimiento global a partir de **10**.



Esquema 12. Síntesis de la glicosilazida **14**

9.3.2. Síntesis del bromometiltriazol

Una vez obtenida la azida **14**, el siguiente paso fue la formación del bromometiltriazol **17**, obtenido del correspondiente hidroximetiltriazol **16** como se muestra en el Esquema 13. Dado que para la serie 1 se encontró que la reacción CuAAC operaba mejor cuando se empleaba como sistema catalítico CuI /ascorbato de sodio en presencia de DIPEA y $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ con calentamiento de microondas a 80°C durante 30 min, se decidió probar las mismas condiciones de reacción para la formación de **16** (Esquema 13).

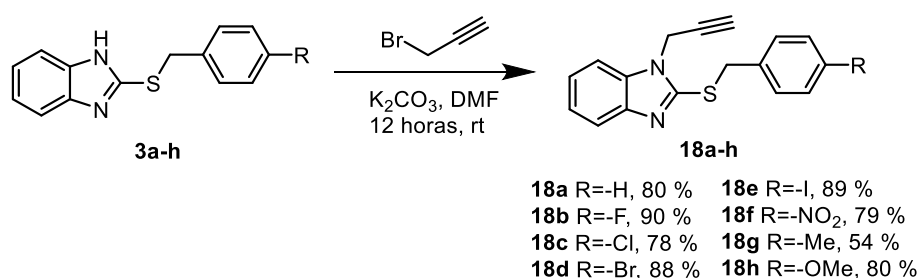


Esquema 13. Obtención del bromometiltriazol **17**

La reacción de **14** con el alcohol propargílico **6**, bajo las condiciones antes mencionadas, produce el hidroximetiltriazol **16** con 21% de rendimiento. Y cuando se intentó obtener el derivado bromado **17** a partir de **16** y PBr_3 , no fue posible aislar el compuesto esperado incluso después de varios intentos, esto debido a la presencia de los oxígenos del fragmento de la alofuranosa que probablemente reaccionan con el PBr_3 produciendo la ruptura de los grupos éter. Se decidió seguir otra ruta sintética para la obtención de los triazoles objetivo **20**.

9.3.3. Obtención de los derivados propargilados del MBI bencilado

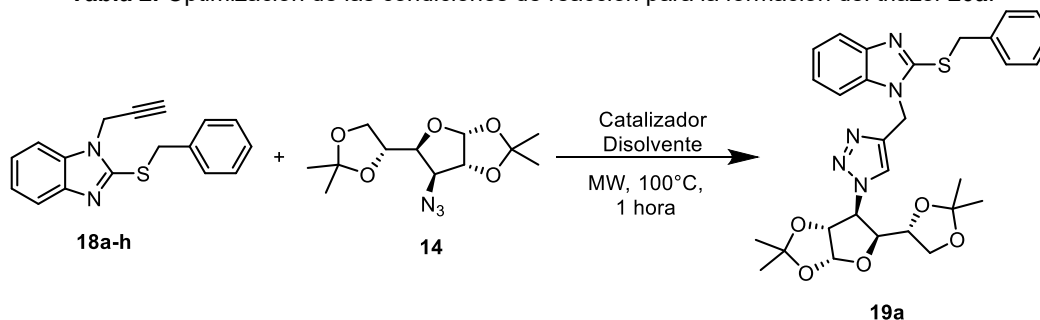
Como se mostró anteriormente en el Esquema 7 (Ruta 2), una alternativa a la formación de los 1,2,3-triazoles podría ser la reacción CuAAC entre los derivados propargilados de los S-bencilmercaptobenzimidazoles **3a-h** y la glucosilazida **14**. Para esto, se llevó a cabo la reacción de **3a-h** con bromuro de propargilo en presencia de K_2CO_3 en DMF. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente,⁶² fue posible aislar los correspondientes alquinos terminales **29a-h** en rendimientos del 80-90%. La familia **18a-h** de compuestos fueron caracterizados por RMN, y se confirmó los datos comparándolos a estudios publicados recientes.⁶³ Como ejemplo, para el compuesto **18a** se obtuvieron los siguientes datos del espectro de 1H : 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 10.1, 7.8 Hz, 5H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.32 (s, 1H).



9.3.4. Preparación de los triazoles con fragmento carbohidrato

Una vez preparada la azida **14** y los alquinos terminales **18a-h**, el siguiente paso fue preparar los triazoles **19a-h**. Se realizó un estudio de optimización de las condiciones de reacción (Tabla 2). Los resultados muestran que la reacción de del alquino **18a** con la azida **14** se lleva a cabo de manera más eficiente cuando se utiliza CuI/DIPEA como sistema catalítico empleando DMF como disolvente (Tabla 2, entrada 2).

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción para la formación del triazol **20a**.



Entrada	Disolvente	Sistema catalítico	Rendimiento (%)
1	DMF	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ / NaAsc ^a	51
2	DMF	CuI / DIPEA^b	83
3	EtOH	CuI / DIPEA	25
4	EtOH/H ₂ O (2:1)	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$ / NaAsc	33
5	EtOH/H ₂ O (2:1)	CuI / DIPEA	40
6	Acetona/H ₂ O	CuI / DIPEA	20

Condiciones: ^a **18a-h** (0.1 g, 1 equiv.), azida **14** (1 equiv.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.2 equiv.) ascorbato de sodio (0.4 equiv.), 5 mL disolvente. ^b **18a-h** (0.1 g, 1 equiv.), azida **14** (1 equiv.), CuI (0.2 equiv.), DIPEA (0.4 equiv.), 5 mL disolvente.

Las mejores condiciones de reacción encontradas para la síntesis de **19a** se extrapolaron para obtener los otros triazoles objetivo. Con este procedimiento fue posible aislar los correspondientes triazoles **19a-h** como sólidos blancos en rendimientos que van del 59-88% después de su purificación por cromatografía en columna (Figura 12).

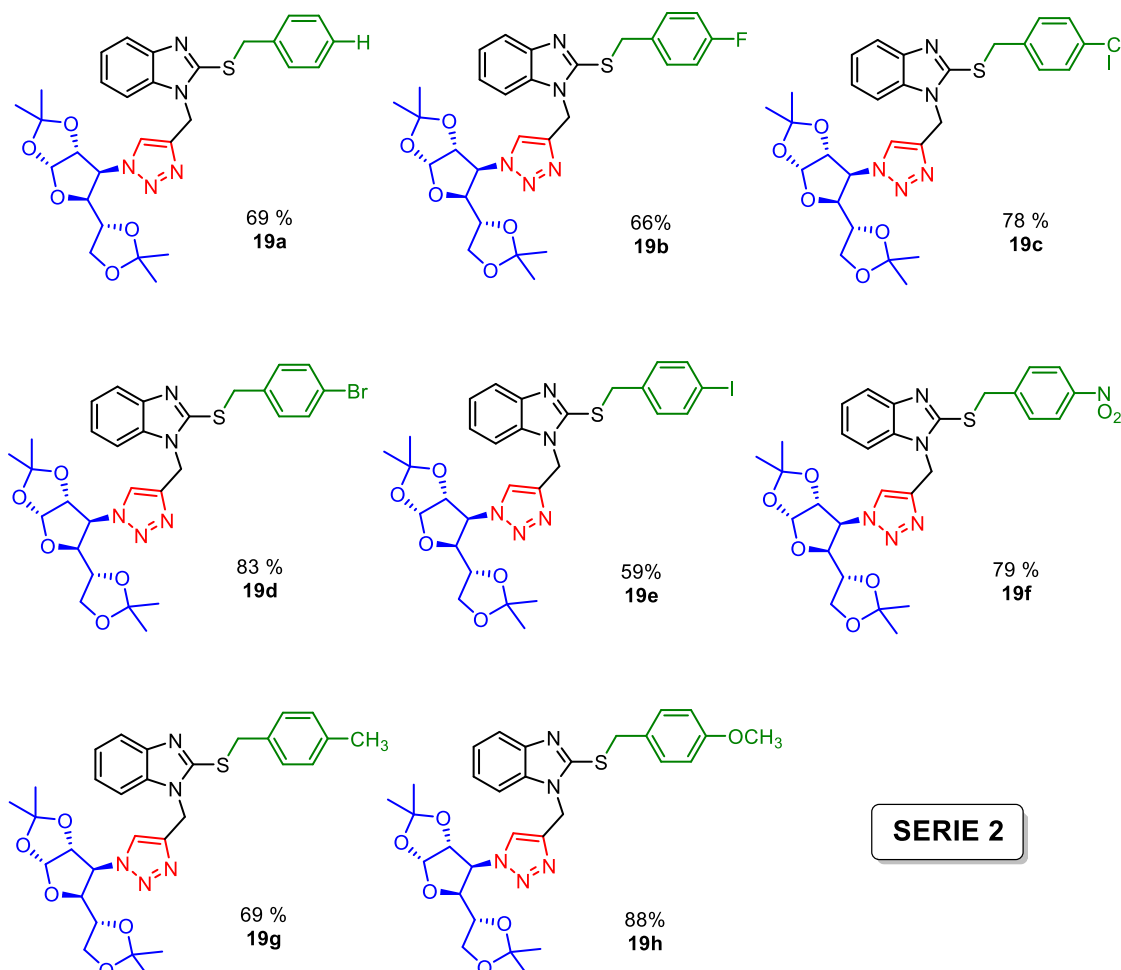
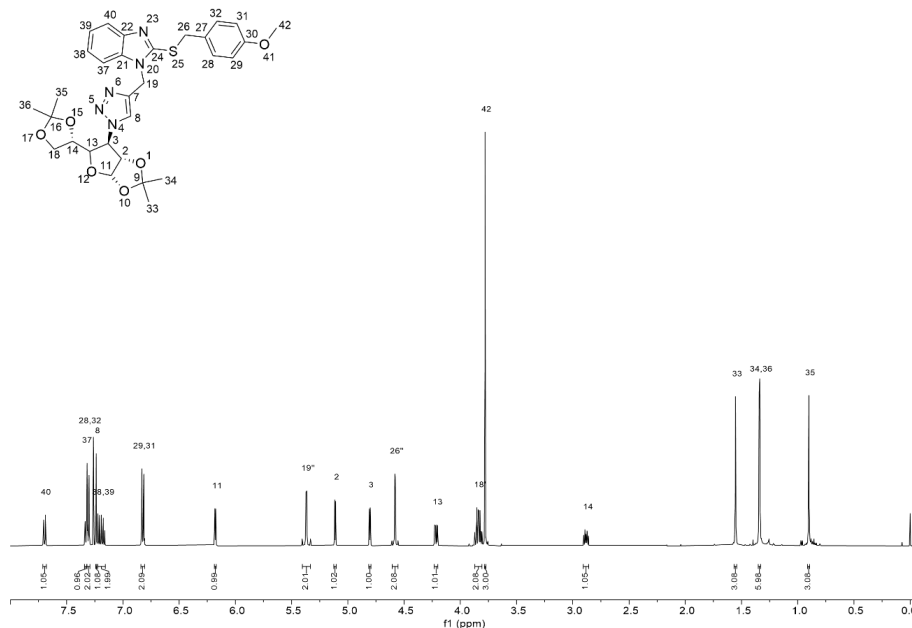


Figura 8. Colección de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencil-mercaptobenzimidazoles con un fragmento carbohidrato (Serie 2) preparados en este trabajo

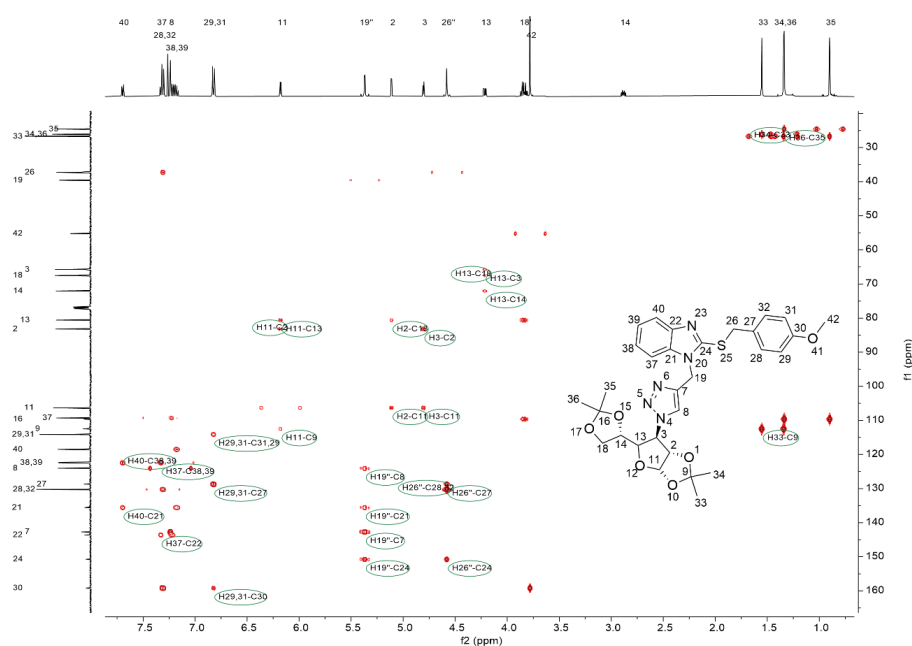
Los triazoles **19a-h** fueron caracterizados por FT-IR, EM y RMN 1D (^1H , ^{13}C) y 2D (COSY, HSQC y HMBC) y los espectros y su respectivo resumen espectroscópico se anexa al final de este informe.

A modo de ejemplo ilustrativo, a continuación, se discute la elucidación estructural del compuesto **19h** mediante el análisis de sus espectros de RMN multidimensional. El análisis confirma la estructura propuesta para este triazol sustituido con un grupo metoxilo.



Espectro ^1H -RMN 2. Compuesto 19h

En el espectro de ^1H -RMN, la señal correspondiente al protón H14 se observa a 2.88 ppm, presentando una integración de 1H y una multiplicidad de doblete de dobletes (dd). Este patrón de desdoblamiento es consistente con los acoplamientos de los protones diastereotópicos del carbono C18, los cuales aparecen como dos señales dd a 3.84 ppm con una integración total de 2H, y con el protón H13 que se presenta a 4.22 ppm como un doblete de dobletes con integración de 1H.



Espectro HMBC 2. Compuesto 19h

En la región de 0.90 a 1.55 ppm se localizan las señales de los protones alifáticos correspondientes a los grupos metilo H33, H34, H35 y H36. Cada una de estas señales presenta una integración de 3H y multiplicidad de singulete. Para su correcta asignación, se utilizó información del espectro HMBC, que permitió identificar la correlación entre el carbono C18 (asignado a 109.61 ppm en el espectro de ^{13}C) y el carbono C16 (previamente asignado a 67.48 ppm). Mediante este mismo espectro, se asignaron los carbonos C35 y C36, los cuales muestran interacciones a largo alcance con C18. Esta



información permitió confirmar las asignaciones de los protones H33 y H34, que a su vez mostraron correlaciones con el carbono C9 (asignado a 112.47 ppm) y con el protón H11, que aparece como un singlete a 6.18 ppm con integración de 1H. Este último muestra interacción con el protón H2, que también se presenta como un singlete a 6.18 ppm con integración de 1H. Finalmente, para el fragmento de carbohidrato, se identificó la señal del protón H3 como un singlete a 4.80 ppm, el cual muestra una interacción con el carbono C13 en el espectro HMBC.

La única otra señal en el espectro de ^1H que integra para 3H corresponde al protón H42, observado a 3.78 ppm. El desplazamiento químico de esta señal, más bajo que el de los otros grupos metilo, es característico de un grupo metoxilo ($-\text{OCH}_3$) debido al efecto de desprotección del átomo de oxígeno vecino. A través del espectro HMBC, esta señal permitió identificar el carbono C30 a 159.17 ppm en el espectro de ^{13}C . Con esta asignación, se pudieron asignar las señales de los protones aromáticos H29 y H31 a 6.82 ppm, con una integración de 2H. Utilizando el espectro HMBC y la información de estos protones, se identificó el carbono C27 a 128.72 ppm. Para completar la asignación del fragmento bencilo sustituido con el grupo metoxilo, se utilizaron las correlaciones HMBC para asignar los protones H28 y H32.

La señal a 4.58 ppm en el espectro de ^1H se asignó a los protones H26, presentando una integración de 2H y multiplicidad de singlete. Estos protones muestran una interacción HMBC con el carbono C27. Mediante el mismo espectro, se asignó el carbono cuaternario C24 a 150.74 ppm, el cual muestra correlación con el protón H19 (singlete a 5.37 ppm con integración de 2H). Con esta información, se procedió a asignar el carbono C21, que interactúa con H19, y los protones aromáticos H37, H38, H39 y H40, así como el carbono cuaternario C22, siguiendo la misma metodología.

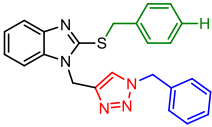
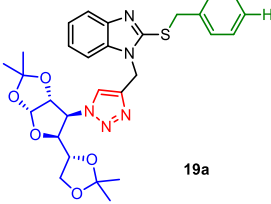
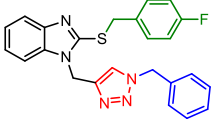
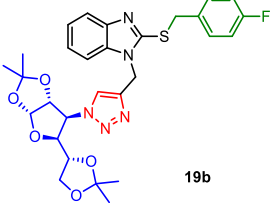
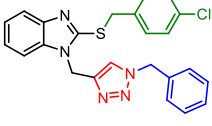
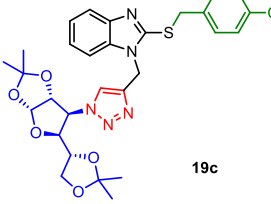
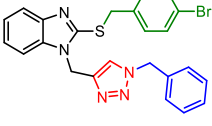
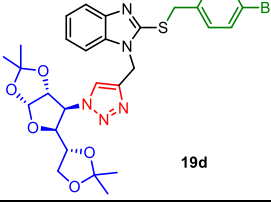
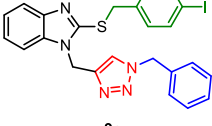
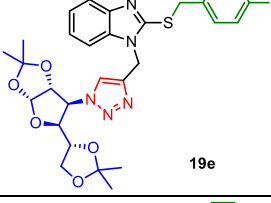
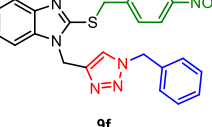
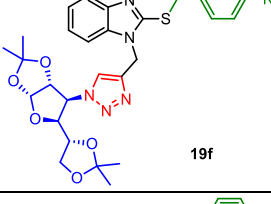
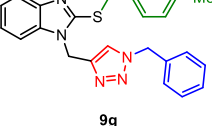
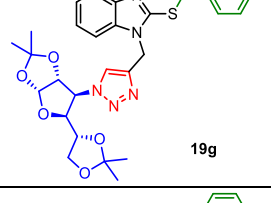
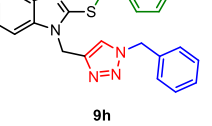
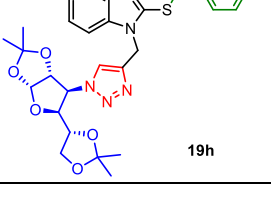
Finalmente, considerando las interacciones observadas para H19 en el espectro HMBC, se asignó el carbono C7 a 142.70 ppm y el protón H8 del anillo de triazol a 7.24 ppm como un singlete.

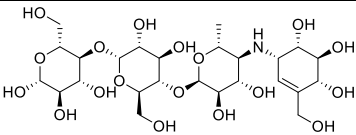
9.4. Estudio de acoplamiento molecular

Se realizó un estudio de acoplamiento molecular para predecir si los compuestos diseñados podrían mostrar afinidad por el sitio activo de la enzima α -glucosidasa. El estudio fue realizado usando ChemDraw versión 23.1.1, UCSF Chimera versión 1.18⁶⁴, AutoDock Vina versión 1.2.5,⁶⁵ PyMOL versión 3.1.0⁶⁶ y Discovery Studio Visualizer versión 2024.⁶⁷ El mismo procedimiento se llevó a cada una de las 16 moléculas objetivo.⁶⁸

Todas las simulaciones se llevaron a cabo sobre la estructura cristalina de la isomaltosa de la *Saccharomyces cerevisiae* obtenida de la PDB con clave: 3A4A,⁶⁹ esto se debe a que la estructura cristalina de la α -glucosidasa no ha sido aislada y no está disponible en la The Protein Data Bank (PDB).⁷⁰ En su lugar, se ha reportado que es posible utilizar a la isomaltosa pues esta enzima presenta el 72% de similitud secuencial con la α -glucosidasa.⁷¹ A continuación, en la Tabla 3 se muestran los resultados obtenidos:

Tabla 3. Valores obtenidos en el acoplamiento molecular entre los ligantes y la isomaltasa de *Saccharomyces cerevisiae* (PDB: 3A4A).

Compuesto	Score (kcal/mol)	Compuesto	Score (kcal/mol)
 9a	-10.119 (mayor afinidad)	 19a	-11.302 (mayor afinidad)
 9b	-9.437	 19b	-10.861
 9c	-9.106	 19c	-11.068
 9d	-9.548	 19d	-10.473
 9e	-8.879 (menor afinidad)	 19e	-9.408 (menor afinidad)
 9f	-9.164	 19f	-10.565
 9g	-9.588	 19g	-11.272
 9h	-9.256	 19h	-10.276

 Acarbosa (Referencia)	-8.654
---	---------------

Para comprobar la fiabilidad del protocolo aplicado a las 16 moléculas, se realizó un re-docking⁷² del ligando co-cristalizado (GLC) de la estructura 3A4A empleando el mismo flujo de trabajo y herramientas descritas previamente (ChemDraw v23.1.1, UCSF Chimera v1.1870, AutoDock Vina v1.2.5, PyMOL v3.1.0 y Discovery Studio Visualizer v2024). La búsqueda se centró en la cavidad definida por la posición del ligando cristalográfico y se mantuvo la exhaustividad utilizada en el estudio de acoplamiento.⁷³ La superposición entre la pose experimental y la obtenida por re-docking se evaluó mediante RMSD, resultando en un RMSD = 1.8 Å, dentro del criterio de aceptación (≤ 2.0 Å).⁷⁴

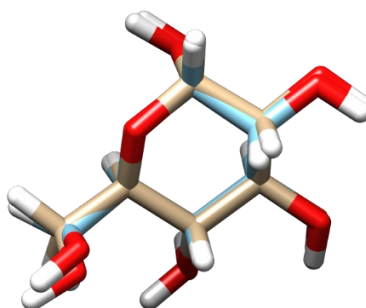


Figura 9. Superposición de la conformación cristalográfica de GLC y la pose obtenida por re-docking.

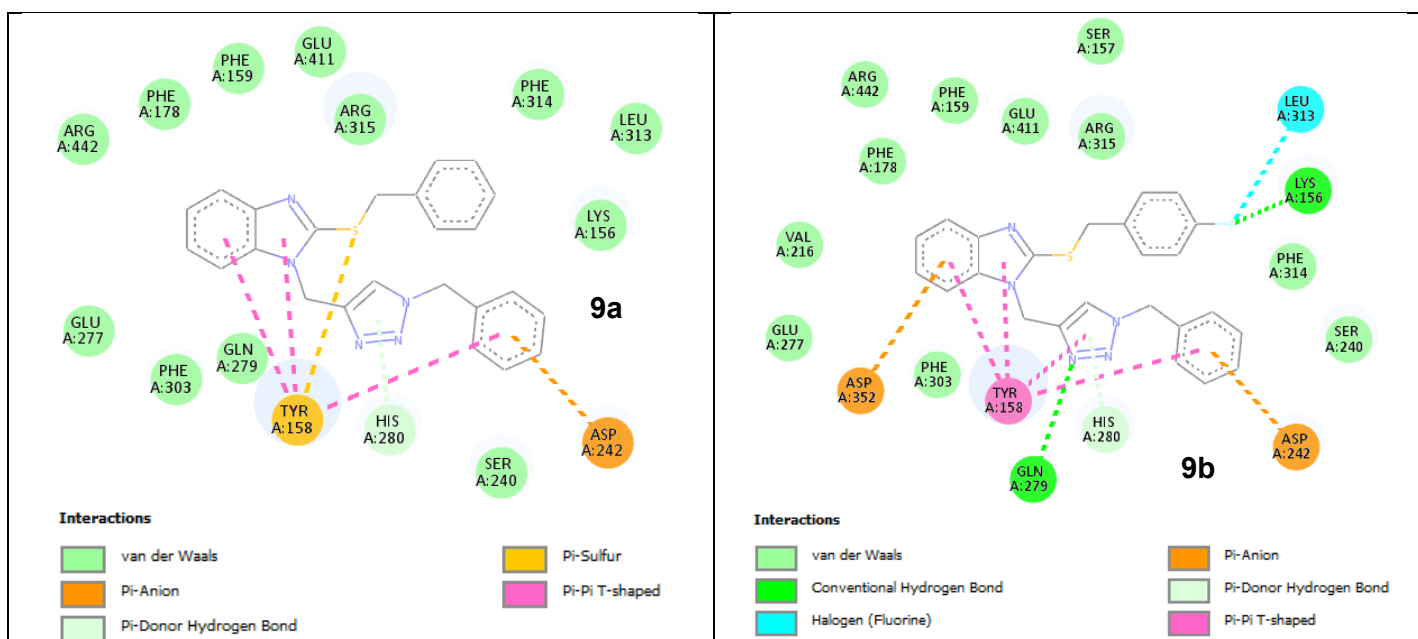
En todos los casos, los compuestos **9a-h** y **19a-h** se unen satisfactoriamente al sitio activo de la enzima estudiada pues todos los compuestos muestran valores negativos de energía de unión que oscilan entre -8.879 y -11.302 kcal/mol. Es importante resaltar que todos los compuestos estudiados muestran mayor afinidad por el receptor en comparación con el fármaco de referencia Acarbose (-8.654 kcal/mol) lo que sugiere que estos compuestos pueden ser potenciales inhibidores de la enzima α -glucosidasa. Es notorio que la presencia del fragmento de alofuranosa en los compuestos de la Serie 2 provoca un aumento en la afinidad de estos ligantes por el sitio activo de la enzima, ya que, en prácticamente todos los casos, los compuestos que contienen dicho fragmento muestran una afinidad superior, del orden de 1-2 kcal/mol, en comparación con sus análogos de la Serie 1.

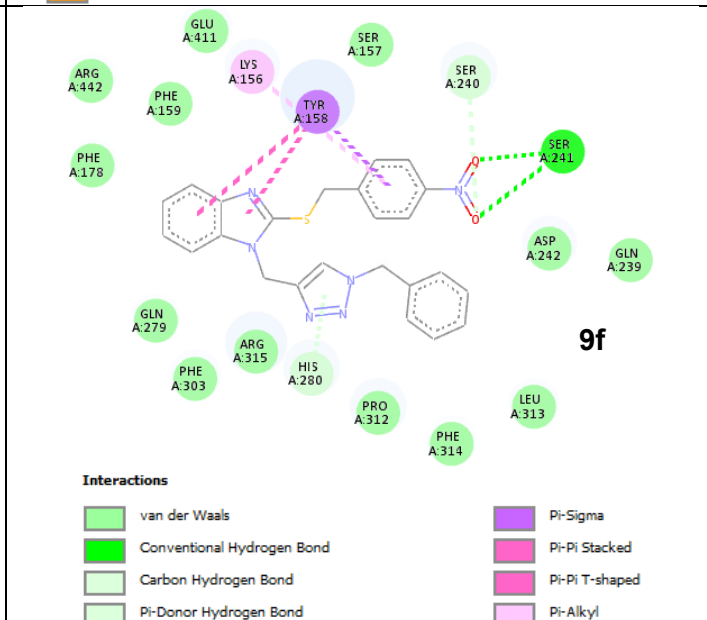
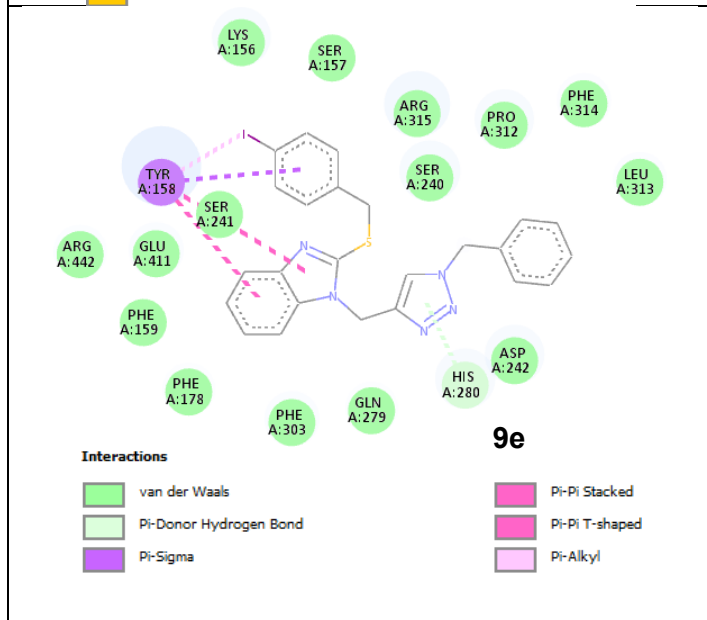
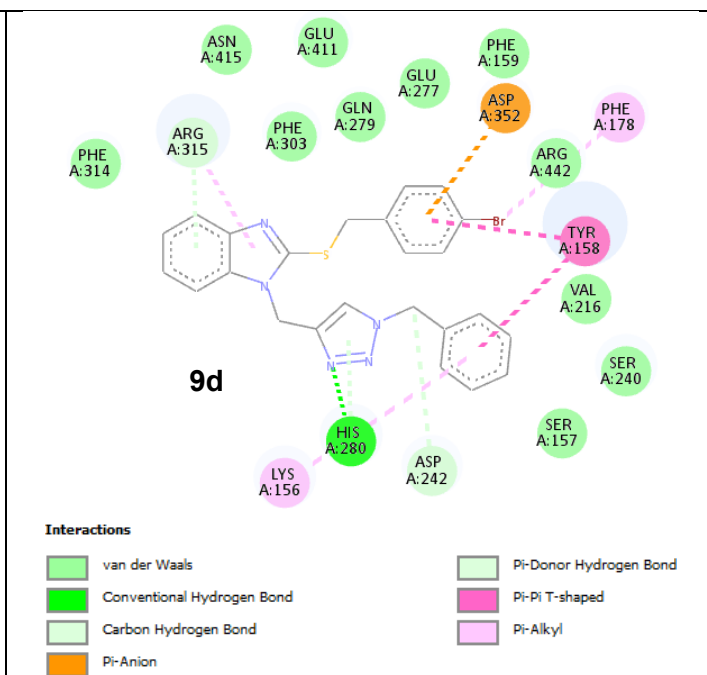
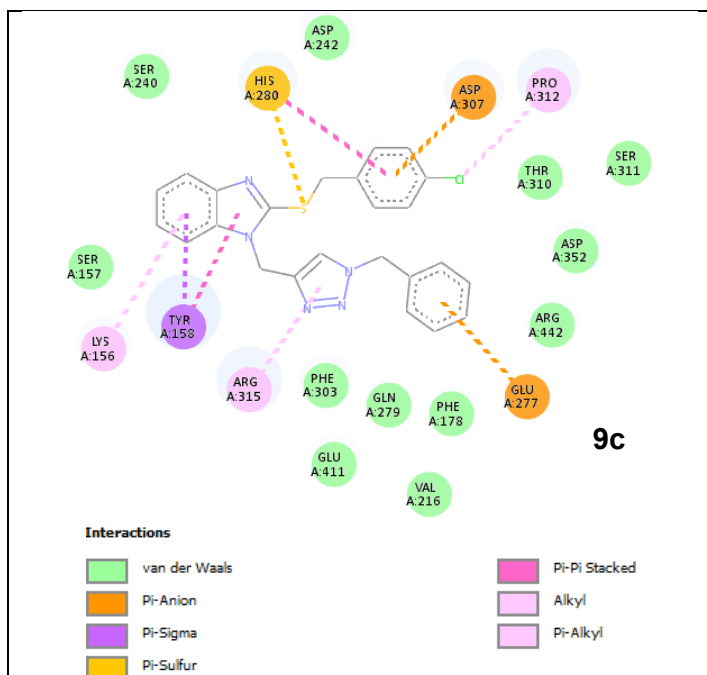
Este estudio teórico también muestra que la afinidad más baja para ambas series la presentan los compuestos con un sustituyente yodo (**9e** y **19e**). El yodo es un átomo voluminoso (radio de Van der Waals 198 pm) que podría generar efectos estéricos desfavorables al interactuar con el sitio activo de la enzima. Si la cavidad del sitio activo no puede acomodar adecuadamente un sustituyente tan grande puede generar colisiones atómicas y un ajuste no óptimo. Aunque el yodo es altamente polarizable, no siempre forma interacciones fuertes, como enlaces de hidrógeno, donde el flúor resulta mejor⁷⁵ y que además son las interacciones más importantes en biomoléculas en solución acuosa,⁷⁶ o interacciones electrostáticas, todas estas interacciones específicas contribuyen a la afinidad. Esto puede hacer que dependa solo de fuerzas de dispersión de London, que no siempre son suficientes para un acoplamiento efectivo.

Por otro lado, los compuestos **9a** y **19a** que no tienen sustituyente son los compuestos que muestran mayor afinidad por el receptor en ambas series. Esto contrasta con los resultados de la afinidad, ya que estos compuestos presentan el sustituyente más

pequeño de todos, lo que permite que el núcleo de la molécula se acople al sitio activo con menos restricciones espaciales. Los sustituyentes más grandes, como halógenos o grupos funcionales voluminosos como OCH_3 y NO_2 , pueden generar impedimentos estéricos que dificultan un buen ajuste. Cuando no hay sustituyentes, no se introducen efectos electrónicos significativos, como los que generan grupos electronegativos (F, NO_2) o altamente polarizables (Br, I). Comparando los sustituyentes, podemos razonar que en el caso de los halógenos (-F, -Cl, -Br y -I), aunque pueden mejorar las interacciones dispersivas, su tamaño o polarizabilidad podría limitar el ajuste perfecto en las poses asignadas por el programa de acoplamiento usado. En el caso del grupo nitro, este es polar y voluminoso, lo que podría causar repulsión en entornos hidrofóbicos o interferir con interacciones clave dentro del sitio activo de la enzima. Por último, los sustituyentes $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$ son electrodonadores y pueden añadir hidrofobicidad,⁷⁷ pero también ocupan más espacio y pueden perturbar otras interacciones.

Un análisis de las interacciones de los ligantes con el sitio activo de la enzima muestra que la presencia del sustituyente en el anillo del grupo bencilo afecta el modo de unión de estos compuestos, por lo que se espera que los resultados de pruebas biológicas muestren resultados variables en función del sustituyente mencionado. Para el caso de los compuestos de la Serie 1, se destaca la presencia de interacciones p-p o p-s del residuo de Tyr158 con los anillos de benceno, triazol o benzimidazol de los compuestos **9**, excepto para el compuesto **9g** ($\text{R} = -\text{Me}$). El compuesto **9a**, el cual presenta la mayor afinidad, muestra una interacción p-azufre con Tyr158, que también es observable en el caso de los compuestos con $\text{R} = -\text{Cl}$, -Me y -OMe pero con los residuos de His280 o Phe203. Solo en el caso del compuesto **9b** ($\text{R} = -\text{F}$) se pudo observar una interacción de enlace de hidrógeno entre el nitrógeno del anillo del triazol y Gln279 (Figura 13).





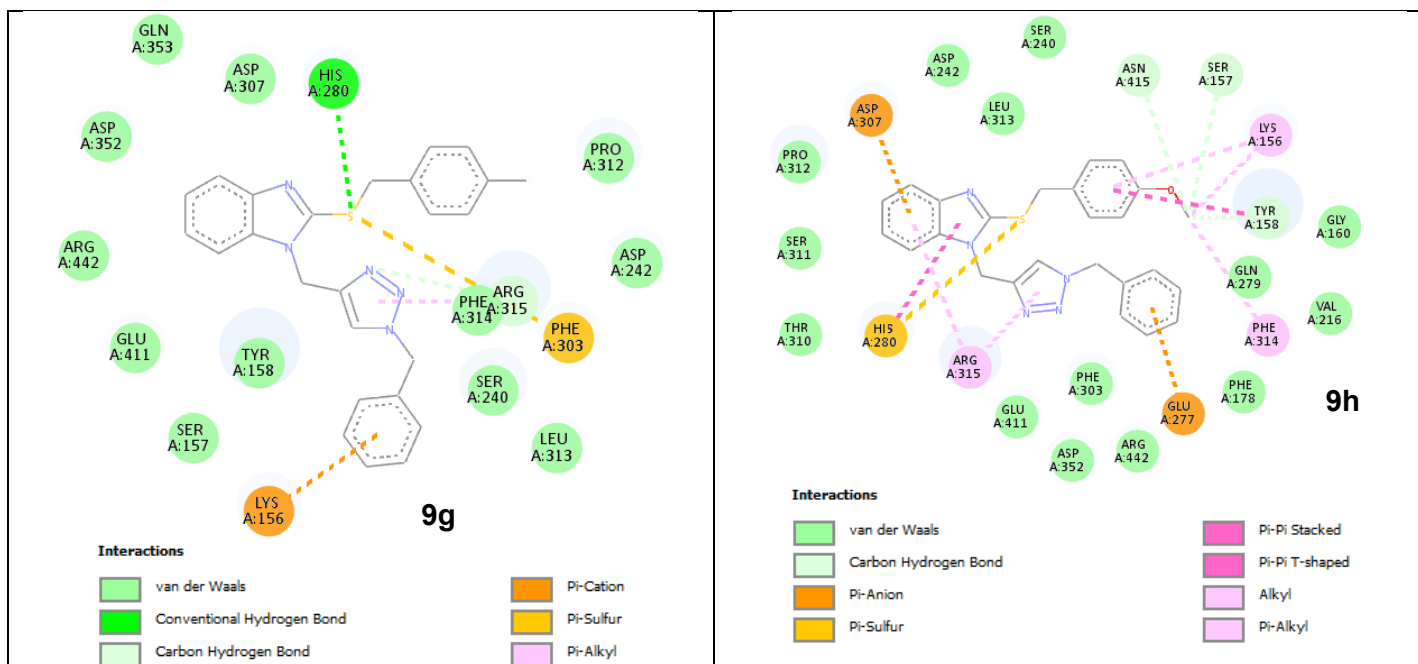
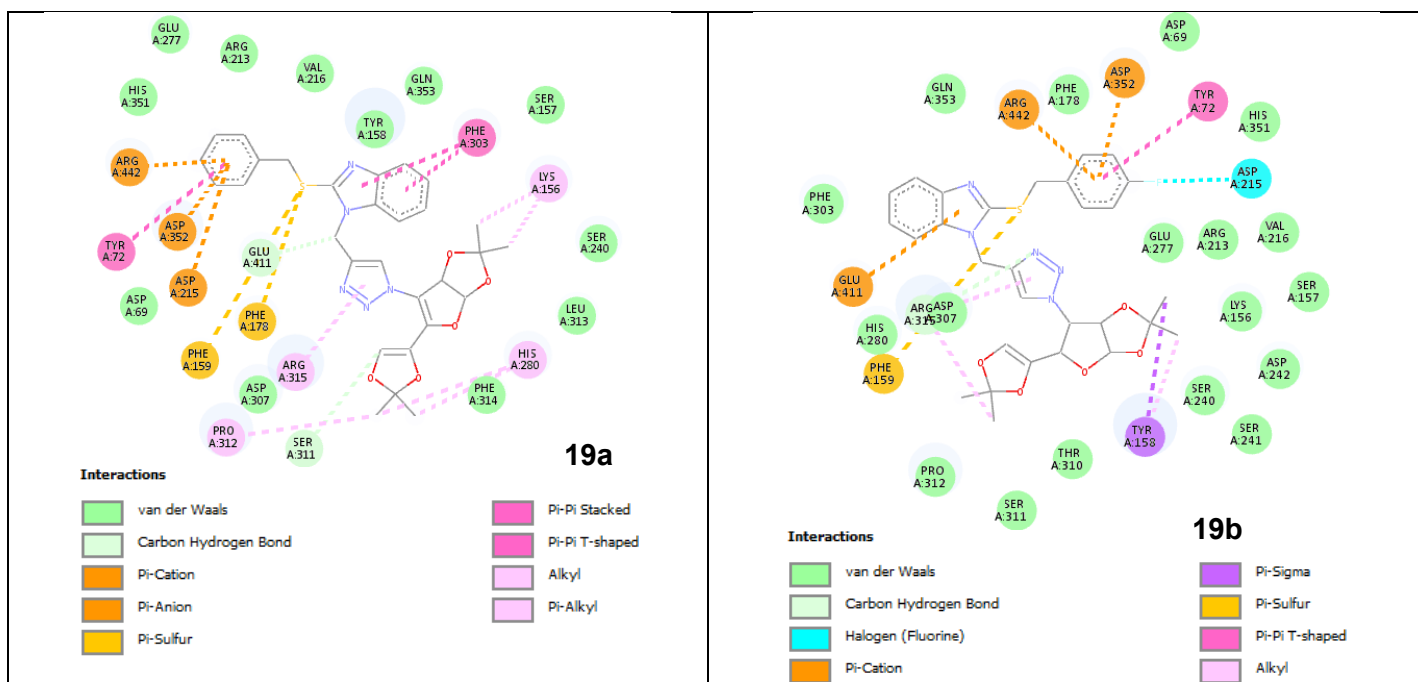
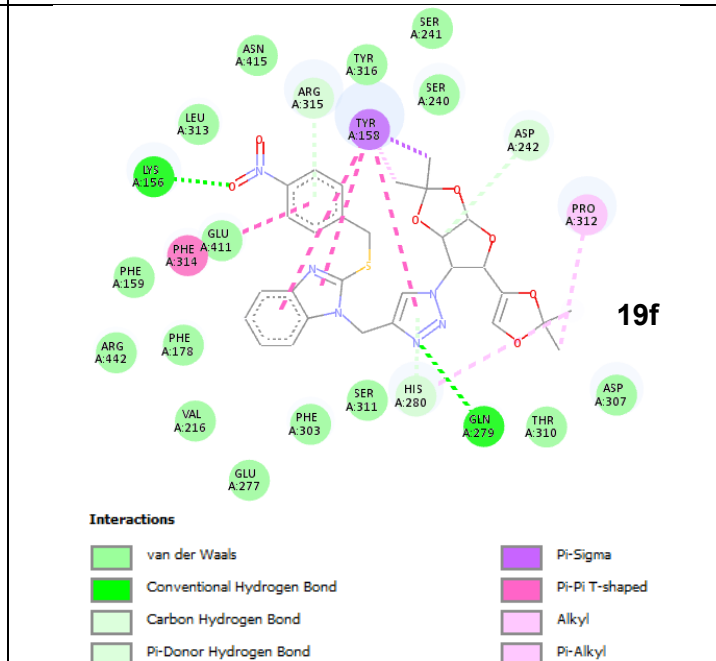
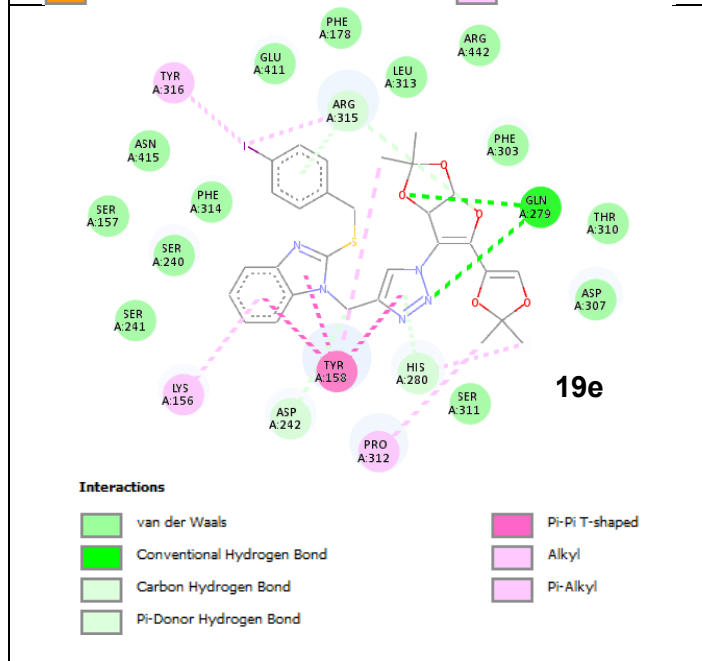
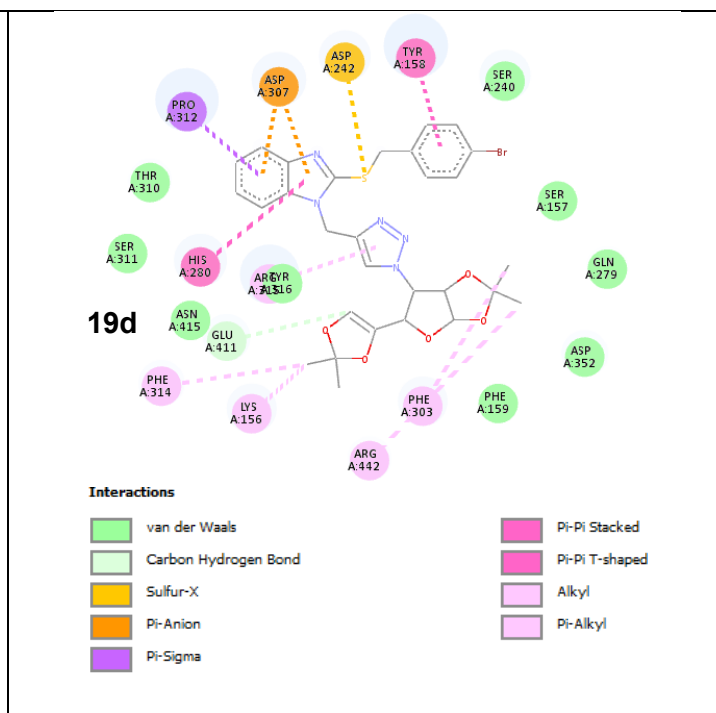
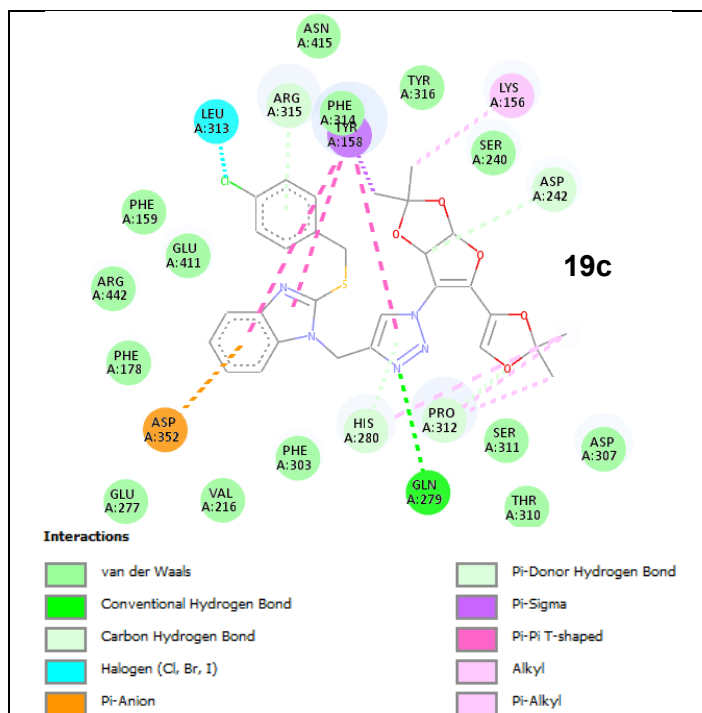


Figura 10. Mapa bidimensional de interacciones de los compuestos 9a-h con la enzima glucosidasa.

Los compuestos que contienen el fragmento de alofuranosa presentan interacciones entre el sitio activo de la enzima y los fragmentos de benzimidazol, triazol, bencilo y carbohidrato. Este mayor número de interacciones genera una mayor afinidad con respecto a sus análogos de la Serie 1. De las interacciones más importantes podemos resaltar las de enlace de hidrógeno que presentan los compuestos con $R = -Cl$, $-I$, $-NO_2$ y $-OMe$ con Gln279, cuya interacción ocurre con un átomo de nitrógeno del anillo de triazol o el oxígeno del fragmento de alofuranosa. Asimismo, el compuesto **19h** muestra una interacción de puente de hidrógeno con Arg315. En prácticamente todos los casos el fragmento carbohidrato presenta interacciones hidrofóbicas con el sitio activo de la enzima. El compuesto **19a**, el cual presenta la mayor afinidad, presenta múltiples interacciones del tipo π - π , π -catión o π -anión con el grupo S-bencilo y los residuos Arg442, Asp352, Asp215 y Tyr72.





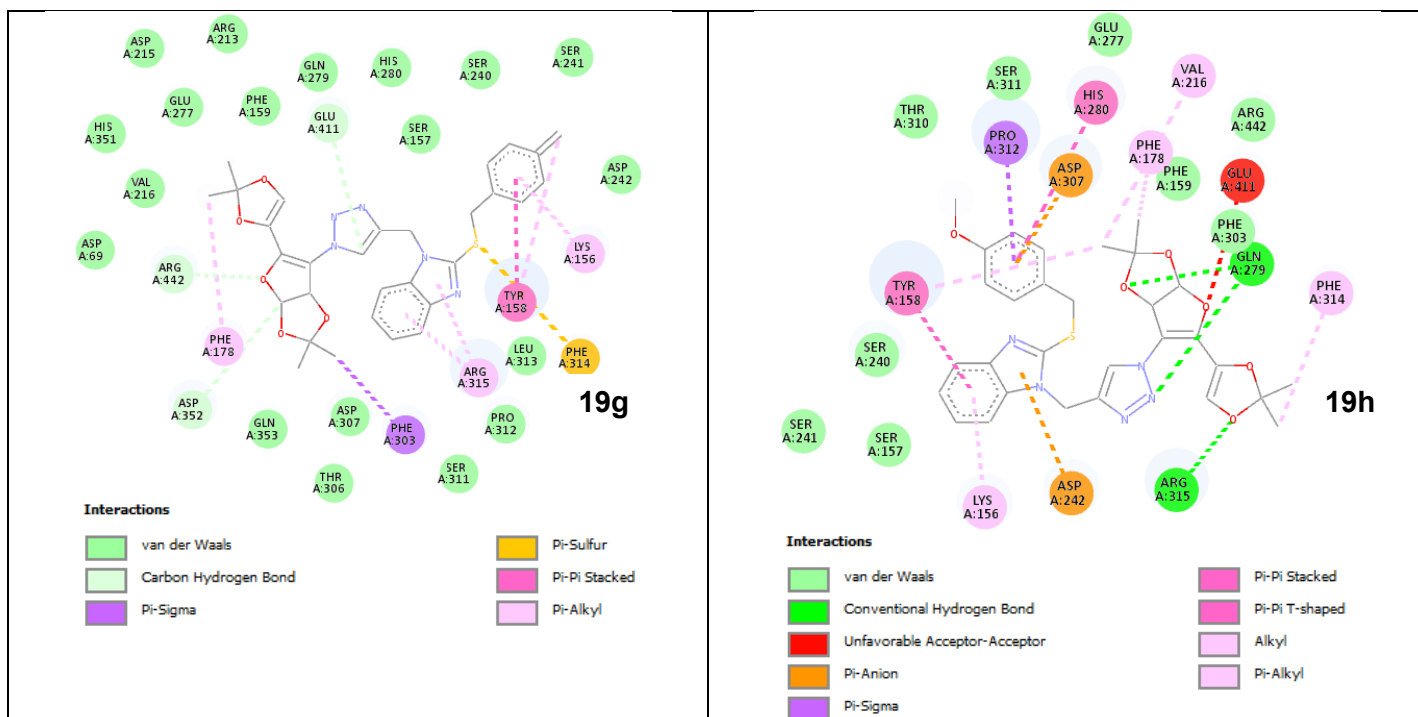


Figura 11. Mapa bidimensional de interacciones de los compuestos **19a-h** con la enzima glucosidasa.

9.5. Pruebas biológicas *in-vitro*

El siguiente paso fue medir la capacidad inhibitoria de las moléculas sintetizadas contra la α -glucosidasa. Para este propósito se mandaron las muestras al Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM, los estudios se dividieron en dos experimentos de screening, en α -glucosidasa de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y en la α -glucosidasa de intestino de rata, la experimentación fue realizada por el M. en C. Antonio Nieto Camacho.

En todos los casos y para ambas series de compuestos se usaron 25 μ L de DMSO (50%) como disolvente. El uso de DMSO como solvente es común porque es miscible con agua y no suele interferir en reacciones enzimáticas a bajas concentraciones.⁷⁸ en el disolvente se agregó la muestra y se dejó interactuar con la enzima por 10 minutos, después de esto se añade el sustrato al sistema para iniciar la reacción enzimática, la cual corre por 15 minutos, se añade también glicerol (50%) para estabilizar a la enzima.⁷⁹ Después del proceso de reacción se mide la densidad óptica (o absorbancia) a una longitud de onda de 405 nm, longitud de onda característica de absorción del p-nitrofenol liberado tras la hidrólisis del sustrato,⁸⁰ esta propiedad está directamente relacionada con la cantidad de producto formado durante el ensayo.

A continuación, se muestran los resultados de inhibición obtenidos para los compuestos de la **Serie 1**, realizados en α -glucosidasa de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) y en α -glucosidasa de intestino de rata.

Tabla 4. Inhibición de la **Serie 1** sobre α -glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* y de intestino de rata

Compuesto	Concentración (μ M)	Inhibición Levadura (%)	Inhibición Intestino de rata (%)
9a	100	30.55	0.44
9b	100	30.10	1.11
9c	100	29.96	0.33
9d	100	16.47	7.26

9e	100	50.86	1.66
9g	100	35.43	9.48
9h	100	34.33	0
Quercetina	45	45.60	---
Acarbosa	45	---	48.33

De manera general, podemos decir que todos los compuestos de la Serie 1 presentaron actividad inhibitoria de la enzima α -glucosidasa de levadura con porcentajes que van del 30-51% de inhibición siendo el compuesto **9e** ($R = -I$) el que muestra la mayor actividad. Por otro lado, no se observó actividad contra la α -glucosidasa de ratón. En la enzima animal se obtuvieron bajos porcentajes de inhibición en comparación con la referencia (Acarbosa), uno de los posibles motivos para este fenómeno puede ser la diferencia que tiene la α -glucosidasa proveniente de diferentes especies biológicas.⁸¹ Los compuestos sintetizados presentarán diferentes interacciones debido a la diferencia de los aminoácidos cercanos al sitio activo. Algo a destacar es que la actividad inhibitoria de los compuestos con un sustituyente halógeno disminuye conforme cambia su tamaño, siendo el compuesto más activo el compuesto **9b** ($R = -F$), posteriormente el **9c** ($R = -Cl$) y el menos activo **9d** ($R = -Br$). En el caso del compuesto **9e** ($R = -I$), el tamaño del yodo modifica la conformación al resto del compuesto, ese cambio conformacional es favorable para la interacción con la enzima.

Al igual que los compuestos de la Serie 1, los compuestos **19a-h** también fueron estudiados en las pruebas *in vitro*. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Inhibición de la **Serie 2** sobre α -glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* y de intestino de rata

Compuesto	Concentración (μM)	Inhibición Levadura (%)	Inhibición Intestino de rata (%)
19a	100	18.94	-1.71
19b	100	48.75	-1.19
19c	100	25.47	-1.39
19d	100	25.01	2.2
19e	100	21.73	3.2
19f	100	58.19	-0.22
19g	100	44.88	6.31
19h	100	22.13	1.74
Quercetina	45	38.87	---
Acarbosa	45	---	48.98

Nuevamente, todos los compuestos sintetizados mostraron una actividad inhibitoria moderada frente a la enzima α -glucosidasa de levadura, pero no contra la enzima de ratón. Es importante mencionar que, en comparación con los análogos de la Serie 1, los compuestos **19a-h** mostraron una actividad inhibitoria menor, lo que indica que la presencia del carbohidrato no mejora la actividad biológica de los compuestos preparados. Para esta serie, el compuesto que muestra una mejor actividad es el compuesto **19f** ($R = -NO_2$). Lamentablemente, a pesar de que ambas series muestran actividad inhibitoria frente a α -glucosidasa de levadura, estos valores son inferiores a la Quercetina que se usa como compuesto de referencia. A pesar de esto, este trabajo puede sentar las bases para el diseño de futuros análogos que puedan mostrar una mejor actividad inhibitoria.



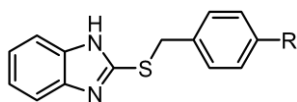
10. CONCLUSIONES

- Las dos series de 1,2,3-triazoles derivados de S-bencilmercaptobenzimidazol (16 compuestos en total) se prepararon utilizando como reacción clave la CuAAC.
- Se sintetizó el anillo de triazol seguido de la unión con el fragmento de benzimidazol S-benzilado, por una reacción de sustitución que fue una ruta adecuada para preparar los compuestos de la Serie 1, mientras que para la Serie 2, la incorporación de un grupo propargilo en el fragmento del benzimidazol S-bencilado seguido de la reacción CuAAC con la azida del carbohidrato resultó una mejor alternativa.
- La metodología específica usada para el estudio de acoplamiento molecular fue validada de manera exitosa usando la técnica de redocking con el ligando co-cristalizado original de la enzima con la clave 3a4a, además se observó que todos los compuestos presentan una energía de afinidad superior al fármaco de referencia Acarbosa.
- Los resultados de los ensayos biológicos no tuvieron la misma tendencia que los resultados *in silico*, esto se debe a que la enzima usando en el docking no era la misma que se usó en las pruebas biológicas, por esto las interacciones en el sitio activo de la encima **3a4a** no fueron iguales que en las enzimas usadas en los ensayos biológicos.
- Algunos los compuestos preparados muestran actividad inhibitoria moderada frente a la enzima α -glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* y fueron inactivos con la enzima de ratón. Los compuestos probados son menos activos que el fármaco de referencia.
- La incorporación de un fragmento de carbohidrato no tiene un efecto positivo en la actividad biológica como lo predecía el estudio de acoplamiento molecular.
- Los efectos electrónicos y el tamaño de los sustituyentes del grupo S-bencilo afectan la actividad biológica observada, el grupo más con la mejor inhibición fue el yodo, y también dio resultados prometedores el sustituyente de metilo, el cual es donador de densidad electrónica.
- Este trabajo puede sentar las bases para el diseño de futuros análogos que puedan mostrar una actividad inhibitoria mejorada.

11. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

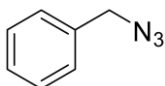
Todos los compuestos se caracterizaron mediante espectroscopia de IR, realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se adquirieron en espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia. Los espectros de masas se obtuvieron mediante el uso de un espectrómetro de masas modelo micrOTOF II (Bruker Daltonics Inc.). Los espectros fueron adquiridos en modo positivo con un voltaje del capilar de 4500 V, gas de nebulización: 0.5 Bar, gas de secado 4.0 L/min y una temperatura de secado de 150 °C. Los espectros de IR y de RMN fueron analizados usando MestReNova versión 15.1.0-38027, las moléculas fueron dibujadas usando ChemDraw versión 23.1.1.

11.1. Síntesis de derivados bencilados (3a-h)



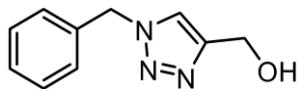
En un matraz redondo de 100 mL se colocó el mercaptobenzimidazol (MBI) (0.6 g, 4 mmol, 1 equiv.) y se disolvió en EtOH (40 mL) a 50 °C. Posteriormente se adicionó NaOH (0.16 g, 1 equiv.). Terminada la adición se calentó la mezcla a reflujo y se adicionaron cuidadosamente el cloruro de bencilo correspondiente (1 equiv.). La reacción se deja en estas condiciones por 4 horas. El crudo de reacción se filtra en caliente, la solución se evapora en el rotavapor, el producto no necesita de purificación y pueden ser utilizados en el siguiente paso sin ningún tratamiento adicional.

11.2. Síntesis de la bencilazida (5)



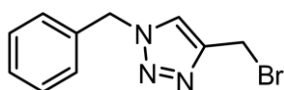
En un tubo de reacción, se colocó bromuro de bencilo (1.1 mL, 10 mmol, 1 equiv.) y se disolvió en 3 mL de DMF, a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó azida de sodio (0.30 g, 20 mmol, 2 equiv.) con agitación por 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo el crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El producto obtenido fue un líquido amarillo claro en un 90% de rendimiento. El producto fue utilizado directamente en el siguiente paso de reacción sin ninguna purificación adicional.

11.3. Síntesis del (4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metanol (7)



En un matraz redondo de 50 mL se colocó la bencilazida (0.25 mL, 2.5 mmol, 1 equiv.) y se disolvió en 3 mL de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (2:1). Posteriormente se adicionó el alcohol propargílico (0.225 mL, 2.5 mmol, 1 equiv.), ascorbato de sodio (0.0098 g, 0.05 mmol 0.2 equiv.), DIPEA (0.017 mL, 0.1 mmol, 0.4 equiv.) y CuI (0.009 g, 0.05 mmol, 0.2 equiv.). La reacción se calentó en MW a 80 °C por 30 minutos. El producto fue utilizado sin ninguna purificación adicional. Rendimiento del 90%.

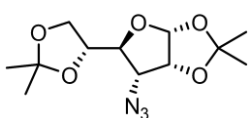
11.4. Síntesis del 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (8)



En un matraz redondo de 50 mL se colocó el (4-bencil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metanol obtenido en el paso anterior (0.1 g, 0.5 mmol, 1 equiv.) y se disolvieron en 5 mL de CH_2Cl_2 bajo atmósfera de nitrógeno. Después se agregó lentamente PBr_3 (142 μL , 1.5 mmol, 3 equiv.). La reacción se dejó a temperatura ambiente por 24 horas. Al término de este

tiempo, la reacción se extrajo con diclorometano y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Rendimiento del 90%.

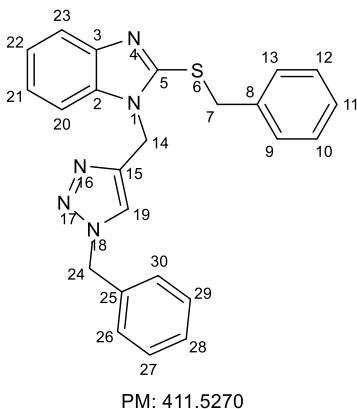
11.5. Obtención de la azida derivada de carbohidrato (14)



La 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa **11** (1 g, 3,84 mmol) se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂/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 intermedia, se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ 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 NaBH₄ (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 Na₂SO₄ 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. Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa preparada anteriormente (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 triflico (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 Na₂SO₄, obteniendo un sólido naranja correspondiente al triflato. Este triflato intermediario se disolvió en DMF (25 mL) y se colocó en agitación a 0 °C. Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN₃) (9.84 mmol) y posteriormente se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. 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).

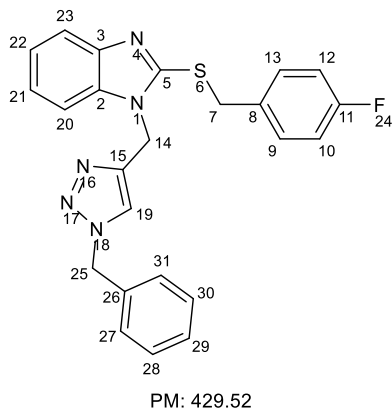
11.6. Síntesis de los triazoles 9a-h (Serie 1)

Procedimiento General 1 (PG₁): En un matraz redondo de 50 mL se disolvió el mercaptobenzimidazol bencilado **3a-h** (0.4 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de DMF y se enfrió a 0 °C. Posteriormente se añadió el NaH (0.5 mmol, 1.2 equiv.), y después de 30 minutos se adicionó el 4-bencil-1-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol (0.4 mmol, 1 equiv.). La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 12 horas. Se confirma el término de la reacción por cromatografía de capa fina, se extrajo el producto **9a-h** con acetato de etilo y se evaporó en el rotavapor, y el producto fue purificado por cromatografía en columna (80:20, AcOEt:Hexano).

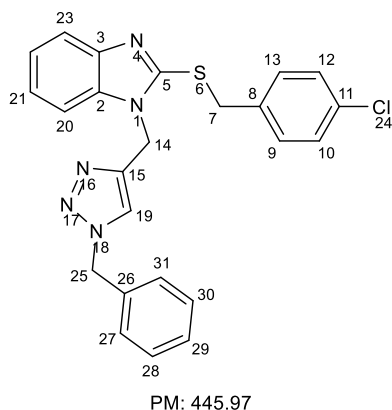


Siguiendo el **PG₁**, se mezclaron en DMF, **3a** (0.15 g, 0.6 mmol, 1 equiv.), NaH (0.03 g, 0.74 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol (0.16 g, 0.6 mmol, 1 equiv.) para obtener **9a** (0.179 g, 69%) como un polvo blanco pf: 102-104 °C. R_f = 0.65 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3122 (N-H), 1610 (N=N), 1432 (C-N), 1251 (C-O), 742 (C-S); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.69 (m, 1H, H-23), 7.36–7.35 (m, 1H, H-20), 7.35–7.33 (m, 2H, H-27, H-29), 7.32–7.30 (m, 2H, H-10, H-12), 7.26–7.24 (m, 2H, H-9, H-13), 7.24–7.22 (m, 2H, H-26, H-30), 7.20 (dd, *J* = 4.84, 1.4 Hz, 1H, H-22), 7.18–7.15 (m, 1H, H-21), 7.14 (dd, *J* = 4.65, 2.90, 1.72, 0.6 Hz, 2H, H-11, H-28), 7.03 (s, 1H, H-19), 5.36 (s, 2H, H-24), 5.32–5.27 (m,

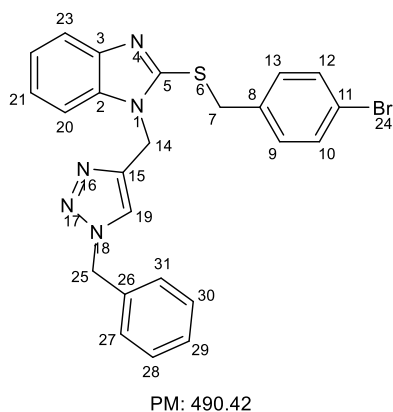
2H, H-14), 4.59–4.57 (m, 2H, H-7); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.5 (C-5), 143.4 (C-3), 143.2 (C-15), 136.7 (C-8), 135.6 (C-2), 134.2 (C-25), 129.0 (C-27, C-29), 128.7 (C-10, C-12), 128.6 (C-9, C-13), 127.7 (C-26, C-30), 127.6 (C-11, C-28), 122.4 (C-21), 122.2 (C-22), 121.9 (C-19), 118.3 (C-23), 109.5 (C-20), 54.0 (C-24), 39.6 (C-14), 37.5 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{S}$ 412.1590, encontrado 412.1590. Error [ppm] = 0.1



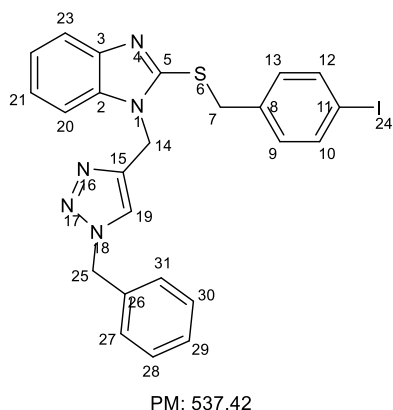
Siguiendo el **PG**₁, se mezclaron en DMF, **3b** (0.15 g, 0.58 mmol, 1 equiv.), NaH (0.027 g, 0.69 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol (0.146 g, 0.58 mmol, 1 equiv.) para obtener **9b** (0.205 g, 80%) como un polvo amarillo pf: 87-89 °C. Rf = 0.45 (Hex–AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3140 (N-N), 2930 (C-N), 1599 (N=N), 1506 (C-N) 744 (C-S), 527 (Ar-F); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (ddd, J = 7.89, 1.42, 0.7 Hz, 1H, H-23), 7.39–7.36 (m, 2H, H-9, H-13), 7.33–7.32 (m, 2H, H-28, H-30), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H-20), 7.25–7.18 (m, 3H, H-27, H-29, H-31), 7.17–7.15 (m, 2H, H-21, H-22), 7.07–7.05 (m, 1H, H-19), 6.95–6.92 (m, 2H, H-10, H-12), 5.39 (s, 2H, H-25), 5.33 (d, J = 0.6 Hz, 2H, H-14), 4.56 (s, 2H, H-7); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 163.1 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 246.3 Hz, 1C, C-11), 150.3 (C-5), 143.4 (C-3), 143.2 (C-15), 135.6 (C-8), 134.2 (C-26), 132.7 (C-2), 130.7 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.1 Hz, 2C, C-9, C-13), 129.0 (C-28, C-30), 128.7 (C-29), 127.8 (C-27, C-31), 122.4 (C-21), 122.2 (C-22), 121.8 (C-19), 118.3 (C-23), 115.5 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.5 Hz, 2C, C-10, C-12), 109.4 (C-20), 54.1 (C-25), 39.6 (C-14), 36.6 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{FS}$ 430.1494, encontrado 430.1496. Error [ppm] = 0.4



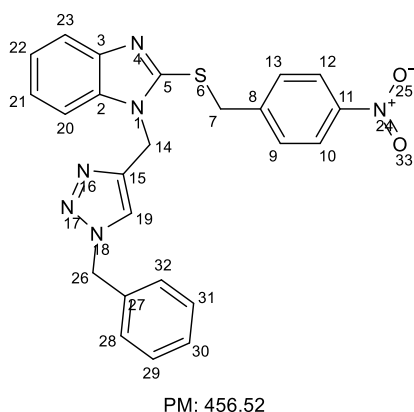
Siguiendo el **PG**₁, se mezclaron en DMF, **3c** (0.15 g, 0.55 mmol, 1 equiv.), NaH (0.026 g, 0.65 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1*H*-1,2,3-triazol (0.137 g, 0.55 mmol, 1 equiv.) para obtener **9c** (0.146 g, 59%) como un polvo verde claro pf: 99-102 °C. Rf = 0.4 (Hex–AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3136 (N-N), 2923 (C-N), 1611 (N=N), 1428 (C-N) 737 (C-S), 505 (Ar-Cl); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.66 (m, 1H, H-23), 7.38–7.36 (m, 1H, H-20), 7.33–7.31 (m, 3H, H-28, H-29, H-30), 7.29 (s, 1H, H-21), 7.24 (s, 1H, H-22), 7.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-9, H-13), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-10, H-12), 7.16–7.14 (m, 2H, H-27, H-31), 7.06 (s, 1H, H-19), 5.38 (s, 2H, H-25), 5.33–5.31 (m, 2H, H-14), 4.54 (s, 2H, H-7); ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.1 (C-5), 143.2 (C-3, C-15), 135.5 (C-8, C-11), 134.2 (C-26), 133.4 (C-2), 130.3 (C-10, C-12), 129.0 (C-9, C-13), 128.6 (C-28, C-30), 127.9 (C-29), 127.7 (C-27, C-29, C-31), 122.4 (C-22), 122.2 (C-21), 121.8 (C-19), 118.3 (C-23), 109.4 (C-20), 54.0 (C-25), 39.5 (C-14), 36.5 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{ClS}$ 446.1198, encontrado 446.1201. Error [ppm] = 0.6



Seguendo el **PG**₁, se mezclaron en DMF, **3d** (0.15 g, 0.4 mmol, 1 equiv.), NaH (0.02 g, 0.5 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (0.12 g, 0.4 mmol, 1 equiv.) para obtener **9d** (0.196 g, 85%) como un polvo blanco pf: 127-128 °C. Rf = 0.5 (Hex-AcOEt = 7:3, v/ v); FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3132 (N-N), 2927 (C-N), 1610 (N=N), 1444 (C-N), 737 (C-S), 500 (Ar-Br); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H, H-19), 7.58–7.56 (m, 2H, H-20, H-23), 7.48 (dd, J = 8.4 Hz, 2H, H-9, H-13), 7.41–7.40 (m, 2H, H-10, H-12), 7.33 (s, 1H, H-29), 7.32–7.31 (m, 2H, H-28, H-30), 7.24 (d, J = 6.1 Hz, 2H, H-27, H-31), 7.19–7.17 (m, 2H, H-21, H-22), 5.54 (s, 2H, H-25), 5.40 (s, 2H, H-14), 4.58 (s, 2H, H-7); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO) δ 150.5 (C-5), 142.8 (C-3), 142.1 (C-15), 137.0 (C-8), 135.9 (C-26), 135.8 (C-2), 131.2 (C-10, C-12), 131.0 (C-9, C-13), 128.6 (C-28, C-30), 128.0 (C-29), 127.7 (C-27, C-31), 123.5 (C-19), 121.7 (C-21, C-22), 120.4 (C-11), 117.7 (C-23), 109.9 (C-20), 52.7 (C-25), 38.7 (C-14), 35.0 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₁N₅BrS 490.0699, encontrado 490.0696. Error [ppm] = 0.3

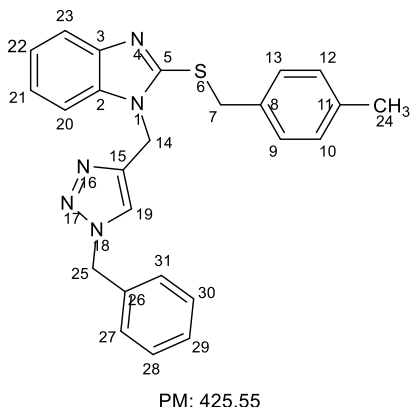


Seguendo el **PG**₁, se mezclaron en DMF, **3e** (0.15 g, 0.4 mmol, 1 equiv.), NaH (0.02 g, 0.5 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (0.10 g, 0.4 mmol, 1 equiv.) para obtener **9e** (0.132 g, 60%) como un polvo blanco pf: 156-158 °C. Rf = 0.35 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3133 (N-N), 2924 (C-N), 1722 (N=N), 1442 (C-N), 700 (C-S), 494 (Ar-I); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.66 (m, 1H, H-23), 7.58–7.56 (m, 2H, H-10, H-12), 7.38–7.36 (m, 1H, H-20), 7.33–7.32 (m, 3H, H-28, H-29, H-30), 7.22–7.18 (m, 2H, H-21, H-22), 7.16 (ddd, J = 6.51, 3.00, 1.8 Hz, 2H, H-27, H-31), 7.12–7.10 (m, 2H, H-9, H-13), 7.07 (s, 1H, H-19), 5.39 (s, 2H, H-25), 5.32 (s, 2H, H-14), 4.51 (s, 2H, H-7); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C-5), 143.3 (C-3), 143.1 (C-15), 137.6 (C-10, C-12), 136.7 (C-8), 135.6 (C-26), 134.2 (C-2), 130.9 (C-9, C-13), 129.0 (C-28, C-30), 128.7 (C-27, C-31), 127.8 (C-29), 122.4 (C-21), 122.2 (C-22), 121.8 (C-19), 118.3 (C-23), 109.4 (C-20), 93.1 (C-11), 54.1 (C-25), 39.6 (C-14), 36.6 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₂₁N₅I 538.0556, encontrado 538.0557. Error [ppm] = 0.2



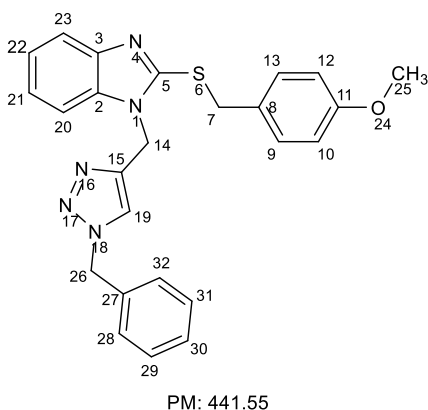
Seguendo el **PG**₁, se mezclaron en DMF, **3f** (0.15 g, 0.52 mmol, 1 equiv.), NaH (0.025 g, 0.63 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (0.132 g, 0.52 mmol, 1 equiv.) para obtener **9f** (0.19 g, 79%) como un polvo ámbar pf: 110-112 °C. Rf = 0.3 (Hex-AcOEt = 7:3, v/ v); FT-IR (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2956 (N-N), 2922 (C-N), 2923 (C-N), 1731 (Ar-N), 1595 (N=N), 1514 (C-N), 1339 (N-O), 739 (C-S); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, 2H, H-10, H-12), 7.68–7.65 (m, 1H, H-20), 7.58–7.56 (m, 2H, H-9, H-13), 7.38–7.36 (m, 1H, H-23), 7.33–7.31 (m, 4H, H-28, H-29, H-31, H-32), 7.23–7.20 (m, 2H, H-21, H-22), 7.17 (s, 1H, H-19), 7.17–7.15 (m, ¹H, H-30), 5.41 (s, 2H, H-14), 5.34 (s, 2H, H-26), 4.66 (s, 2H, H-7); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.60 (C-5), 147.26 (C-11), 144.79 (C-8), 143.30 (C-3), 143.07 (C-2), 135.87 (C-27), 134.18 (C-15), 129.91 (C-9, C-13), 129.09 (C-19), 128.81 (C-10, C-12), 127.86 (C-30), 123.74 (C-21),

122.61 (C-28, C-32), 122.40 (C-29, C-31), 121.78 (C-22), 118.45 (C-23), 109.40 (C-20), 54.20 (C-26), 39.64 (C-14), 35.99 (C-7); EM (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{24}H_{21}N_6O_2S$ 457.1441, encontrado 457.1441. Error [ppm] = 0.1



Siguiendo el **PG₁**, se mezclaron en DMF, **3g** (0.15 g, 0.6 mmol, 1 equiv.), NaH (0.03 g, 0.7 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (0.15 g, 0.6 mmol, 1 equiv.) para obtener **9g** (0.175 g, 69%) como un polvo blanco pf: 106-108 °C. Rf = 0.7 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3135 (N-N), 2922 (C-N), 1611 (N=N), 1430 (C-N), 1243 (C-H), 743 (C-S); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (ddd, J = 7.90, 1.39, 0.7 Hz, 1H, H-23), 7.38 (ddd, J = 7.62, 1.48, 0.7 Hz, 1H, H-20), 7.32–7.31 (m, 2H, H-27, H-31), 7.26–7.24 (m, 2H, H-9, H-13), 7.24–7.16 (m, 3H, H-28, H-29, H-30), 7.16–7.13 (m, 2H, H-21, H-22), 7.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-19), 7.09–7.07 (m, 2H, H-10, H-12),

5.37 (d, J = 0.6 Hz, 2H, H-25), 5.31 (d, J = 0.6 Hz, 2H, H-14), 4.56 (s, 2H, H-7), 2.32–2.29 (m, 3H, H-24); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.7 (C-5), 143.4 (C-3), 143.2 (C-15), 137.4 (C-11), 135.6 (C-26), 134.2 (C-2), 133.4 (C-8), 129.3 (C-10, C-12), 128.9 (C-28, C-30), 128.7 (C-27, C-31), 127.7 (C-29), 122.3 (C-21), 122.1 (C-22), 121.9 (C-19), 118.3 (C-23), 109.4 (C-20), 54.0 (C-25), 39.5 (C-14), 37.2 (7), 21.0 (C-24); EM (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{25}H_{24}N_5S$ 426.1743, encontrado 426.1747. Error [ppm] = 1.0

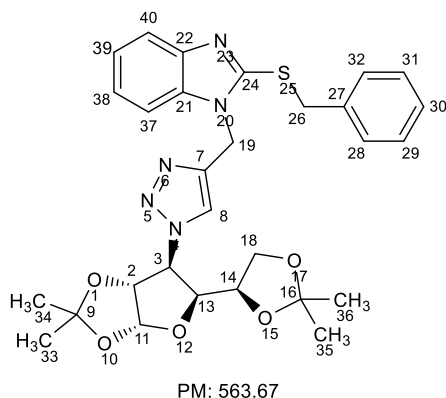


Siguiendo el **PG₁**, se mezclaron en DMF, **3h** (0.15 g, 0.55 mmol, 1 equiv.), NaH (0.026 g, 0.66 mmol, 1.2 equiv.), 4-bencil-1-(bromometil)-1H-1,2,3-triazol (0.138 g, 0.55 mmol, 1 equiv.) para obtener **9h** (0.22 g, 90%) como un polvo blanco pf: 122-124 °C. Rf = 0.5 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) ν_{max}/cm^{-1} 3067 (N-N), 2958 (C-H), 2923 (C-N), 1432 (C-N), 1251 (C-O), 742 (C-S); ¹H-NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H, H-5), 7.59–7.56 (m, 2H, H-19, H-22), 7.38–7.35 (m, 2H, H-26, H-30), 7.33 (m, J = 1.7 Hz, 1H, H-10), 7.31 (dd, J = 2.9, 1.2 Hz, 2H, H-9, H-11), 7.25–7.23 (m, 2H, H-8, H-12), 7.19–7.16 (m, 2H, H-20, H-21), 6.87–6.85 (m, 2H, H-27, H-29), 5.53 (s,

2H, H-6), 5.38 (s, 2H, H-13), 4.55 (s, 2H, H-24), 3.72 (s, 3H, H-32); ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO) δ 158.6 (C-28), 151.0 (C-15), 142.9 (C-17), 142.3 (C-4), 135.9 (C-18), 128.9, 128.7 (C-9, C-11), 128.1 (C-10), 127.8 (C8, C-12), 123.6 (C-5), 117.7 (C-22), 113.9 (C-27, C-29), 109.9 (C-19), 55.0 (C-32), 52.7 (C-6), 38.7 (C-13), 35.6 (C-24); EM (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{25}H_{24}N_5OS$ 442.1696, encontrado 442.1695. Error [ppm] = 0.3

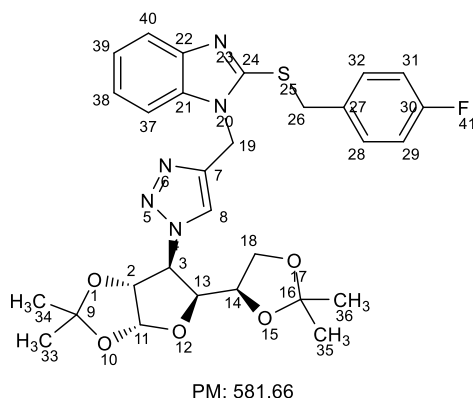
10.7. Síntesis de los triazoles 20a-h (Serie 2)

Procedimiento General 2 (PG₂): Se disolvió en un tubo para MW en 5 mL de DMF el alquino del mercaptobenzimidazol bencilado **18a-h** (0.1 g, 1 equiv.) y se añadió la azida derivada de la alofuransa **14** (1 equiv.), ascorbato de sodio (0.2 equiv.), DIPEA (0.4 equiv.) y CuI (0.2 equiv.), se llevó al MW y se puso a reaccionar la mezcla a 100 °C por 1 hora. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina. Una vez confirmada la ausencia de los reactivos, se extrajo el producto **19a-h** con acetato de etilo y se evaporó en el rotavapor. La purificación se lleva a cabo por medio de cromatografía en columna (70:30, Hexano:AcOEt).



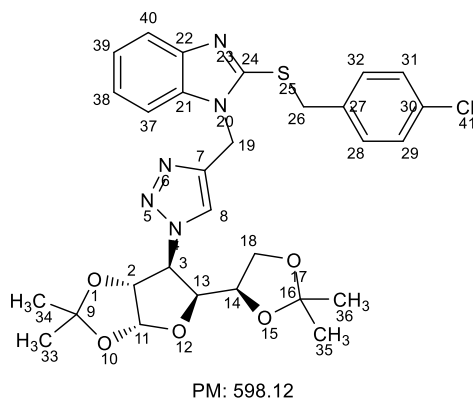
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18a** (0.1 g, 0.35 mmol, 1 equiv.), CuI (0.013 g, 0.071 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.014 g, 0.071 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.025 mL, 0.14 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.1 g, 0.35 mmol, 1 equiv.) para obtener **19a** (0.14 g, 69%) como un polvo blanco pf: 85-87 °C. Rf = 0.7 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3118 (C-H), 3045 (N-N), 2965 (C-N), 1234 (C-N), 1054 (C-N), 827 (C-O), 582 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (ddd, J = 7.95, 1.28, 0.7, 1H, H-40), 7.42–7.36 (m, 2H, H-28, H-32), 7.33 (ddd, J = 7.82,

1.35, 0.7, 1H, H-37), 7.30–7.28 (m, 2H, H-29, H-31), 7.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-30), 7.27 (s, 1H, H-8), 7.23–7.17 (m, 2H, H-38, H-39), 6.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.42–5.31 (m, 2H, H-19), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.62 (d, J = 2.4 Hz, 2H, H-26), 4.22 (dd, J = 9.28, 3.7 Hz, 1H, H-13), 3.89–3.79 (m, 2H, H-18), 2.89 (ddd, J = 9.27, 6.06, 5.1 Hz, 1H, H-14), 1.55 (s, 3H, H-33), 1.34 (d, 6H, H-34, H-36), 0.87 (s, 3H, H-35); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 150.6 (C-24), 143.5 (C-22), 142.6 (C-7), 136.7 (C-27), 135.6 (C-21), 129.0 (C-28, C-32), 128.7 (C-29, C-31), 127.7 (C-30), 124.0 (C-8), 122.4 (C-38), 122.3 (C-39), 118.5 (C-40), 112.4 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.3 (C-11), 83.2 (C-2), 80.5 (C-13), 72.0 (C-14), 67.5 (C-18), 65.7 (C-3), 39.5 (C-19), 37.6 (C-26), 26.7 (C-33, C-34), 26.1 (C-36), 24.5 (C-35); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 564.2275, encontrado 564.2272. Error [ppm] = 0.6



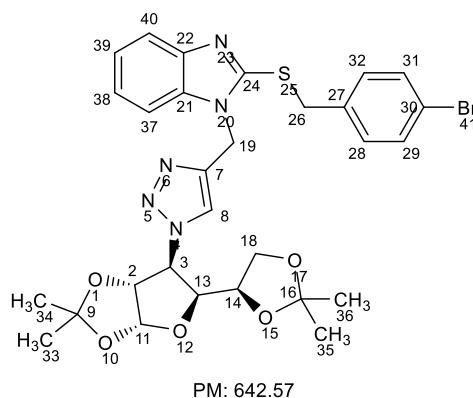
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18b** (0.1 g, 0.33 mmol, 1 equiv.), CuI (0.012 g, 0.067 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.013 g, 0.067 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.13 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.096 g, 0.33 mmol, 1 equiv.) para obtener **19b** (0.13 g, 66%) como un polvo blanco pf: 107-109 °C. Rf = 0.45 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3096 (C-H), 3050 (N-N), 2973 (C-N), 1423 (C-F), 1054 (C-N), 754 (C-O), 590 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72–7.66 (m, 1H, H-40), 7.38 (dd, J = 8.86, 5.2 Hz, 2H,

H-28, H-32), 7.34–7.33 (m, 1H, H-8), 7.33–7.31 (m, 1H, H-37), 7.26–7.13 (m, 2H, H-38, H-39), 7.00–6.96 (m, 2H, H-29, H-31), 6.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.43–5.31 (m, 2H, H-19), 5.12 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.59 (d, J = 2.7 Hz, 2H, H-26), 4.22 (dd, J = 9.31, 3.6 Hz, 1H, H-13), 3.91–3.83 (m, 2H, H-18), 2.89 (ddd, J = 9.30, 6.07, 5.1 Hz, 1H, H-14), 1.55 (s, 3H, H-33), 1.35–1.32 (m, 6H, H-34, H-36), 0.99–0.82 (m, 3H, H-35); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 246.8 Hz, 1C, C-30), 150.4 (C-24), 143.5 (C-22), 142.5 (C-7), 135.6 (C-21), 132.5 (C-27), 130.7 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 8.3 Hz, 2C, C-28, C-32), 124.0 (C-8), 122.5 (C-38), 122.3 (C-39), 118.5 (C-40), 115.6 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 21.6 Hz, 2C, C-29, C-31), 112.5 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.2 (C-11), 83.1 (C-2), 80.5 (C-13), 72.0 (C-14), 67.5 (C-18), 65.8 (C-3), 39.5 (C-19), 36.6 (C-26), 26.6 (C-33, C-34), 26.0 (C-36), 24.6 (C-35); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 582.2181, encontrado 582.2178. Error [ppm] = 0.6



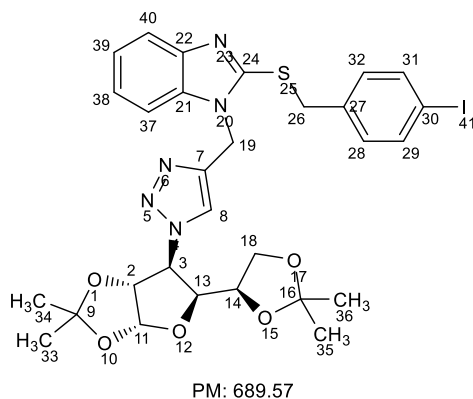
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18c** (0.1 g, 0.31 mmol, 1 equiv.), CuI (0.012 g, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.013 g, 0.06 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.12 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.09 g, 0.31 mmol, 1 equiv.) para obtener **19c** (0.15 g, 78%) como un polvo blanco pf: 104-107 °C. R_f = 0.5 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2988 (N-N), 2900 (C-N), 1724 (N=N), 1448 (C-N), 1249 (C-O), 740 (Ar-Cl); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71–7.68 (m, 1H, H-40), 7.35 (dd, *J* = 3.72, 0.7 Hz, 2H, H-28, H-32), 7.34–

7.32 (m, 1H, H-37), 7.30 (s, 1H, H-8), 7.27–7.25 (m, 2H, H-29, H-31), 7.24–7.19 (m, 2H, H-38, H-39), 6.18 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-11), 5.43–5.35 (m, 2H, H-19), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.63–4.57 (m, 2H, H-26), 4.24–4.20 (m, 1H, H-13), 3.87–3.83 (m, 2H, H-18), 2.90–2.86 (m, 1H, H-14), 1.56 (s, 3H, H-33), 1.35–1.34 (m, 6H, H-34, H-36), 0.91–0.90 (m, 3H, H-35); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C-30), 143.2 (C-24), 142.4 (C-22), 135.5 (C-7), 135.3 (C-21), 130.4 (C-28, C-32), 129.0–128.7 (m, C-8), 124.0 (C-29, C-31), 122.6 (C-38), 122.4 (C-39), 120.5 (d, *J* = 7.1 Hz, C-27), 118.4 (C-40), 112.5 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.2 (C-11), 83.1 (d, *J* = 8.0 Hz, C-2), 80.4 (d, *J* = 15.5 Hz, C-13), 72.0 (d, *J* = 8.5 Hz, C-14), 67.4 (d, *J* = 9.3 Hz, C-18), 65.7 (d, *J* = 4.2 Hz, C-3), 39.5 (C-19), 36.6 (C-26), 26.7 (C-33), 26.6 (C-34), 26.0 (C-36), 24.6 (d, *J* = 9.2 Hz, C-35); EM (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₃₃ClN₅O₅S 598.1886, encontrado 598.1885. Error [ppm] = 0.2



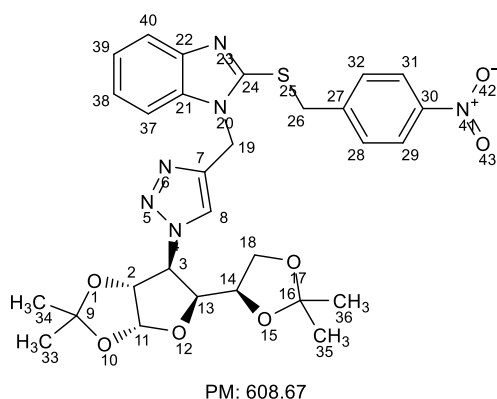
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18d** (0.1 g, 0.27 mmol, 1 equiv.), CuI (0.01 g, 0.055 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.011 g, 0.055 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.11 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.08 g, 0.27 mmol, 1 equiv.) para obtener **19d** (0.15 g, 83%) como un polvo blanco pf: 110-112 °C. R_f = 0.5 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2987 (N-N), 2893 (C-N), 1686 (N=N), 1447 (C-N), 1242 (C-O), 742 (Ar-Br); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72–7.66 (m, 1H, H-40), 7.46–7.37 (m, 2H, H-28, H-32), 7.33 (ddd,

J = 7.76, 1.37, 0.7 Hz, 1H, H-37), 7.30 (s, 1H, H-8), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H-29, H-31), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, H-38, H-39), 6.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.43–5.32 (m, 2H, H-19), 5.13 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.63–4.51 (m, 2H, H-26), 4.23 (dd, *J* = 9.30, 3.7 Hz, 1H, H-13), 3.90–3.80 (m, 2H, H-18), 2.88 (ddd, *J* = 9.28, 6.04, 5.1 Hz, 1H, H-14), 1.56 (s, 3H, H-33), 1.43–1.28 (m, 6H, H-34, H-36), 1.03 – 0.84 (m, 3H, H-35); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C-30), 143.3 (C-24), 142.4 (C-22), 135.9 (C-7), 135.5 (C-21), 131.7 (C-28, C-32), 130.6 (C-8), 123.9 (C-29, C-31), 122.3 (C-38, C-39), 121.6 (C-27), 118.4 (C-40), 112.4 (C-9), 109.5 (C-16), 109.1 (C-37), 106.2 (C-11), 83.1 (C-2), 80.4 (C-13), 71.9 (C-14), 67.4 (C-18), 65.7 (C-3), 39.5 (C-19), 36.6 (C-26), 26.6 (d, *J* = 3.8 Hz, C-33, C-34), 26.0 (C-36), 24.5 (C-35); EM (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₃₃BrN₅O₅S 642.1382, encontrado 642.1380. Error [ppm] = 0.2



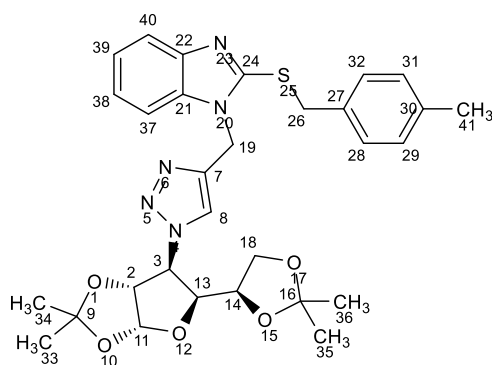
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18e** (0.1 g, 0.24 mmol, 1 equiv.), CuI (0.01 g, 0.05 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.011 g, 0.05 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.1 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.07 g, 0.24 mmol, 1 equiv.) para obtener **19e** (0.102 g, 59%) como un polvo ámbar pf: 103-105 °C. R_f = 0.5 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2988 (N-N), 2892 (C-N), 1669 (N=N), 1450 (C-N), 1242 (C-O), 742 (Ar-I); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70–7.67 (m, 1H, H-40), 7.66–7.60 (m, 2H, H-28, H-32), 7.34–7.31 (m, 1H, H-

37), 7.29 (s, 1H, H-8), 7.25–7.18 (m, 2H, H-39, H-38), 7.18–7.15 (m, 2H, H-29, H-31), 6.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.38 (d, J = 2.8 Hz, 2H, H-19), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-18), 4.25–4.22 (m, 1H, H-14), 3.85 (dd, J = 6.63, 5.6 Hz, 2H, H-26), 2.91–2.86 (m, 1H, H-13), 1.56 (s, 3H, H-34), 1.35 (d, J = 2.8 Hz, 6H, H-33, H-36), 0.90 (s, 3H, H-35); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C-24), 143.4 (C-22), 142.5 (C-7), 137.7 (C-29, C-31), 136.6 (C-27), 135.6 (C-21), 130.9 (C-28, C-32), 124.0 (C-38), 122.4 (d, J = 16.9 Hz, C-8, C-39), 118.5 (C-40), 112.5 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.2 (C-11), 93.2 (C-30), 83.1 (C-13), 80.5 (C-2), 72.0 (C-14), 67.5 (C-3), 65.8 (C-18), 39.5 (C-19), 36.7 (C-26), 26.7 (d, J = 4.9 Hz, C-35, C-36), 26.1 (C-33), 24.5 (C-34); EM (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₃₃IN₅O₅S 690.1251, encontrado 690.1242. Error [ppm] = 1.4



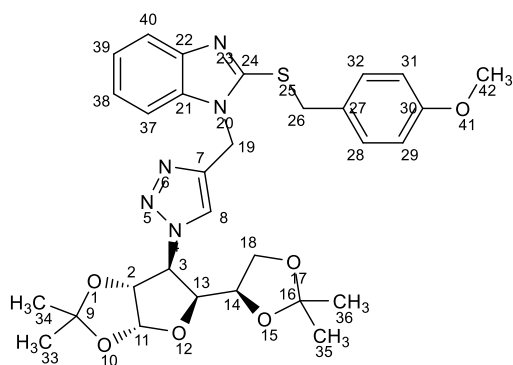
Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18f** (0.1 g, 0.3 mmol, 1 equiv.), CuI (0.011 g, 0.061 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.012 g, 0.061 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.122 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.088 g, 0.3 mmol, 1 equiv.) para obtener **19f** (0.15 g, 79%) como un polvo amarillo pf: 160-162 °C. R_f = 0.25 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2987 (N-N), 2883 (C-N), 1516 (N=N), 1441 (C-N), 1343 (N-O), 739 (C-S); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 – 8.10 (m, 2H, H-29, H-31), 7.68 (ddd, J =

7.93, 1.36, 0.7, 1H, H-40), 7.66–7.59 (m, 2H, H-28, H-32), 7.41 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-8), 7.33 (ddd, J = 7.69, 1.41, 0.7 Hz, 1H, H-37), 7.29–7.16 (m, 2H, H-38, H-39), 6.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.41–5.36 (m, 2H, H-19), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.84 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.70 (d, J = 2.6 Hz, 2H, H-26), 4.23 (dd, J = 9.33, 3.6 Hz, 1H, H-13), 3.91–3.81 (m, 2H, H-18), 2.90 (ddd, J = 9.33, 6.05, 5.1 Hz, 1H, H-14), 1.56 (s, 3H, H-33), 1.36–1.30 (m, 6H, H-34, H-36), 0.94 (d, J = 0.7 Hz, 3H, H-35); ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 149.6 (C-25), 147.3 (C-30), 144.7 (C-27), 143.3 (C-22), 142.3 (C-7), 135.8 (C-21), 129.9 (C-28, C-32), 123.9 (C-8), 123.8 (C-29, C-31), 122.6 (C-38), 122.4 (C-39), 118.6 (C-40), 112.5 (C-9), 109.6 (C-16), 109.1 (C-37), 106.2 (C-11), 83.1 (C-2), 80.5 (C-13), 72.0 (C-14), 67.5 (C-18), 65.8 (C-3), 39.5 (C-19), 36.0 (C-26), 26.6 (d, J = 3.2 Hz, C-33, C-34), 26.0 (C-36), 24.6 (C-35); EM (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₃₂N₆O₇S 609.2126, encontrado 609.2121. Error [ppm] = 0.9



PM: 577.70

Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18g** (0.1 g, 0.34 mmol, 1 equiv.), CuI (0.013 g, 0.068 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.014 g, 0.068 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.024 mL, 0.136 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.1 g, 0.34 mmol, 1 equiv.) para obtener **19g** (0.137 g, 69%) como un polvo blanco pf: 101-103 °C. Rf = 0.6 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2946 (N-N), 2865 (C-N), 1530 (N=N), 1354 (C-N), 988 (Ar-C), 731 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70–7.69 (m, 1H, H-40), 7.34–7.32 (m, 1H, H-37), 7.30–7.27 (m, 2H, H-28, H-32), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H-8), 7.24–7.16 (m, 2H, H-38, H-39), 7.14–7.08 (m, 2H, H-29, H-31), 6.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.41–5.33 (m, 2H, H-19), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-3), 4.59 (d, J = 4.5 Hz, 2H, H-26), 4.25–4.18 (m, 1H, H-13), 3.84 (qd, J = 8.74, 5.6 Hz, 2H, H-18), 2.88 (ddd, J = 9.28, 6.05, 5.1 Hz, 1H, H-14), 2.33 (s, 3H, H-41), 1.55 (s, 3H, H-33), 1.34 (dd, J = 4.27, 0.7 Hz, 6H, H-34, H-36), 0.96–0.84 (m, 3H, H-35). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 150.7 (C-24), 143.5 (C-22), 142.7 (C-7), 137.5 (C-21), 135.5 (C-30), 133.6 (C-27), 129.4 (C-29, C-31), 128.9 (C-28, C-32), 124.0 (C-8), 122.3 (C-38, C-39), 118.4 (C-40), 112.4 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.3 (C-11), 83.2 (C-2), 80.5 (C-13), 72.0 (C-14), 67.5 (C-18), 65.7 (C-3), 39.5 (C-19), 37.3 (C-26), 26.7 (C-36), 26.1 (C-33, C-34), 24.5 (C-35), 21.1 (C-41); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 578.2432, encontrado 578.2429. Error [ppm] = 0.4



PM: 593.70

Siguiendo el **PG₂**, se mezclaron en DMF, **18h** (0.1 g, 0.32 mmol, 1 equiv.), CuI (0.012 g, 0.064 mmol, 0.2 equiv.), ascorbato de sodio (0.013 g, 0.064 mmol, 0.2 equiv.), DIPEA (0.02 mL, 0.128 mmol, 0.4 equiv.) y azida derivada de la alofuranosa (0.092 g, 0.32 mmol, 1 equiv.) para obtener **19h** (0.17 g, 88%) como un polvo blanco pf: 88-91 °C. Rf = 0.35 (Hex-AcOEt = 7:3, v/v); FT-IR (ATR) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2978 (N-N), 2900 (C-N), 1609 (N=N), 1444 (C-N), 1241 (C-O), 741 (C-S); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (ddd, J = 7.92, 1.26, 0.7 Hz, 1H, H-40), 7.34–7.29 (m, 3H, H-28, H-32, H-37), 7.24 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-8), 7.22–7.16 (m, 2H, H-38, H-39), 6.86–6.78 (m, 2H, H-29, H-31), 6.18 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-11), 5.42–5.31 (m, 2H, H-19), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-2), 4.80 (dt, J = 3.75, 0.5 Hz, 1H, H-3), 4.58 (d, J = 1.8 Hz, 2H, H-26), 4.22 (dd, J = 9.25, 3.7 Hz, 1H, H-13), 3.87–3.81 (m, 2H, H-18), 3.78 (s, 3H, H-42), 2.88 (ddd, J = 9.26, 6.07, 5.2 Hz, 1H, H-14), 1.55 (s, 3H, H-33), 1.34 (dd, J = 2.68, 0.7 Hz, 6H, H-34, H-36), 0.93–0.82 (m, 3H, H-35); $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.1 (C-30), 150.7 (C-24), 143.5 (C-22), 142.7 (C-7), 135.5 (C-21), 130.2 (C-28, C-32), 128.7 (C-27), 124.0 (C-8), 122.4 (C-38, C-39), 118.5 (C-40), 114.1 (C-29, C-31), 112.4 (C-9), 109.6 (C-16), 109.2 (C-37), 106.3 (C-11), 83.2 (C-2), 80.5 (C-13), 72.0 (C-14), 67.5 (C-18), 65.7 (C-3), 55.2 (C-42), 39.5 (C-19), 37.2 (C-26), 26.7 (C-33), 26.1 (C-34, C-36), 24.5 (C-35); EM (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 594.2381, encontrado 594.2381. Error [ppm] = 0.1



12. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Pipeleers, D.; Ling, Z. Pancreatic Beta Cells in Insulin-Dependent Diabetes. *Diabetes Metabolism Reviews* **1992**, *8*, 209.
- (2) Patel, T. P.; Rawal, K.; Bagchi, A. K.; Akolkar, G.; Bernardes, N.; Dias, D. da S.; Gupta, S.; Singal, P. K. Insulin Resistance: An Additional Risk Factor in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Heart Fail. Rev.* **2016**, *21*, 11–23.
- (3) Azhari, R.; Septimar, Z. M. Hubungan Aktivitas Fisik Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2 Di Wilayah Perumahan Bugel Mas Indah RW 009. *Nusantara Hasana Journal* **2022**, *2* (7), 86–90.
- (4) Ponte Hernando, F. J. La Diabetes Mellitus En La Época y En La Obra de Roberto Nóvoa Santos (1885-1933): Un Análisis Histórico-Médico. **2011**.
- (5) Bailey, C. J. The Origins of Type 2 Diabetes Medications. *British Journal of Diabetes* **2022**, *22* (2), 112–120.
- (6) Norton, L.; Shannon, C.; Gastaldelli, A.; DeFronzo, R. A. Insulin: The Master Regulator of Glucose Metabolism. *Metabolism* **2022**, *129*, 155142.
- (7) Hædersdal, S.; Andersen, A.; Knop, F. K.; Vilsbøll, T. Revisiting the Role of Glucagon in Health, Diabetes Mellitus and Other Metabolic Diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2023**, *19* (6), 321–335.
- (8) Nursamsiar, M.; Khairuddin, F. J. S.; Henny Kasmawati, W. A.; Asnawi, A. Isolation, Characterization, and in Vitro Inhibitory Activity of a New Alpha-Glucosidase Inhibitor from *Schleichera Oleosa* (Lour.) Oken Leaves. *J. Pharm. Pharmacogn. Res.* **2025**, *13* (1), 140–151.
- (9) Syndrome, K. D.-N. I. I. M. Regulatory Functions of α -Amylase in the Small Intestine Other than Starch Digestion: α -Glucosidase Activity, Glucose Absorption, Cell Proliferation, And. *intechopen.com* **2020**.
- (10) Schmidt, D. D.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Wingender, W.; Truscheit, E.; Schäfer, D. α -Glucosidase Inhibitors - New Complex Oligosaccharides of Microbial Origin. *Naturwissenschaften* **1977**, *64* (10), 535–536.
<https://doi.org/10.1007/BF00483561>.
- (11) Jiang, H.; Qin, X.; Wang, Q.; Xu, Q.; Wang, J.; Wu, Y.; Chen, W.; Wang, C.; Zhang, T.; Xing, D.; Zhang, R. Application of Carbohydrates in Approved Small Molecule Drugs: A Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113633>.
- (12) Wang, H.; Shen, Y.; Zhao, L.; Ye, Y. 1-Deoxynojirimycin and Its Derivatives: A Mini Review of the Literature. *Curr. Med. Chem.* **2020**, *28* (3), 628–643.
<https://doi.org/10.2174/0929867327666200114112728/CITE/REFWORKS>.
- (13) McKeirnan, K. C.; Rodin, N. M. α -Glucosidase Inhibitors. *MEDICATIONS FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS* **2022**, 190.
- (14) Bahera, B. K.; Prasad, R.; Behera, S. Glycans Associated with Therapeutic Proteins. In *Life Sciences Industry: From Laboratories to Commercialization of Research*; Springer, 2021; pp 89–109.
- (15) Das, S.; Chanda, K. An Overview of Metal-Free Synthetic Routes to Isoxazoles: The Privileged Scaffold. *RSC Adv.* **2021**, *11* (52), 32680–32705.
<https://doi.org/10.1039/D1RA04624A>.
- (16) Padwa, A. Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1976**, *15* (3), 123–136.
<https://doi.org/10.1002/ANIE.197601231>.
- (17) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. Progress in 1, 3-Dipolar Cycloadditions in the Recent Decade: An Update to Strategic Development towards the Arsenal of Organic Synthesis. *Tetrahedron* **2016**, *72* (13), 1603–1644.
- (18) Breugst, M.; Reissig, H. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1, 3-dipolar Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (30), 12293–12307.



- (19) M. Heravi, M.; Tamimi, M.; Yahyavi, H.; Hosseinnajad, T. Huisgen's Cycloaddition Reactions: A Full Perspective. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20* (15), 1591–1647.
- (20) Barbosa, M.; Martins, M. C. L.; Gomes, P. Grafting Techniques towards Production of Peptide-Tethered Hydrogels, a Novel Class of Materials with Biomedical Interest. *Gels* **2015**, *1* (2), 194–218. <https://doi.org/10.3390/GELS1020194>.
- (21) Meldal, K.; Carolyn, R. Discovery of Catalytic Click Reactions and the 2022 Nobel Prize in Chemistry. *Curr. Sci.* **2023**, *124* (4), 397.
- (22) Wang, X.; Schmidt, F.; Hanaor, D.; Kamm, P. H.; Li, S.; Gurlo, A. Additive Manufacturing of Ceramics from Preceramic Polymers: A Versatile Stereolithographic Approach Assisted by Thiol-Ene Click Chemistry. *Addit. Manuf.* **2019**, *27*, 80–90.
- (23) Stump, B. Click Bioconjugation: Modifying Proteins Using Click-Like Chemistry. *ChemBioChem* **2022**, *23* (16), e202200016.
- (24) Nandivada, H.; Jiang, X.; Lahann, J. Click Chemistry: Versatility and Control in the Hands of Materials Scientists. *Advanced Materials* **2007**, *19* (17), 2197–2208.
- (25) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. Cu-Catalyzed Click Reaction in Carbohydrate Chemistry. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 3086–3240.
- (26) Ben El Ayouchia, H.; Bahsis, L.; Anane, H.; Domingo, L. R.; Stiriba, S. E. Understanding the Mechanism and Regioselectivity of the Copper(I) Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition Reaction between Azide and Alkyne: A Systematic DFT Study. *RSC Adv.* **2018**, *8* (14), 7670. <https://doi.org/10.1039/C7RA10653J>.
- (27) Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. Isolation of a Copper(I) Triazolide: A “Click” Intermediate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (12), 2101–2103. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200604444>.
- (28) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science* **2013**, *340* (6131), 457–460. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1229506>.
- (29) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. Isolation of Bis(Copper) Key Intermediates in Cu-Catalyzed Azide-Alkyne “Click Reaction.” *Sci. Adv.* **2015**, *1* (5). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.1500304>.
- (30) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, F. Dinuclear Copper Intermediates in Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Directly Observed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **2015**, *54* (10), 3065–3068. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201410301>.
- (31) Hrimla, M.; Bahsis, L.; Laamari, M. R.; Julve, M.; Stiriba, S. E. An Overview on the Performance of 1,2,3-Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors for Metal Surfaces. *International Journal of Molecular Sciences* **2022**, Vol. 23, Page 16 **2021**, *23* (1), 16. <https://doi.org/10.3390/IJMS23010016>.
- (32) Guan, Q.; Xing, S.; Wang, L.; Zhu, J.; Guo, C.; Xu, C.; Zhao, Q.; Wu, Y.; Chen, Y.; Sun, H. Triazoles in Medicinal Chemistry: Physicochemical Properties, Bioisosterism, and Application. *J. Med. Chem.* **2024**, *67* (10), 7788–7824. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.4C00652/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM4C00652_0041.GIF.
- (33) Davis Oldham, E.; Seelam, S.; Lema, C.; Aguilera, R. J.; Fiegel, J.; Rankin, S. E.; Knutson, B. L.; Lehmler, H. J. Synthesis, Surface Properties, and Biocompatibility of 1,2,3-Triazole-Containing Alkyl β -D-Xylopyranoside Surfactants. *Carbohydr. Res.* **2013**, *379*, 68–77. <https://doi.org/10.1016/J.CARRES.2013.06.020>.
- (34) Fallah, Z.; Tajbakhsh, M.; Alikhani, M.; Larijani, B.; Faramarzi, M. A.; Hamedifar, H.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Mahdavi, M. 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. Struct.* **2022**, 1255, 132469. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2022.132469>.
- (35) Sharma, A.; Dubey, R.; Bhupal, R.; Patel, P.; Verma, S. K.; Kaya, S.; Asati, V. An Insight on Medicinal Attributes of 1,2,3- and 1,2,4-triazole Derivatives as Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Inhibitors. *Mol. Divers.* **2023**. <https://doi.org/10.1007/S11030-023-10728-1>.
- (36) Singh, A.; Singh, K.; Sharma, A.; Kaur, U.; Kaur, K.; Mohinder Singh Bedi, P. Recent Developments in 1,2,3-Triazole Based α -Glucosidase Inhibitors: Design Strategies, Structure-Activity Relationship and Mechanistic Insights. *Chem. Biodivers.* **2024**, 21 (9), e202401109. <https://doi.org/10.1002/CBDV.202401109>.
- (37) Khouzani, M. A.; Mogharabi, M.; Faramarzi, M. A.; Mojtavavi, S.; Azizian, H.; Mahdavi, M.; Hashemi, S. M. Development of Coumarin Tagged 1,2,3-Triazole Derivatives Targeting α -Glucosidase Inhibition: Synthetic Modification, Biological Evaluation, Kinetic and in Silico Studies. *J. Mol. Struct.* **2023**, 1282, 135194. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2023.135194>.
- (38) Al-Mahdawi, A. S.; Al-Obaidi, N. S.; Ahmad, A. A.; Jumaa, T. A.; Abas, Z.; Mahdi, H. Synthesis, Evaluation the Inhibition Efficiency and Biological Activity of 2-Mercaptobenzimidazol Complexes. **2024**. <https://doi.org/10.2139/SSRN.4955750>.
- (39) Silva, A. L. R.; Ribeiro da Silva, M. D. M. C. Energetic, Structural and Tautomeric Analysis of 2-Mercaptobenzimidazole: An Experimental and Computational Approach. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, 129, 1679–1688.
- (40) Rizvi, S. F. A.; Zhang, H.; Mehmood, S.; Sanad, M. Synthesis of ^{99m}Tc-Labeled 2-Mercaptobenzimidazole as a Novel Radiotracer to Diagnose Tumor Hypoxia. *Transl. Oncol.* **2020**, 13 (12), 100854. <https://doi.org/10.1016/J.TRANON.2020.100854>.
- (41) Azam, M. A.; Suresh, B. Biological Activities of 2-Mercaptobenzothiazole Derivatives: A Review. *Sci. Pharm.* **2012**, 80 (4), 789. <https://doi.org/10.3797/SCIPHARM.1204-27>.
- (42) Khan, S. A.; Ali, M.; Latif, A.; Ahmad, M.; Khan, A.; Al-Harrasi, A. Mercaptobenzimidazole-Based 1,3-Thiazolidin-4-Ones as Antidiabetic Agents: Synthesis, in Vitro α -Glucosidase Inhibition Activity, and Molecular Docking Studies. *ACS Omega* **2022**, 7 (32), 28041–28051. https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C01969/ASSET/IMAGES/MEDIUM/AO2C01969_M001.GIF.
- (43) Ali, M.; Ali, S.; Khan, M.; Rashid, U.; Ahmad, M.; Khan, A.; Al-Harrasi, A.; Ullah, F.; Latif, A. Synthesis, Biological Activities, and Molecular Docking Studies of 2-Mercaptobenzimidazole Based Derivatives. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 472–479. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2018.06.032>.
- (44) Taha, M.; Rahim, F.; Hayat, S.; Selvaraj, M.; Farooq, R. K.; Ali Shah, S. A.; Zakaria, Z. A. Synthesis of Diabetic II Inhibitors Based on 2-Mercaptobenzimidazole and Their Molecular Docking Study. **2019**. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS201911.0375.V1>.
- (45) Matsumoto, A.; Kawaguchi, N.; Asaka, Y.; Kubota, T.; Kubo, I. Relationship between Lipophilicity, Bitterness and Structure of Phenyl β -d-Glucopyranosides. *Food Chem.* **1986**, 21 (2), 83–92. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(86\)90153-6](https://doi.org/10.1016/0308-8146(86)90153-6).
- (46) DesJarlais, R. L.; Kuntz, I. D.; Sheridan, R. P.; Venkataraghavan, R.; Dixon, J. S. Docking Flexible Ligands to Macromolecular Receptors by Molecular Shape. *J. Med. Chem.* **1986**, 29 (11), 2149–2153. https://doi.org/10.1021/JM00161A004/ASSET/JM00161A004.FP.PNG_V03.
- (47) Damm-Ganamet, K. L.; Desjarlais, R. L.; Marrone, T.; Shih, A. Y.; Schiffer, J. M.; Perez-Benito, L.; Mirzadegan, T. Breaking the Glass Ceiling in Simulation and Modeling: Women in Pharmaceutical Discovery. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (5), 1929–1936.



- https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B01512/ASSET/IMAGES/LARGE/JM9B01512_0002.JPEG.
- (48) Torres, P. H. M.; Sodero, A. C. R.; Jofily, P.; Silva-Jr, F. P. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences* **2019**, Vol. 20, Page 4574 **2019**, 20 (18), 4574. <https://doi.org/10.3390/IJMS20184574>.
- (49) Trott, O.; Olson, A. J. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31 (2), 455–461.
- (50) Inc, C. C. G. Molecular Operating Environment (MOE). *Chemical Computing Group Inc* **2016**, 1010.
- (51) Halgren, T. A.; Murphy, R. B.; Friesner, R. A.; Beard, H. S.; Frye, L. L.; Pollard, W. T.; Banks, J. L. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening. *J. Med. Chem.* **2004**, 47 (7), 1750–1759. https://doi.org/10.1021/JM030644S/SUPPL_FILE/JM030644S_S.PDF.
- (52) Jones, G.; Willett, P.; Glen, R. C.; Leach, A. R.; Taylor, R. Development and Validation of a Genetic Algorithm for Flexible Docking. *J. Mol. Biol.* **1997**, 267 (3), 727–748. <https://doi.org/10.1006/JMBI.1996.0897>.
- (53) Varela-Salinas, G.; García-Pérez, C. A.; Peláez, R.; Rodríguez, A. J. Visual Clustering Approach for Docking Results from Vina and Autodock. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* **2017**, 10334 LNCS, 342–353. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59650-1_29/FIGURES/4.
- (54) Dirir, A. M.; Daou, M.; Yousef, A. F.; Yousef, L. F. A Review of Alpha-Glucosidase Inhibitors from Plants as Potential Candidates for the Treatment of Type-2 Diabetes. *Phytochemistry Reviews* **2021** 21:4 **2021**, 21 (4), 1049–1079. <https://doi.org/10.1007/S11101-021-09773-1>.
- (55) Lam, T. P.; Tran, N. V. N.; Pham, L. H. D.; Lai, N. V. T.; Dang, B. T. N.; Truong, N. L. N.; Nguyen-Vo, S. K.; Hoang, T. L.; Mai, T. T.; Tran, T. D. Flavonoids as Dual-Target Inhibitors against α -Glucosidase and α -Amylase: A Systematic Review of in Vitro Studies. *Natural Products and Bioprospecting* **2024** 14:1 **2024**, 14 (1), 1–32. <https://doi.org/10.1007/S13659-023-00424-W>.
- (56) Kumar, R. V.; Gopal, K. R.; Seshu Kumar, K. V. S. R. Facile Synthesis and Antimicrobial Properties of 2-(Substituted-Benzylsulfanyl)-1h-Benzimidazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42 (7), 1405–1408. <https://doi.org/10.1002/JHET.5570420722>.
- (57) Zhang, S. B.; Liu, X.; Gao, M. Y.; Dong, Z. B. One-Pot Synthesis of 2-Benzyl/2-Allyl-Substituted Thiobenzoazoles Using Transition-Metal-Free Conditions in Water. *Journal of Organic Chemistry* **2018**, 83 (24), 14933–14941. https://doi.org/10.1021/ACS.JOC.8B02136/SUPPL_FILE/JO8B02136_SI_001.PDF.
- (58) Yang, J. J.; Yu, W. W.; Hu, L. L.; Liu, W. J.; Lin, X. H.; Wang, W.; Zhang, Q.; Wang, P. L.; Tang, S. W.; Wang, X.; Liu, M.; Lu, W.; Zhang, H. K. Discovery and Characterization of 1 H-1,2,3-Triazole Derivatives as Novel Prostanoid EP4 Receptor Antagonists for Cancer Immunotherapy. *J. Med. Chem.* **2020**, 63 (2), 569–590. https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B01269/SUPPL_FILE/JM9B01269_SI_002.CSV.
- (59) Bihani, M.; Pasupuleti, B. G.; Bora, P. P.; Bez, G.; Lal, R. A. Copper(II) Nitrate Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction: Study the Effect of Counter Ion, Role of Ligands and Catalyst Structure. *Catal. Letters* **2018**, 148 (5), 1315–1323. <https://doi.org/10.1007/S10562-018-2357-9/TABLES/4>.
- (60) Sánchez Ordaz, M.; Sánchez Eleuterio, A.; Negrón Silva, G. E.; Lomas Romero, L.; Corona Sánchez, R.; Gutiérrez Carrillo, A. Reacciones de Acoplamiento



- Cruzado de Glucofuranosa y Alofuranosa Propargiladas. *https://revistatediq.azc.uam.mx/Docs/revista_tendencias_2019.pdf* **2019**.
- (61) Snyder, E. M.; Asik, D.; Abozeid, S. M.; Burgio, A.; Bateman, G.; Turowski, S. G.; Sperryak, J. A.; Morrow, J. R. A Class of Fe(III) Macrocyclic Complexes with Alcohol Donor Groups as Effective T1 MRI Contrast Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (6), 2414–2419. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201912273>.
- (62) Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Amin, A. H.; Farkhondeh, A. Synthesis of 1,2,3 Triazole-Linked Benzimidazole through a Copper-Catalyzed Click Reaction. *Heterocycl. Comm.* **2019**, 25 (1), 122–129. https://doi.org/10.1515/HC-2019-0016/DOWNLOADASSET/SUPPL/HC-2019-0016_SM.PDF.
- (63) Ahmed, A. A. Y.; Mohammed, A. F.; Almarhoon, Z. M.; Bräse, S.; Youssif, B. G. M. Design, Synthesis, and Apoptotic Antiproliferative Action of New Benzimidazole/1,2,3-Triazole Hybrids as EGFR Inhibitors. *Front. Chem.* **2024**, 12, 1541846. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2024.1541846/TEXT>.
- (64) Pettersen, E. F.; Goddard, T. D.; Huang, C. C.; Couch, G. S.; Greenblatt, D. M.; Meng, E. C.; Ferrin, T. E. UCSF Chimera--a Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *J. Comput. Chem.* **2004**, 25 (13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/JCC.20084>.
- (65) Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, 61 (8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.1C00203/SUPPL_FILE/C11C00203_SI_002.ZIP.
- (66) Schrödinger LLC. *The PyMOL Molecular Graphics System*; 2015.
- (67) Biovia, D. S. Discovery Studio Visualizer, 2024. San Diego: Dassault Systèmes **2024**.
- (68) Butt, S. S.; Badshah, Y.; Shabbir, M.; Rafiq, M. Molecular Docking Using Chimera and Autodock Vina Software for Nonbioinformaticians. *JMIR Bioinform Biotech* 2020;1(1):e14232 <https://bioinform.jmir.org/2020/1/e14232> **2020**, 1 (1), e14232. <https://doi.org/10.2196/14232>.
- (69) Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **2000**, 28 (1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/NAR/28.1.235>.
- (70) Mahnashi, M. H.; Alqahtani, Y. S.; Alyami, B. A.; Alqarni, A. O.; Alqahl, S. A.; Ullah, F.; Sadiq, A.; Zeb, A.; Ghufuran, M.; Kuraev, A.; Nawaz, A.; Ayaz, M. HPLC-DAD Phenolics Analysis, α -Glucosidase, α -Amylase Inhibitory, Molecular Docking and Nutritional Profiles of Persicaria Hydropiper L. **2022**. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03510-7>.
- (71) Chen, W. C.; Wang, S. W.; Li, C. W.; Lin, H. R.; Yang, C. S.; Chu, Y. C.; Lee, T. H.; Chen, J. J. Comparison of Various Solvent Extracts and Major Bioactive Components from Portulaca Oleracea for Antioxidant, Anti-Tyrosinase, and Anti- α -Glucosidase Activities. *Antioxidants* **2022**, 11 (2), 398. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX11020398/S1>.
- (72) Buckley, M. E.; Ndukwe, A. R. N.; Nair, P. C.; Rana, S.; Fairfull-Smith, K. E.; Gandhi, N. S. Comparative Assessment of Docking Programs for Docking and Virtual Screening of Ribosomal Oxazolidinone Antibacterial Agents. *Antibiotics* **2023**, 12 (3), 463. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12030463/S1>.
- (73) Ferdous, N.; Reza, M. N.; Islam, M. S.; Hossain Emon, M. T.; Mohiuddin, A. K. M.; Hossain, M. U. Newly Designed Analogues from SARS-CoV Inhibitors Mimicking the Druggable Properties against SARS-CoV-2 and Its Novel Variants. *RSC Adv.* **2021**, 11 (50), 31460–31476. <https://doi.org/10.1039/D1RA04107J>.
- (74) Poli, G.; Martinelli, A.; Tuccinardi, T. Reliability Analysis and Optimization of the Consensus Docking Approach for the Development of Virtual Screening Studies.



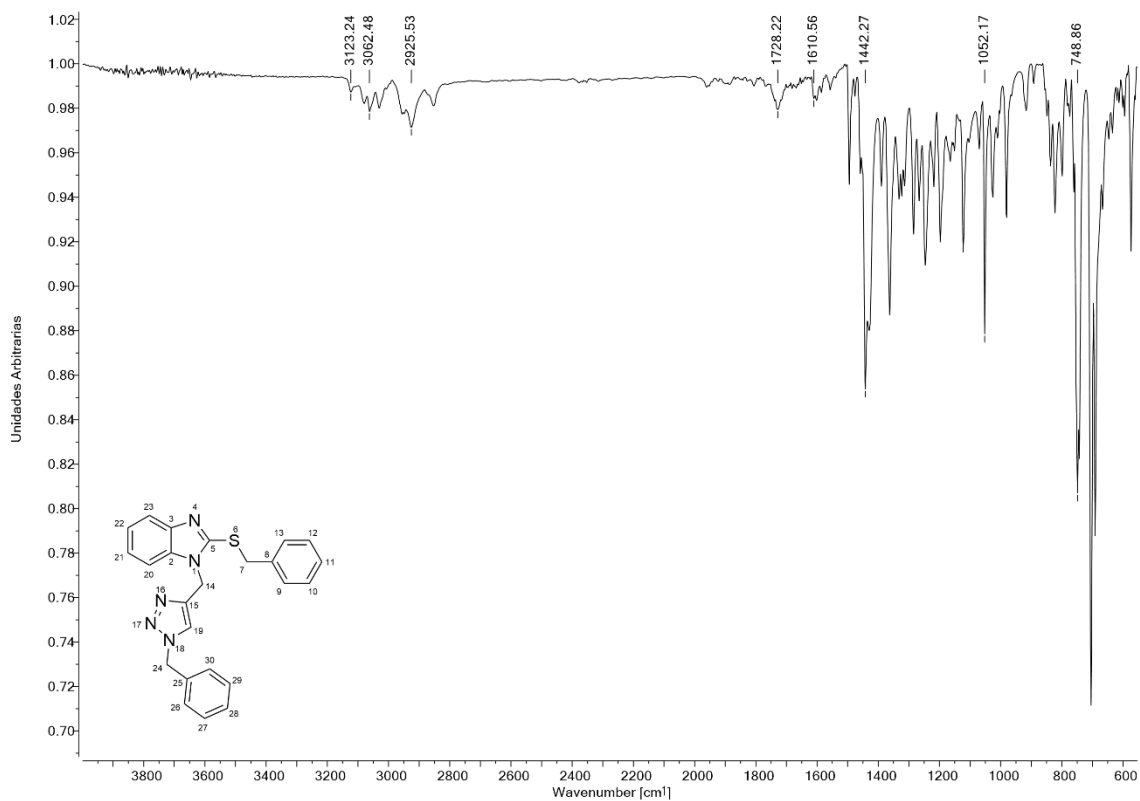
- J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2016**, *31*, 167–173.
<https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1193736>.
- (75) Yrjölä, S.; Parkkari, T.; Navia-Paldanius, D.; Laitinen, T.; Kaczor, A. A.; Kokkola, T.; Adusei-Mensah, F.; Savinainen, J. R.; Laitinen, J. T.; Poso, A.; Alexander, A.; Penman, J.; Stott, L.; Anskat, M.; Irving, A. J.; Nevalainen, T. J. Potent and Selective N-(4-Sulfamoylphenyl)Thiourea-Based GPR55 Agonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *107*, 119–132. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2015.10.050>.
- (76) Bulusu, G.; Desiraju, G. R. Strong and Weak Hydrogen Bonds in Protein–Ligand Recognition. *J. Indian Inst. Sci.* **2020**, *100* (1), 31–41.
<https://doi.org/10.1007/S41745-019-00141-9>.
- (77) Leung, C. S.; Leung, S. S. F.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. Methyl Effects on Protein-Ligand Binding. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (9), 4489–4500.
https://doi.org/10.1021/JM3003697/SUPPL_FILE/JM3003697_SI_001.PDF.
- (78) Iyer, K. R.; Kamble, S. H.; Shah, T. S.; Patil, P.; Tomar, T. S.; Betgiri, S.; Tanna, R. S.; Sankaran, S.; Raikumar, K. In Vitro Studies on the Effects of Water Miscible Organic Co-Solvents on Select Drug Metabolizing Enzyme Activities. *Indian J. Pharm. Sci.* **2024**, *86* (2), 556–572.
<https://doi.org/10.36468/PHARMACEUTICAL-SCIENCES.1308>.
- (79) Vagenende, V.; Yap, M. G. S.; Trout, B. L. Mechanisms of Protein Stabilization and Prevention of Protein Aggregation by Glycerol. *Biochemistry* **2009**, *48* (46), 11084–11096.
https://doi.org/10.1021/BI900649T/SUPPL_FILE/BI900649T_SI_001.PDF.
- (80) Sancenon, V.; Goh, W. H.; Sundaram, A.; Er, K. S.; Johal, N.; Mukhina, S.; Carr, G.; Dhakshinamoorthy, S. Development, Validation and Quantitative Assessment of an Enzymatic Assay Suitable for Small Molecule Screening and Profiling: A Case-Study. *Biomol. Detect. Quantif.* **2015**, *4*, 1.
<https://doi.org/10.1016/J.BDQ.2015.03.001>.
- (81) Wang, H.; Liu, T.; Huang, D. Starch Hydrolase Inhibitors from Edible Plants. *Adv. Food Nutr. Res.* **2013**, *70*, 103–136. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416555-7.00003-5>.



13. ANEXO

13.1. Anexo 1: Caracterización de la Serie 1

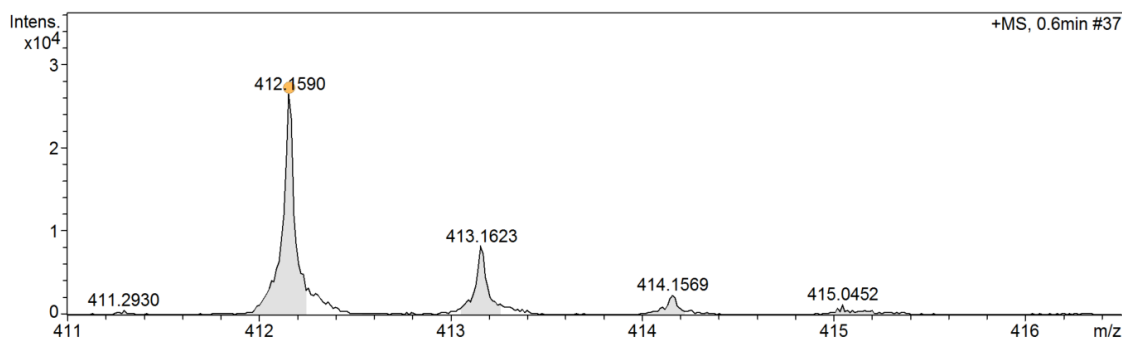
11.1.1. 9a (C₂₄H₂₁N₅S) (411.53 g/mol)



Espectro IR 1. Compuesto 9a

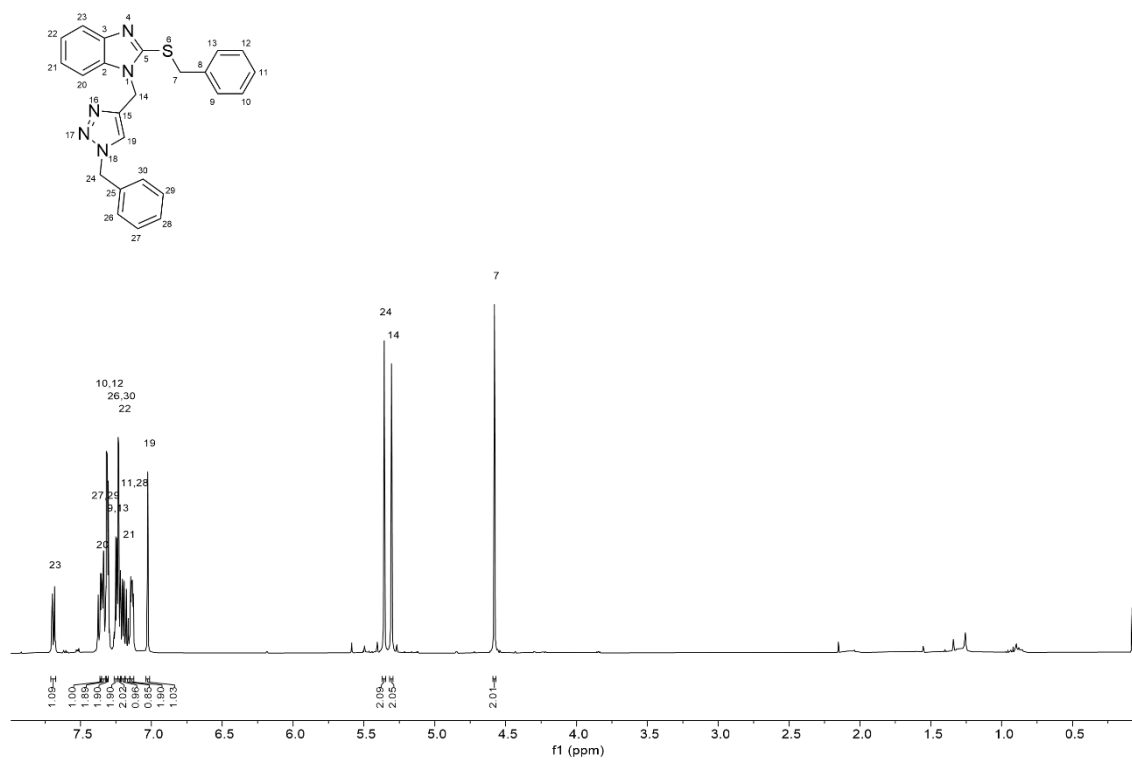
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

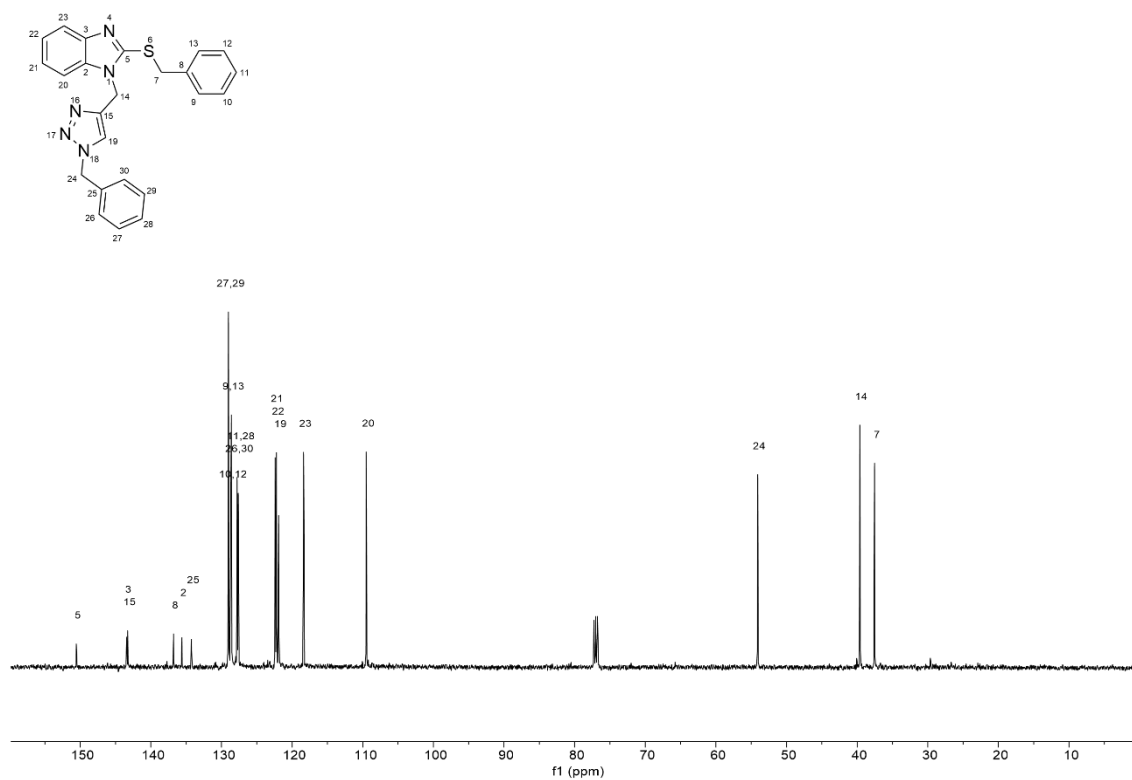


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻ Conf
412.1590	1	C ₂₄ H ₂₂ N ₅ S	C ₂₄ H ₂₁ N ₅ S	412.1590	0.1	0.0	12.2	1	even

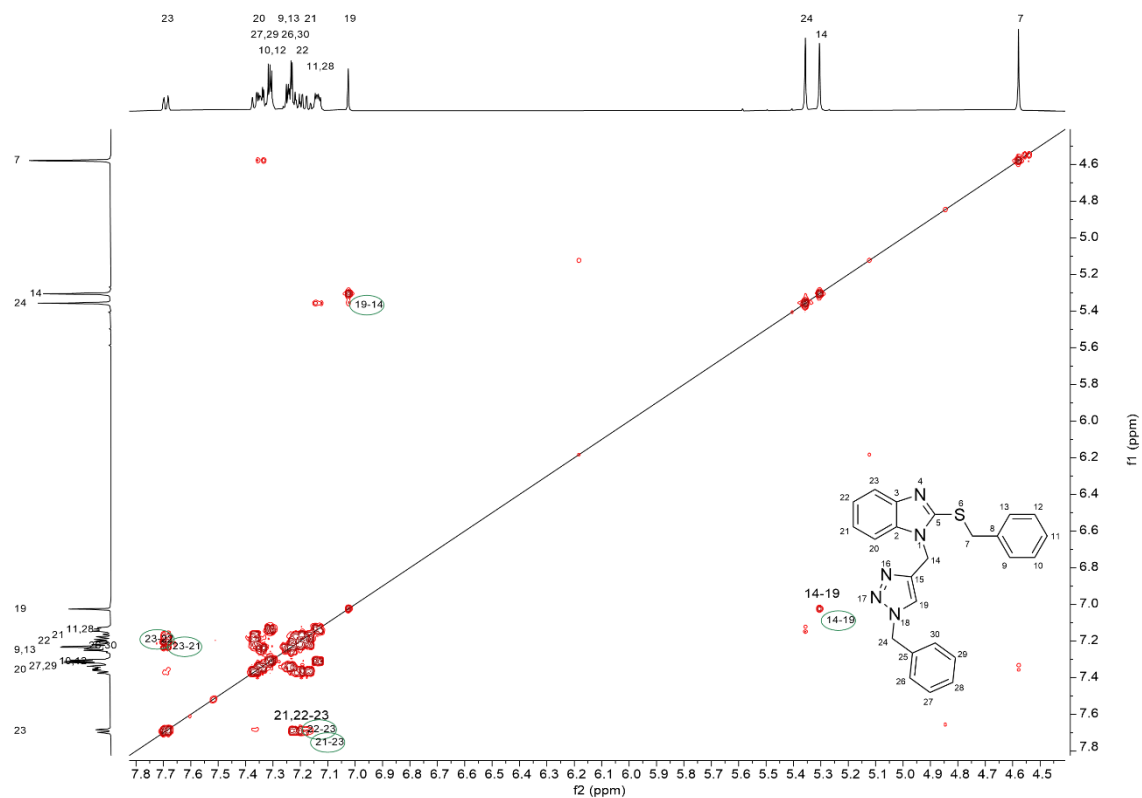
Espectro de Masas (M+H) 1. Compuesto 9a



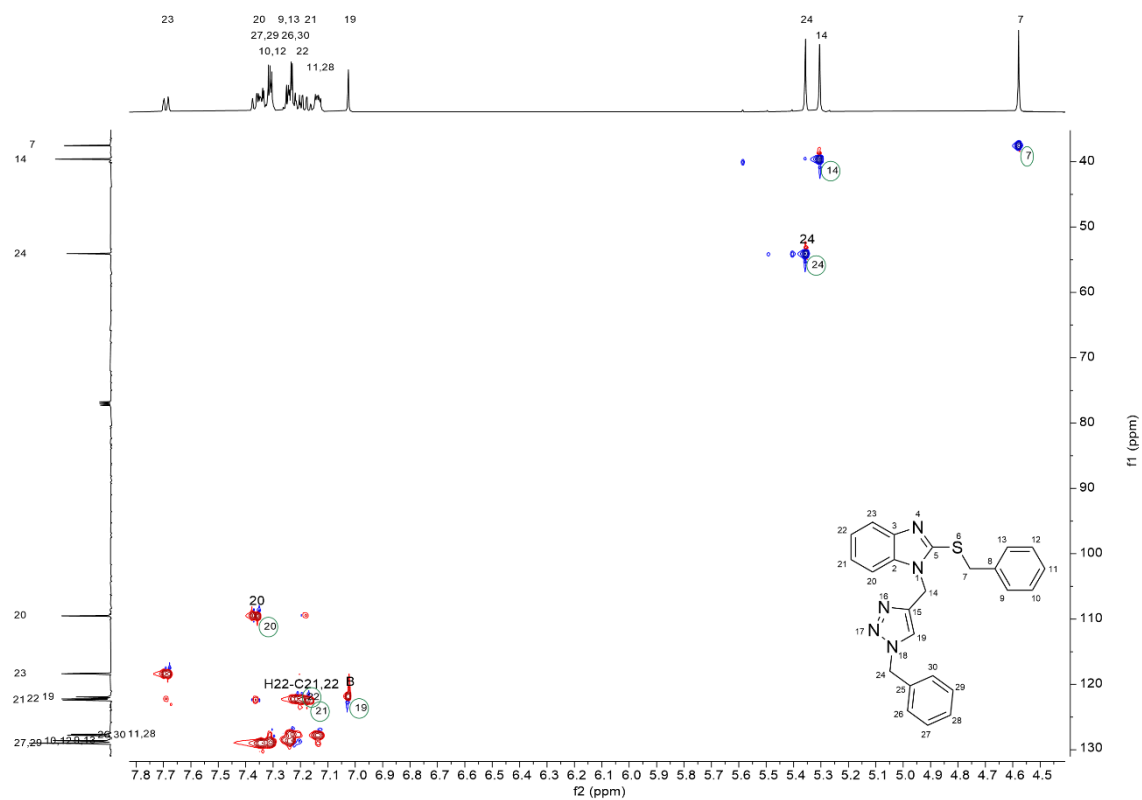
Espectro ¹H-RMN 3. Compuesto 9a



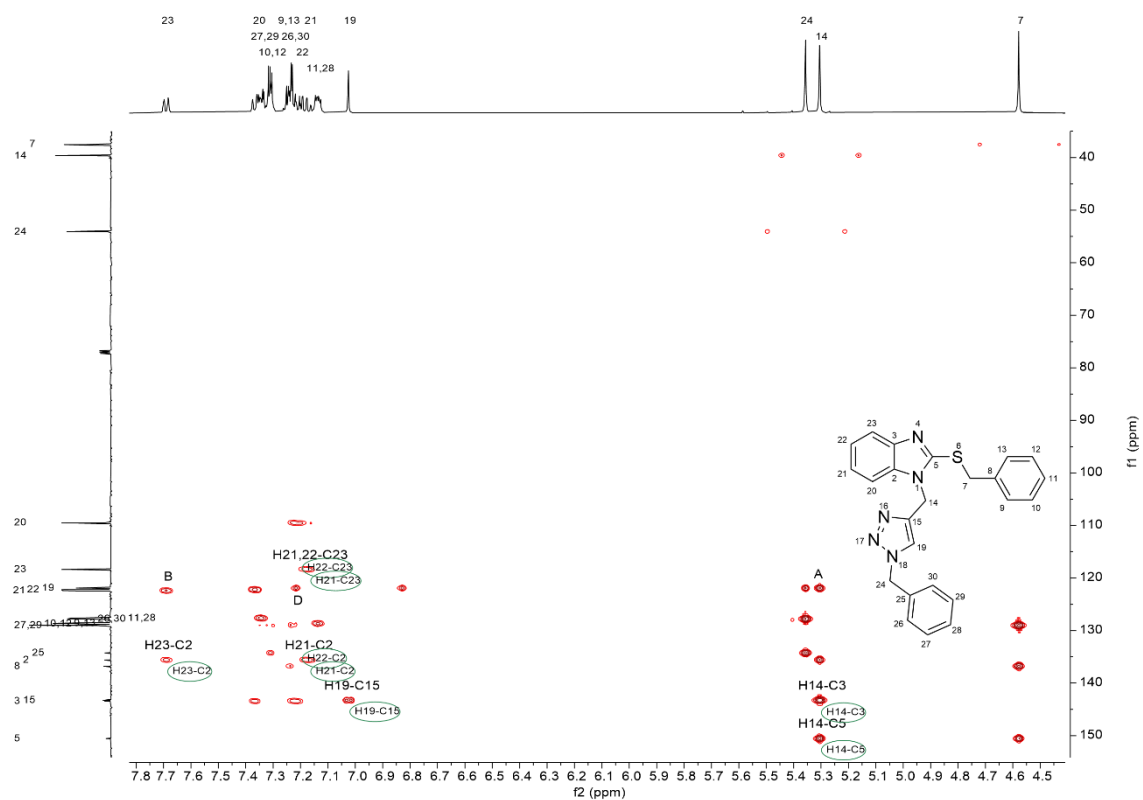
Espectro ¹³C-RMN 1. Compuesto 9a



Espectro COSY 2. Compuesto 9a

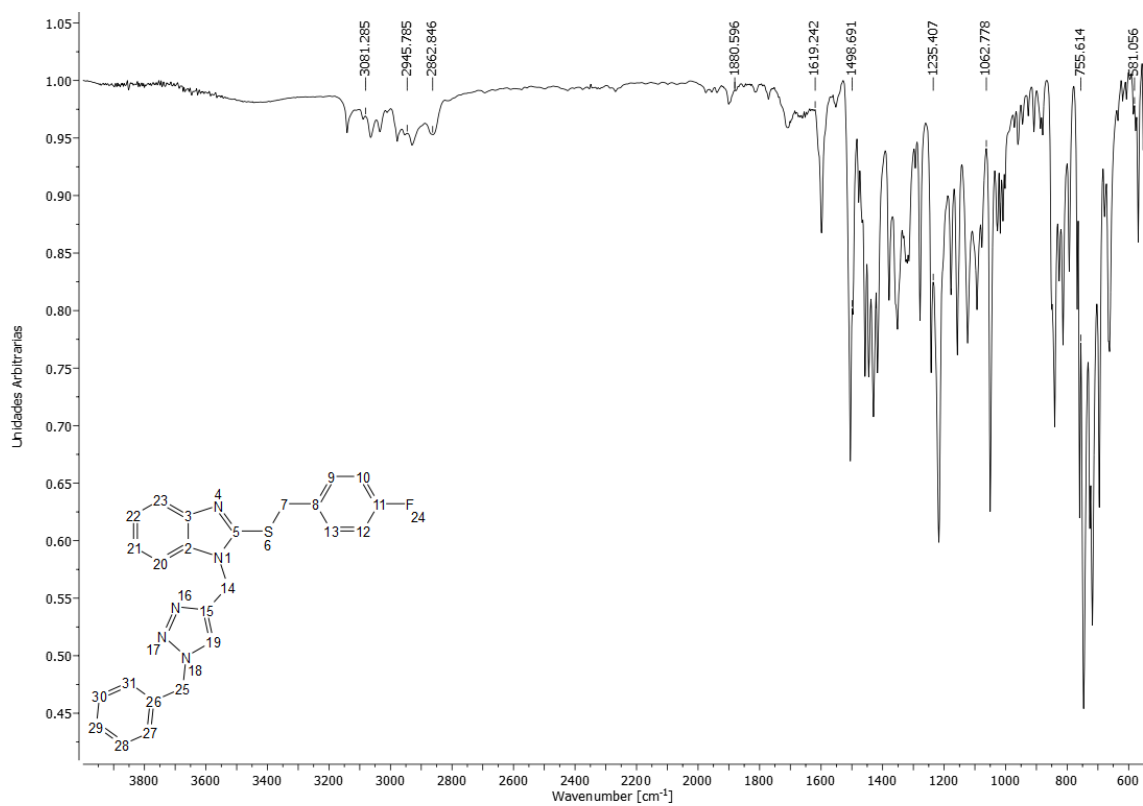


Espectro HSQC 1. Compuesto 9a



Espectro HMBC 3. Compuesto 9a

11.1.2. 9b (C₂₄H₂₀FN₅S) (429.52 g/mol)

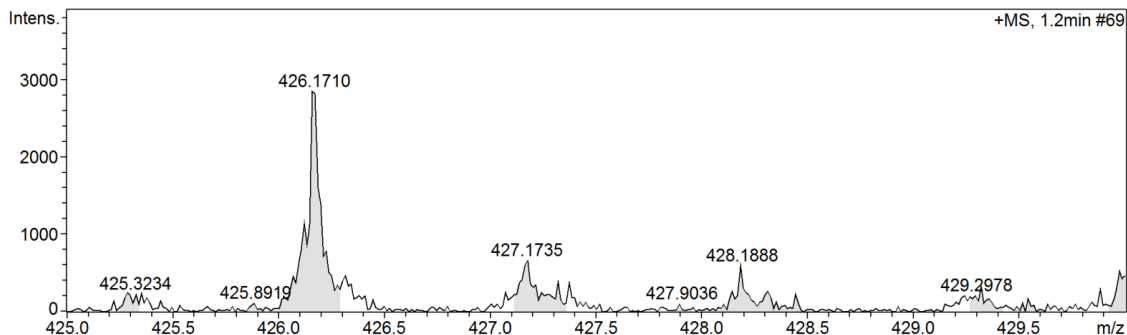


Espectro IR 2. Compuesto 9b



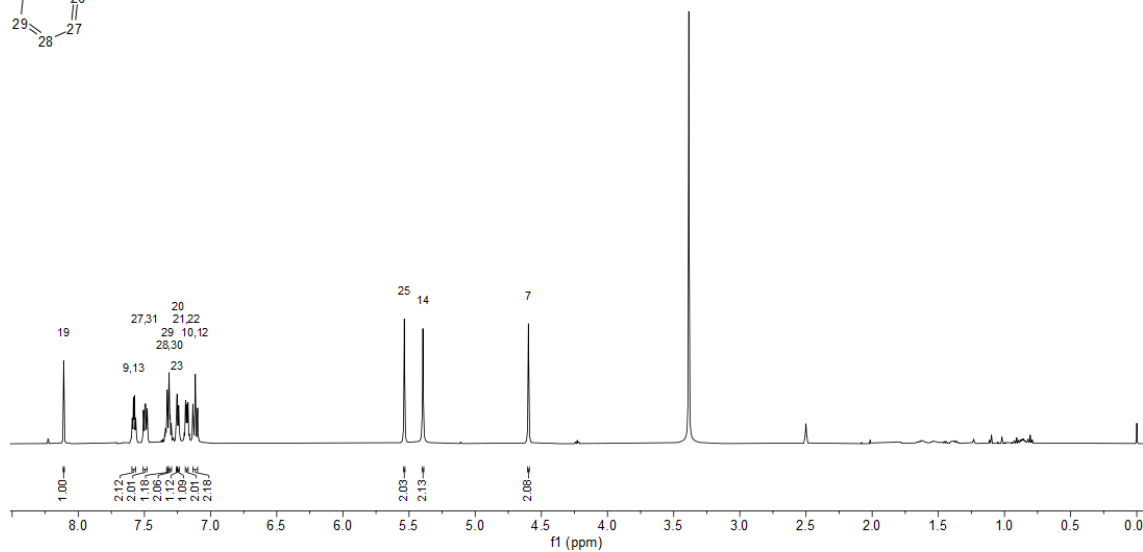
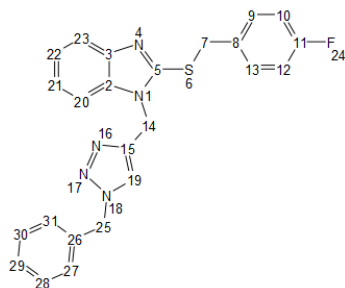
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

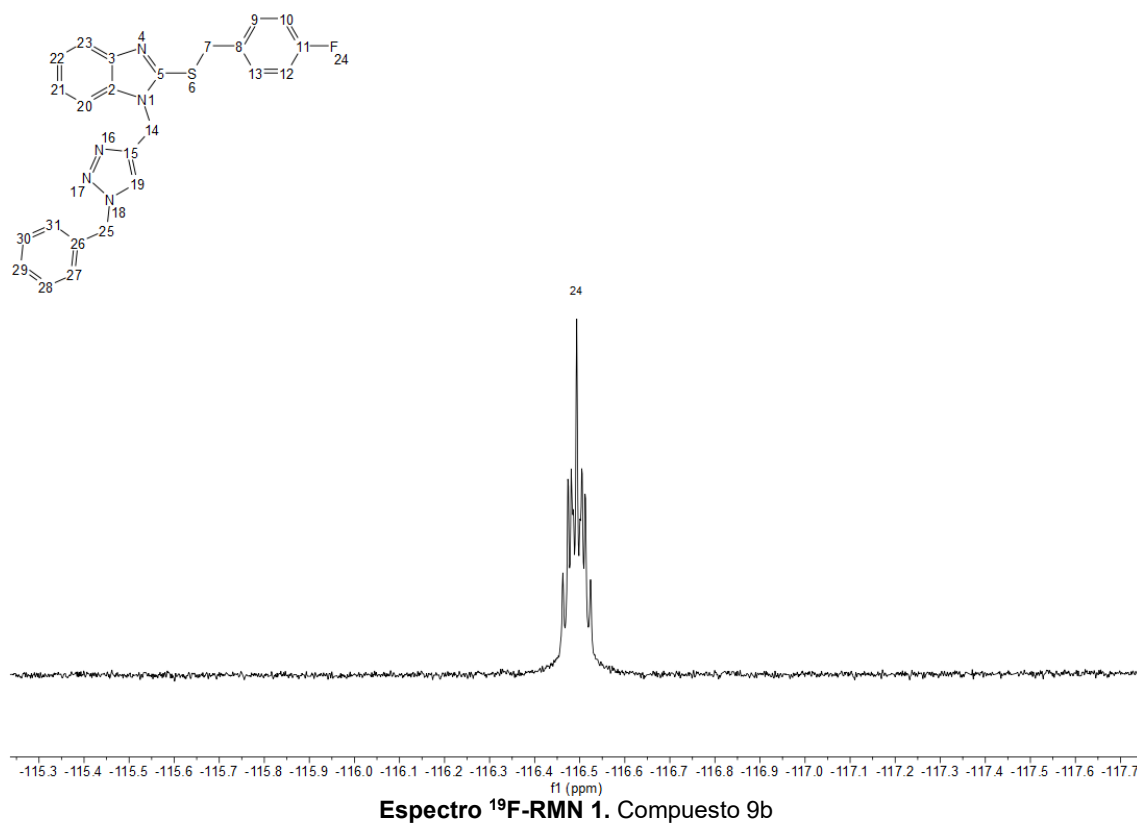
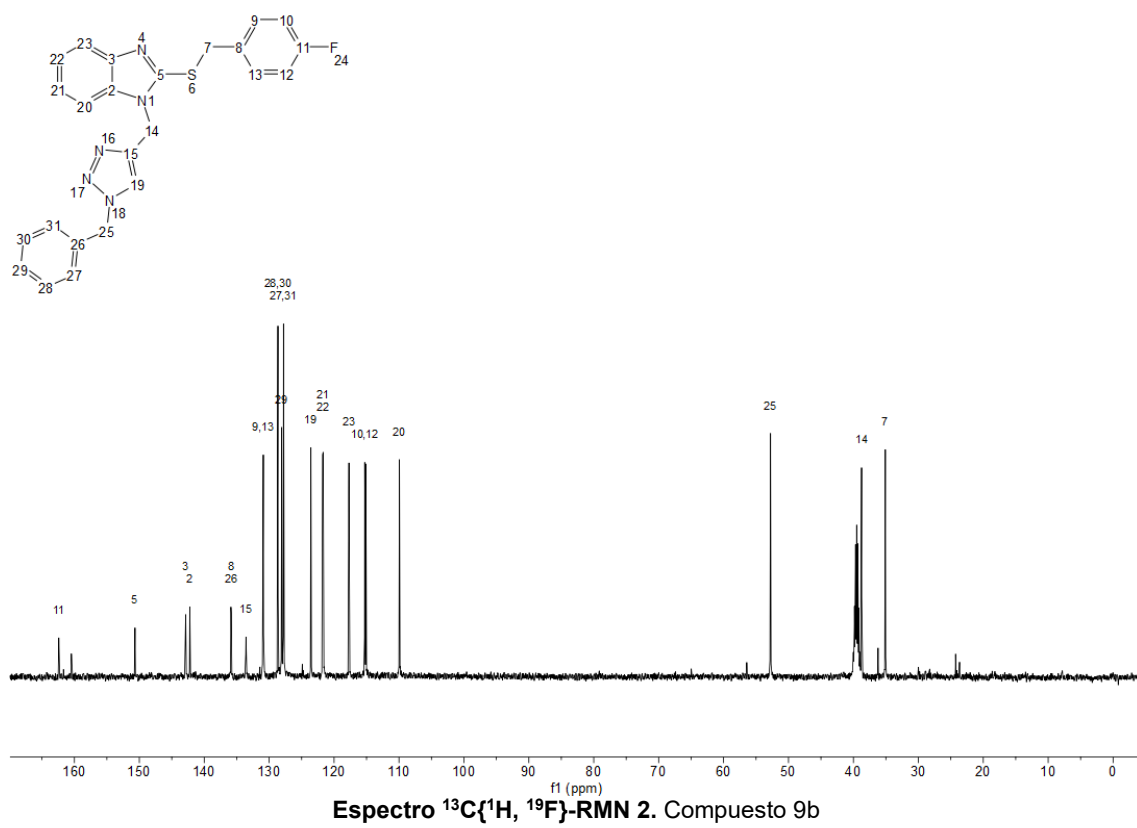


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
430.1494	1	C ₂₄ H ₂₁ FN ₅ S	C ₂₄ H ₂₀ FN ₅ S	430.1496	0.4	0.2	14.8	1	even	

Espectro de Masas (M+H) 2. Compuesto 9b

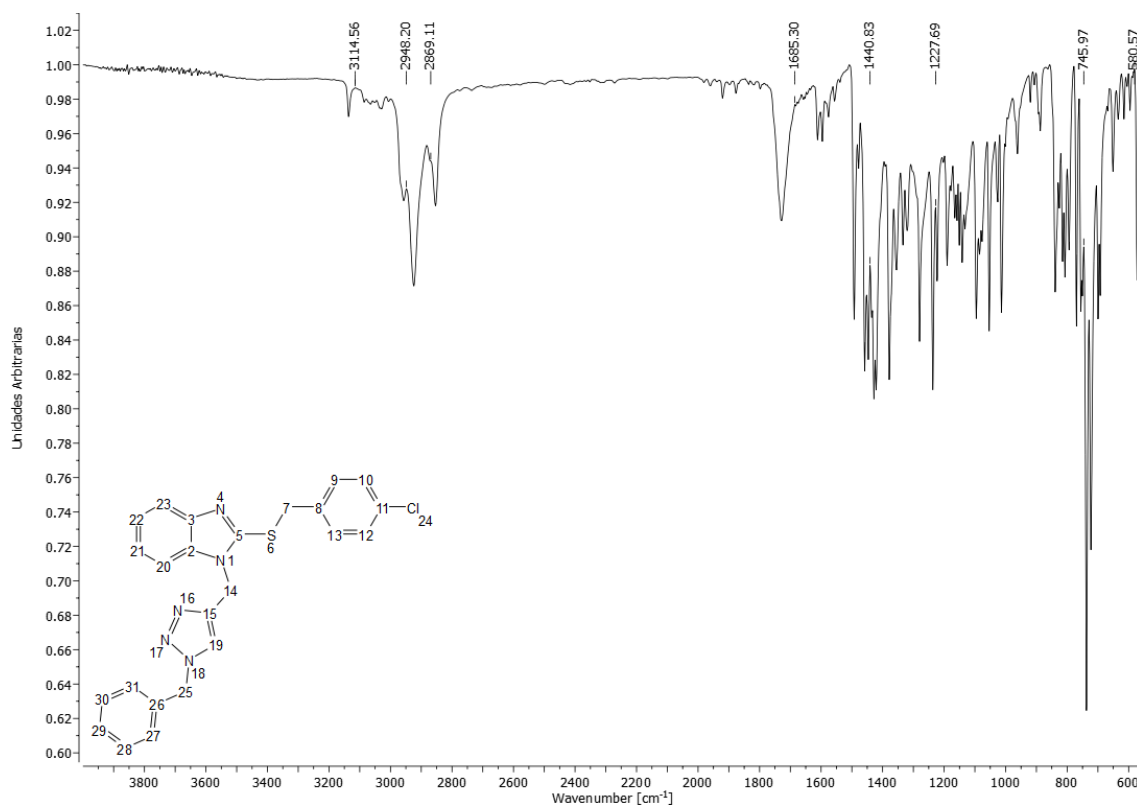


Espectro 1H-RMN 4. Compuesto 9b



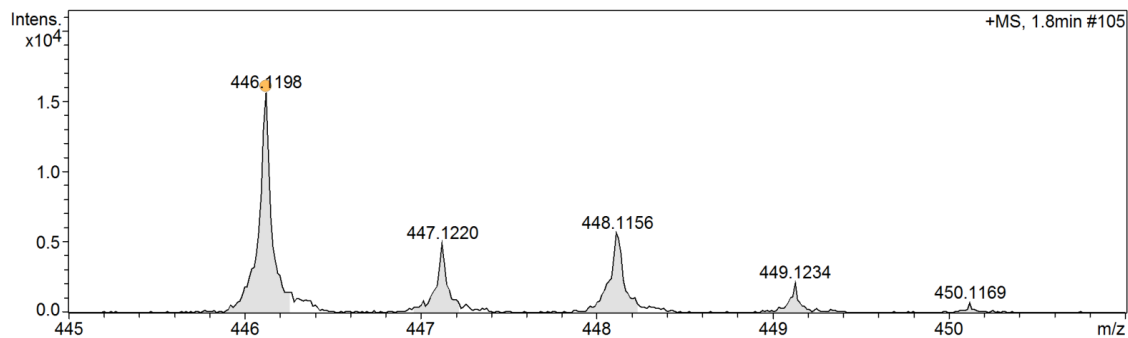


11.1.3. 9c (C₂₄H₂₀ClN₅S) (445.97 g/mol)



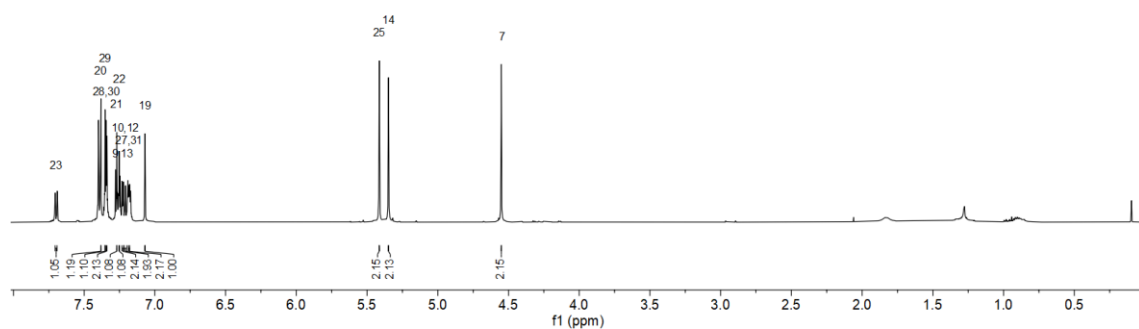
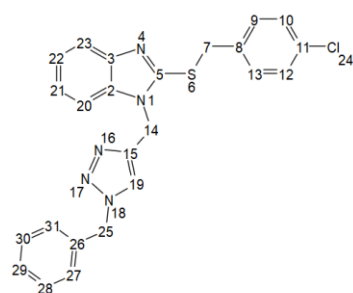
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

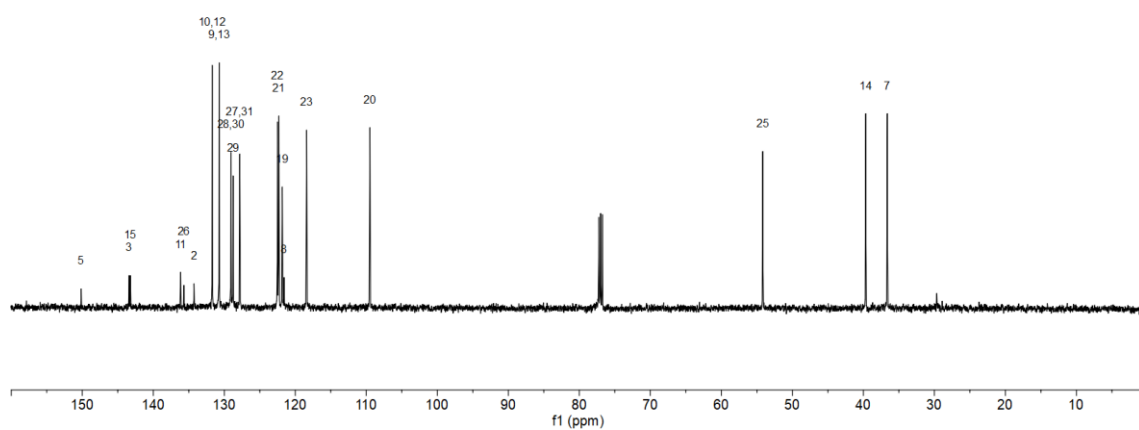
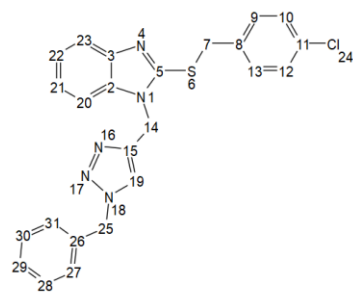


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
446.1198	1	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₅ S	C ₂₄ H ₂₀ ClN ₅ S	446.1201	0.6	0.3	27.4	1	even	

Espectro de Masas (M+H) 3. Compuesto 9c



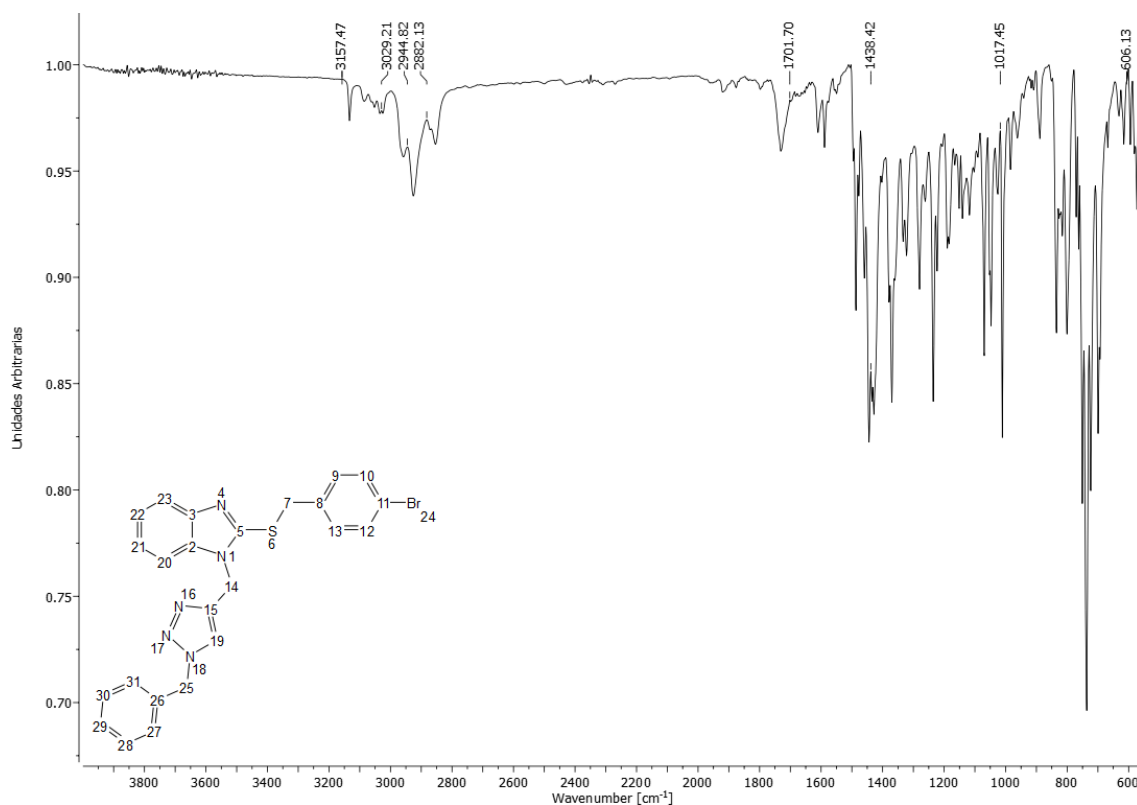
Espectro ¹H-RMN 5. Compuesto 9c



Espectro ¹³C-RMN 3. Compuesto 9c

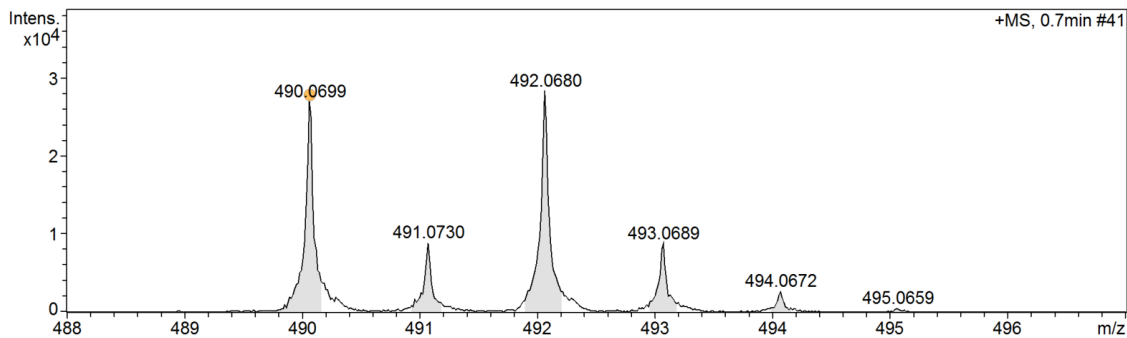


11.1.4. 9d (C₂₄H₂₀BrN₅S) (490.42 g/mol)



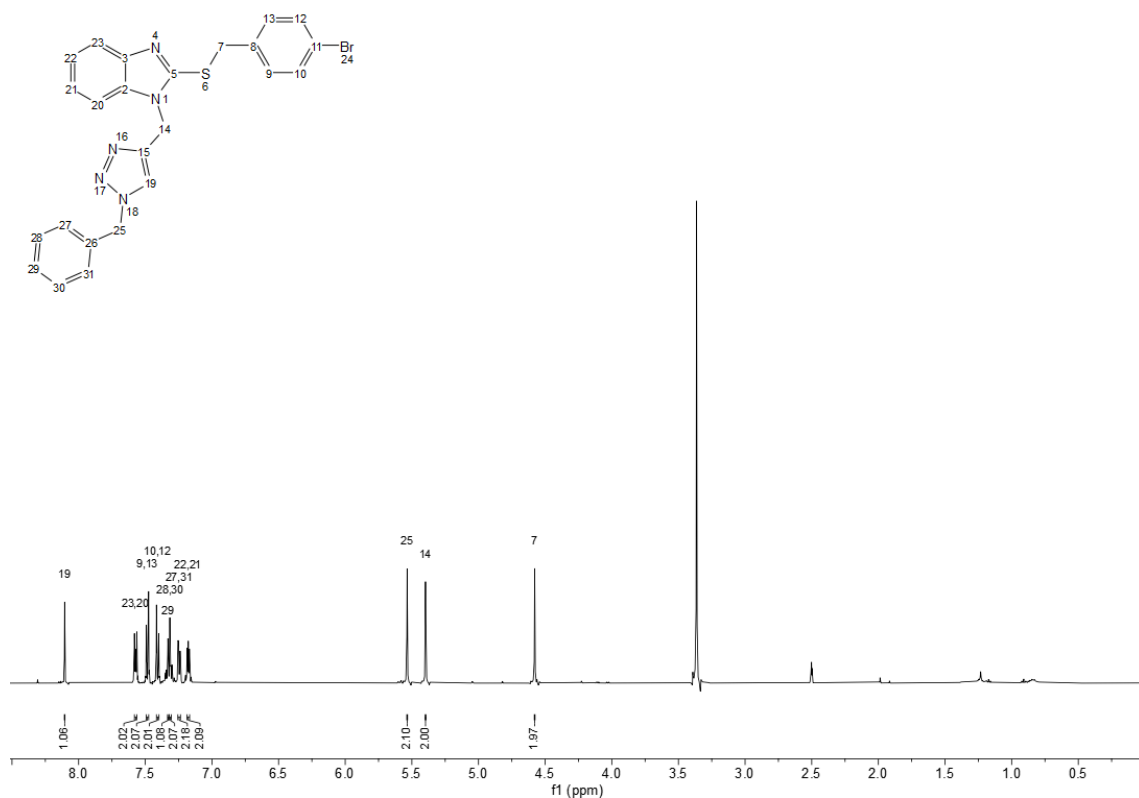
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

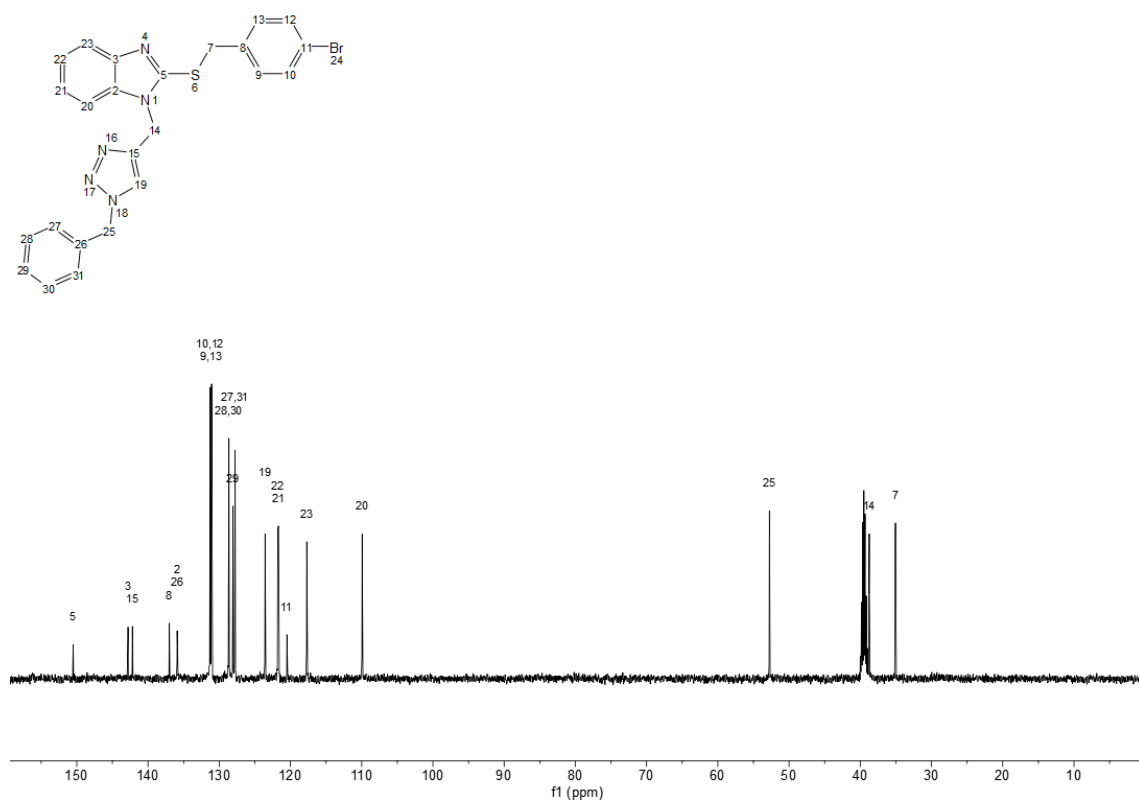


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻ Conf
490.0699	1	C ₂₄ H ₂₁ BrN ₅ S	C ₂₄ H ₂₀ BrN ₅ S	490.0696	-0.6	0.3	23.3	1	even

Espectro de Masas (M+H) 4. Compuesto 9d



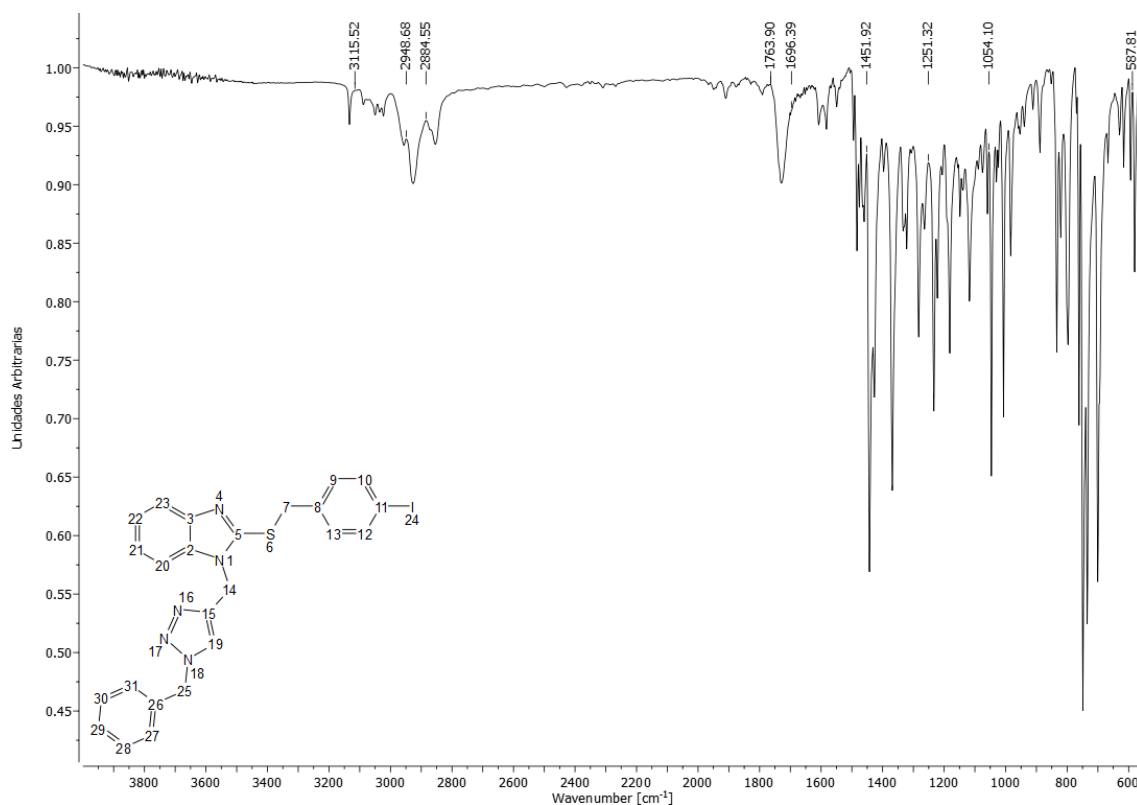
Espectro ¹H-RMN 6. Compuesto 9d



Espectro ¹³C-RMN 4. Compuesto 9d



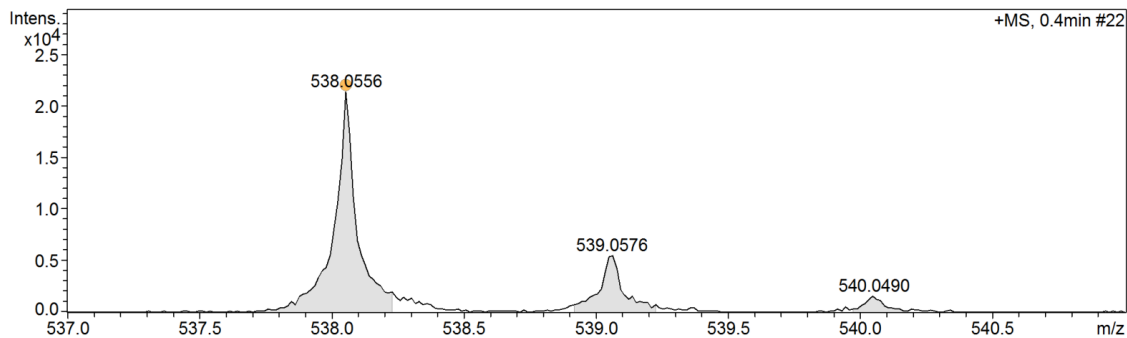
11.1.5. 9e (C₂₄H₂₀IN₅S) (537.42 g/mol)



Espectro IR 5. Compuesto 9e

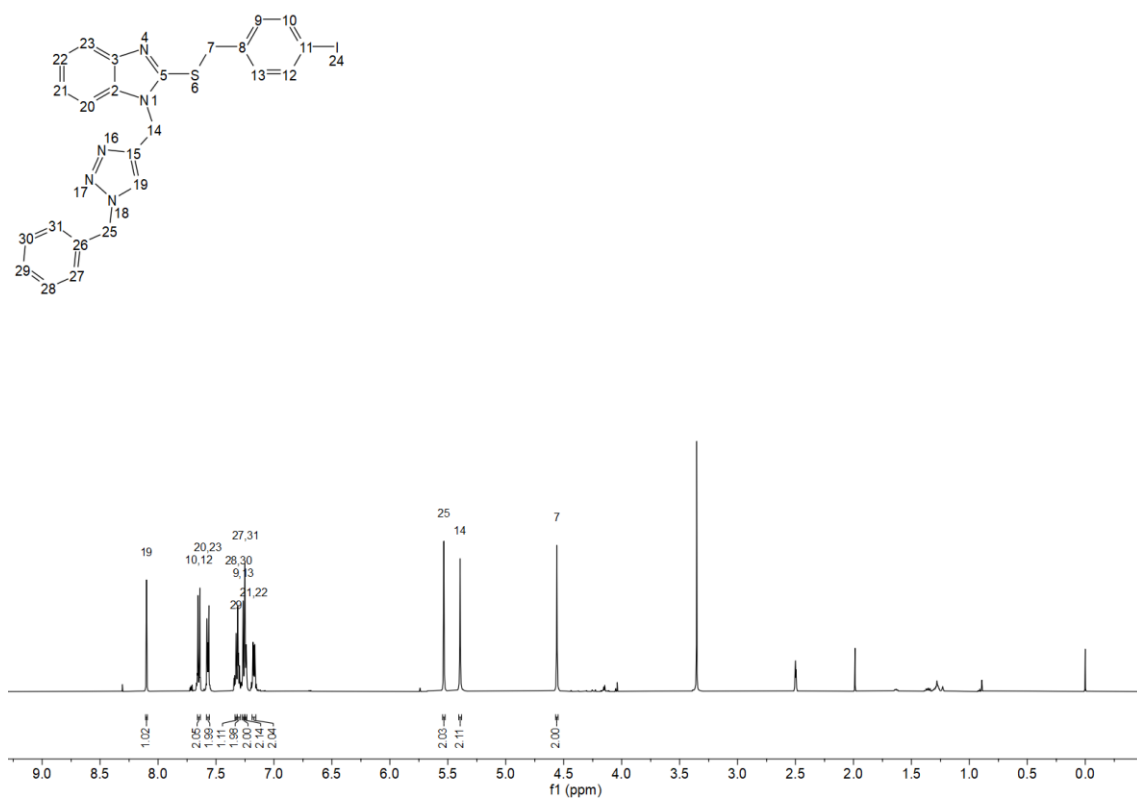
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

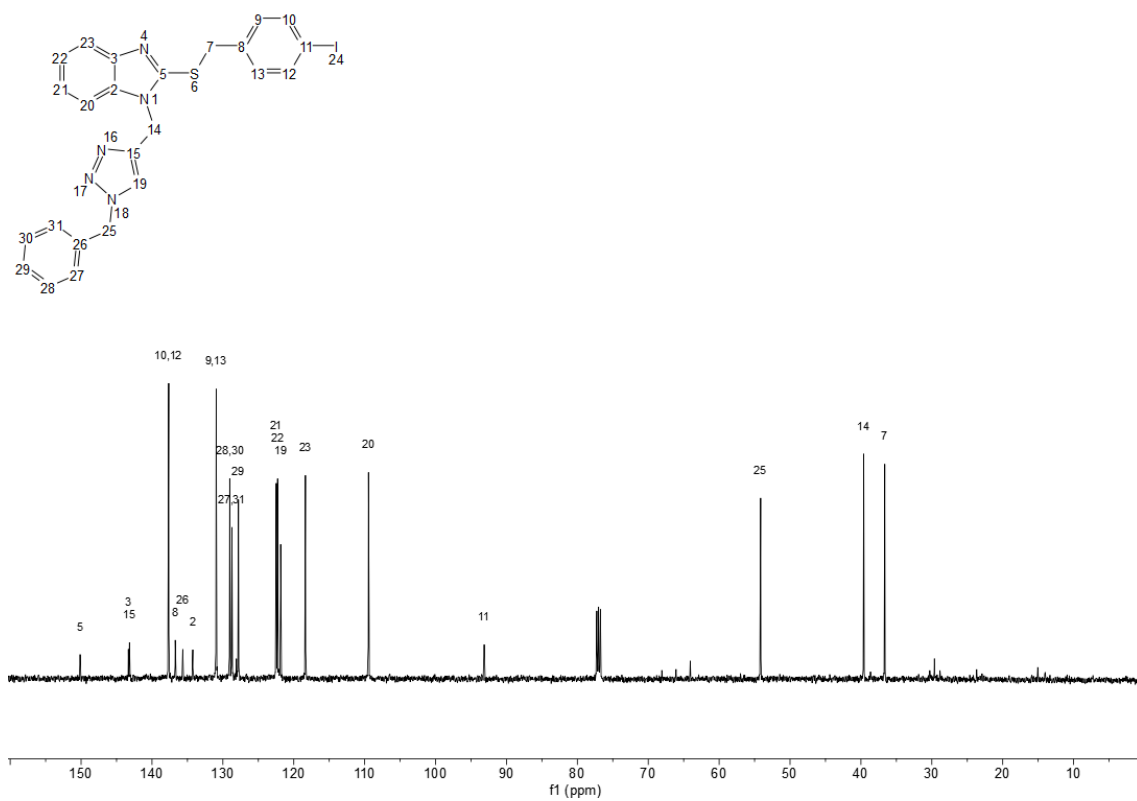


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻ Conf
538.0556	1	C ₂₄ H ₂₁ IN ₅ S	C ₂₄ H ₂₀ IN ₅ S	538.0557	0.2	0.1	16.1	1	even

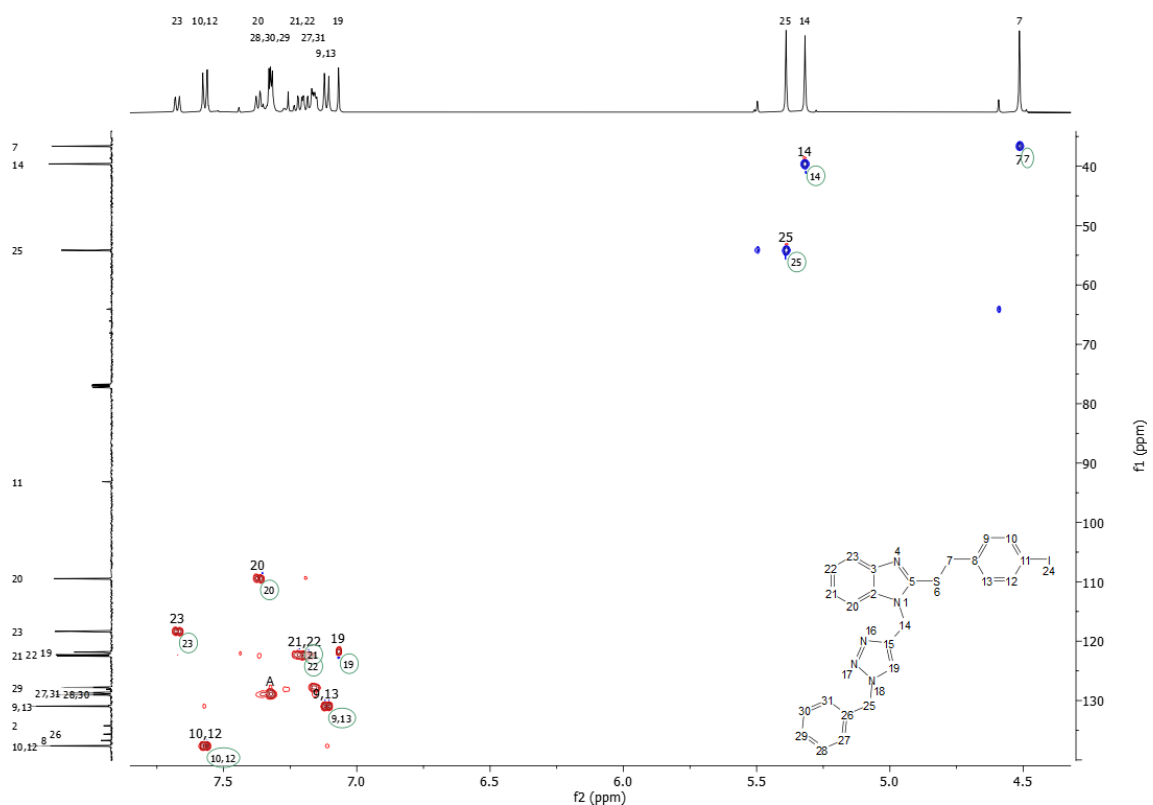
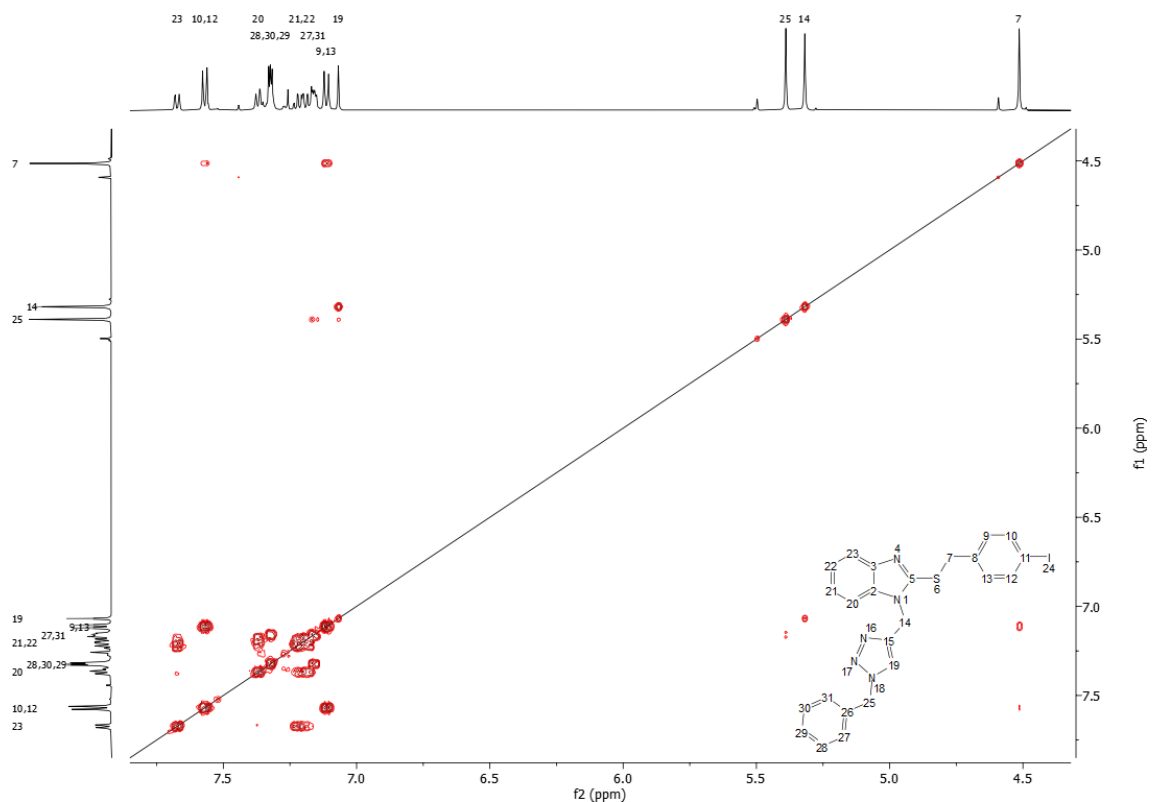
Espectro de Masas (M+H) 5. Compuesto 9e



Espectro ¹H-RMN 7. Compuesto 9e



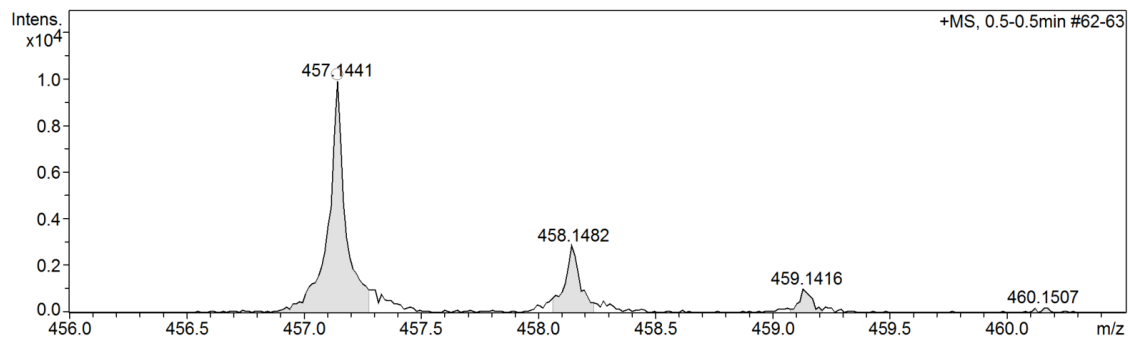
Espectro ¹³C-RMN 5. Compuesto 9e





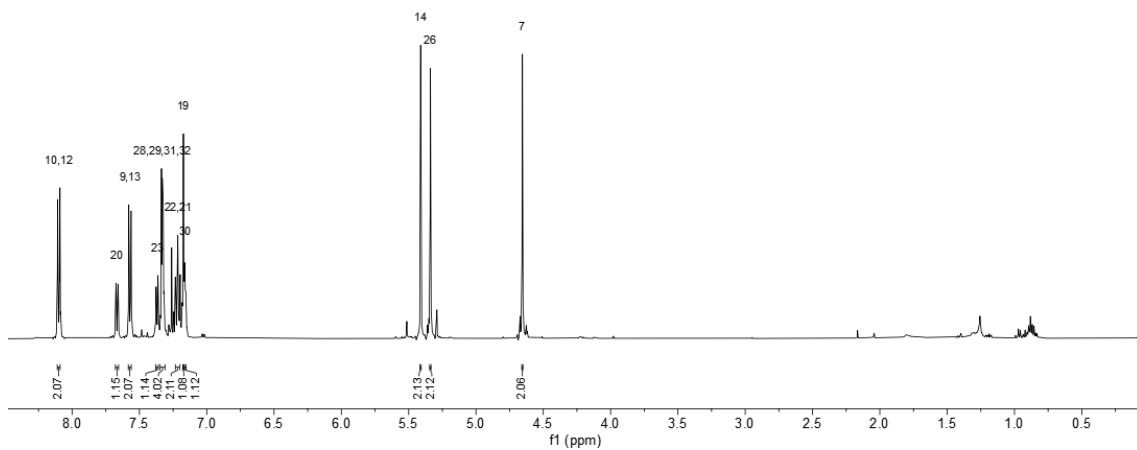
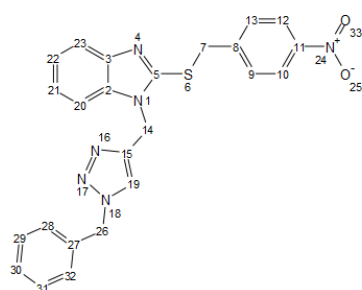
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

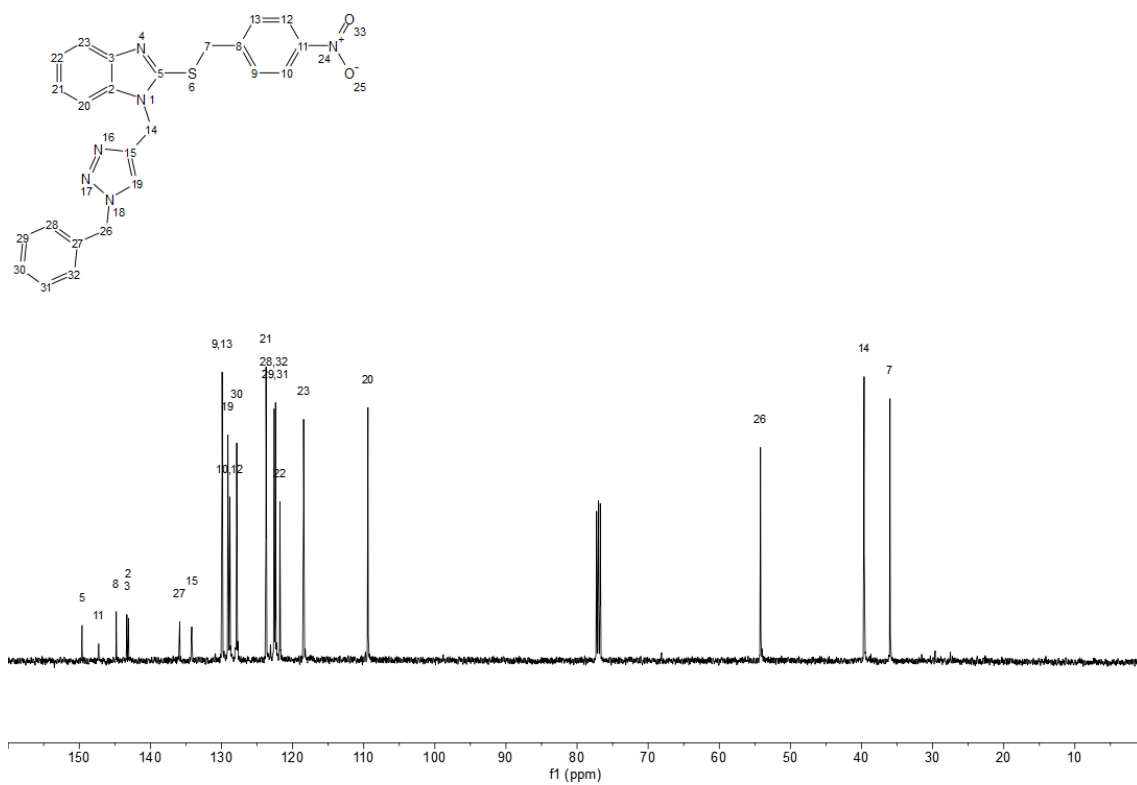


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
457.1441	1	C ₂₄ H ₂₁ N ₆ O ₂ S	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	457.1441	1+	0.1	0.1	6.7	1		even

Espectro de Masas (M+H) 6. Compuesto 9f

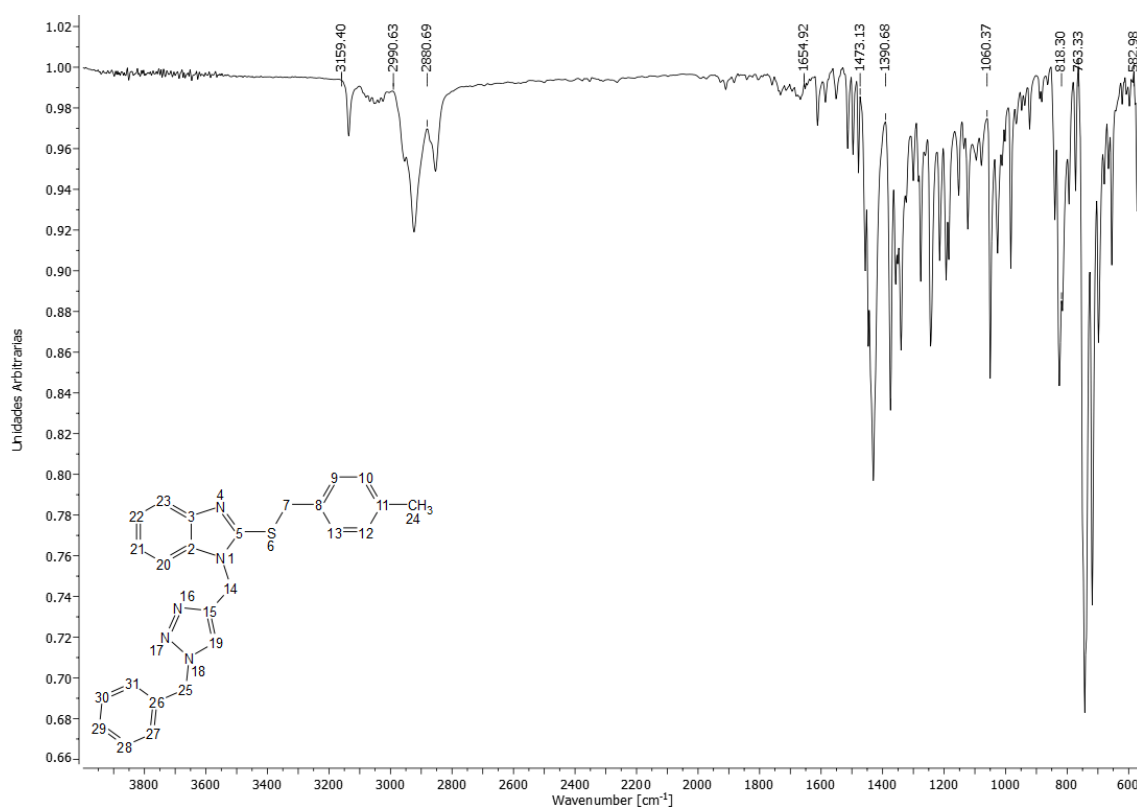


Espectro ¹H-RMN 8. Compuesto 9f



Espectro ¹³C-RMN 6. Compuesto 9f

11.1.7. 9g (C₂₅H₂₃N₅S) (425.55 g/mol)

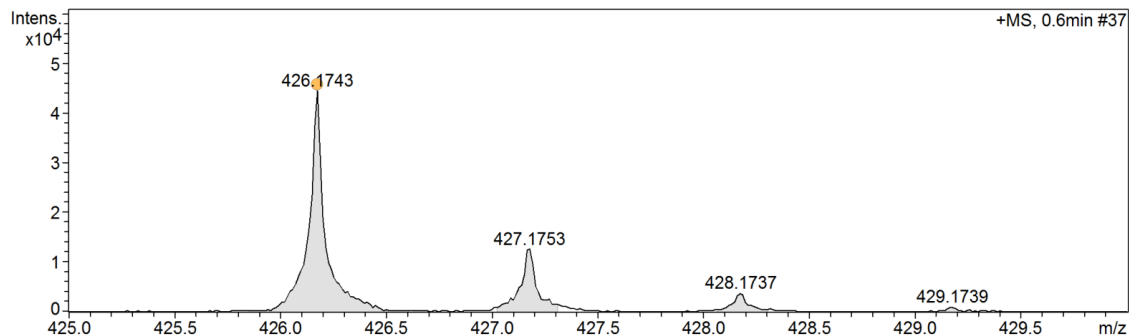


Espectro IR 7. Compuesto 9g



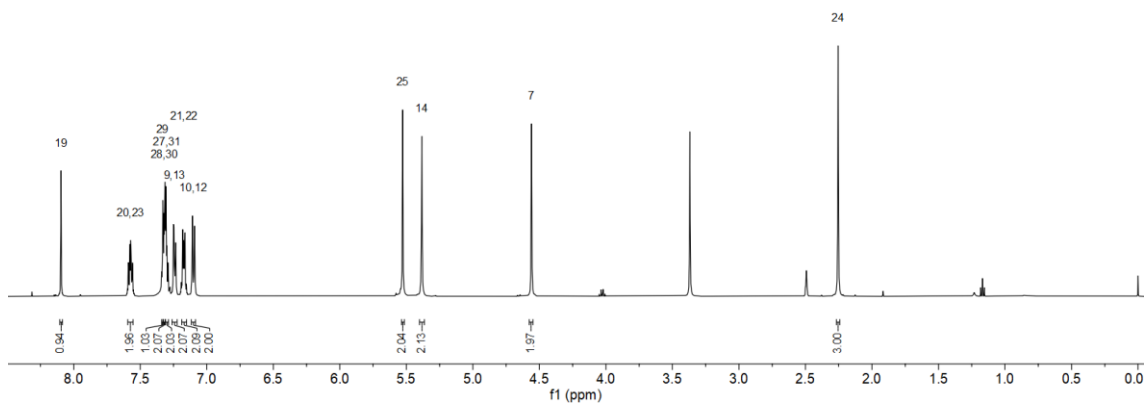
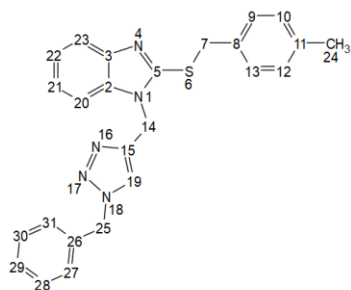
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

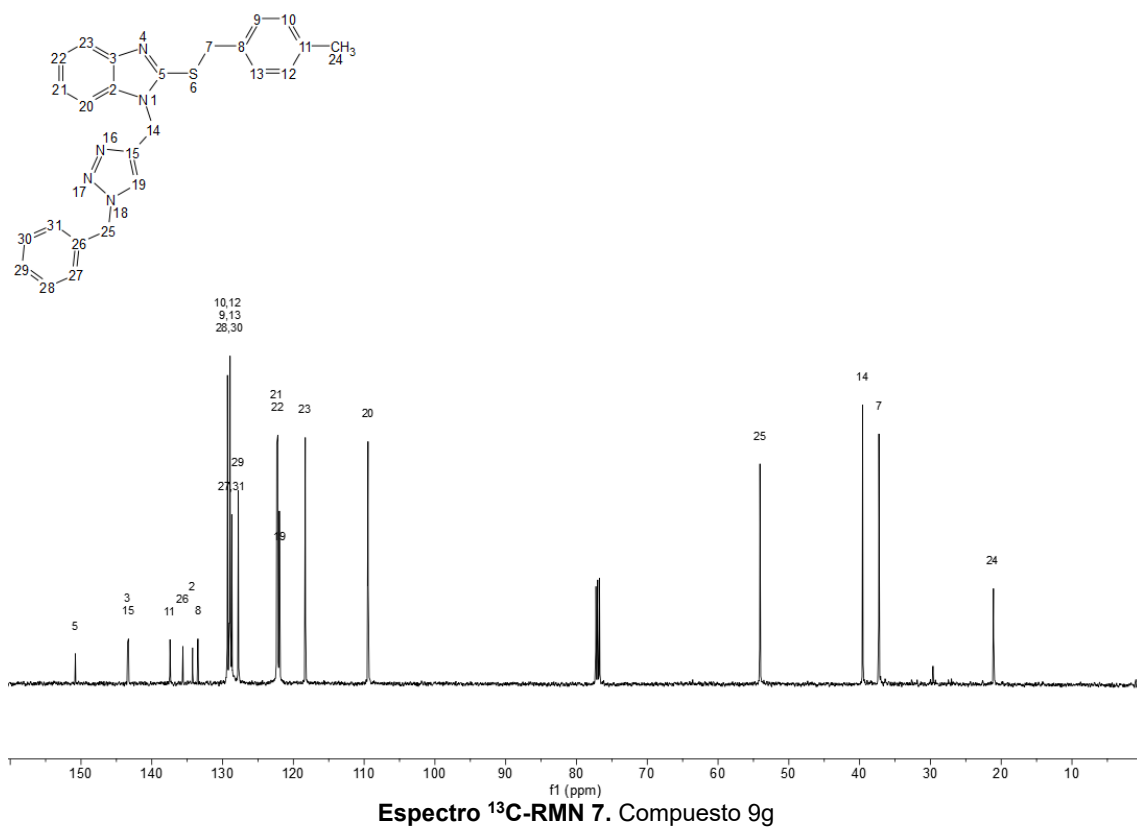


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
426.1743	1	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ S	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ S	426.1747	1.0	0.4	8.4	1		even

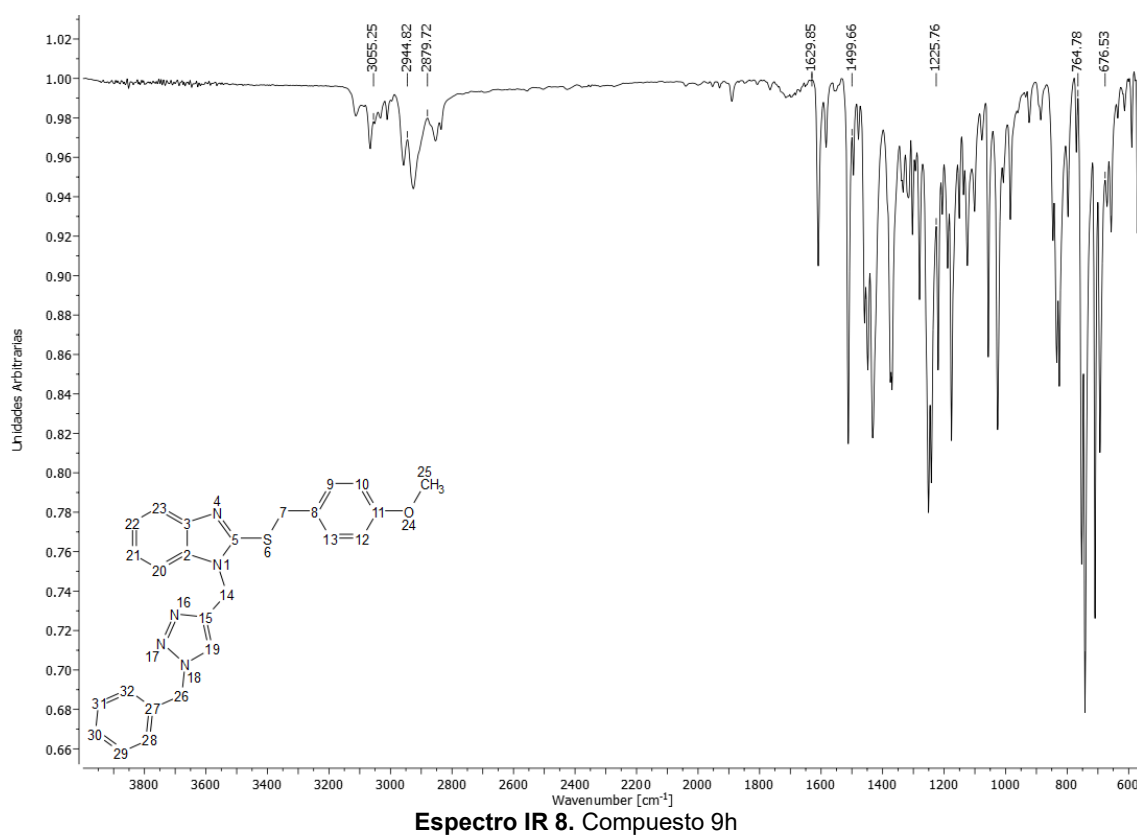
Espectro de Masas (M+H) 7. Compuesto 9g



Espectro ¹H-RMN 9. Compuesto 9g



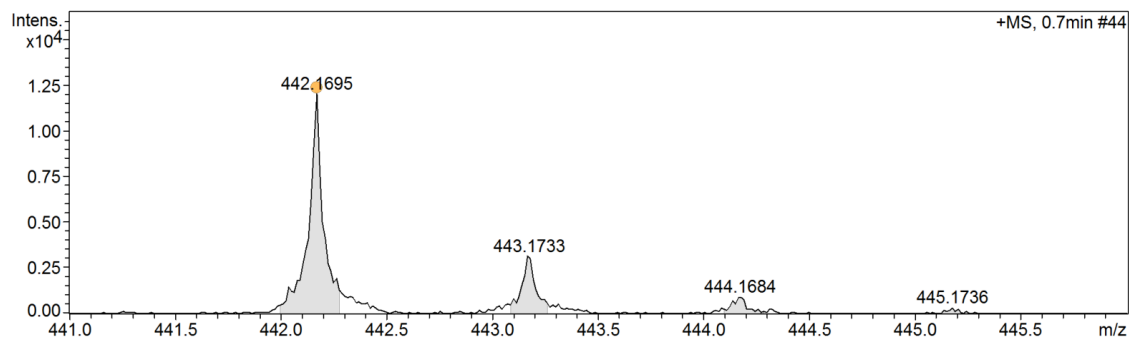
11.1.8. 9h (C₂₅H₂₃N₅OS) (441.55 g/mol)





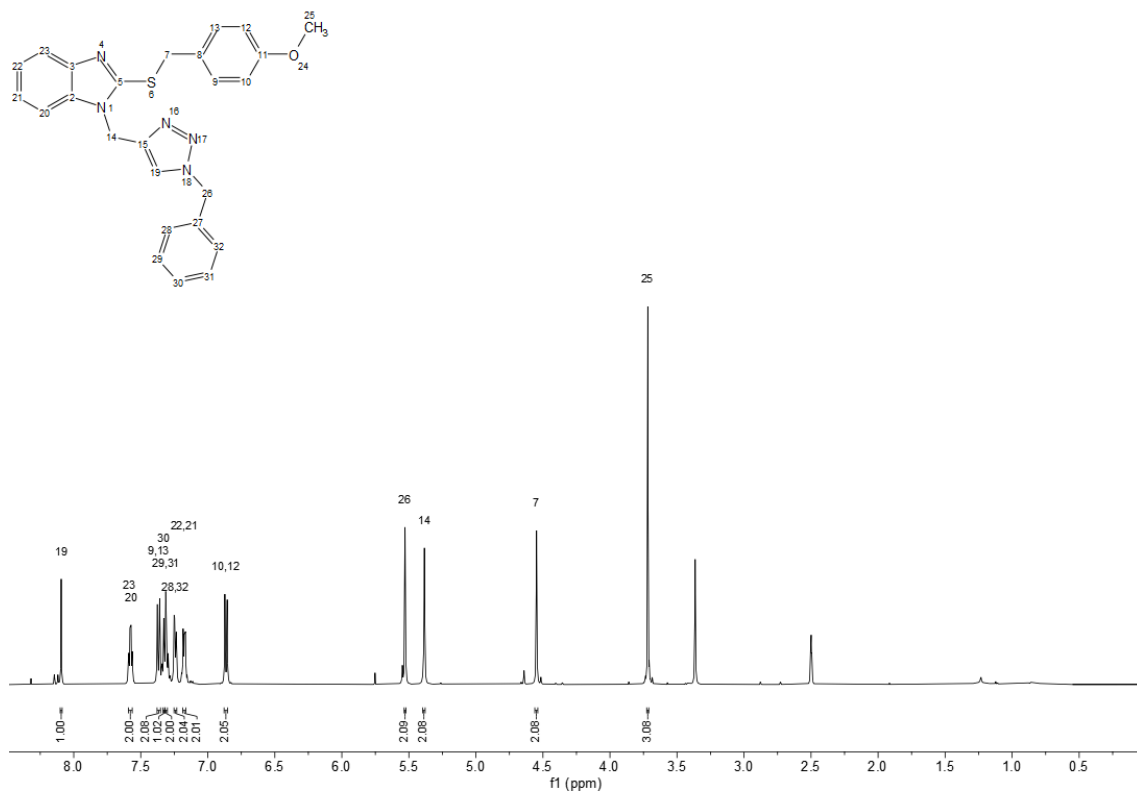
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

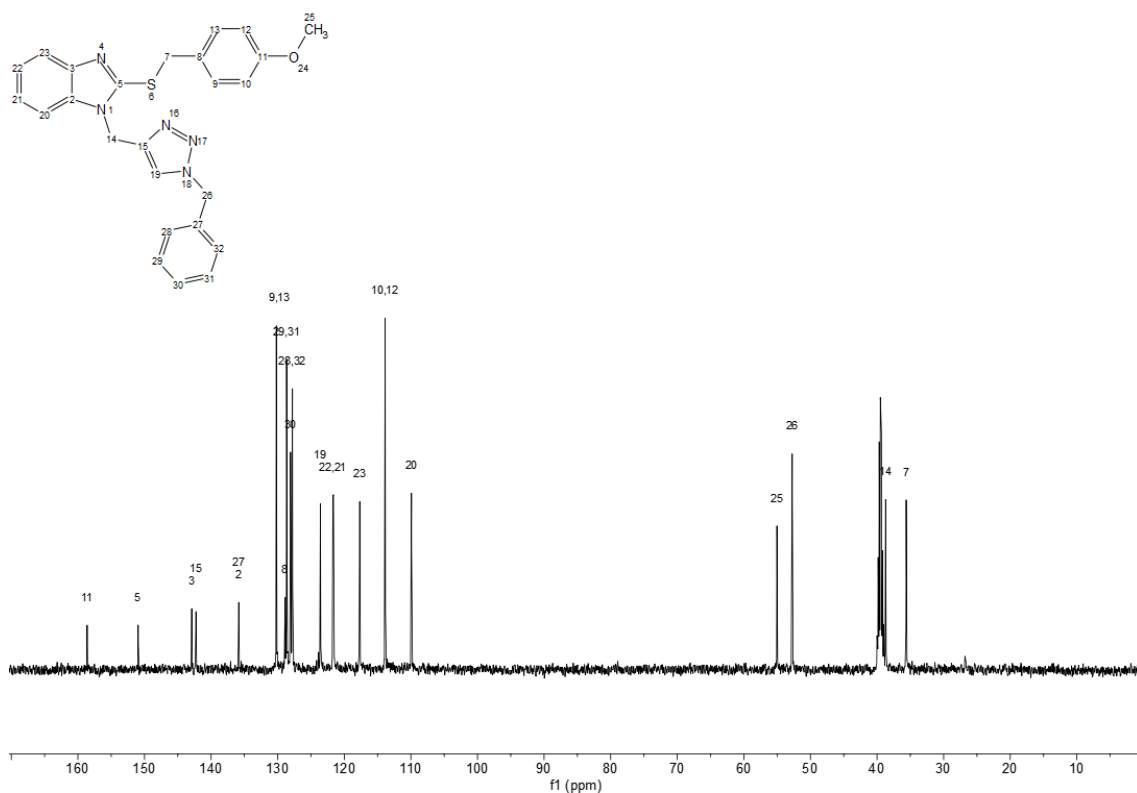


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
442.1695	1	C ₂₅ H ₂₄ N ₅ OS	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ OS	442.1696	0.3	0.1	21.1	2	even	

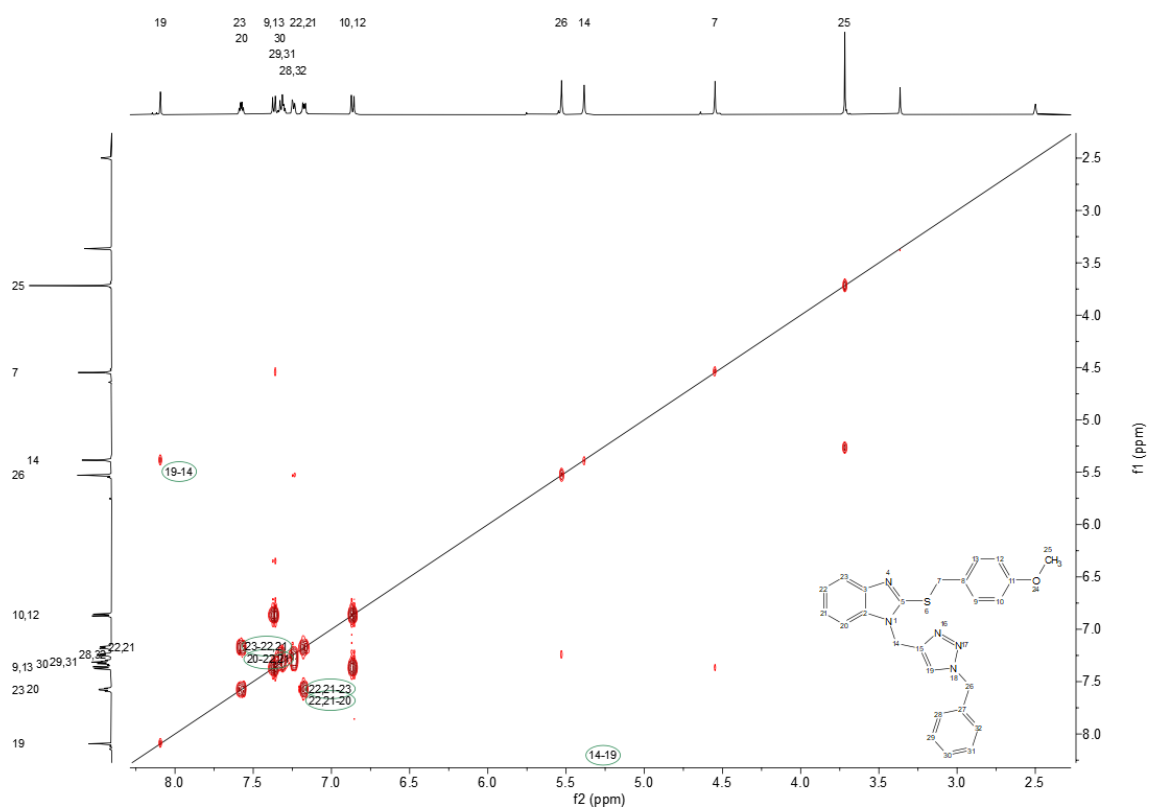
Espectro de Masas (M+H) 8. Compuesto 9h



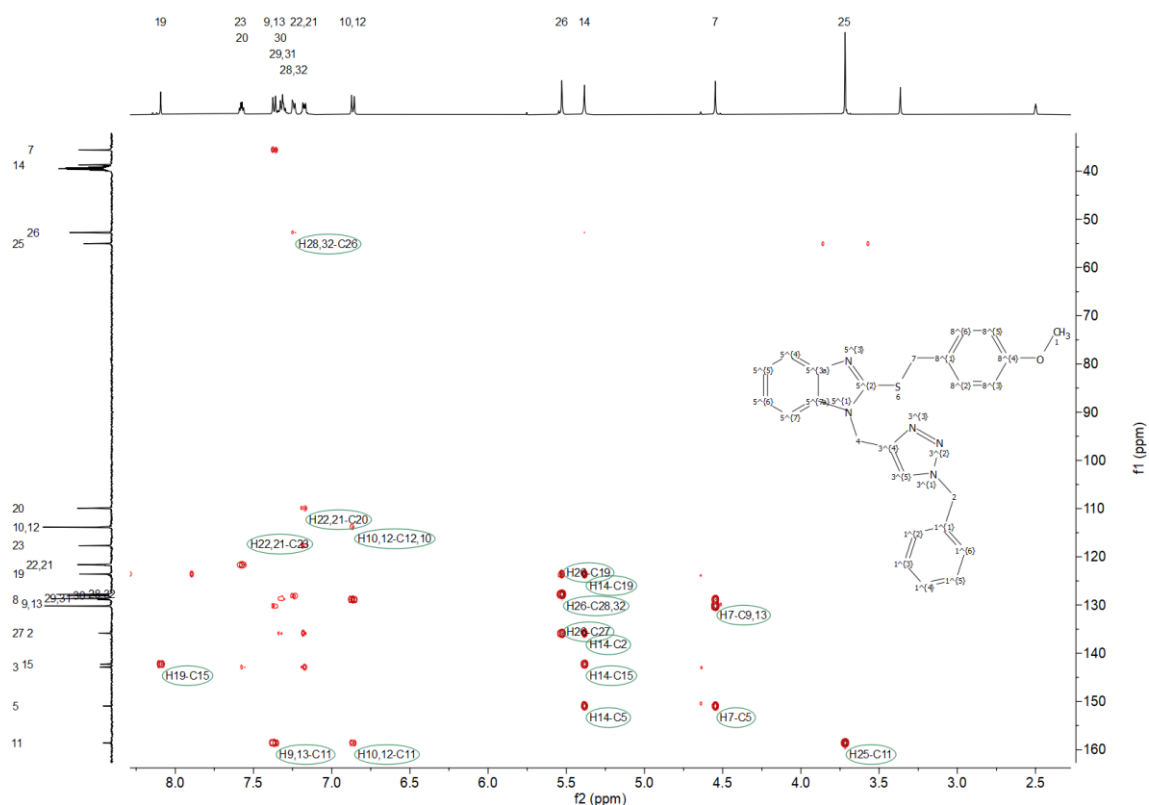
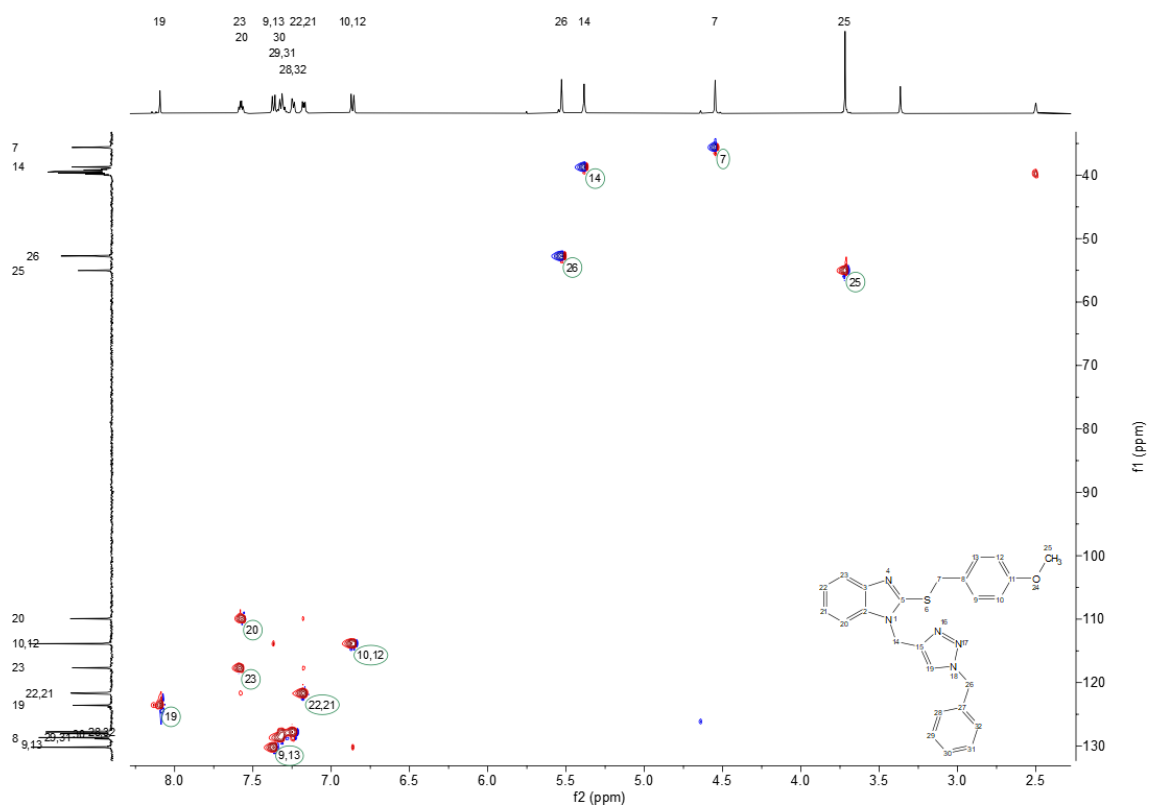
Espectro 1H-RMN 10. Compuesto 9h



Espectro ^{13}C -RMN 8. Compuesto 9h



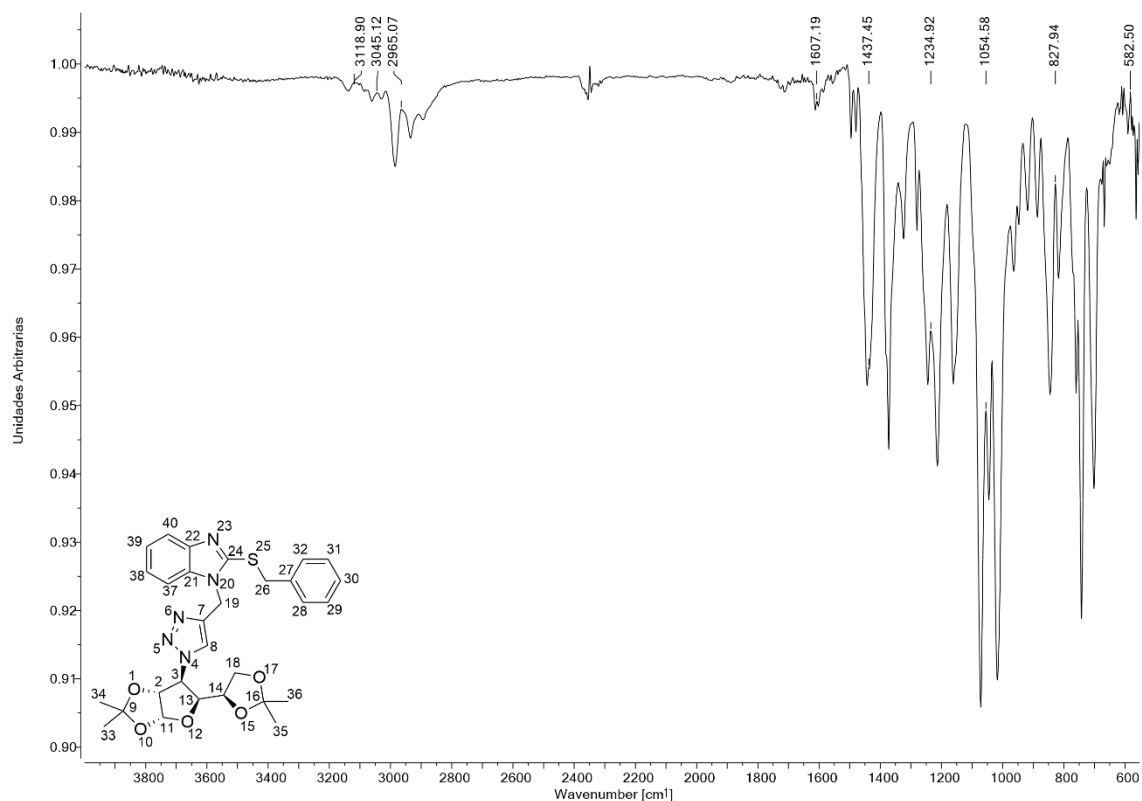
Espectro COSY 4. Compuesto 9h





13.2. Anexo 2: Caracterización de la Serie 2

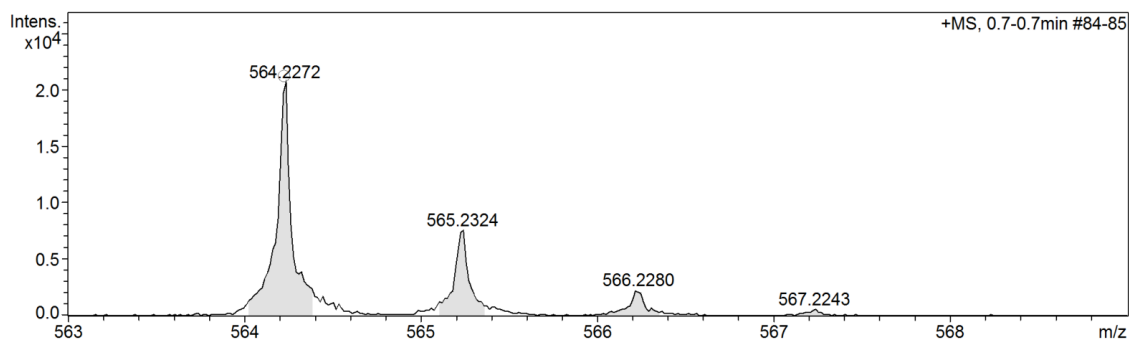
11.2.1. 19a (C₂₉H₃₃N₅O₅S) (563.67 g/mol)



Espectro IR 9. Compuesto 19a

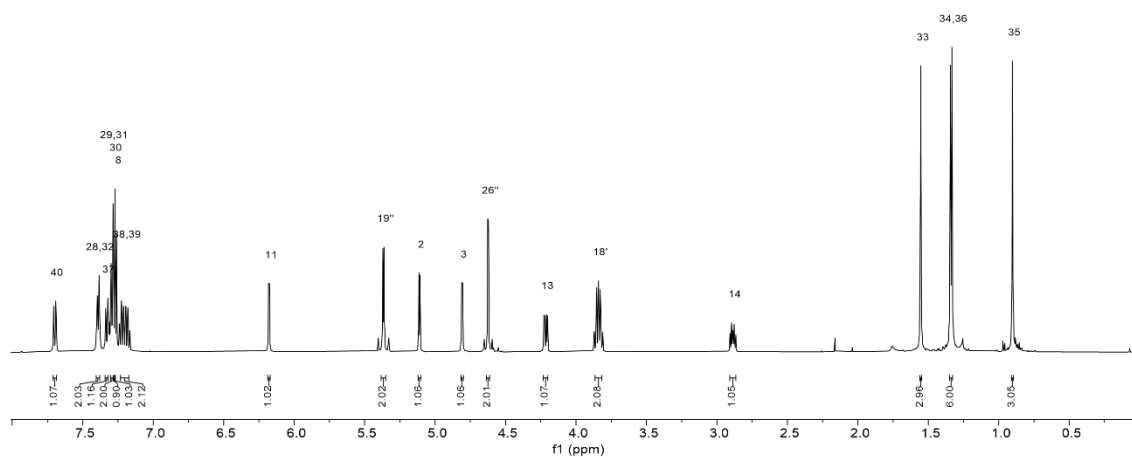
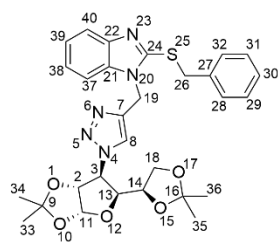
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

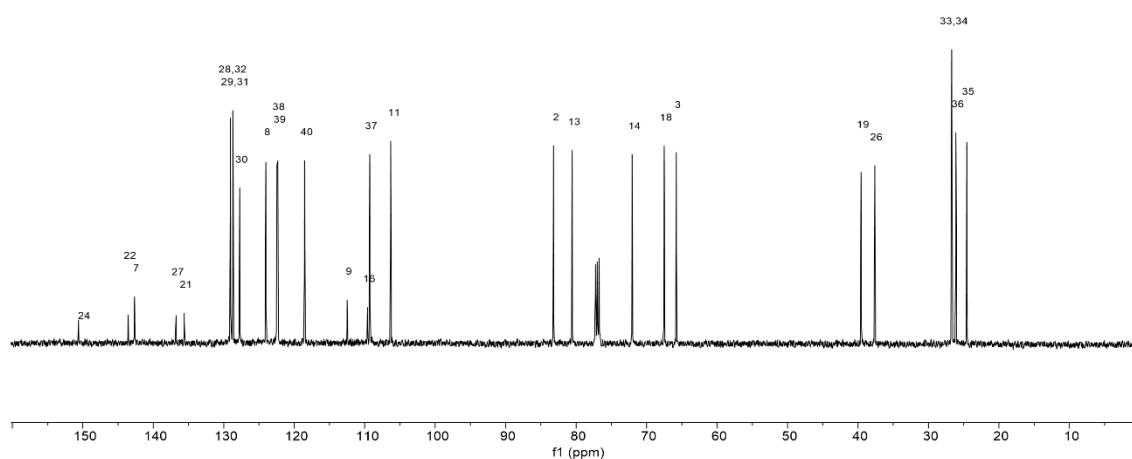
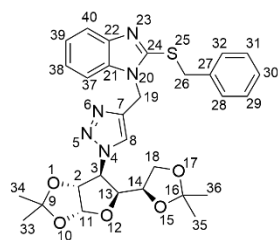


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	z	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
564.2272	1	C ₂₉ H ₃₄ N ₅ O ₅ S	C ₂₉ H ₃₃ N ₅ O ₅ S	564.2275	0.6	0.3	1+	10.5	1	even	

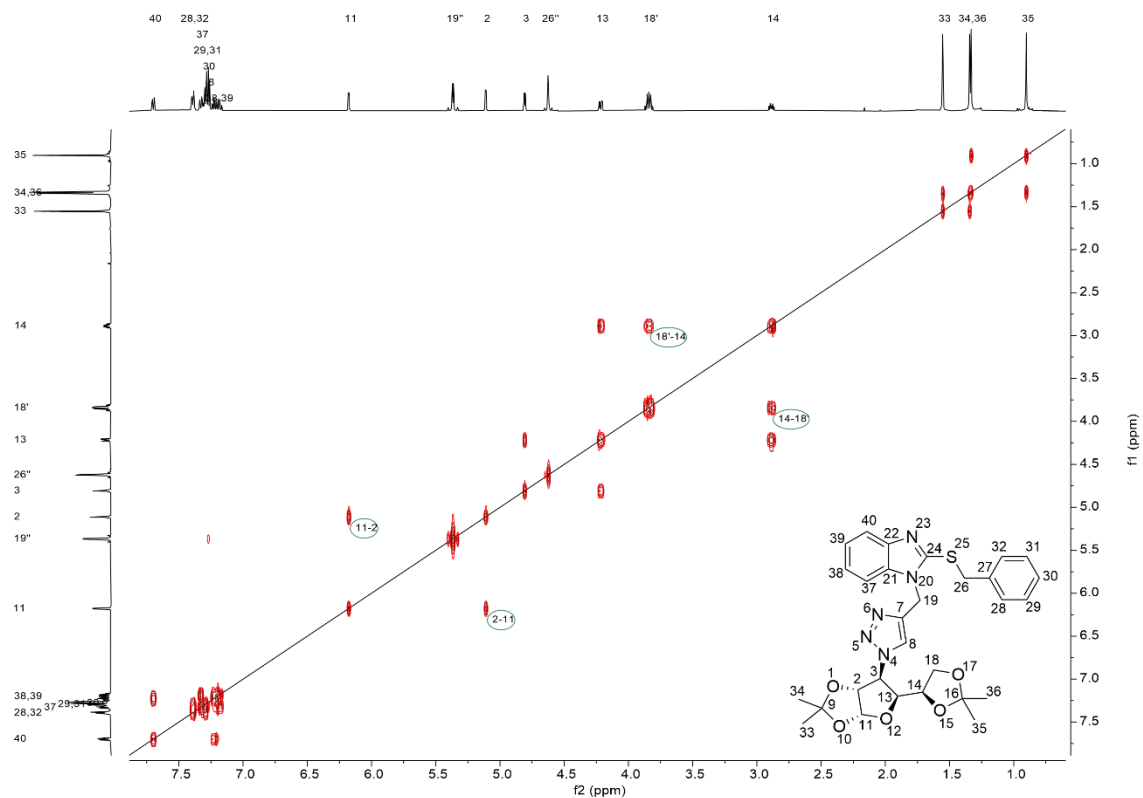
Espectro de Masas (M+H) 9. Compuesto 19a



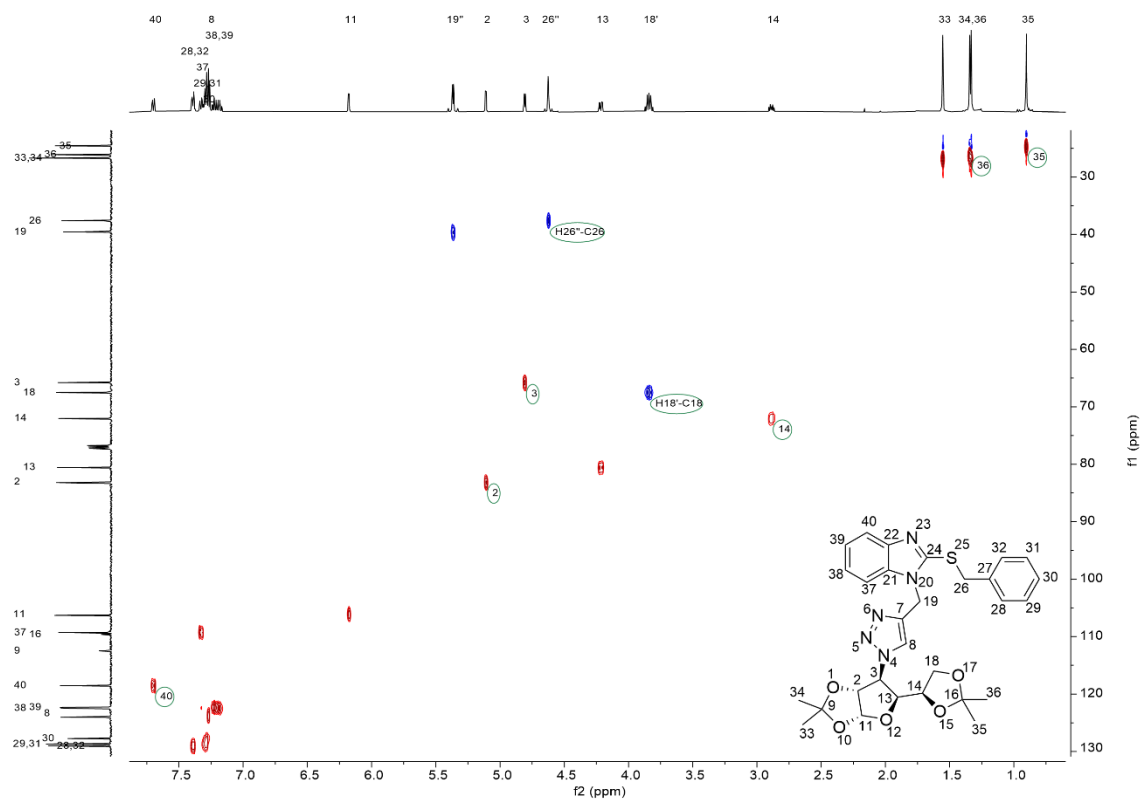
Espectro ^1H -RMN 11. Compuesto 19a



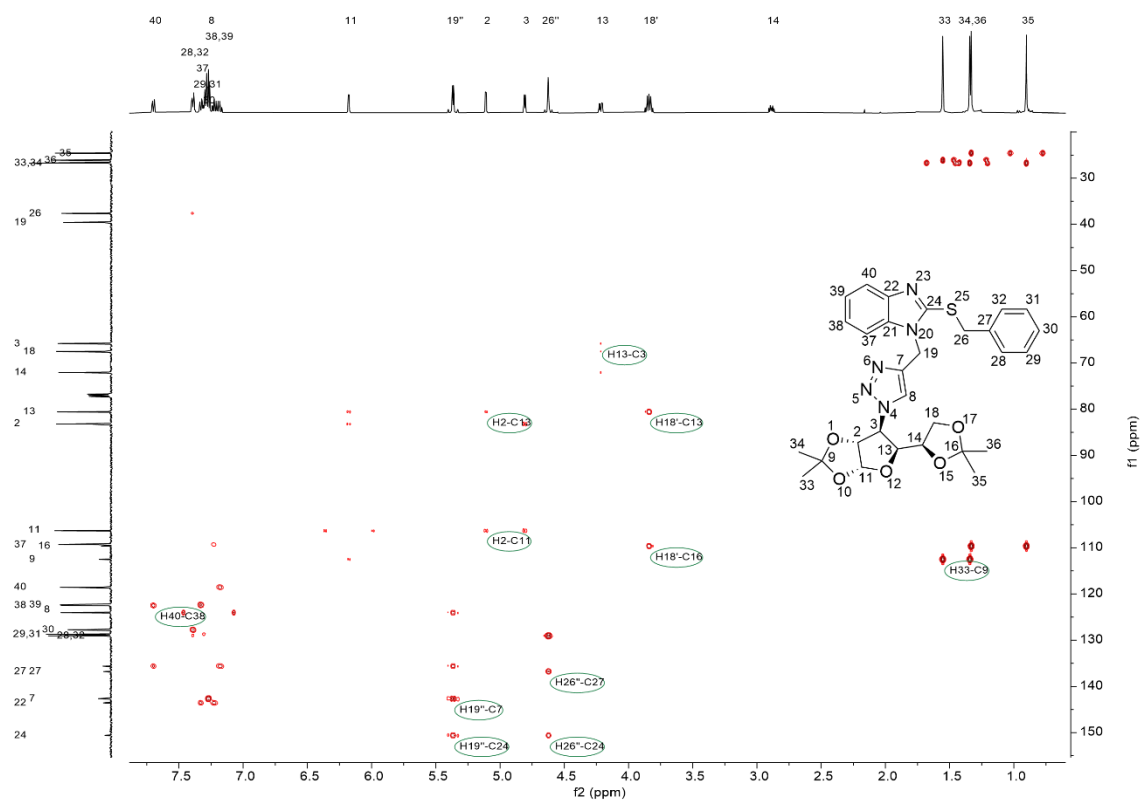
Espectro ^{13}C -RMN 9. Compuesto 19a



Espectro COSY 5. Compuesto 19a

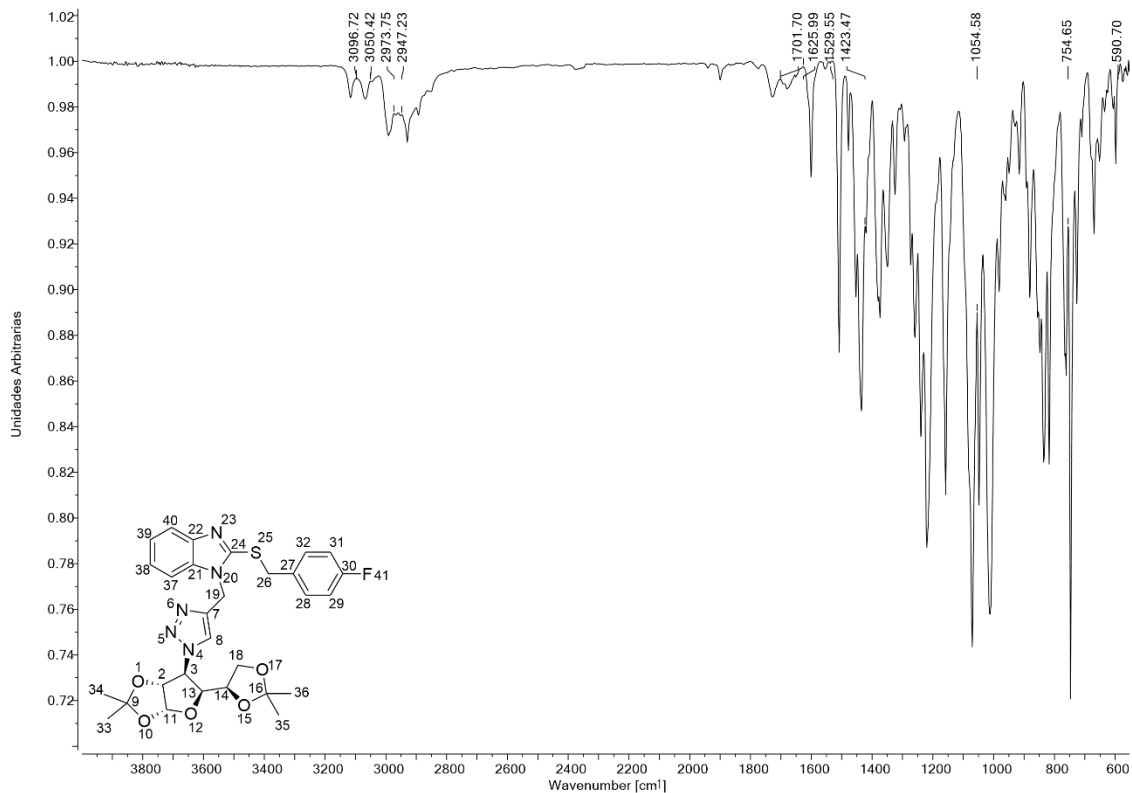


Espectro HSQC 4. Compuesto 19a



Espectro HMBC 6. Compuesto 19a

11.2.2. 19b (C₂₉H₃₂FN₅O₅S) (581.66 g/mol)

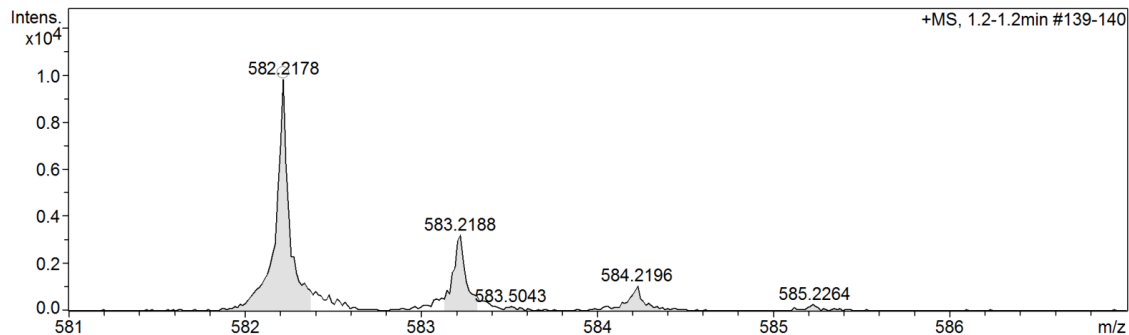


Espectro IR 10. Compuesto 19b



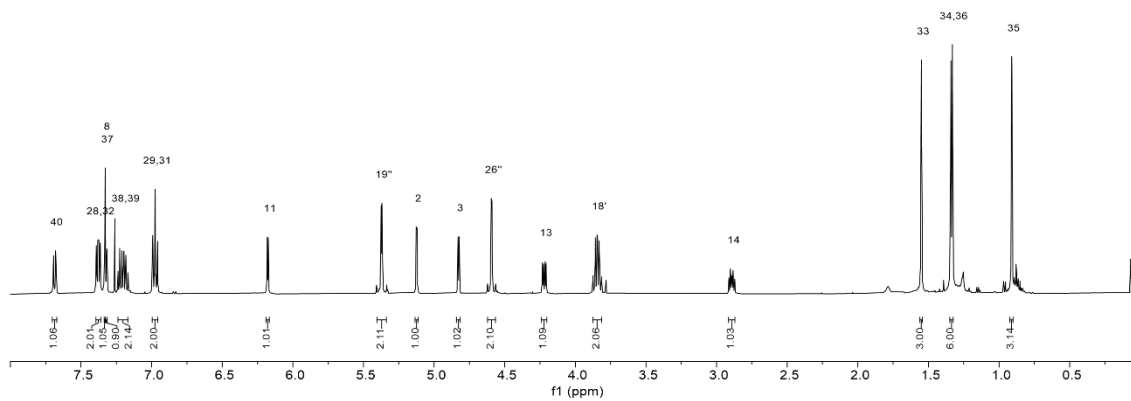
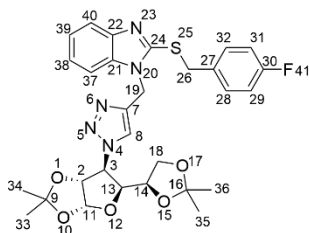
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

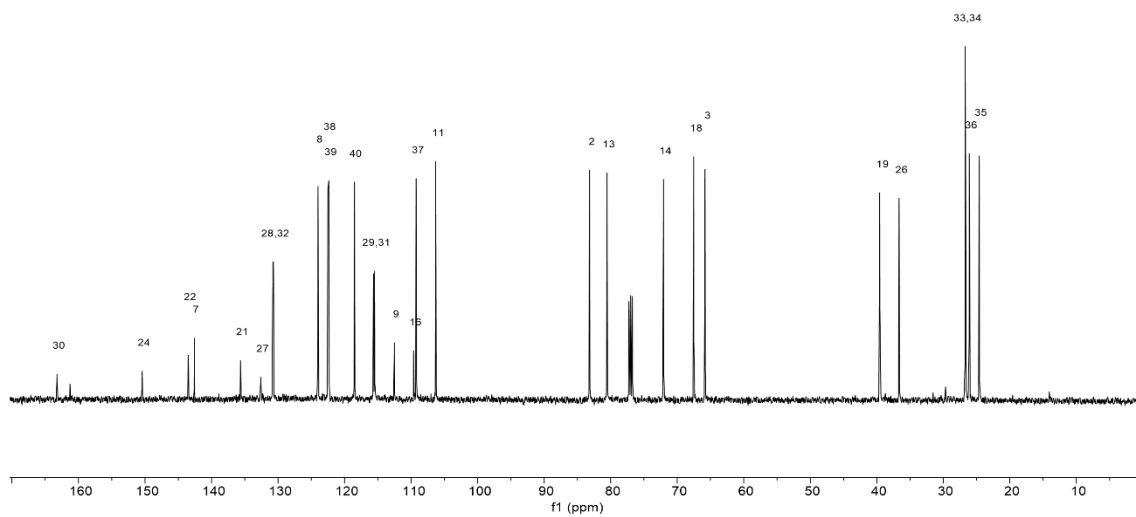
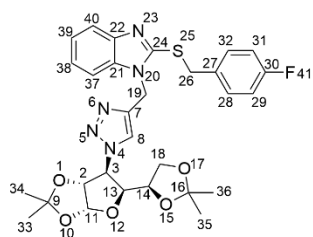


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	z	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
582.2178	1	C ₂₉ H ₃₃ FN ₅ O ₅ S	C ₂₉ H ₃₂ FN ₅ O ₅ S	582.2181	0.6	0.3	1+	9.0	1	even	

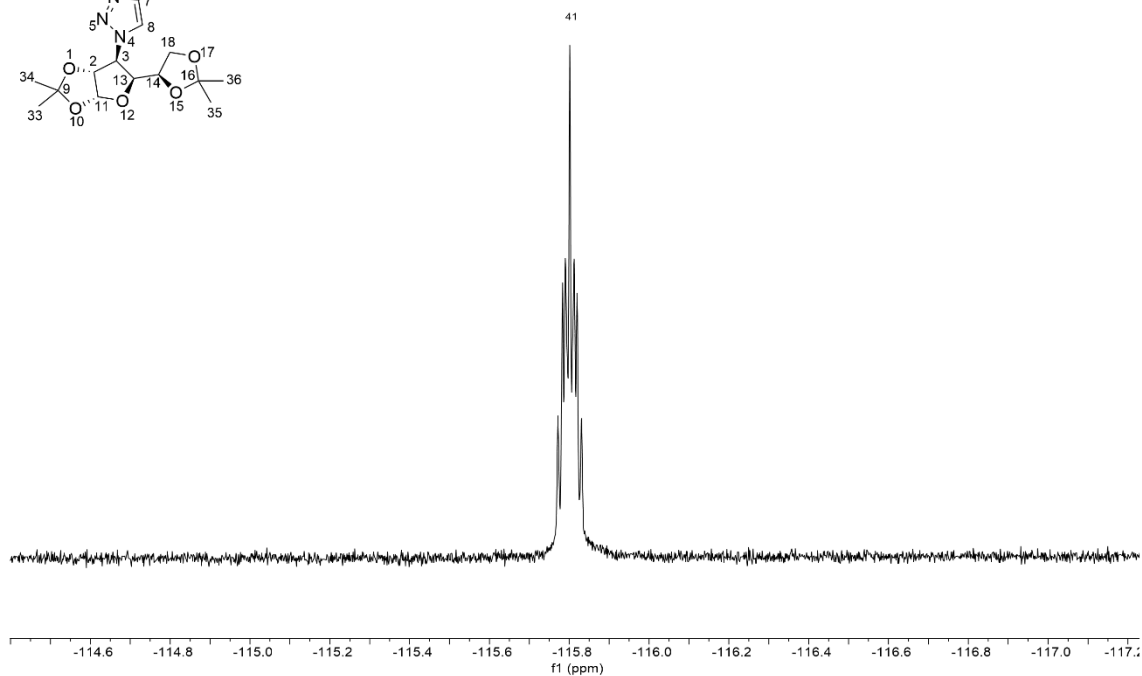
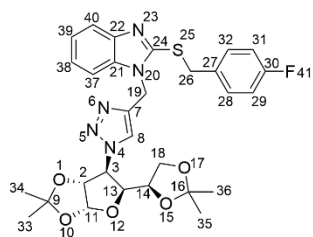
Espectro de Masas (M+H) 10. Compuesto 19b



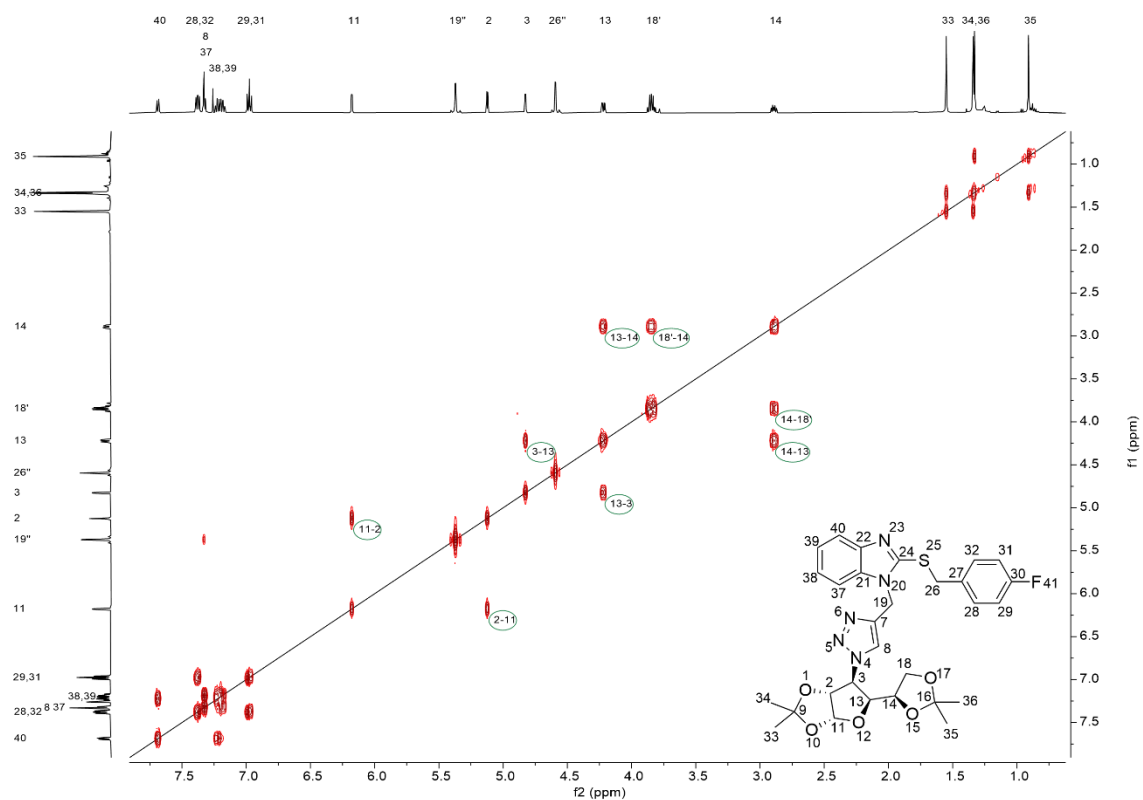
Espectro ¹H-RMN 12. Compuesto 19b



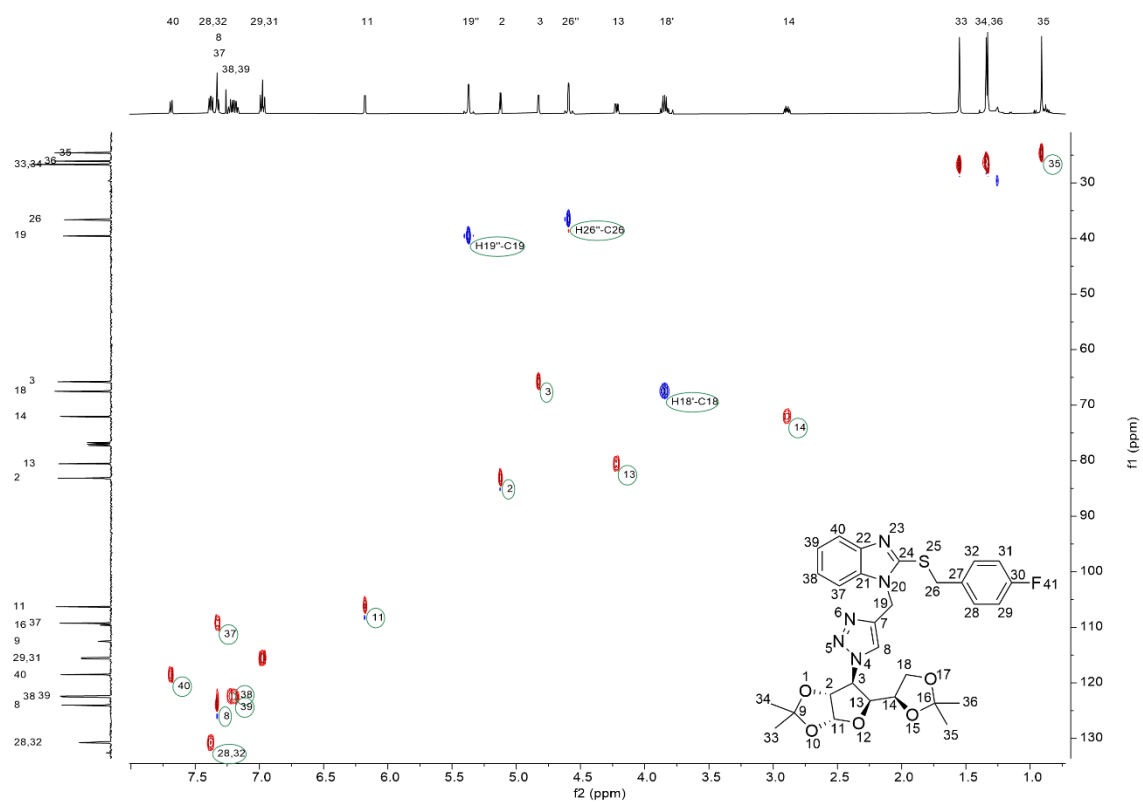
Espectro $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{19}\text{F}\}$ -RMN 10. Compuesto 19b



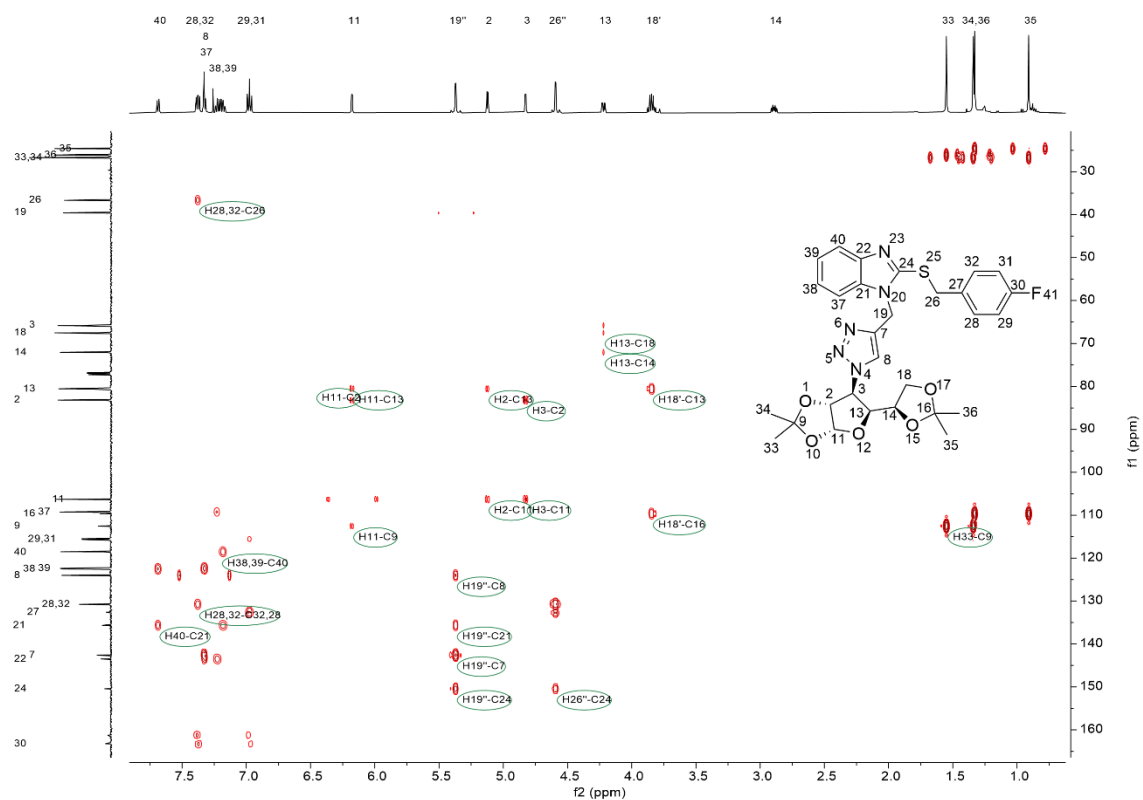
Espectro ^{19}F -RMN 2. Compuesto 19b



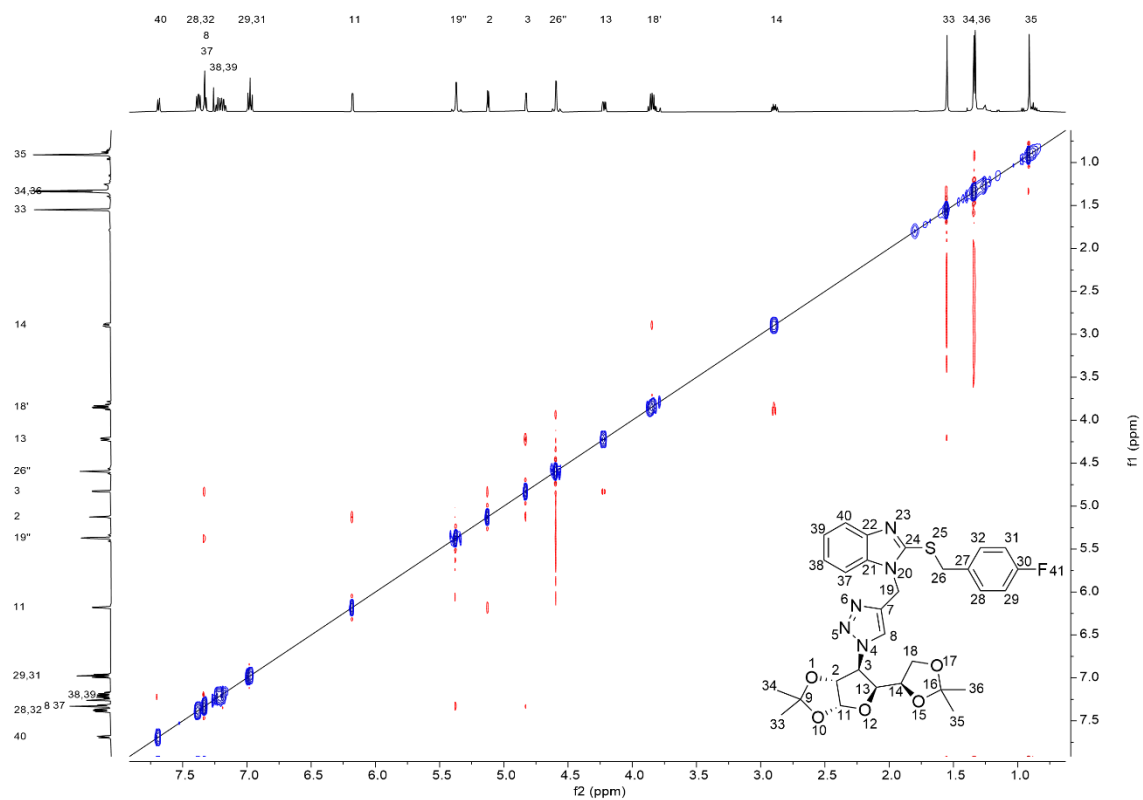
Espectro COSY 6. Compuesto 19b



Espectro HSQC 5. Compuesto 19b



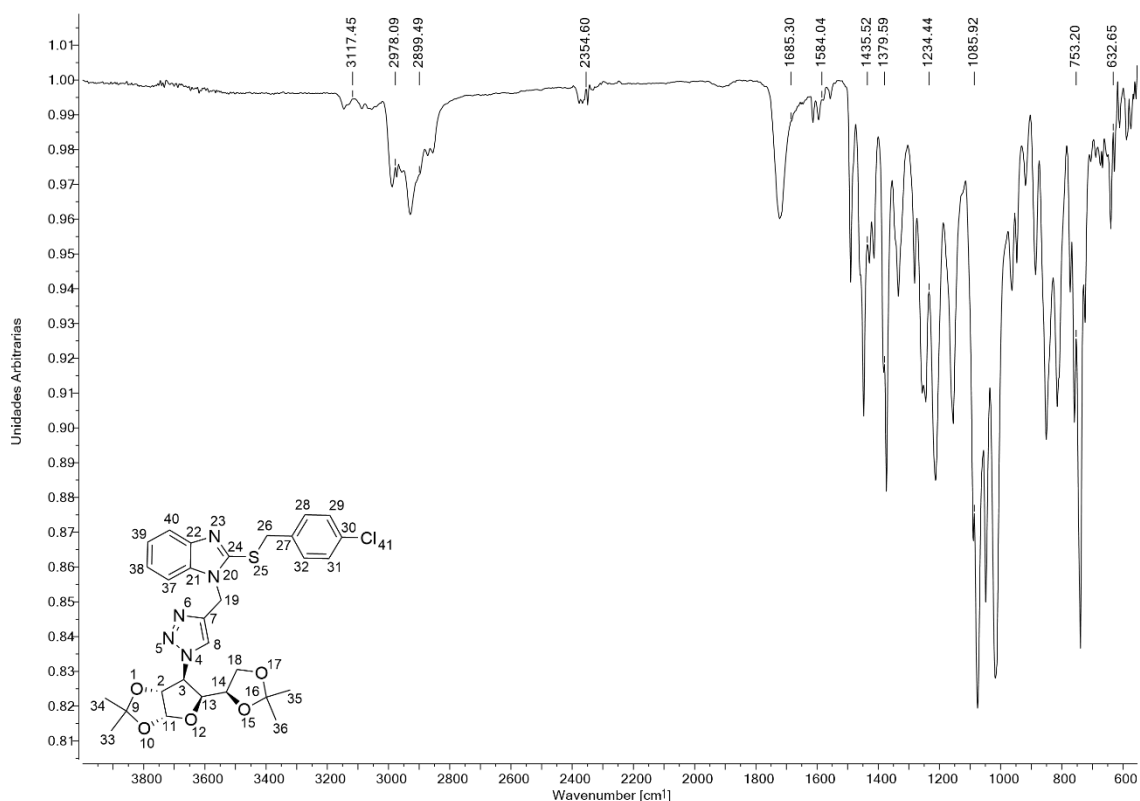
Espectro HMBC 7. Compuesto 19b



Espectro NOESY 1. Compuesto 19b



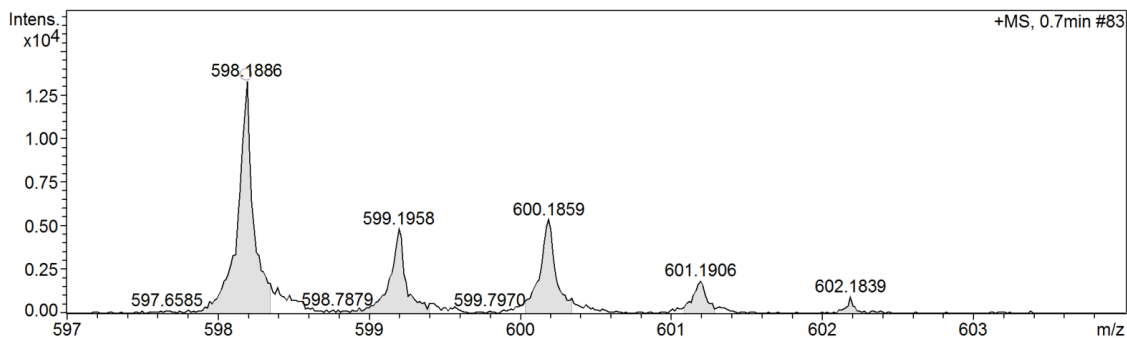
11.2.3. 19c (C₂₉H₃₂ClN₅O₅S) (598.12 g/mol)



Espectro IR 11. Compuesto 19c

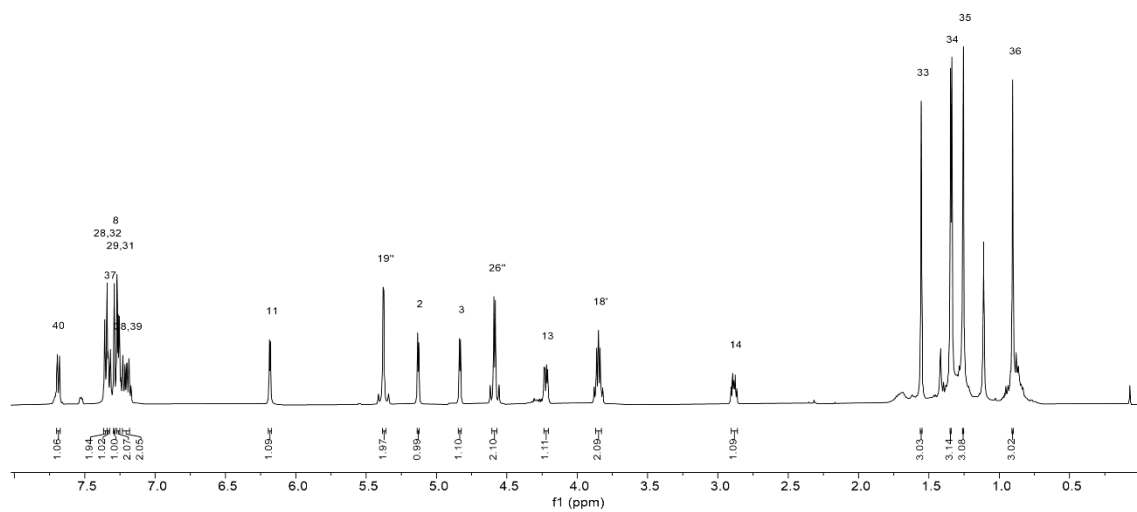
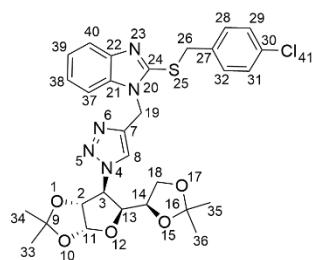
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

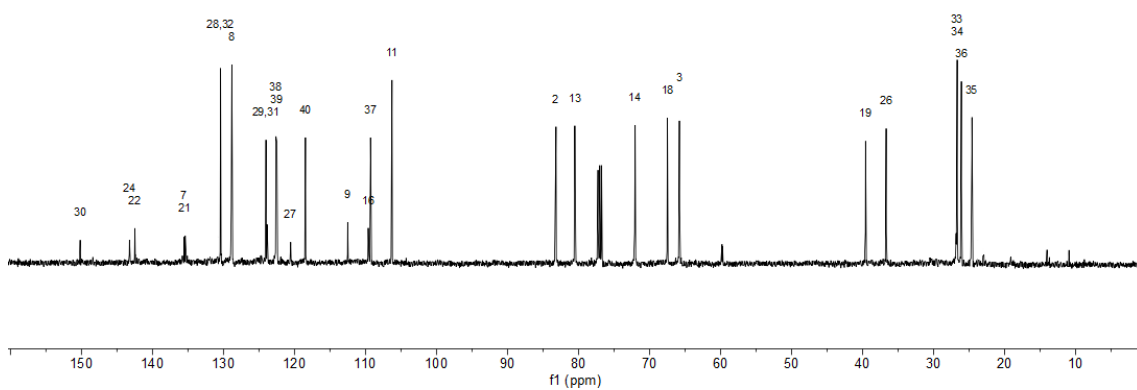
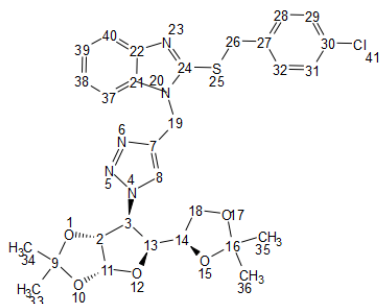


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
598.1886	1	C ₂₉ H ₃₃ ClN ₅ O ₅ S	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₅ O ₅ S	598.1885	1+	-0.2	0.1	19.5	1	even	

Espectro de Masas (M+H) 11. Compuesto 19c



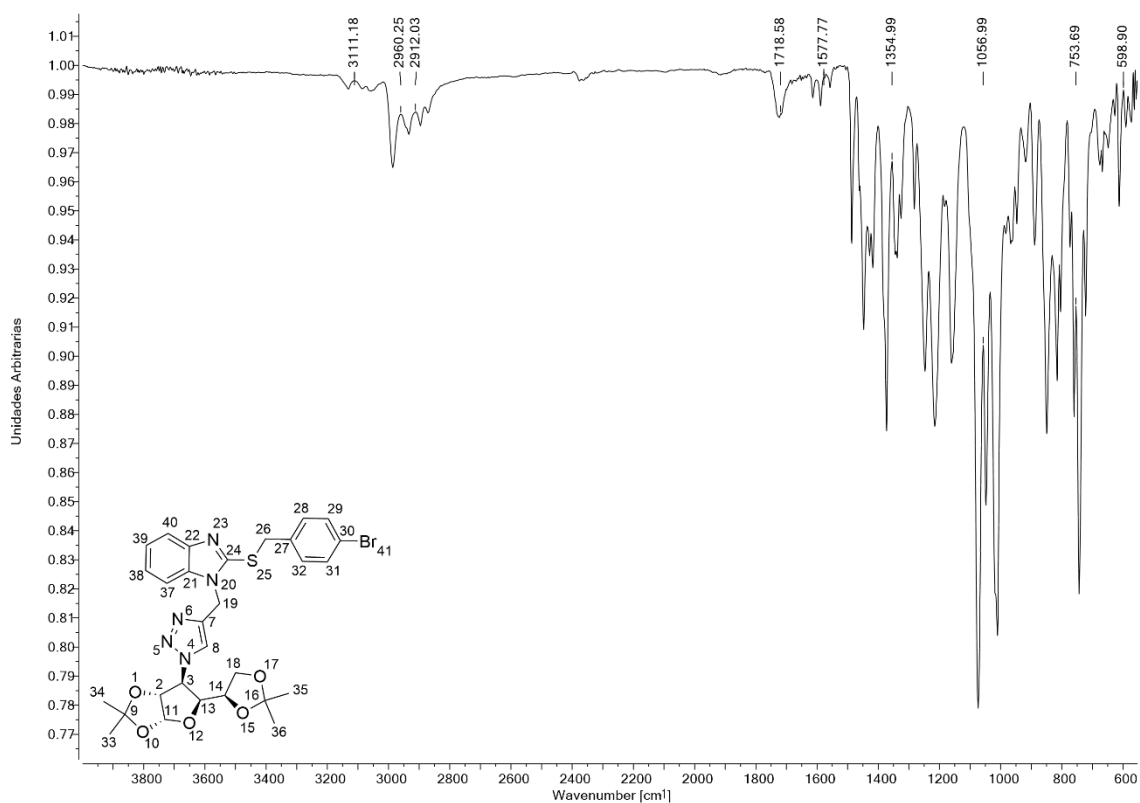
Espectro ^1H -RMN 13. Compuesto 19c



Espectro ^{13}C -RMN 11. Compuesto 19c



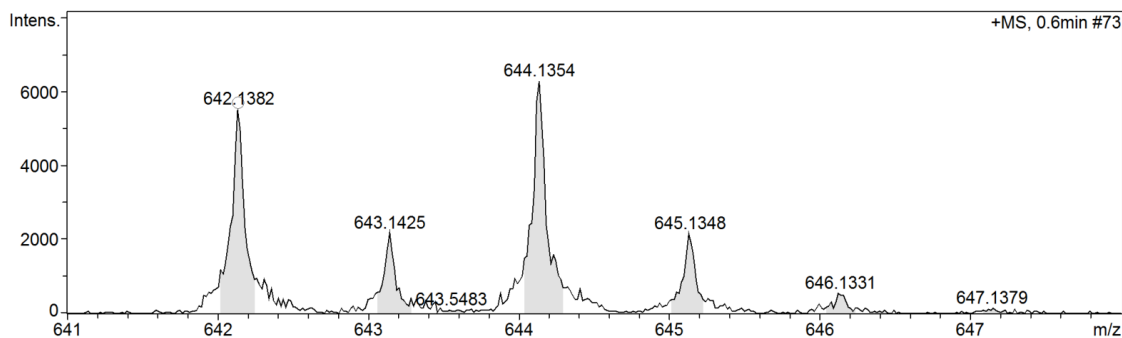
11.2.4. 19d (C₂₉H₃₂BrN₅O₅S) (642.57 g/mol)



Espectro IR 12. Compuesto 19d

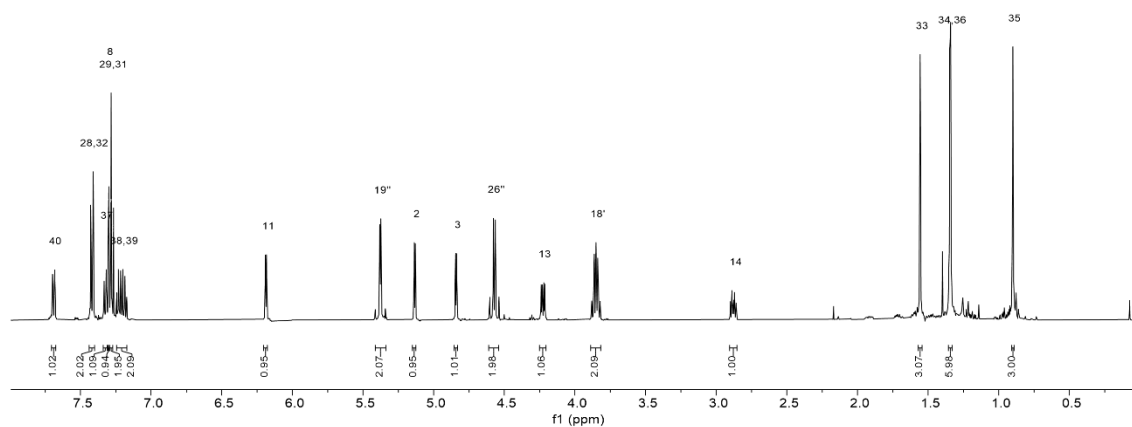
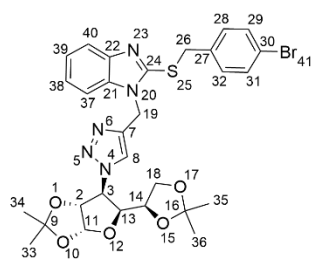
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

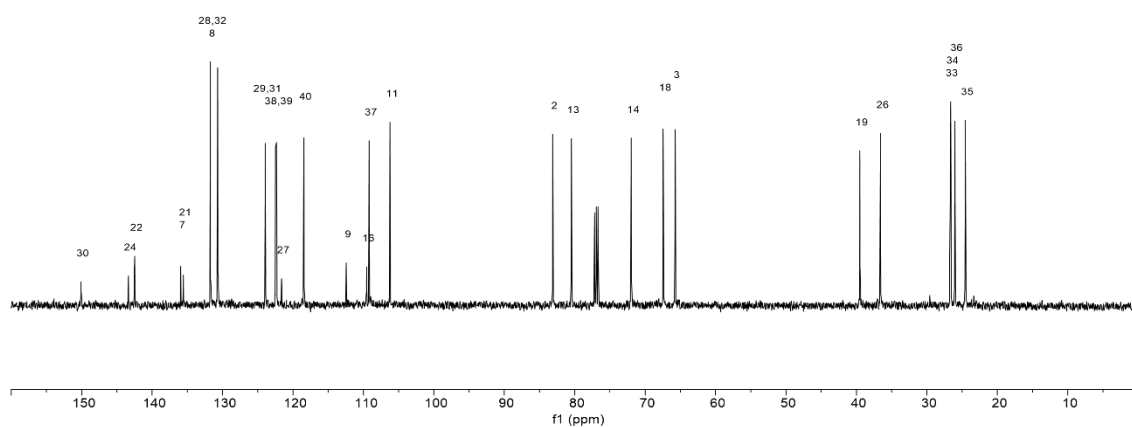
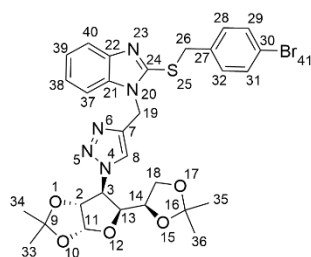


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
642.1382	1	C ₂₉ H ₃₃ BrN ₅ O ₅ S	C ₂₉ H ₃₂ BrN ₅ O ₅ S	642.1380	1+	-0.2	0.2	23.0	1	even	

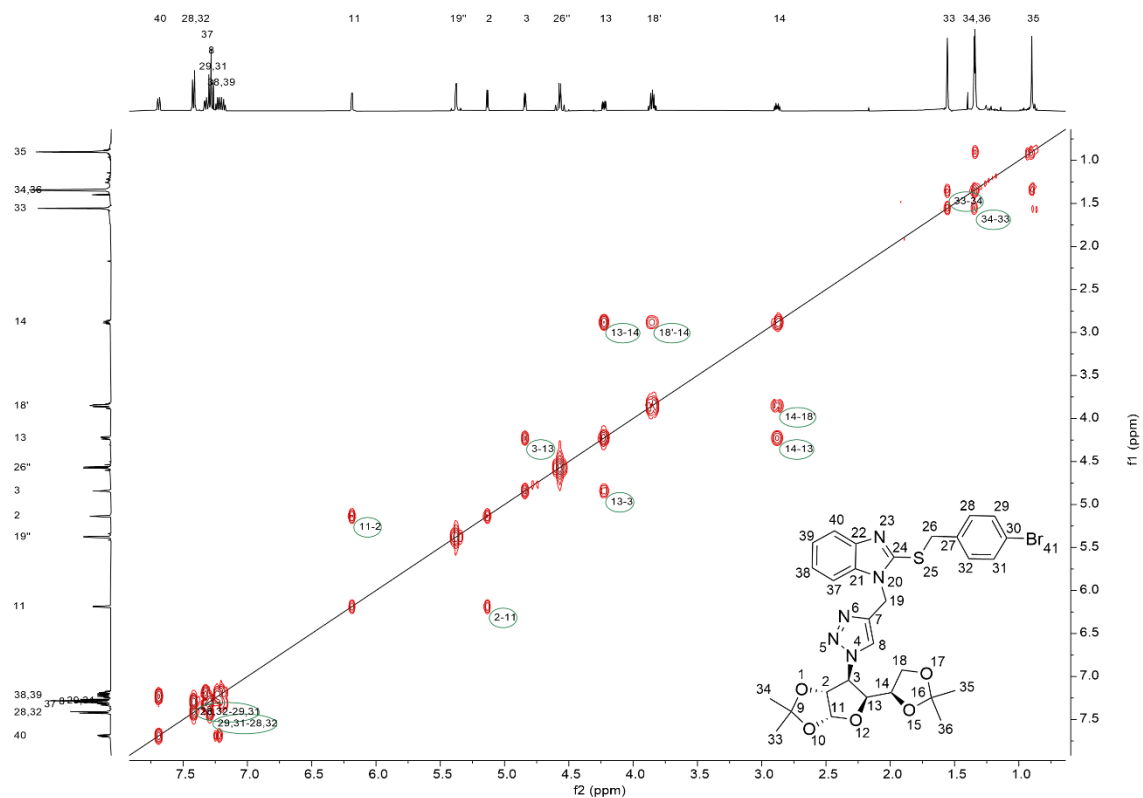
Espectro de Masas (M+H) 12. Compuesto 19d



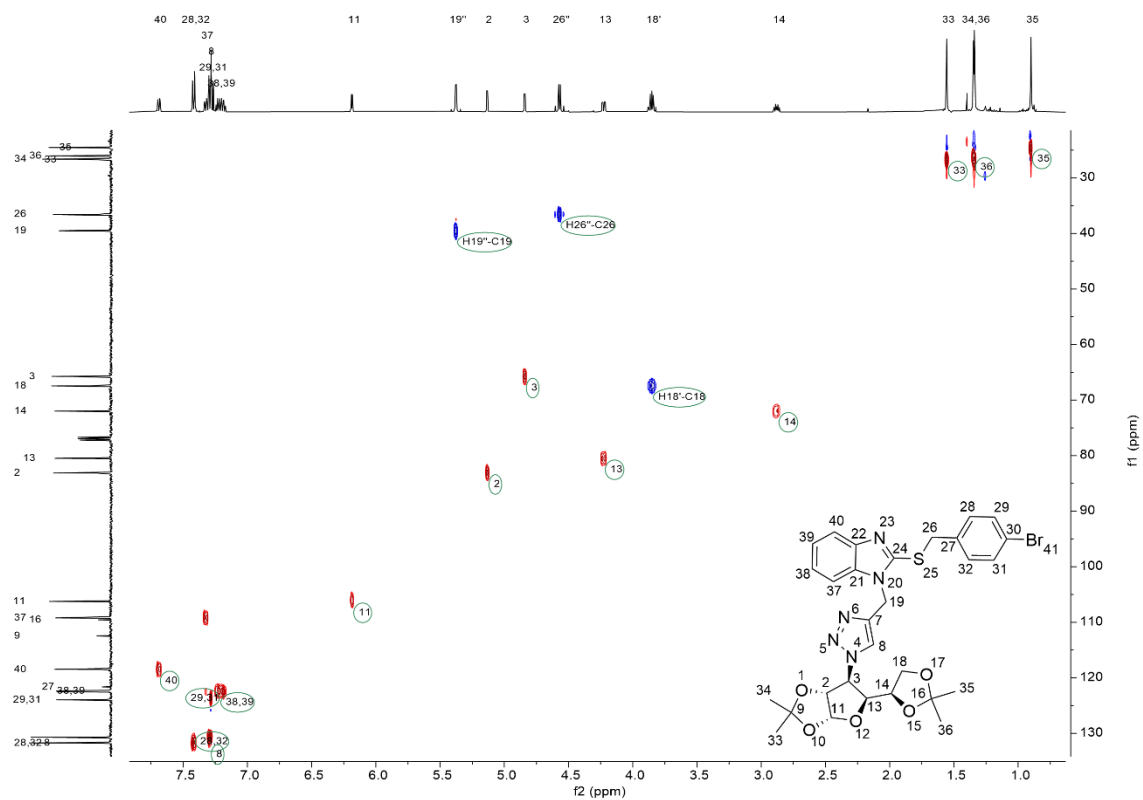
Espectro ¹H-RMN 14. Compuesto 19d



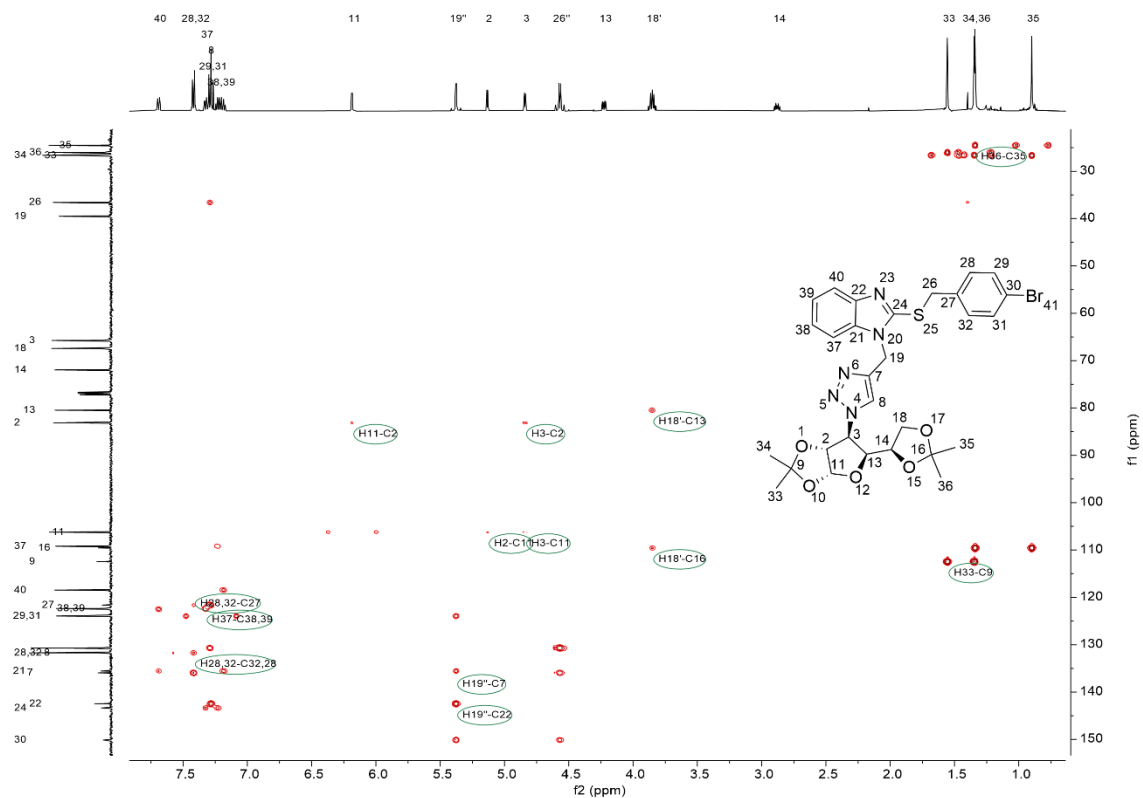
Espectro ¹³C-RMN 12. Compuesto 19d



Espectro COSY 7. Compuesto 19d

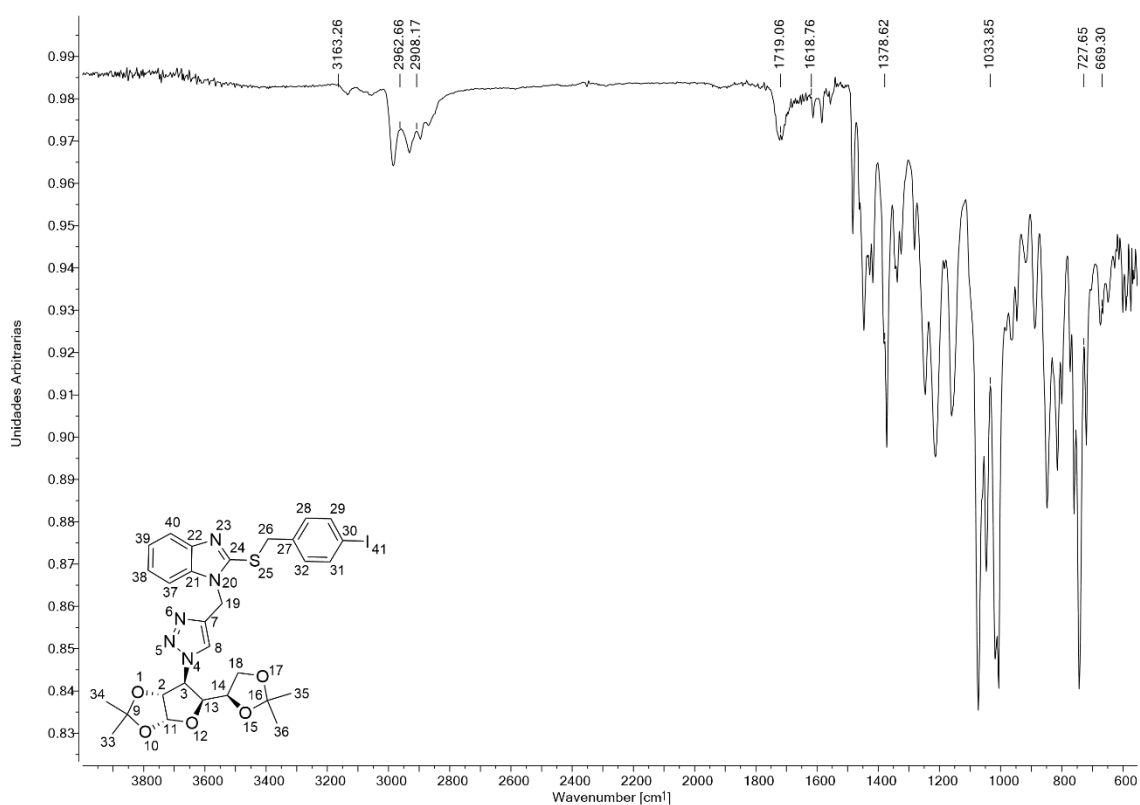


Espectro HSQC 6. Compuesto 19d



Espectro HMBC 8. Compuesto 19d

11.2.5. 19e (C₂₉H₃₂IN₅O₅S) (689.57 g/mol)

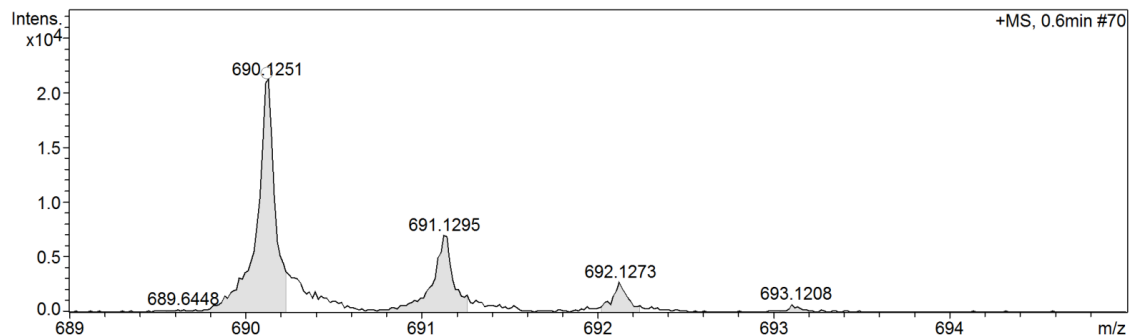


Espectro IR 13. Compuesto 19e



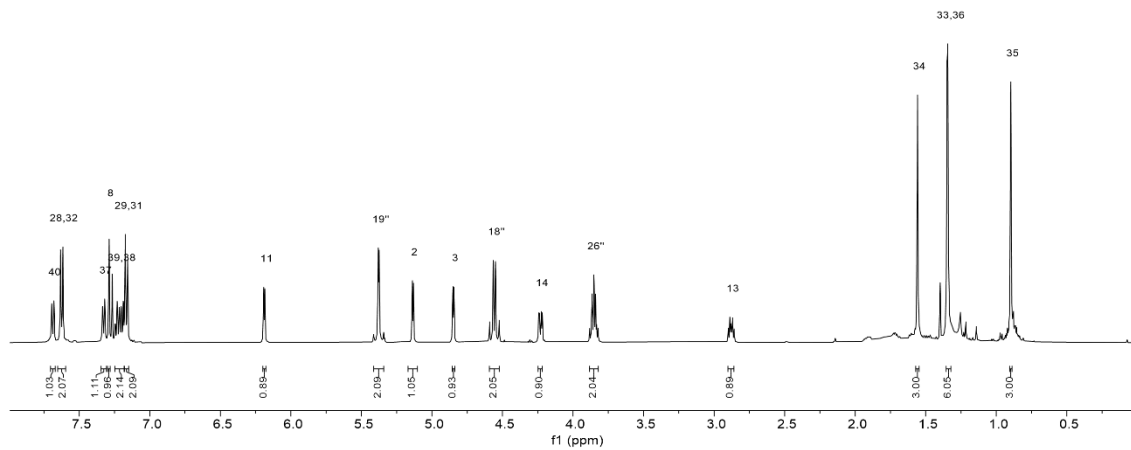
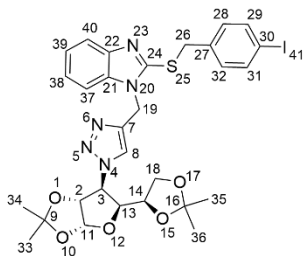
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

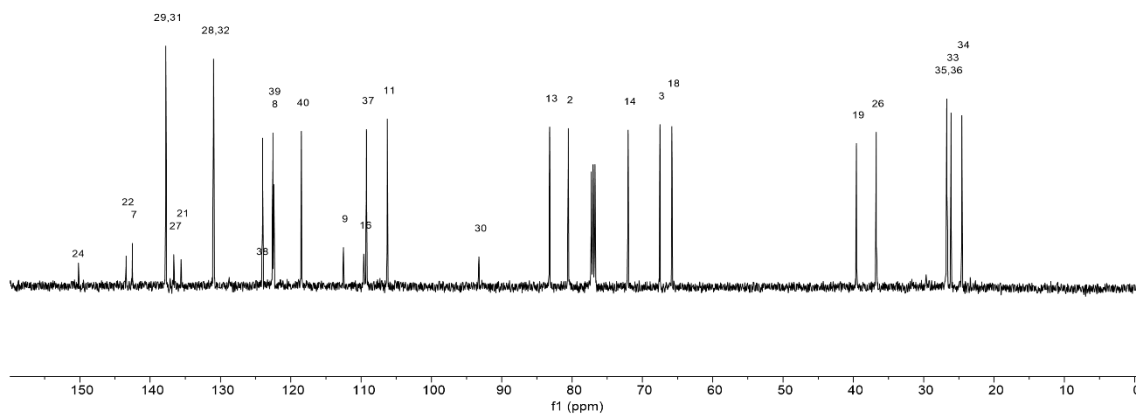
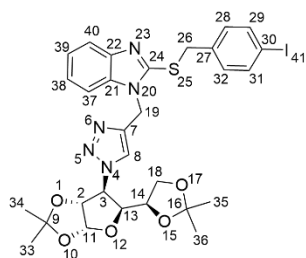


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
690.1251	1	C ₂₉ H ₃₃ IN ₅ O ₅ S	C ₂₉ H ₃₂ IN ₅ O ₅ S	690.1242	1+	-1.4	1.0	11.5	1	even	

Espectro de Masas (M+H) 13. Compuesto 19e



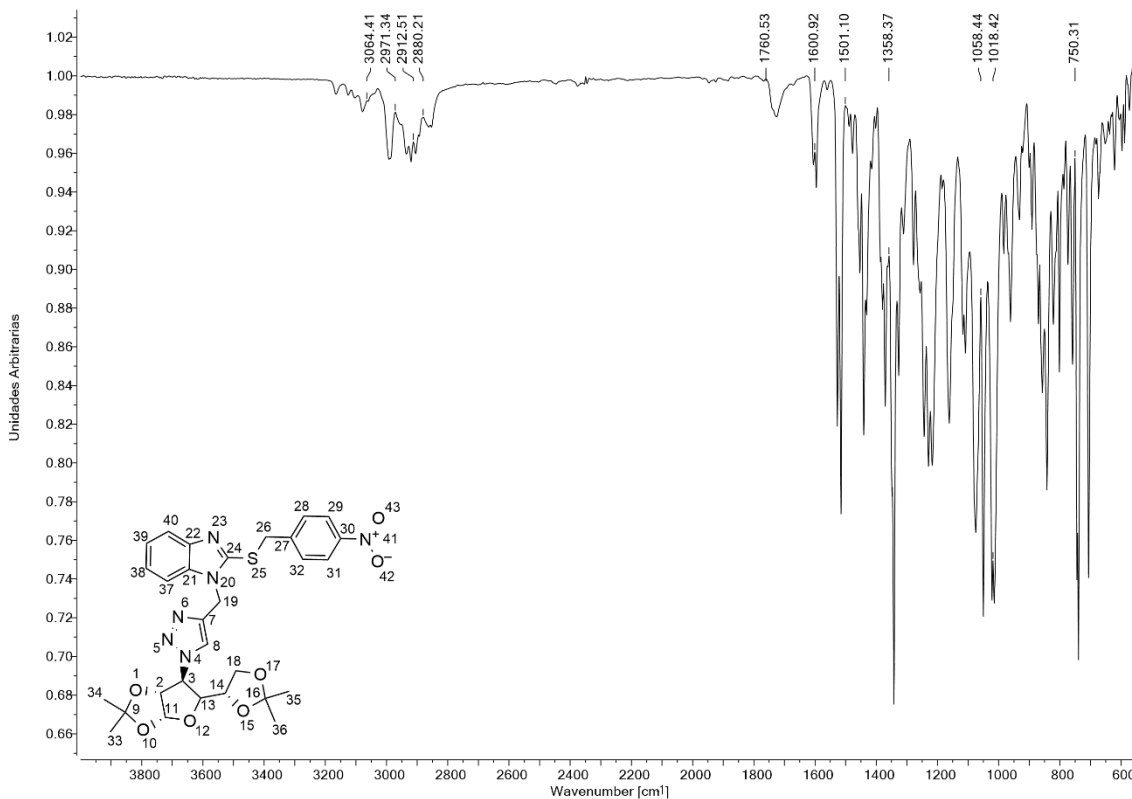
Espectro ¹H-RMN 15. Compuesto 19e



Espectro ^{13}C -RMN 13. Compuesto 19e

11.2.6.

19f ($\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$) (608.67 g/mol)

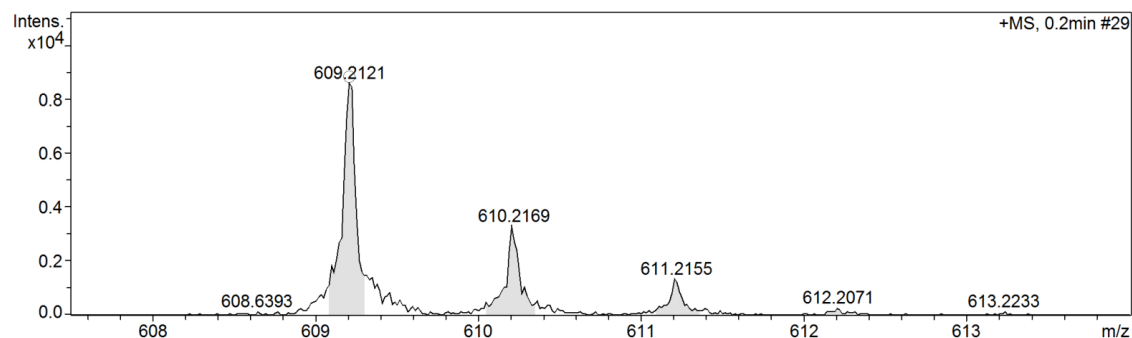


Espectro IR 14. Compuesto 19f



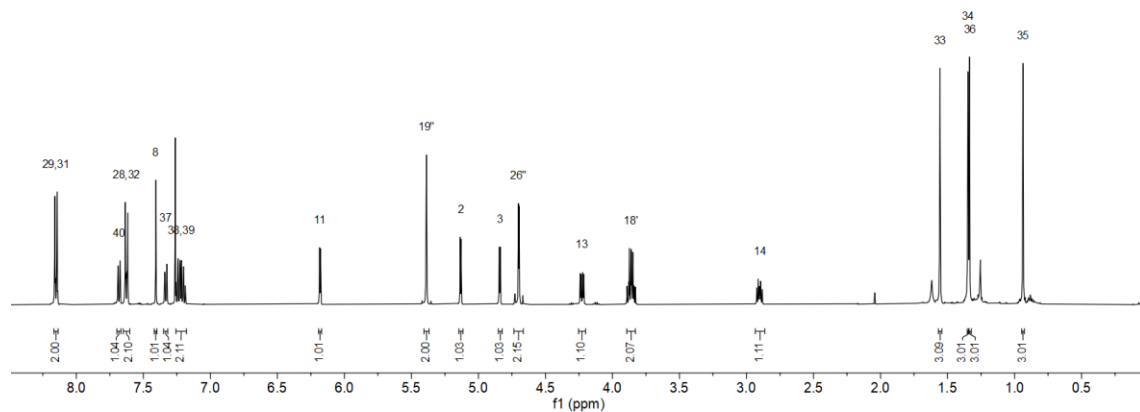
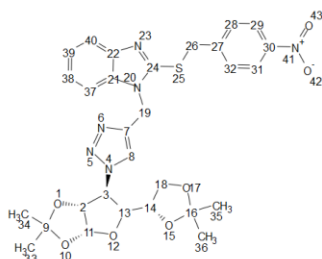
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

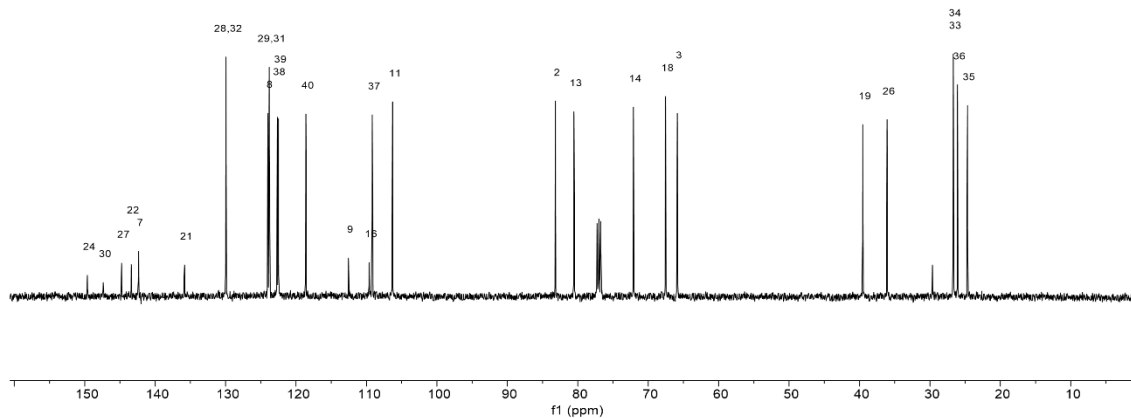
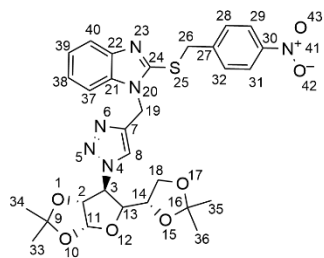


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	z	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
609.2121	1	C ₂₉ H ₃₃ N ₆ O ₇ S	C ₂₉ H ₃₂ N ₆ O ₇ S	609.2126	0.9	0.5	1+	25.5	1	even	

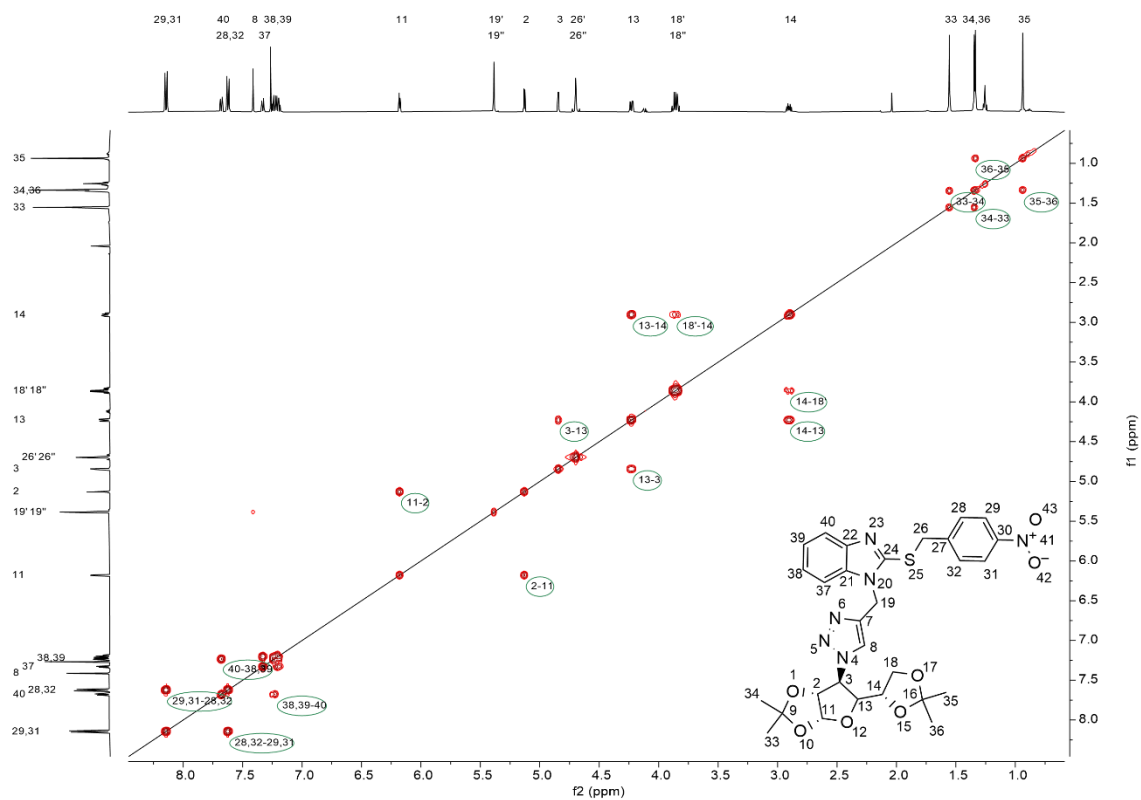
Espectro de Masas (M+H) 14. Compuesto 19f



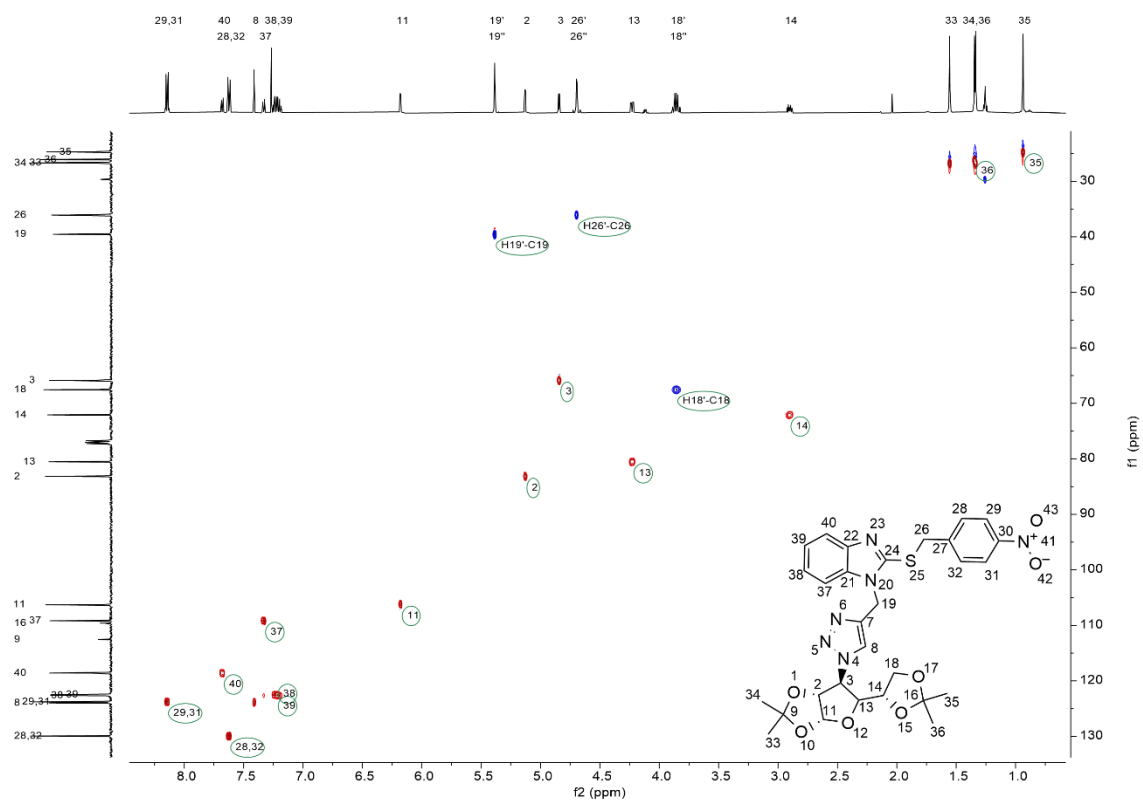
Espectro ¹H-RMN 16. Compuesto 19f



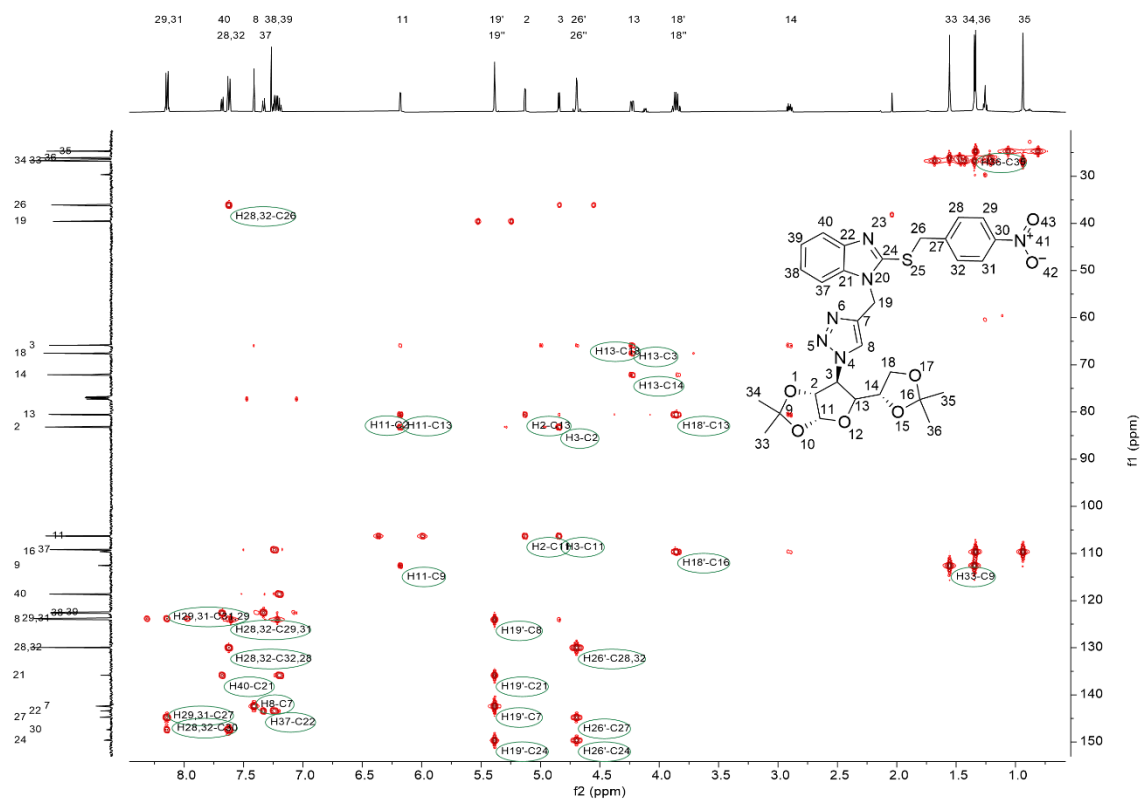
Espectro ^{13}C -RMN 14. Compuesto 19f



Espectro COSY 8. Compuesto 19f



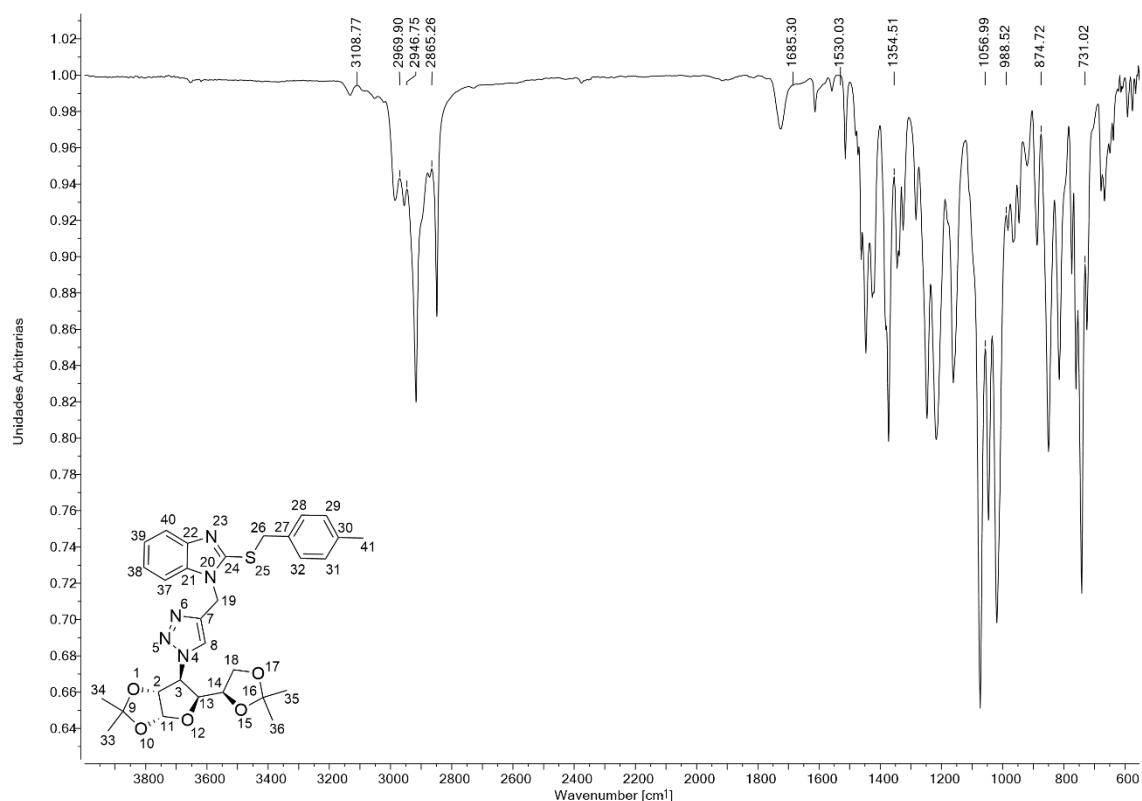
Espectro HSQC 7. Compuesto 19f



Espectro HMBC 9. Compuesto 19f



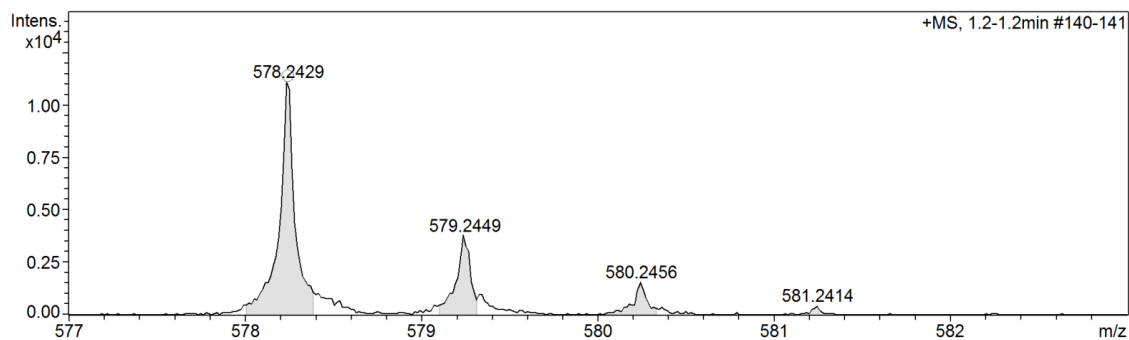
11.2.7. 19g (C₃₀H₃₅N₅O₅S) (577.70 g/mol)



Espectro IR 15. Compuesto 19g

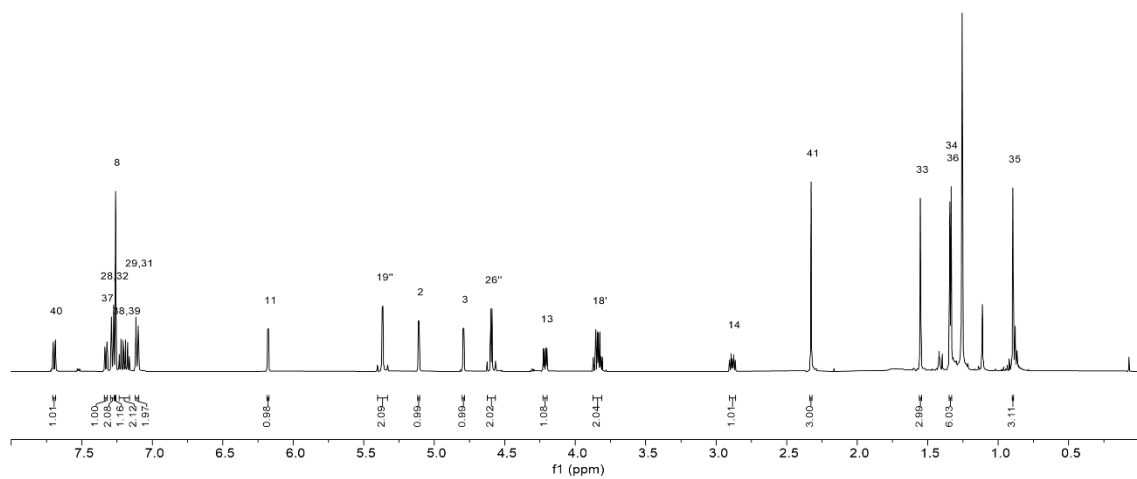
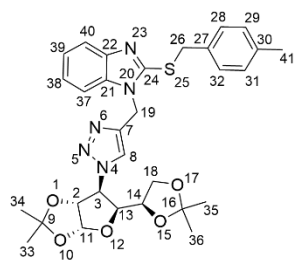
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

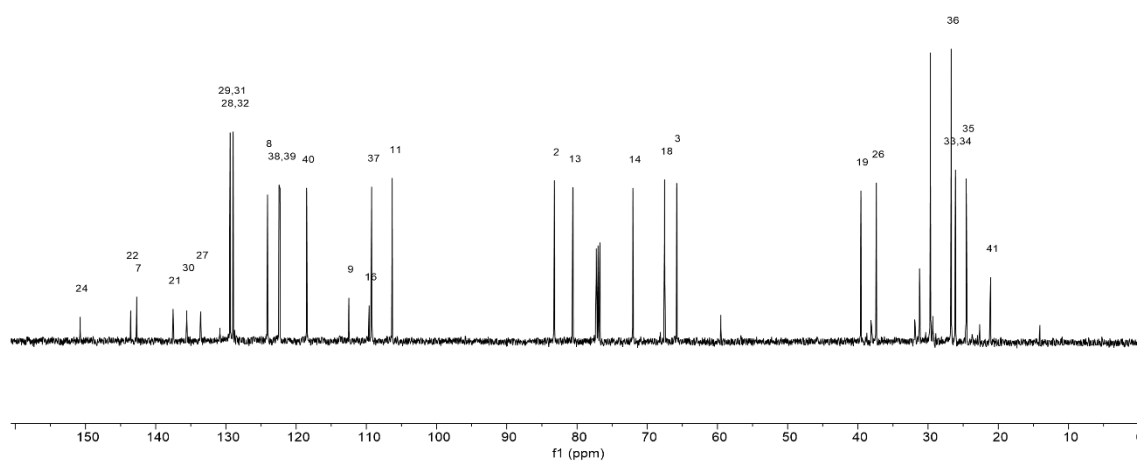
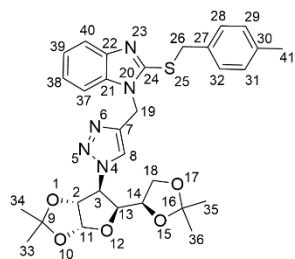


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	z	mSigma	# mSigma	e ⁻ Conf
578.2429	1	C ₃₀ H ₃₆ N ₅ O ₅ S	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₅ S	578.2432	0.4	0.2	1+	14.5	1	even

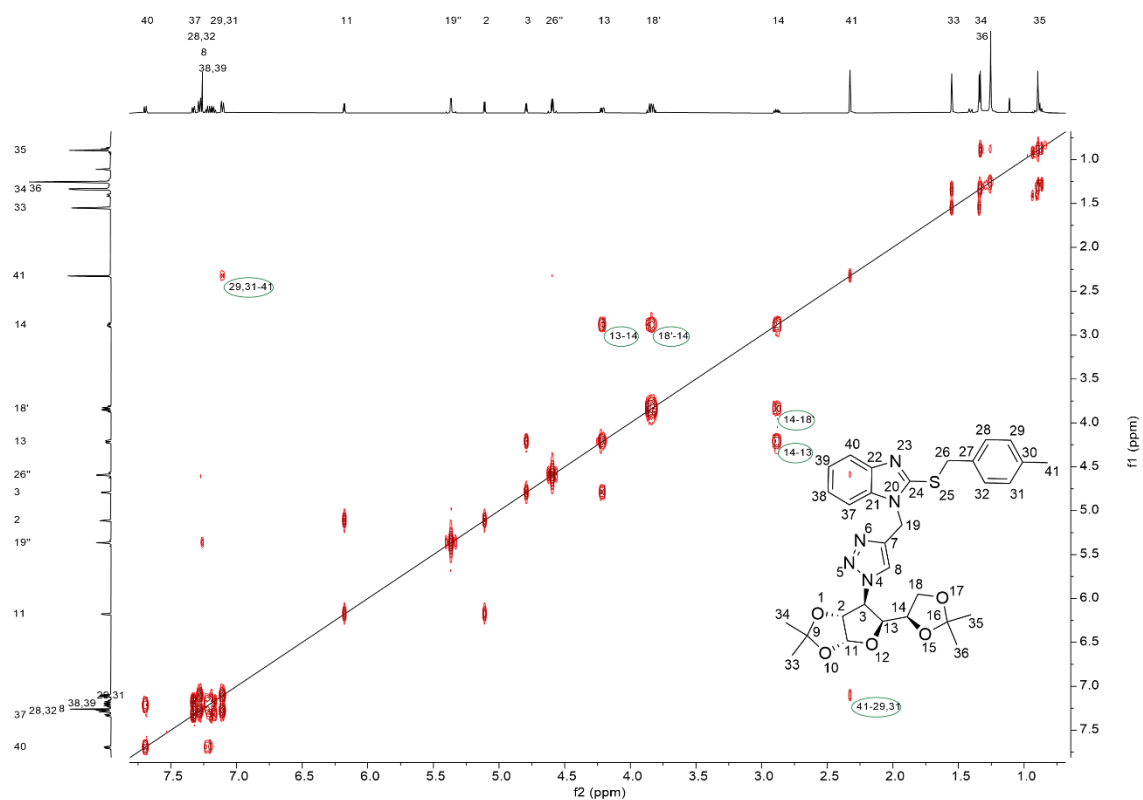
Espectro de Masas (M+H) 15. Compuesto 19g



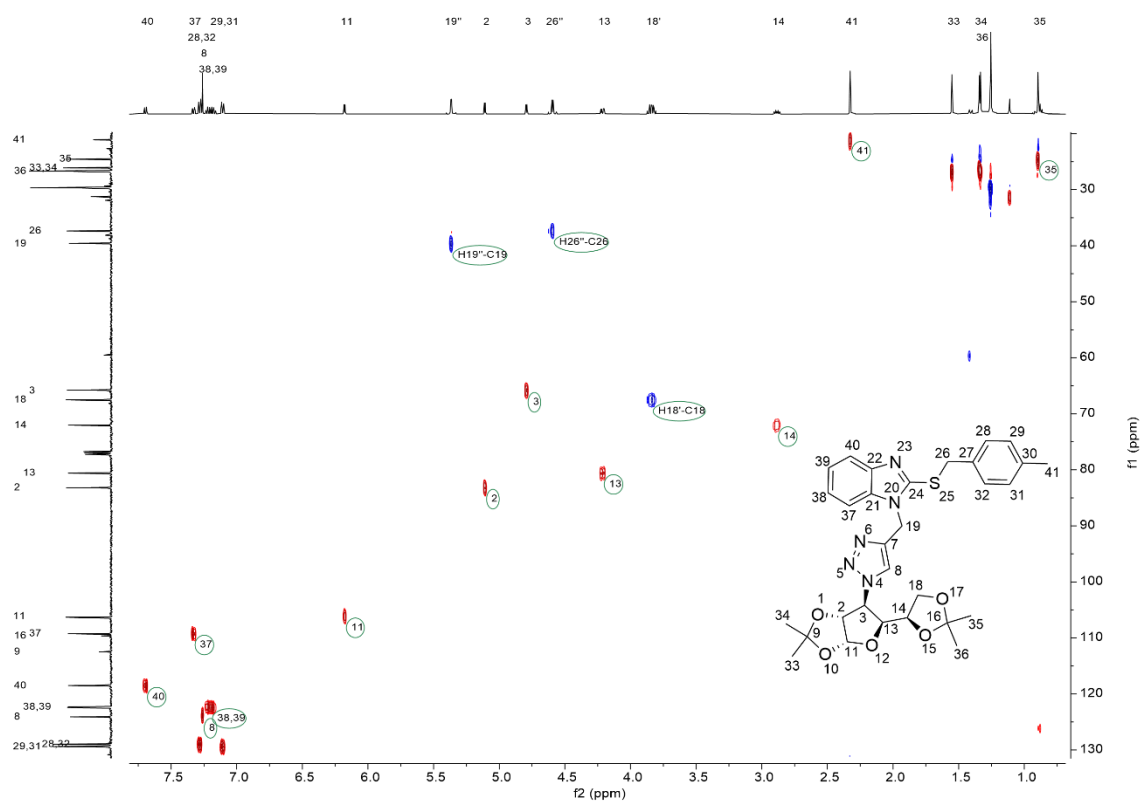
Espectro ¹H-RMN 17. Compuesto 19g



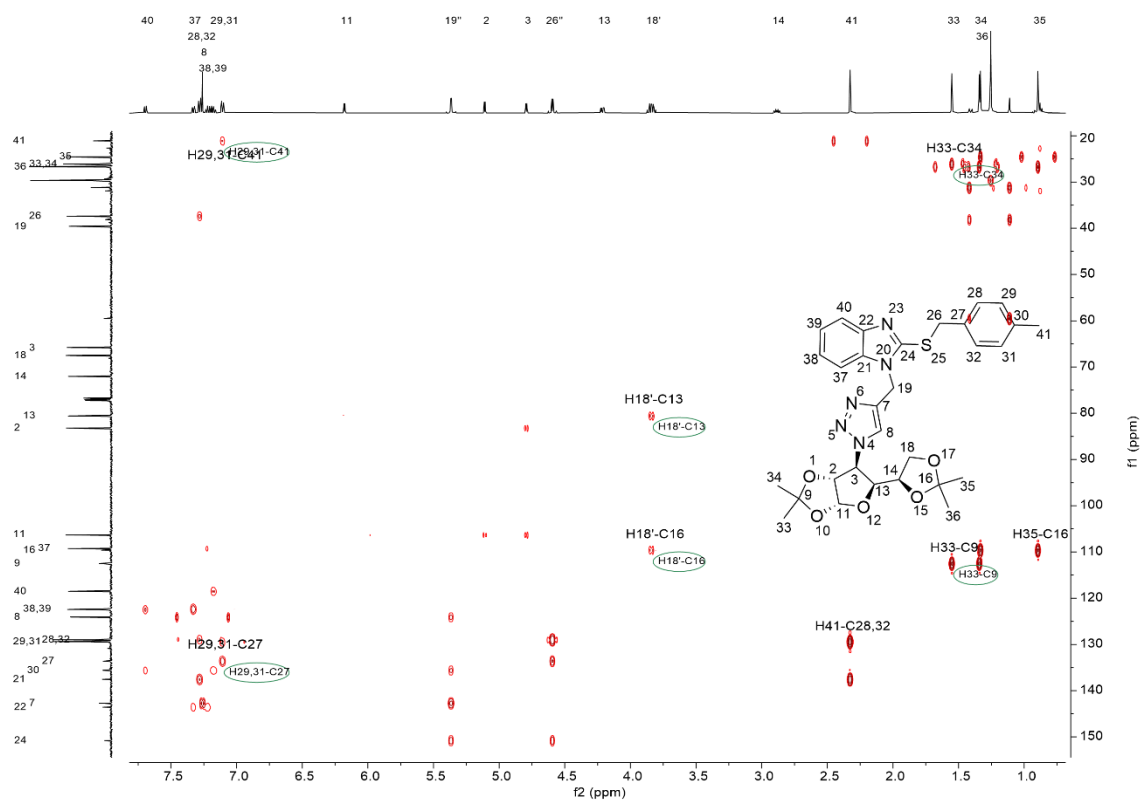
Espectro ¹³C-RMN 15. Compuesto 19g



Espectro COSY 9. Compuesto 19g

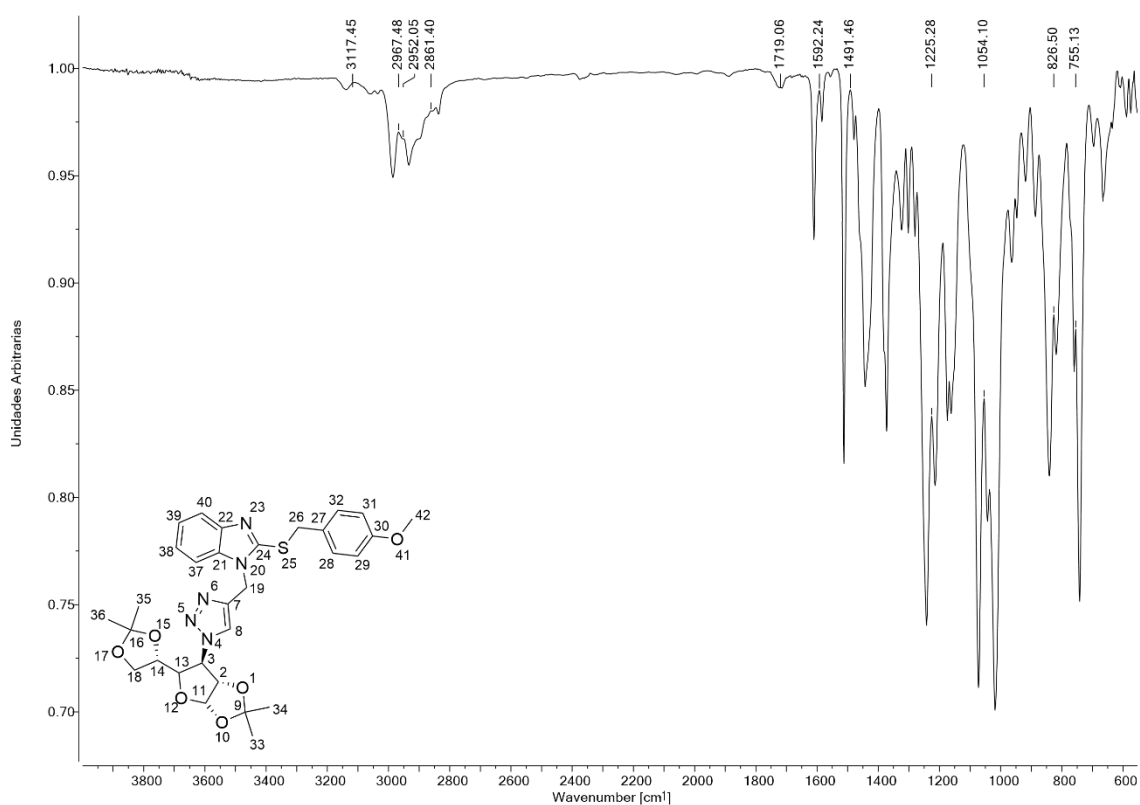


Espectro HSQC 8. Compuesto 19g



Espectro HMBC 10. Compuesto 19g

11.2.8. 19h (C₃₀H₃₅N₅O₆S) (593.70 g/mol)

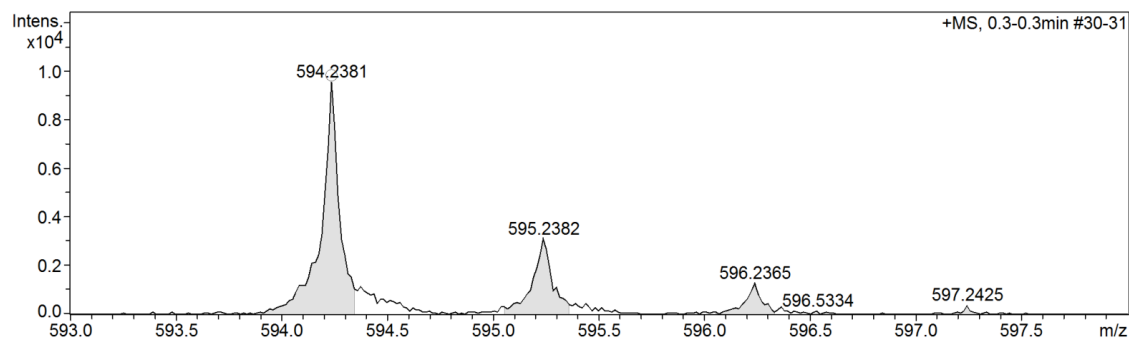


Espectro IR 16. Compuesto 19h



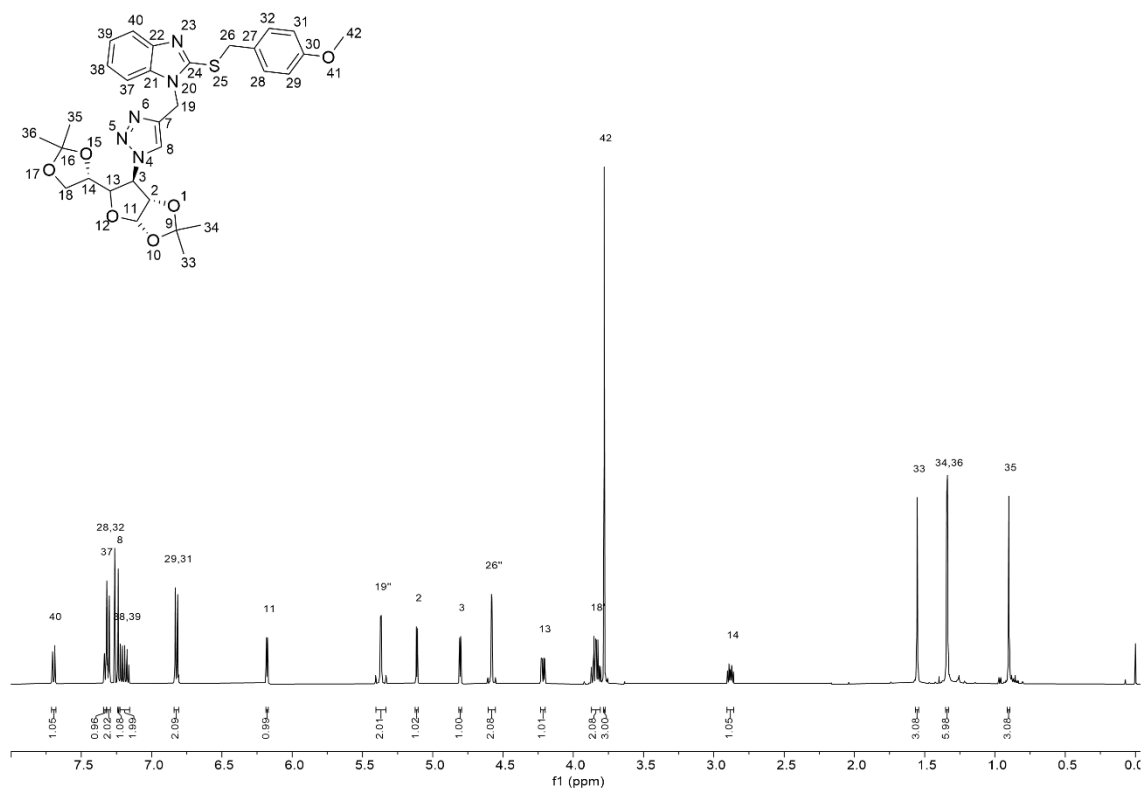
Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

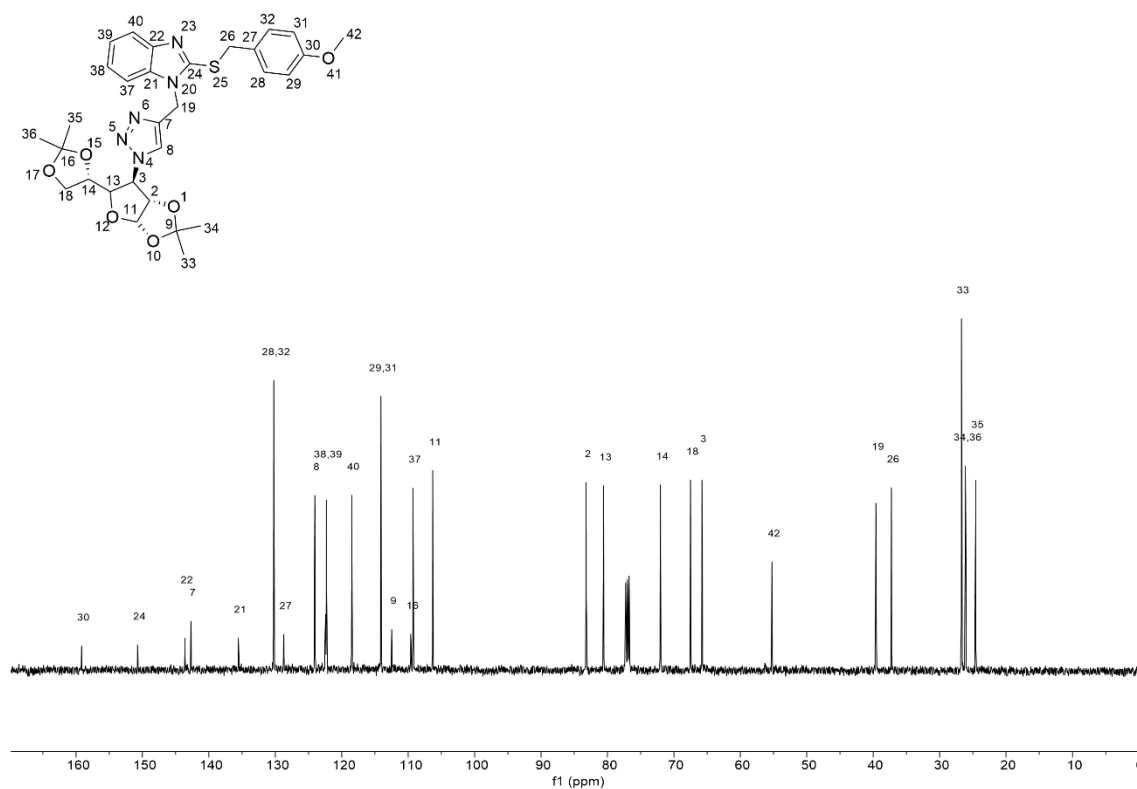


Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	z	mSigma	# mSigma	e ⁻	Conf
594.2381	1	C30H36N5O6S	C30H35N5O6S	594.2381	-0.1	0.1	1+	18.8	1	even	

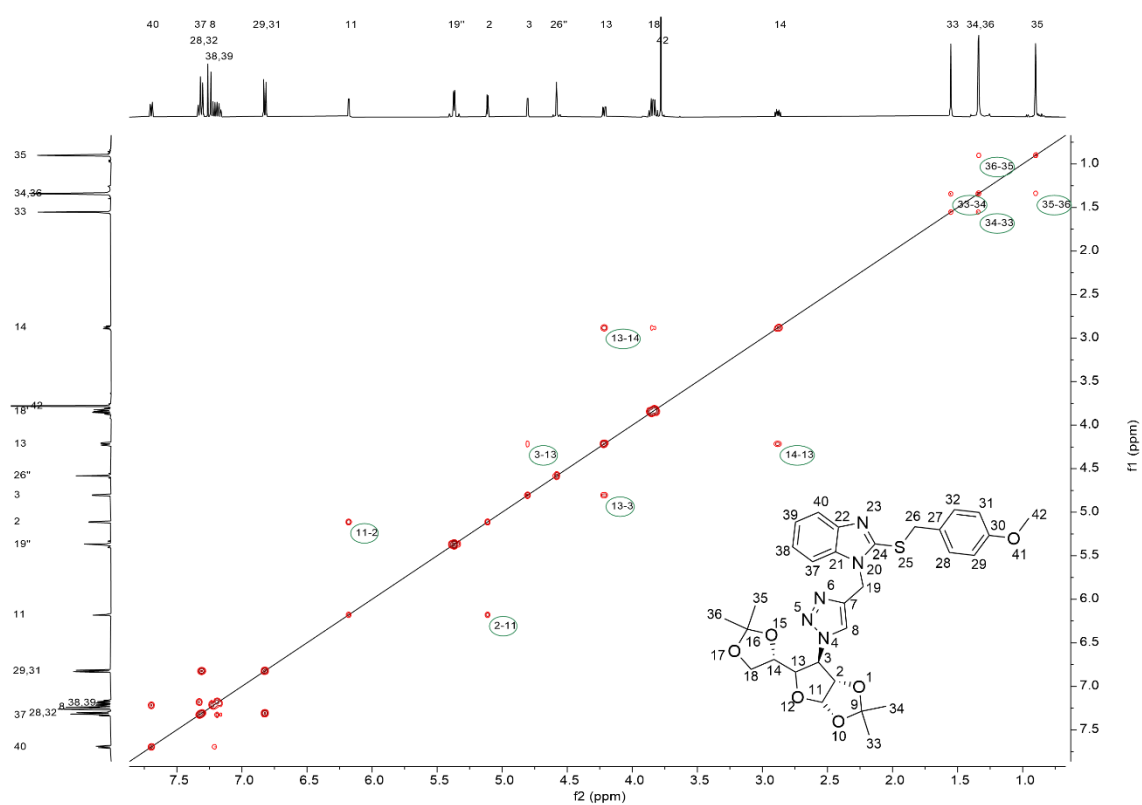
Espectro de Masas (M+H) 16. Compuesto 19h



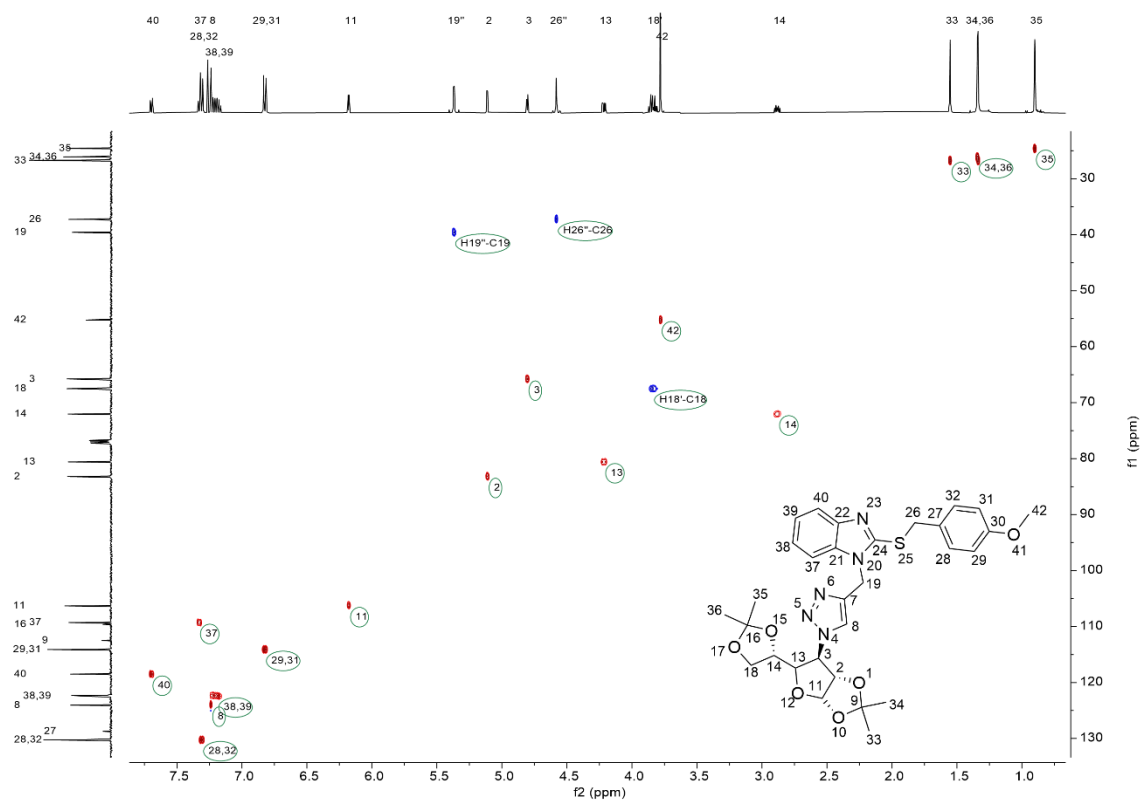
Espectro 1H-RMN 18. Compuesto 19h



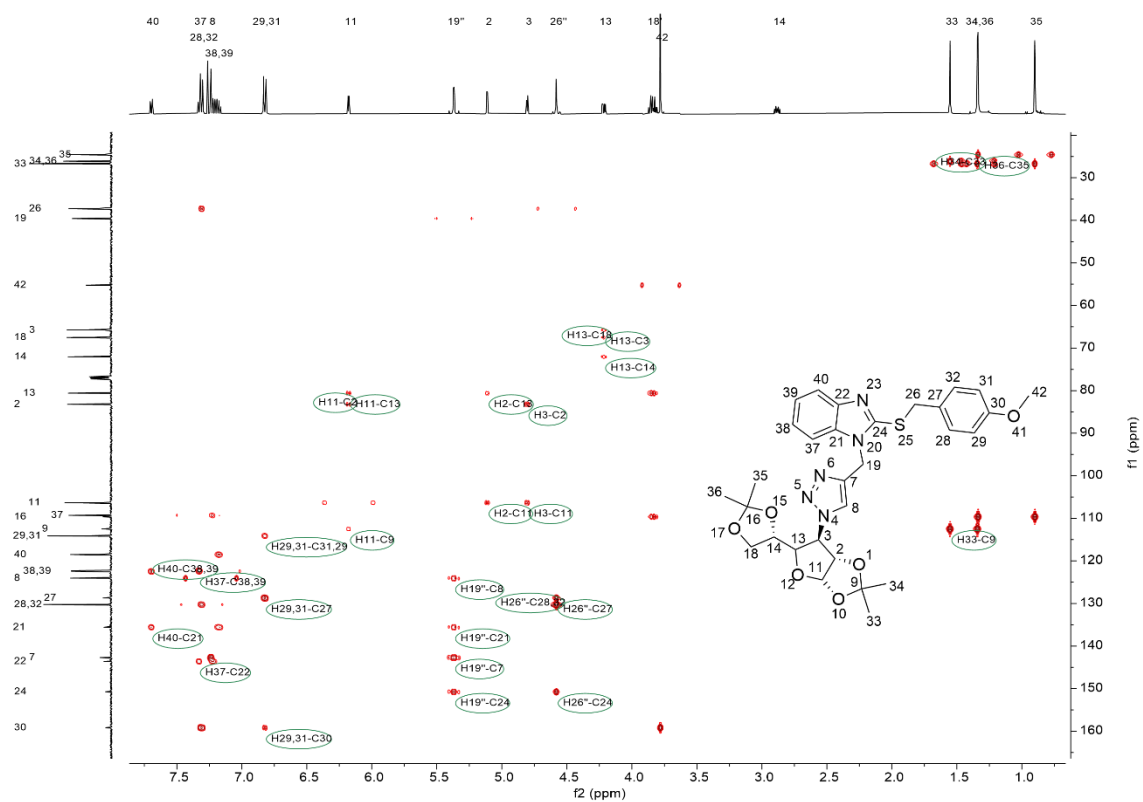
Espectro ^{13}C -RMN 16. Compuesto 19h



Espectro COSY 10. Compuesto 19h



Espectro HSQC 9. Compuesto 19h



Espectro HMBC 11. Compuesto 19h