

Derivados 1,2,3-triazol: métodos de síntese e atividade antibacteriana

Guilheane Gonçalves Barbosa*, Alcino Palermo de Aguiar
Instituto Militar de Engenharia (IME)
Praça General Tibúrcio, 80, 22290-270, Praia Vermelha, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
*guilheane_gb@yahoo.com

RESUMO: A administração de antimicrobianos nos casos de doenças infecciosas é inevitável, porém seu uso excessivo e indiscriminado vem influenciando na resistência bacteriana. Este cenário de saúde constitui uma extensa ameaça à população enferma e necessitada de tratamento terapêutico, o que torna necessário o empenho da comunidade científica na pesquisa e desenvolvimento de novos protótipos com potencial propriedade farmacológica. O heterociclo 1,2,3-triazol constitui um núcleo que pode ser encontrado na estrutura de diferentes compostos bioativos. Embora existam diferentes procedimentos de síntese para obtenção desses derivados, o método mais usual é a cicloadição 1,3-dipolar de azídes a alquinos, empregando o uso do cobre como catalisador da reação. Esta revisão apresenta as principais estratégias de síntese para obtenção de derivados 1,2,3-triazóis, bem como resultados associados à sua propriedade antibacteriana.

PALAVRAS-CHAVE: Triazol, Antibiótico, Cicloadição, Bioatividade.

ABSTRACT: The administration of antimicrobials in cases of infectious diseases is inevitable, but their excessive and indiscriminate use has been influencing bacterial resistance. This health scenario constitutes an extensive threat to the sick population and in need of therapeutic treatment, which makes it necessary for the scientific community to engage in research and development of new prototypes with potential pharmacological properties. The 1,2,3-triazole heterocycle constitutes a nucleus that can be found in the structure of different bioactive compounds. Although there are different synthesis procedures for obtaining these derivatives, the most usual method is 1,3-dipolar cycloaddition of azides to alkynes, employing the use of copper as a reaction catalyst. This review presents the main synthesis strategies for obtaining 1,2,3-triazole derivatives, as well as results associated with their antibacterial property.

KEYWORDS: Triazole. Antibacterial, Cycloaddition, Bioactivity

1. Introdução

A resistência dos microrganismos é grave e ameaça à saúde da população enferma. O aumento de patógenos resistentes está diretamente relacionado ao uso excessivo e indiscriminado de antibióticos [1-3].

Diante este cenário, pesquisadores visam possíveis estratégias como a descoberta de protótipos com potenciais propriedades antimicrobianas, de maneira a propiciar uma melhor terapêutica

e qualidade de vida a população necessitada de tratamento terapêutico [4-5].

Os heterociclos compõem uma importante classe, sendo amplamente investigados frente suas distintas propriedades farmacológicas, visto que são encontrados em estruturas de moléculas potencialmente bioativas [5-6]. Estes compostos são encontrados em diferentes tamanhos e classes, sendo constituídos de um ou mais átomos diferentes de carbono, tais como: nitrogênio, oxigênio ou enxofre [7].

Em particular, a classe azol tem se mostrado

promissora frente às publicações, seja por desempenhar um importante papel nos sistemas biológicos, seja por possuir um vasto campo de aplicações industriais. No entanto, uma vez que o heterociclo 1,2,3-triazol tem se mostrado promissor, há uma tendência maior nas pesquisas que envolve a síntese e avaliação biológica deste núcleo [5-7].

A estrutura química triazol é observada na forma de um núcleo heteroaromático nitrogenado de cinco átomos, e, também, encontrada na forma de seu isômero 1,2,4-triazol (**figura 1**) [8-10].

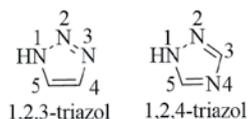


Fig. 1 – Estrutura dos isômeros 1,2,3 e 1,2,4-triazóis.
Fonte: Shankar *et. al.*, 2017 [5]. /

Os núcleos 1,2,3 e 1,2,4-triazol são obtidos exclusivamente por métodos sintéticos, haja vista que não há relatos de suas origens a partir de fontes naturais [9-10].

Dentre os mais variados métodos para obtenção do núcleo 1,2,3-triazol, a reação de cicloadição 1,3-dipolar de azida a alquino catalisada por metal tem apresentado destaque frente as publicações de simples execução e purificação dos produtos. Esta reação é comumente conhecida como “Click Chemistry”. O conceito “Click Chemistry” iniciou-se com K. Barry Sharpless *et. al.*, o qual apresentou a possibilidade da obtenção de derivados triazólicos em rendimentos elevados, ampla aplicabilidade de solventes facilmente removíveis, e, também, fatores como condições reacionais brandas, os quais geram produtos e subprodutos de fácil manipulação e purificação [8-11]. Consequentemente, a ampla aplicabilidade

de reações que abrangem “Click Chemistry” estão associadas à química verde, seletividade na formação do produto e altos rendimentos [12-14].

Quanto ao uso de catalisadores, os métodos de cicloadição azida-alquino por sais de Cobre (CuAAC) e a cicloadição azida-alquino por Rutênio (RuAAC) foram investigadas por serem capazes na formação regioselectiva do 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído e -1,5-dissubstituído, respectivamente.

Tendo em vista a importância do grupo farmacofóro triazol, o qual compõe estruturas de fármacos comerciais [15-17], serão apresentados a seguir os diferentes métodos de síntese para obtenção desses heterociclos, bem como suas possíveis e potenciais atividades antibacterianas.

2. Métodos de síntese

Pechmann *et. al.*, (1888) investigou um método de síntese para o derivado 4,5-dimetil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol (1) (**figura 2**) [18] a partir do tratamento térmico de 2,3-bis-fenil-hidrazona com ácido nítrico. /

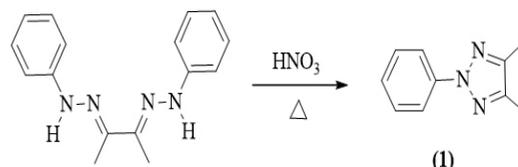


Fig. 2 – Síntese de triazol a partir de 2,3-bis-fenil-hidrazona. Fonte: Pechmann *et. al.*, 1888 [18]. /

Arthur Michael (1893) realizou um procedimento de síntese a partir do aquecimento

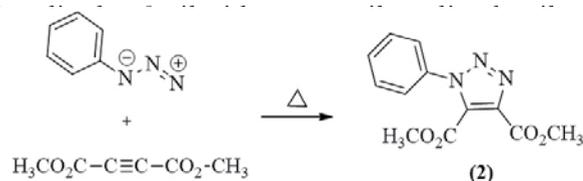


Fig.3 – Síntese de triazol a partir de acetilnodicarboxilato de metila. Fonte: Michael, 1893 [19].

Dimroth (1902) investigou um método para obtenção de triazóis a partir da adição do dipolo fenilazida a composto contendo hidrogênios α -carbonílicos, em condições térmicas reacionais. A reação entre ambos os substratos produziu o derivado 1,2,3-triazol-1,4,5-trissubstituído (3) (**figura 4**) com rendimento de 90% [20].

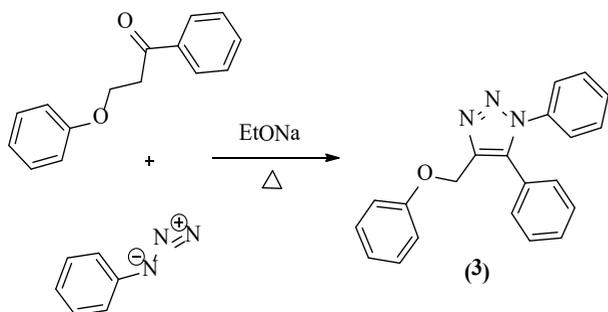


Fig. 4 – Síntese de triazol 1,4,5-trissubstituído derivado de composto α -carbonilado. Fonte: Dimroth, 1902 [20].

Dimroth (1904) avaliou o método de síntese para o produto (4) (**figura 5**) a partir de um procedimento de ciclização 2N+1N. Inicialmente, ocorreu a inserção de um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro reagente contendo um átomo de nitrogênio (**figura 5**) [21]. Esta metodologia envolveu um equilíbrio tautomérico do composto 5-amino-1,4-difenil-1,2,3-1H-triazol, e, em seguida, um processo de ciclização de uma diazoimina acíclica, em baixa temperatura.

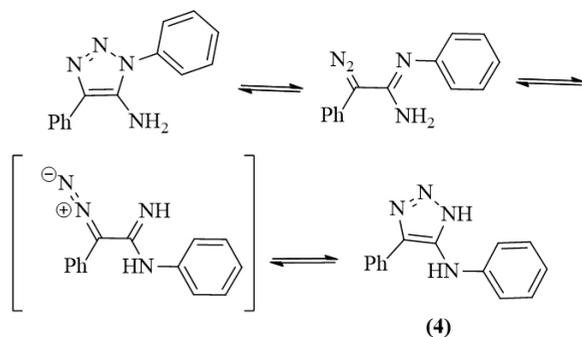


Fig. 5 – Síntese de 1,2,3-triazol através da ciclização de diazoimina. Fonte: Dimroth, 1904 [21].

Lieber *et al.*, (1957) reportaram um procedimento para obtenção do produto 5-amino-1,2,3-1H-triazol (5) (**figura 6**) a partir de fenilacetnitrila e fenilazida, em condições de meio básico [22]. Neste caso, o carbânion *alfa* ao grupo nitrila é adicionado ao nitrogênio eletrofílico do grupo azida e, em seguida, o carbono da nitrila é atacado pelo nitrogênio mais nucleofílico do grupamento azida, e, em seguida, produz uma imina. Posteriormente, ocorreu um processo de tautomerização e formação do produto 1,4,5 trissubstituído com rendimento de 97 %.

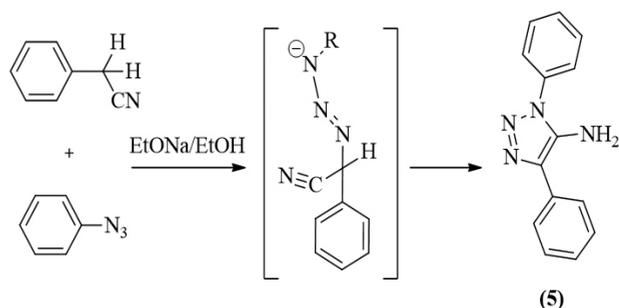


Fig. 6 – Síntese de triazol trissubstituídos a partir da reação de fenilacetnitrila e fenilazida. Fonte: Lieber *et al.*, 1957 [22].

Hauptmann & Moser, em 1967, sintetizaram

o 1-amino-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (6) (**figura 7**) a partir do aquecimento de dibromo acetofenona com hidrazina. Esta reação produziu o intermediário bis-hidrazona por meio da oxidação do óxido de mercúrio (HgO) e formação de um diazocomposto [23]. De acordo com os autores, o processo de ciclização do intermediário forneceu o produto 1-amino-4-fenil-1,2,3-triazol com 70% de rendimento.

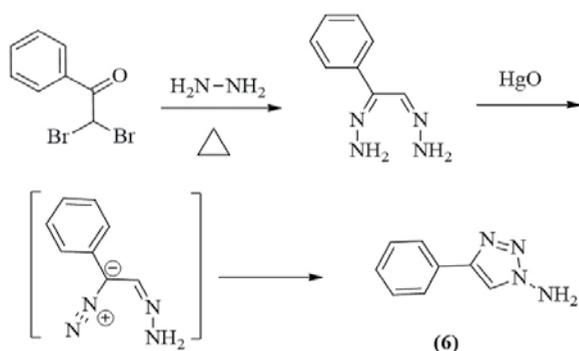


Fig. 7 – Síntese de triazol a partir de α,α -dibromoacetofenona com hidrazina. Fonte: Hauptmann & Moser, 1967 [23].

No mesmo ano, Huisgen *et al.*, (1967) investigaram a síntese de fenilazida e alquino terminal na formação de triazóis 1,4- (7) e 1,5-disubstituídos (8). Uma limitação desse procedimento está associada à baixa seletividade dos produtos (7) e (8) (**figura 8**), quando a reação é mantida em condições térmicas. Os produtos obtidos apresentaram uma proporção aproximada de 2:1, respectivamente [24].

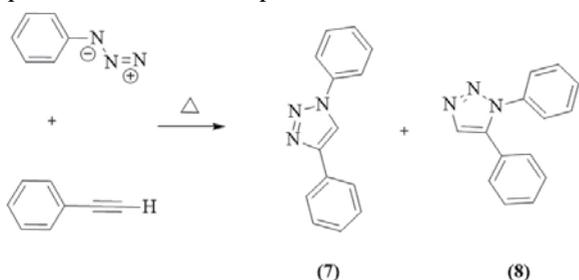


Fig. 8 – Síntese de triazóis 1,4 e -1,5 dissubstituídos reportada por Huisgen. Fonte: Huisgen *et al.*, 1967 [24].

Kevill & Park, em 1978, realizaram um procedimento sintético a partir de cloreto de imidoíla e diazometano para formar o produto 1,5-difenil-1H-1,2,3-triazol (9) (**figura 9**). A formação do triazol envolveu o ataque nucleofílico do diazometano ao carbono eletrofílico do cloreto de imidoíla, e, por fim, um processo de ciclização [25].

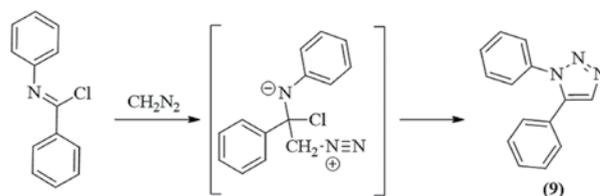


Fig. 9 – Síntese de triazóis empregando cloreto de imidoíla. Fonte: Kevill & Park, 1978 [25].

Em 2002, Sharpless *et al.*, através das pesquisas reportadas por Huisgen *et al.*, (1967) investigaram a cicloadição 1,3-dipolar de azida a alquino terminal empregando cobre (I) como catalisador, em condições catalíticas, à temperatura ambiente. Este procedimento forneceu maior seletividade na formação do produto 1-benzil-4-fenoximetil-1H-1,2,3-triazol (10) (**figura 10**) com rendimento de 91% [26].

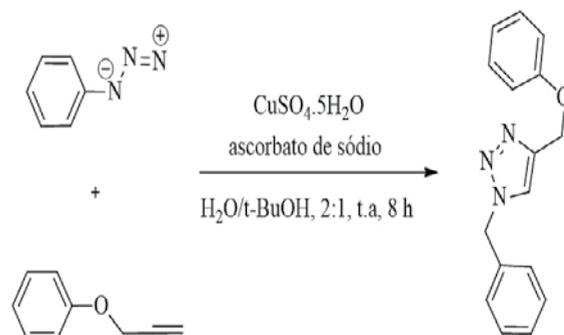


Fig. 10 – Reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por sal de cobre (I). Fonte: Sharpless *et al.*, 2002 [26].

Em adicional, os autores [26] propuseram que

a reação de cicloadição 1,3-dipolar, catalisada por cobre, em condições catalíticas, envolve um ciclo catalítico de seis etapas. Inicialmente, ocorreu a formação de acetileno de cobre (etapa II), posteriormente, a azida substituiu um dos ligantes do cobre (etapa III). Em seguida, o intermediário formado sofreu um processo de ciclização originando uma espécie cíclica tensionada (etapa IV). Por fim, ocorreu uma contração do anel originando o heterociclo 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído (etapa V) (**figura 11**).

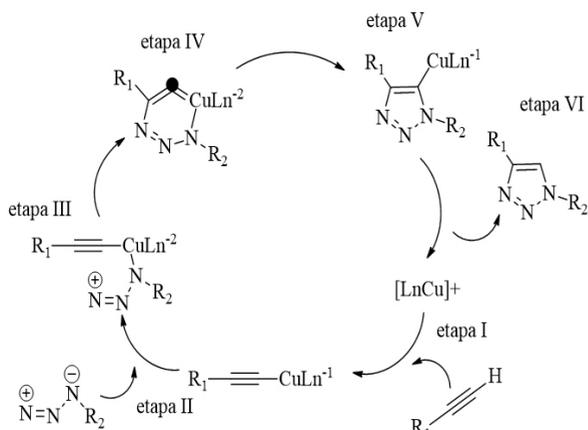


Fig. 11 – Ciclo catalítico do cobre para a reação 1,3-dipolar entre azida e alquino. Fonte: *Sharpless et al.*, 2002 [26].

Dentre os métodos apresentados há um destaque para o procedimento reportado por *Sharpless et al.*, sendo este o método mais usual nas publicações que envolvem a formação de derivados 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos. A reação proposta *Sharpless et al.*, envolve o uso de catalisador cobre, em condições catalíticas, além de condições suaves de temperatura, o que torna a reação simples de execução, fornece maior seletividade e rendimento na formação do produto [26].

Em adicional, embora a literatura reporte o uso de diferentes metais como catalisadores para

a reação de cicloadição 1,3-dipolar de azidas e alquinos [27-33], os sais de cobre (I), gerado *in situ*, ainda são os mais utilizados para obtenção do isômero 1,4-dissubstituído [34].

Em 2007, *Moses et al.*, realizaram a síntese do produto 1,4-difenil-1H-1,2,3-triazol (**11**) (**figura 12**) [35] a partir de anilina, nitrito de t-butila (t-BuONO), trimetilsililazida (TMSN₃) e fenilacetileno, em temperatura ambiente. O produto apresentou rendimento de 88 %.

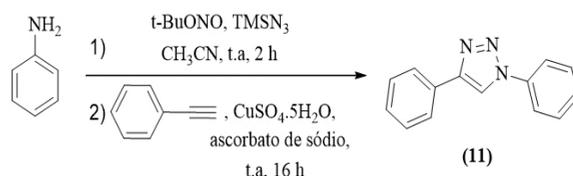


Fig. 12 – Síntese de triazol reportado por *Moses* empregando anilina, nitrito de t-butila e trimetilsililazida. Fonte: *Moses et al.*, 2007 [35].

Kaushik et al., em 2012, investigaram a síntese do bis-triazol (**12**) (**figura 13**) a partir da cicloadição 1,3-dipolar de benzilazida e derivado de piridina 2,6-bis-(carboxilato de prop-2-in-1-ila) [36]. Neste caso foram avaliadas duas metodologias, em vista a distinção de sais de cobre como catalisador. Inicialmente, os autores observaram que o primeiro método não foi viável para a obtenção do produto. Em contra partida, a reação empregando o sal $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ forneceu o produto bis-triazol com rendimento de 85 %.

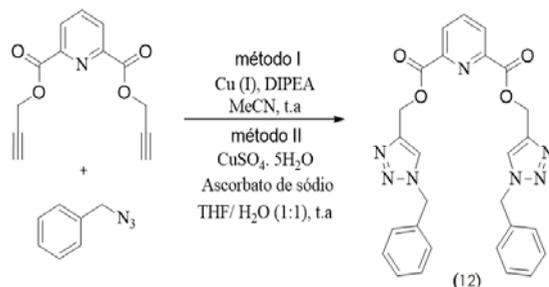


Fig. 13 – Síntese do bistriazol derivado de piridina 2,6-bis-(carboxilato de prop-2-in-1-ila). Fonte: *Kaushik et al.*, 2012 [36].

No mesmo ano Punniyamurthy & Guru (2012) reportaram a ciclização oxidativa de hidrazonas na presença de um catalisador de cobre e oxigênio molecular, em condições reacionais térmicas [37]. O produto 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-fenil-2H-1,2,3-triazol (13) (**figura 14**) apresentou rendimento de 75 %.

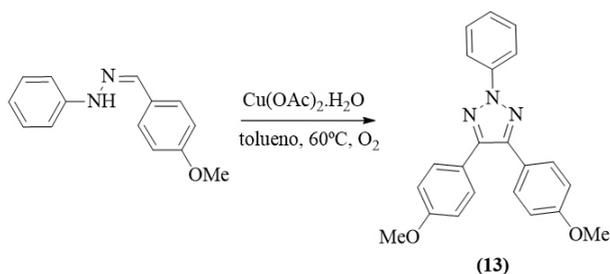


Fig. 14 – Síntese do triazol 1,3,4-trissubstituídos a partir da oxidação de hidrazonas com oxigênio molecular e $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Fonte: Punniyamurthy e Guru, 2012 [37].

Maurya *et al.*, em 2014, realizaram a síntese do triazol com anel fundido (14) (**figura 15**) via condensação de Knoevenagel e cicloadição 1,3-dipolar [38]. O tratamento do derivado N-benzil-pirrol-3-carbaldeído com acetato de piperidina produziu o intermediário íon imínio. Em uma etapa posterior, o intermediário formado reagiu com um enol contendo o grupo azida, que após um processo de ciclização forneceu o produto (14) com rendimento de 88 %.

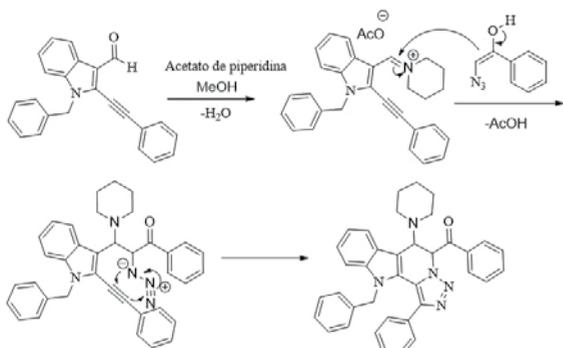


Fig. 15 – Síntese de triazol através da condensação de Knoevenagel de azida e alquino. Fonte: Maurya *et al.*, 2014 [38].

Em 2014, Jiang *et al.*, sintetizaram o triazol (15) (**figura 16**) a partir de éter fenil propargílico com azidoacetato de etila e água como solvente [39]. Para esta metodologia, foi investigada a influência da temperatura no meio reacional, o uso de sal de cobre, além da ausência do uso do agente redutor ascorbato de sódio. As condições de síntese utilizadas foram viáveis, fornecendo o produto (15) com rendimento de 85 %.

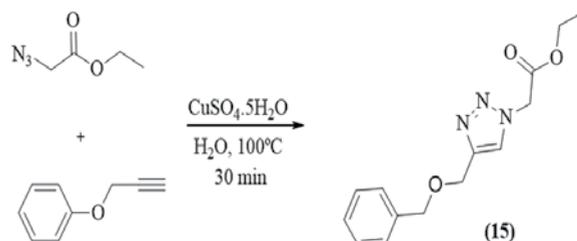


Fig. 16 – Cicloadição de azidoacetato de etila a éter fenil propargílico. Fonte: Jiang *et al.*, 2014 [39].

No mesmo ano, Jiang *et al.*, (2014) reportaram a síntese *one pot* (**figura 17**) [39] conduzida pela adição sequencial de cloreto de *p*-nitro-benzila, azida de sódio e o éter propargílico. O substrato nitro benzilazida foi sintetizado por meio de uma reação de substituição, e, em seguida, adicionado ao derivado insaturado. O diferencial dessa metodologia é o uso de catalisador cobre e aquecimento, além do uso da água como solvente. A reação apresentou eficiência e forneceu o produto (16) com rendimento de 89 %.

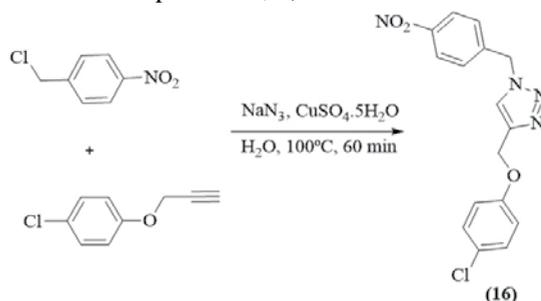


Fig. 17 – Cicloadição de *p*-nitrobenzil azida a *p*-clorofenil-propargil éter empregando reação *one pot*. Fonte: Jiang *et al.*, 2014 [39].

Wu *et. al.*, (2015) [40] reportaram a formação de um derivado triazólico explorando a ciclização intramolecular oxidativa de β -cetoidrazonas, na presença de acetato de amônio. A reação ocorreu via 4 etapas, acompanhadas de processos de oxidação e ciclização dos reagentes. O produto (17) (**figura 18**) apresentou rendimento de 92 %.

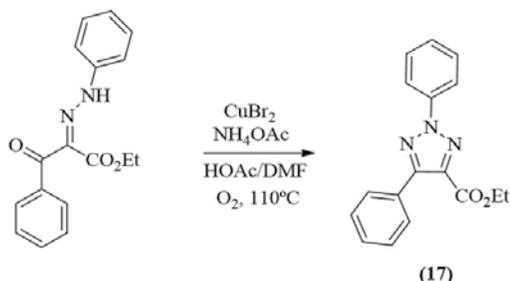


Fig. 18 – Síntese de triazol via ciclização intramolecular oxidativa de β -cetoidrazonas. Fonte: Wu *et al.*, 2015 [40].

Yao *et. al.*, (2017) [41] investigaram a síntese do triazol (18) (**figura 19**) a partir da reação de benzilazida e alquino terminal derivado de 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona. Os autores investigaram a influência do solvente, tempo, temperatura (**tabela 1**), bem como a natureza do catalisador cobre (CuCl, CuBr, Cu(OAc)₂ e CuI) (**tabela 2**) na eficiência da reação. Em uma avaliação preliminar, constatou-se a influência das condições reacionais no rendimento. Em uma etapa adicional, os autores avaliaram que as reações conduzidas com 1,4-dioxano forneceu a melhor efetividade, tanto à temperatura ambiente, como condições térmicas, 80 °C (**tabela 1**). Inclusive, também foi avaliada a influência de diferentes catalisadores utilizando 1,4-dioxano como solvente (**tabela 2**). Os produtos apresentaram rendimentos obtidos entre 63 – 97 %.

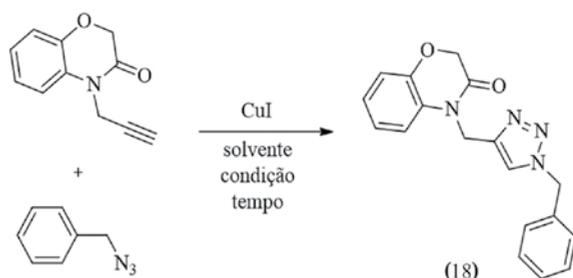


Fig. 19 – Síntese de triazol a partir de 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona. Fonte: Yao *et al.*, 2017 [41].

Tab. 1 – Condições de reação utilizadas por Yao *et al.*

Solvente	Condição	Tempo (h)	Rendimento (%)
1,4-dioxano	t.a	13	93
Dimetilsulfóxido	t.a	1	73
Dimetilformamida	t.a	3	69
Acetonitrila	refluxo	5	71
Tetraidrofurano	refluxo	6	68
Etanol	refluxo	24	65
Tolueno	80 °C	8	63
Água	80 °C	0,67	73
1,4-dioxano	80 °C	0,75	97

Fonte: Yao *et. al.*, 2017 [41]

Tab. 1 – Variação do catalisador avaliado por Yao *et al.*

Catalisador	Equivalente	Tempo (h)	Rendimento (%)
CuCl	0,3	1	82
CuBr	0,3	1	86
Cu(OAc) ₂	0,3	1	89
CuCl	0,3	1	82
CuBr	0,3	1	86
CuI	0,1	3	92
CuI	0,05	3,5	91
CuI	0,15	2,5	92
CuI	0,3	0,75	97

1,4-dioxano, temperatura= 80 °C

Fonte: Yao *et. al.*, 2017 [41]

Kaushik *et al.*, (2019) [42] reportaram um método para obtenção de N-fenil-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) acetamida (19) (**figura 20**) a partir da cicloadição de 2-bromo-N-fenilacetamida e fenilacetileno, empregando cobre (I) como catalisador, ascorbato de sódio e aquecimento. O produto (19) apresentou rendimento de 82 %.

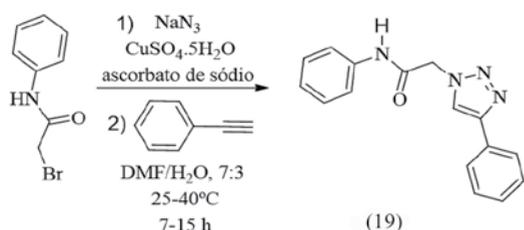


Fig. 20 – Síntese de triazol a partir de 2-bromo-N-fenilacetamida. Fonte: Kaushik *et al.*, 2019 [42].

Dasari *et al.*, (2019) [43] realizaram um procedimento de síntese para obtenção do produto (20) (**figura 21**), via reação de cicloadição 1,3-dipolar de azida derivada de cumarina e éter fenil propargílico. O método empregou uso de sal $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e ascorbato de sódio, e a reação mantida à temperatura ambiente. O produto (20) apresentou rendimento de 87 %.

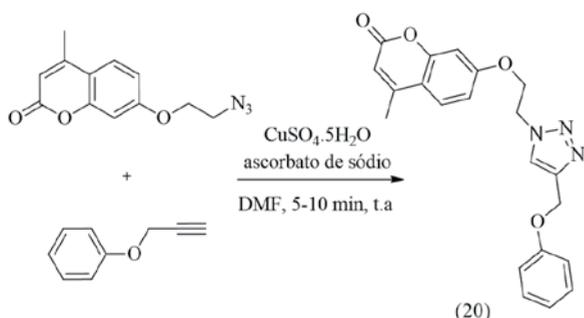


Fig. 21 – Síntese de triazol empregando azida derivada de cumarina. Fonte: Dasari *et al.*, 2019 [43].

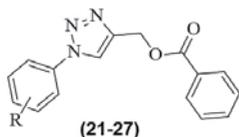
3. Atividade biológica de derivados de 1,2,3-triazol

A avaliação da atividade biológica de compostos heterociclos apresenta extrema importância quando associada à investigação de fármacos [13-17]. Entretanto, em decorrência dos problemas da resistência bacteriana, será apresentada uma série de resultados associados à avaliação da propriedade antibacteriana. Essa propriedade é aferida através dos dados de concentração inibitória mínima (CIM), a qual consiste na quantidade mínima necessária de um composto para inibir determinado microrganismo.

Os heterociclos 1,2,3-triazol apresentam resultados promissores de bioatividade, dentre os quais também podem ser destacadas as propriedades: antimalárica, antituberculose, antifúngica, anticâncer, antiviral, antiprotozoária, antioxidante, anticonvulsivante [44-52].

Em 1992, Yuldasheva *et al.* [53] investigaram a capacidade antibacteriana de derivados triazóis **21-27**, sendo estes obtidos a partir da cicloadição 1,3-dipolar de derivados de fenilazidas e benzoato de propargila. Os derivados foram avaliados frente à *Micrococcus sp.*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (**tabela 3**).

Os resultados desta avaliação indicaram uma discreta influência dos grupos substituintes halogenados, sendo o produto (25) o mais ativo frente à *S. aureus* e *Micrococcus sp* (CIM= 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Todos os derivados avaliados frente à *Micrococcus sp* apresentaram melhor eficiência comparável ao padrão (penicilina). A bactéria *E. coli* mostrou-se resistente a todos os compostos avaliados.

Tab 3 – Valores de CIM de derivados triazóis frente à *Micrococcus* sp e *E. coli*.

Composto	R	CIM ($\mu\text{g/mL}$)		
		<i>S. aureus</i>	<i>Micrococcus</i> sp	<i>E. coli</i>
21	H	15	15	n.a
22	2-Cl	15	12	n.a
23	2,4-diCl	13	10	n.a
24	2-Br	12	15	n.a
25	4-Br	10	10	n.a
26	2-NO ₂	20	10	n.a
27	2-I	20	12	n.a
Penicilina		n.d	17	n.a
Clorafenicol		n.d	8	

n.d.- não determinado; n.a.- não ativo

Fonte: Yuldasheva *et al.* 1992 [53].

Em 2006, Costa *et al.* [54] avaliaram a biatividade de derivados fenil-triazóis contendo substituintes carbaldeído (28a-35a) e difluorometileno (28b-35b) ligados ao C-4 do heterociclo. Os produtos foram avaliados frente à *Mycobacterium tuberculosis* (tabela 4).

A presença de grupo substituintes ativadores e desativadores ligados ao anel homoarômático foram investigados (tabela 4). Embora os compostos apresentassem atividade biológica, eles foram menos eficientes que os padrões utilizados como referência (rifampicina e etambutol). De acordo com os resultados os derivados 28a-35a apresentaram melhor desempenho em comparação aos derivados 28b-35b. Os produtos

contendo substituintes 3,5-dicloro (28a) 4-metila (35a) foram os mais eficientes da série avaliada (CIM= 2,5 $\mu\text{g/mL}$).

Tab 4 – Atividade inibitória de triazóis contendo carbaldeído e trifluorometileno como substituintes

Composto	R	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	
		(28-35[a])	(28-35[b])
28	3,5-diCl	2,5	80
29	4-CN	5,0	20
30	2-OCH ₃	40	40
31	4-OCH ₃	10	10
32	3-Cl	10	80
33	4-Cl	5,0	40
34	4-Br	5,0	20
35	4-CH ₃	2,5	40
Rifampicina		1,0	1,0
Etambutol		3,25	

Fonte: Costa *et al.*, 2006 [54].

Em 2007, Gallardo *et al.* [55] reportaram a atividade de derivados triazólicos 36-39 (figura 22). Os produtos (36) (CIM= 6,2 $\mu\text{g/mL}$) e (38) (CIM= 3,1 $\mu\text{g/mL}$) com radical fenila ligado ao C-4 do anel triazólico foram mais ativos comparados aos (37) e (39) (CIM > 100 $\mu\text{g/mL}$). O derivado (38) apresentou uma melhor atividade (CIM= 3,1 $\mu\text{g/mL}$) comparável ao etambutol (CIM= 3,25 $\mu\text{g/mL}$) e menor ao padrão rifampicina (CIM= 1,0 $\mu\text{g/mL}$).

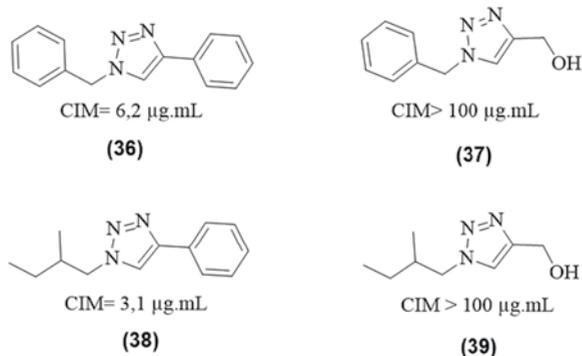


Fig. 22 – Bioatividade de triazóis avaliados frente a *M. tuberculosis*. Fonte: Gallardo *et al.*, 2007 [55].

Shanmugavelan *et al.*, (2011) [56] avaliaram a atividade antimicrobiana de triazóis (40)-(43) (figura 23) derivados de acetilenoicarboxilato de etila. Os heterociclos foram sintetizados empregando azidas derivadas de haloacetofona (cloro, bromo) e acetofenona. Os resultados indicaram que o derivado (40) (CIM= 1,56 $\mu\text{g/mL}$) apresentou melhor atividade, sendo duas vezes mais eficiente que o padrão etambutol (CIM= 3,25 $\mu\text{g/mL}$) e menos ativo que a isoniazida (CIM= 0,75 $\mu\text{g/mL}$).

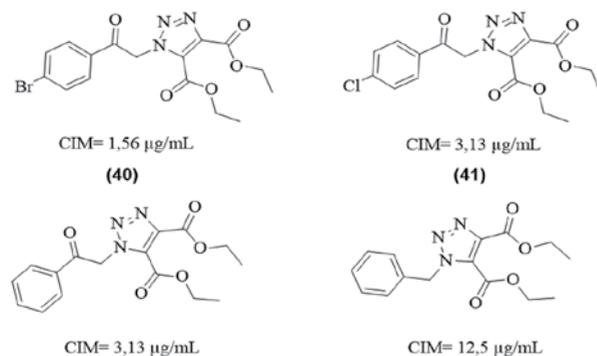


Fig. 23 – Triazóis trissubstituídos avaliados frente a *M. tuberculosis*. Fonte: Shanmugavelan *et al.*, 2011 [56].

Boechatt *et al.*, (2011) [57] avaliou a atividade de triazóis (44)-(57) frente à *M. tuberculosis*. Os resultados indicaram que derivados com substituintes ativadores (metoxi, metila) e desativador (cloro) ligados ao anel homoarômático forneceram os melhores valores de CIM (0,62 $\mu\text{g/mL}$). Os derivados (46), (47), (50), (52) e (55) apresentaram melhor desempenho comparado com o padrão rifampicina (CIM= 1,0 $\mu\text{g/mL}$). Nenhum derivado avaliado foi mais ativo que o padrão isoniazida (CIM= 0,06 $\mu\text{g/mL}$).

Tab. 5 – Atividade *in vitro* de triazóis derivados de fenilazida substituída contra *M. tuberculosis*.

Composto	R	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
44	H	2,5
45	4-F	1,25
46	4-Cl	0,62
47	3-Cl	0,62
48	2-Cl	1,25
49	4-CH ₃	1,25
50	3-CH ₃	0,62
51	2-CH ₃	2,5
52	4-NO ₂	0,62
53	4-OCH ₃	2,5
54	3-OCH ₃	1,25
55	2-OCH ₃	0,62
56	3,4-diCl	2,5
57	2,5-diCl	1,25
Isoniazida	-	0,06
Rifampicina	-	1,0

Fonte: Boechatt *et al.*, 2011 [57].

Em 2012, Kaushik *et al.* [36] avaliaram a atividade de derivados bis-triazólicos (12), (58) e (59) (figura

24) frente à *B. Subtilis* e *E. coli*. Os heterociclos foram obtidos a partir de azidas e ésteres propargílicos derivados de ácidos dicarboxílicos aromáticos (piridina ou benzeno) e derivado de ácido malônico. Os compostos apresentaram (CIM= 0,0123 – 0,0280 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Embora o derivado (12) apresentasse CIM= 0,0123 $\mu\text{g}/\text{mL}$, o mesmo foi menos eficiente que o padrão norfloxacina (CIM= 0,0098 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Por outro lado, o derivado de éster aromático (58) (CIM= 0,0233 $\mu\text{g}/\text{mL}$) foi mais eficiente comparado com o derivado alifático (59) (CIM= 0,0280 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

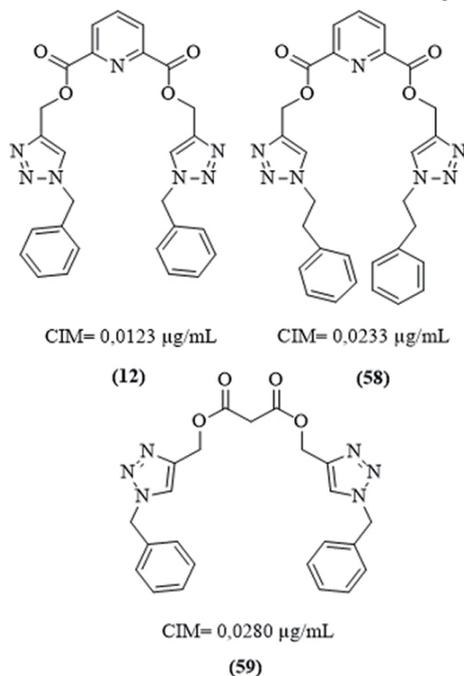


Fig. 24 – Bis-triazóis avaliados frente a *B. Subtilis* e *E. Coli*. Fonte: Kaushik *et al.*, 2012 [36].

Em 2015, Altimari *et al.* [58] avaliaram a atividade dos triazóis (11), (60) - (63) (figura 25) a partir da cicloadição 1,3-dipolar de diferentes fenilazidas substituídas. Os compostos foram avaliados frente à *M. tuberculosis*. Os produtos apresentaram inibição (CIM= 2,1 – 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$), sendo o 1,4-difenil-1H-

1,2,3-triazol (11) o mais eficiente dentre os derivados avaliados (CIM= 2,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

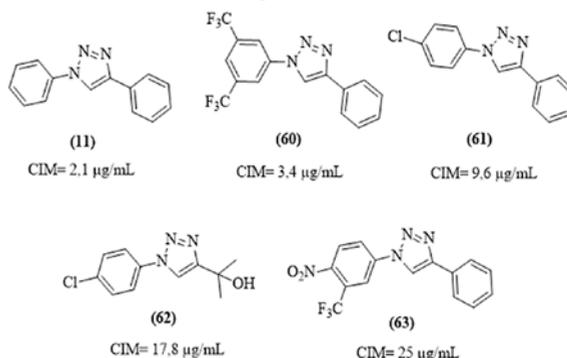
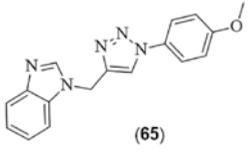
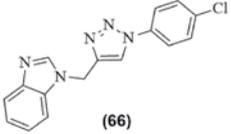
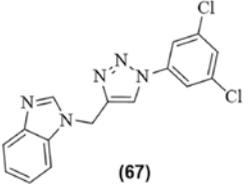


Fig. 25 – Valores de inibição de derivados triazóis frente à *M. Tuberculosis* Fonte: Altimari *et al.*, 2015 [58].

Em 2015, Seeka *et al.* [59] investigaram a atividade dos triazóis (64)-(67) derivados de N-propargil benzimidazol. Os triazóis foram avaliados contra cepas *S. aureus*, *B.subtilis*, *E.coli* e *Proteus vulgaris* (tabela 6). Os derivados ativos apresentaram (CIM= 40-44 $\mu\text{g}/\text{mL}$). As bactérias *E. coli* e *P. vulgaris* foram resistentes ao derivado (66), bem como *P. vulgaris* resistente ao triazol (64). Os resultados indicaram que nenhum dos triazóis foi mais eficiente que o padrão Estreptomicina (CIM= 10 – 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Tab. 6 – Valores de CIM para triazóis derivados de N-propargil benzimidazol.

Composto	CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>
(64)	45	60	44	n.a.

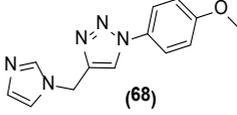
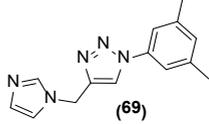
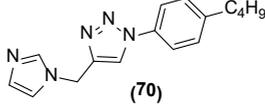
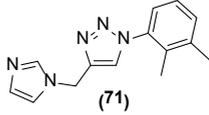
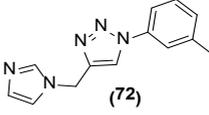
Composto	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			
	S. aureus	B. subtilis	E. coli	P. vulgaris
 (65)	48	50	46	66
 (66)	62	46	n.a.	n.a.
 (67)	54	40	54	64
Estreptomicina	10	12	16	14
n.a. - não ativo Fonte: Seeka <i>et al</i> (2015) [59].				

Reddy *et al.*, 2015 [60] avaliaram a atividade de triazóis (68)-(72) derivados de N-propargilimidazol, frente às bactérias *Klebsiella pneumoniae*, *S. Aureus*, *Bacillus subtilis* e *E.Coli* (tabela 7).

Os resultados indicaram que o produto (68) apresentou eficiência frente a *S. aureus* (CIM= 4,54 $\mu\text{g/mL}$), e *E. coli* (CIM= 6,54 $\mu\text{g/mL}$). Por outro lado, o derivado (70) apresentou resultado promissor frente a *K. pneumoniae*,

porém nenhum dos derivados se mostrou mais ativo que padrão penicilina (CIM = 1,56 e 6,25 $\mu\text{g/mL}$).

Tab 7 - Potencial valor de CIM de triazol frente a *S. aureus* reportado por Reddy *et al.*, 2015.

Composto	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			
	K. pneumoniae	S. aureus	B. subtilis	E. coli
 (68)	>150	4,54	>150	6,54
 (69)	>150	>150	>150	>150
 (70)	2,25	>150	>150	>150
 (71)	>150	>150	>150	>150
 (72)	>150	>150	>150	>150
Penicilina	1,56	1,56	6,25	6,25
Fonte: Reddy <i>et al</i> 2015 [60].				

Após os resultados reportados por [36], os autores deram continuidade em suas pesquisas avaliando os derivados bis-triazólicos (73) e

(74) [61] frente a quatro diferentes bactérias - *B. subtilis*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli* (**tabela 8**). Os autores constataram que o triazol (74) apresentou melhor eficiência (CIM = 0,02 - 0,09 µg/mL) comparável ao triazol (73) (CIM entre 0,3 - 0,9 µg/mL) e comparável ao padrão ciprofloxacina.

Tab. 8 - Valores de CIM de bis-triazóis reportados por Kaushik *et al.*, 2015.

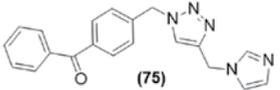
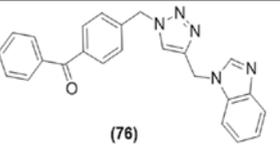
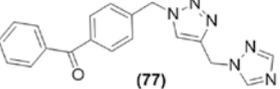
Bactéria	CIM (µg/mL)	
	(73)	(74)
<i>B. subtilis</i>	0,3	0,02
<i>S. Aureus</i>	0,9	0,09
<i>P. aeruginosa</i>	0,9	0,04
<i>E. Coli</i>	0,4	0,04
Ciprofloxacina	<i>B. subtilis</i> - 0,03 / <i>S. aureus</i> - 0,15 / <i>P. aeruginosa</i> - 0,03 / <i>E. coli</i> - 0,07	

Fonte: Kaushik *et al* (2015). [61].

Fichtali *et al.* (2016) [62] realizaram a avaliação de triazóis (75), (76), e (77) (**tabela 9**) frente *E. Coli*, *B. Subtilis* e *S. Aureus*. Os derivados (75) e (77) foram os mais eficientes (CIM = 62,5 - 31,25 µg/mL) frente a *B. Subtilis* e *S. aureus*, respectivamente. A bactéria *E. coli* mostrou-se resistente a todos os compostos avaliados. A presença dos substituintes imidazol e 1,2,4-triazol ligados ao C-4 do anel triazólico (75) e (77)

favoreceram os melhores resultados de atividade.

Tab. 9 - Valores de CIM para triazóis derivados de propargil imidazol reportados por Fichtali *et al* (2016).

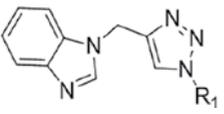
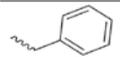
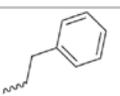
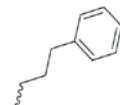
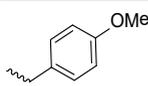
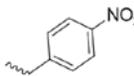
Composto	CIM (µg/mL)		
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
 (75)	31,25	31,25	250
 (76)	125	250	500
 (77)	62,5	31,25	500

Fonte: Fichtali *et al* 2016 [62].

Kaushik *et al.*, (2016) [63] avaliaram a bioatividade de derivados (78)-(82) (**tabela 10**) frente à *E. coli*, *B. Subtilis* e *S. aureus*. Os autores empregaram fenil alquil azidas contendo diferentes números de átomos de carbono (espaçadores) entre os grupos azida e o radical fenila. Os resultados indicaram que o grupo retirador de elétrons no radical fenila e o tamanho do espaçador influenciaram na bioatividade.

O produto (82) contendo o radical *p*-nitro-benzila apresentou um valor de CIM= 1,86 µg/mL frente *E. coli* e *S. aureus*, sendo aproximadamente duas vezes mais ativo que padrão norfloxacina (CIM= 3,91 µg/mL).

Tab. 10 – Valores de CIM para triazóis derivados de N-propargil-benzimidazol.

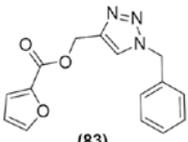
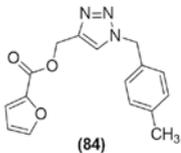
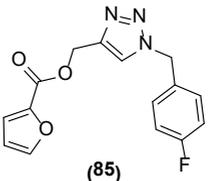
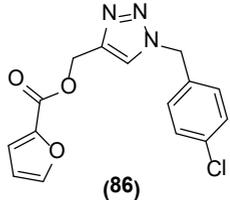
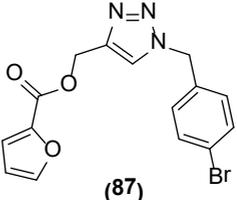
Composto	R1	CIM (µg/mL)		
				
		<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>
78		17,28	8,64	17,28
79		8,24	8,24	16,48
80		15,75	3,94	3,94
81		4,12	4,12	8,24
82		1,86	3,73	1,86
Norfloxacin		3,91	1,95	3,91

Fonte: Kaushik *et al* (2016) [63].

Em 2017, Kaushik *et al.*, [64] avaliaram a atividade de triazóis (83)-(87) derivados de 2-furanil-carboxilato de propargila e benzilazida substituída. Os produtos foram avaliados frente a *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *S. aureus* (tabela 11).

Os triazóis apresentaram (CIM=0,04 - 0,17 µg/mL). Os derivados (84), (85) e (86), contendo substituintes ativador (metila) e desativador (flúor e cloro) na posição *-para* do anel homoaromático produziu uma eficiência de inibição próxima ao antibiótico padrão norfloxacin.

Tab. 11 – Avaliação da CIM dos triazóis derivados de 2-furanil-carboxilato de propargila.

Composto	CIM (µg/mL)				
	<i>E. coli</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	
 (83)	0,08	0,17	0,08	0,17	
 (84)	0,04	0,08	0,04	0,08	
 (85)	0,04	0,04	0,04	0,08	
 (86)	0,04	0,04	0,04	0,08	
 (87)	0,07	0,15	0,07	0,07	
Norfloxacin		0,03	0,03	0,03	0,07

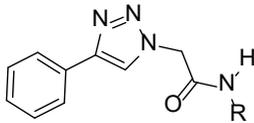
Fonte: Kaushik *et al* (2017) [64].

Kaushik *et al.*, 2019 [39] avaliaram derivados triazólicos (19), (88)-(93) obtidos a partir de

fenilazida. Os derivados foram avaliados frente a *B. Subtilis*, *S. epidermidis*, *E. coli* e *Pseudomonas* (tabela 12).

Os autores reportaram que os derivados (88) e (92) apresentaram valores de CIM= 0,016 e 0,017 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para *B. subtilis* e *E. coli*, respectivamente. Ambos os derivados foram mais ativos que o padrão ciprofloxacina (CIM= 0,018 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Os resultados indicaram que os grupos substituintes metóxi e bromo na posição -para do anel homoaromático favoreceram um melhor desempenho.

Tab. 12 – Valores de CIM de triazóis avaliados frente a bactérias gram-positiva e gram-negativa.



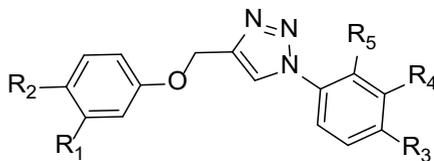
Composto	R	CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		<i>B. subtilis</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
19	C ₆ H ₅	0,089	0,044	0,089	0,179
88	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0,016	0,040	0,081	0,081
89	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,038	0,019	0,038	0,038
90	4-FC ₆ H ₄	0,042	0,042	0,021	0,021
91	4-ClC ₆ H ₄	0,079	0,079	0,079	0,040
92	4-BrC ₆ H ₄	0,035	0,035	0,017	0,035
93	α -naphthyl	0,019	0,076	0,038	0,038
Ciprofloxacina		0,018	0,018	0,018	0,018

Fonte: Kaushik *et al* (2019) [39].

Shaikh *et al*, (2019) [65] investigaram a capacidade antibacteriana de triazóis (94)-(97)

frente a *B. Subtilis*, *S. aureus* e *E. coli* (tabela 13). Os produtos exibiram potencial desempenho frente a todos os micro-organismos (CIM= 10-15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) comparado com o padrão ciprofloxacina (CIM = 23 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Tab. 13 – Valores de CIM para derivados triazóis frente a *B. subtilis*, *S. aureus* e *E. coli*.

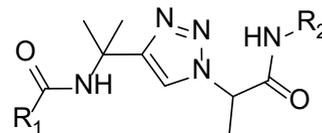


Composto	CIM ($\mu\text{g}/\text{mL}$)							
	R1	R2	R3	R4	R5	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
94	NO ₂	H	H	H	COCH ₃	11	12	14
95	H	NO ₂	H	H	NO ₂	14	15	14
96	NO ₂	H	H	H	NO ₂	10	11	13
97	NO ₂	H	NO ₂	NO ₂	H	11	10	11
Ciprofloxacina						23	21	22

Fonte: Shaikh *et al*, (2019) [65].

Kaushik *et al*, (2019) [11] investigaram a bioatividade de triazóis (98)-(104) originados a partir de N-propargil amidas. Os produtos (98) e (103) exibiram valores de CIM= 0,01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ frente a todos os micro-organismos (tabela 14).

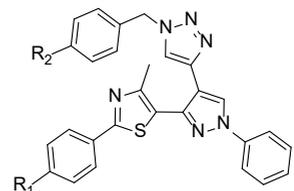
A inserção do grupo nitro como substituinte produziu uma melhor inibição quando comparado aos demais substituintes. Em sua maioria, os derivados apresentaram valores de (CIM= 0,01-0,02 $\mu\text{g}/\text{mL}$) para todas as bactérias, exceto o derivado (102) o qual forneceu CIM= 0,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ frente a *K. pneumonia* (tabela 14).

Tab. 14 – Valores de CIM para triazóis derivados de amida substituída.


Composto	R1	R2	CIM ($\mu\text{g/mL}$)			
			<i>E. coli</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>S. aureus</i>
98	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,01	0,01	0,01	0,01
99	4-NO ₂ C ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	0,02	0,02	0,02	0,02
100	4-NO ₂ C ₆ H ₄	α -C ₁₀ H ₇	0,02	0,02	0,02	0,02
101	C ₄ H ₉ O	α -C ₁₀ H ₇	0,02	0,02	0,02	0,02
102	C ₄ H ₉ S	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0,02	0,02	0,05	0,02
103	C ₄ H ₉ S	4-NO ₂ C ₆ H ₄	0,01	0,01	0,01	0,01
104	C ₄ H ₉ S	α -C ₁₀ H ₇	0,02	0,02	0,02	0,02
Ciprofloxacina			0,01	0,01	0,01	0,01

Fonte: Kaushik *et al* (2019) [11].

Kaushik *et al*, (2019) [66] avaliaram a capacidade inibitória de triazóis (105)-(109) frente a *E. coli* e *P. mirabilis* (tabela 15). Foi avaliado que todos os derivados apresentaram eficiência CIM = 9,8-12,8 $\mu\text{g/mL}$ frente *E. coli*. O derivado (108) foi o mais ativo CIM = 9,8 $\mu\text{g/mL}$. Todos os derivados ativos foram mais eficientes que o padrão estreptomicina (CIM = 25 $\mu\text{g/mL}$). Por outro lado, observou-se que o micro-organismo *P. mirabilis* apresentou resistência frente a todos os derivados avaliados.

Tab. 15 – Valores de CIM dos triazóis avaliados por Kaushik *et al*, (2019)


Composto	R1	R2	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	
			<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>
105	Cl	H	12,8	-
106	Cl	CH ₃	12,4	-
107	Cl	F	12,2	-
108	Cl	Cl	9,8	-
109	Cl	Br	11,0	-
Estreptomicina			25,0	18,5

Fonte: Nalawade *et al* (2019) [66].

5. Conclusão

A reação de cicloadição 1,3-dipolar de azidas e alquinos, empregando cobre (I) como catalisador, tem se mostrado um método de síntese eficiente para obter derivados 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituídos. A ampla aplicabilidade da reação mostra a importância do método, assim como a praticidade da reação. O interesse pela metodologia de síntese 1,3-dipolar de azidas e alquinos está associado a fatores como seletividade na formação do produto, ampla disponibilidade dos substratos, simples processo de purificação e produtos com altos rendimentos.

Em relação à atividade biológica observa-se que esses derivados apresentam capacidade inibitória promissora, o que pode ser visto em algumas publicações que apresentam derivados com potencial atividade antibacteriana, principalmente quando se referem aos resultados que abrangem a avaliação de derivados

heterociclos bis-triazóis.

Por fim, uma possível investigação da bioatividade de novo protótipos triazóis frente a novos micro-organismos pode ser uma estratégia

promissora, uma vez que este heterociclo tem mostrado desempenho frente às avaliações biológicas.

Referências Bibliográficas

- [1] Lee Ventola, C. The antibiotic resistance crisis. *Journal Pharmacy and Therapeutics Community*, v. 40, 2015, p. 277-283.
- [2] Alós, J. I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 33, 2015, p. 692-699.
- [3] Hiltunen, T.; Virta, M.; Laine, A. L. Antibiotic resistance in the wild: an eco-evolutionary perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, v. 372, 2017, p. 1-7.
- [4] Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. Click Chemistry: 1,2,3-Triazoles as Pharmacophores. *Chemistry an Asian Journal*, v. 6, 2011, p. 2696-2718.
- [5] Shankar, R.; Dheer, D.; Singh, V. Medicinal attributes of 1,2,3-triazole: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, v. 71, 2017, p. 30-54.
- [6] Kumar, R.; Yar, M. S.; Chaturvedi, S.; Srivastava, A. Triazole as Pharmaceuticals Potentials. *International Journal of Pharm Tech Research*, v. 5, 2013, p. 1844-1869.
- [7] Singhal, N.; Sharma, P.K.; Dudhe, R.; Kumar, N. Recent advancement of triazole derivatives and their biological significance. *Journal Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 3, n. 2, 2011, p. 126-133.
- [8] Meldal, M.; Tornøe, C. W. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, v. 108, 2008, p. 2952-3015.
- [9] Tornøe, C. W.; Cristensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regio-specific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 67, 2002, p. 3057-3064.
- [10] Faraz, K. M.; Garima, V.; Wasim, A.; Akranth, M.; Mumtaz, A. M.; Mymoona, A.; Asif, H.; Misbahul, H. S.; Mohammad, S.; Rashiduddin, H. S. Synthetic Trends Followed for the Development of 1,2,3-Triazole Derivatives. *International Journal of Drug Development and Research*, v. 9, n. 2, 2017, p. 22-25.
- [11] Kaushik, C. P.; Pahwa, A.; Singh, D.; Kumar, K.; Luxmi, R. Efficient synthesis, antitubercular and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with amide functionality. *Monatshefte für Chemie (Chemical Monthly)*, v.150, 2019, p. 1127-1136.
- [12] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie*, v. 40, n. 11, 2001, p. 2004-2021.
- [13] Haider, S.; Alam, S. M.; Hamid, H. 1,2,3-triazoles: scaffold with medicinal significance. *Inflammation & Cell Signaling*, v. 1, n. 2, ed. 95, 2014. p. 1-10.
- [14] Bozorov, K.; Zhao J.; Aisa, H. A. 1,2,3-triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 27, n. 16, 2019, p. 3511-3531.
- [15] Sheng, C.; Zhang, W. New Lead Structures in Antifungal Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, v.18, n. 5, 2011, p. 733-766.
- [16] Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole-4-carboxamide]. *Drug Metabolism and Disposition*, v. 24, n. 7, 1996, p. 799-806.
- [17] Alvarez, R.; Velazquez, S.; San-Felix, A.; Aquaro, S.; De Clercq, E.; Perno, C. F.; Karlsson, A.; Balzarini, J.; Camarasa, M. J. 1,2,3-Triazole-[2,5-Bis-O-(tert-butyl)dimethylsilyl]-beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-

- 5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) Analogs: Synthesis and Anti-HIV-1 Activity, *Journal Medicinal Chemistry*, v. 37, n. 24, 1994, p. 4185-4194.
- [18] Pechmann, H. V. Studien über 1. 2- Diketone. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v. 21, 1888, p.1411-1422.
- [19] Michael, A. Ueber die einwirkung von diazobenzolimid auf acetylendicarbonsäuremethylester. *Journal für Praktische Chemie*, v. 48, 1893, p. 94-95.
- [20] Dimroth, O. Synthesen mit diazobenzolimid. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 35, 1902, p. 4041-4060.
- [21] Dimroth, O. Ueber desmotrope verbindungen. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 335, 1904, p. 1-112.
- [22] Lieber, E.; Chao, T. S.; Rao, C. N. R. Synthesis and isomerization of substituted 5-amino-1,2,3-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 22, 1957, p. 654-662.
- [23] Hauptmann, S.; Moser, H. W. K. Eine synthesis von 1-amino-4-aryl-1,2,3-triazolen aus α , α -dibromocarbonylverbindungen. *Tetrahedron Letters*, v. 8, 1967, p. 3295-3297.
- [24] Huisgen, R.; Szeimies, G.; Mobius, L. 1,3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. kinetik der additionen organischer azide an CC-Mehrfachbindungen. *European Journal of Inorganic Chemistry*, v. 100, 1967, p. 2494-2507.
- [25] Kevill, D. N.; Park, M. G. A. Synthesis of 3,4-diaryl-1,2,4-triazoles from diazrylimidoyl chlorides and diazomethylithium. *Tetrahedron Letters*, v. 19, 1978, p. 4629-4632.
- [26] Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Rostovtsev, V. V.; Green, L. G. A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I) - catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 41, 2002, p. 2596-2599.
- [27] Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. Jia, G. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, 2005, p. 15998-15999.
- [28] Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, 2008, p. 8923-8930.
- [29] Majireck, M. M.; Weinreb, S. M. A Study of the Scope and Regioselectivity of the Ruthenium Catalyzed [3+2]-Cycloaddition of Azides with Internal Alkynes. *Journal Organic Chemistry*, v. 27, 2006, p. 8680-8683.
- [30] Noor, A.; Lewis, J. E. M.; Cameron, S. A.; Moratti, S. C.; Crowley, J. D. A multi-component CuAAC 'click' approach to an exo functionalised pyridyl-1,2,3-triazole macrocycle: synthesis, characterisation, Cu(I) and Ag(I) complexes. *Supramolecular Chemistry*, v. 24, 2012, p. 492-498.
- [31] Taran, F.; Rasolofonjatovo, E.; Theeramunkong, S.; Bouriaud, A.; Kolodych, S.; Chaumontet, M. Iridium-Catalyzed Cycloaddition of Azides and 1-Bromoalkynes at Room Temperature. *Organic Letters*, v. 15, 2013, p. 4698-4701.
- [32] Banerji, B.; Chandrasekhar, K.; Killi, S. K.; Pramanik, S. K.; Uttam, P.; Sen, S.; Maiti, N. C. Silver-catalysed azide-alkyne cycloaddition (AgAAC): assessing the mechanism by density functional theory calculations. *Royal Society Open Science*, v. 3, 2016, p. 1-9.
- [33] Muthusubramanian, S.; Boominathan, M.; Pugazhenthiran, N.; Nagaraj, M.; Murugesan, S.; Bhuvanesh, N. Nanoporous Titania-Supported Gold Nanoparticle-Catalyzed Green Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Aqueous Medium. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, v. 1, 2013, p. 1405-1411.
- [34] Gomes, R. S.; Jardim, A. M.; De Carvalho, R. L.; Araújo, M. H.; Júnior, E. N. S. Beyond copper-catalyzed azide-alkyne 1,3dipolar cycloaddition: Synthesis and mechanism insights. *Tetrahedron*, v.75, 2019, p. 3697-3712.

- [35] Moses, J. E.; Barral, K.; Moorhouse, A. D. Efficient conversion of aromatic amines into azides: A one-pot synthesis of triazole linkages. *Organic Letters*, v. 9, 2007, p. 1809-1811.
- [36] Kaushik, C. P.; Lal, K.; Pavan, M. S.; Kumar, A. Regioselective synthesis and antimicrobial studies of ester linked 1,4-disubstituted 1,2,3-bis-triazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, n. 13, 2012, p. 4353-4357.
- [37] Punniyamurthy, T.; Guru, M. Copper(II)-Catalyzed Aerobic Oxidative Synthesis of Substituted 1,2,3- and 1,2,4-Triazoles from Bisarylhyazones via C-H Functionalization/C-C/N-N/C-N Bonds Formation. *Journal Organic Chemistry*, v. 77, 2012, p. 5063-5073.
- [38] Maurya, R. A.; Adiyala, P. R.; Chandrasekhar, D.; Reddy, C. N.; Kapure, J. S.; Kamal, A. Rapid Access to Novel 1,2,3-Triazolo-Heterocyclic Scaffolds via Tandem Knoevenagel Condensation/Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in One Pot. *American Chemical Society*, v. 16, 2014, p. 466-477.
- [39] Jiang, Y.; Kong, D.; Zhao, J.; Zhang, W.; Xu, W.; Li, W.; Xu, G. A simple, efficient thermally promoted protocol for Huisgen-click reaction catalyzed by CuSO₄·5H₂O in water. *Tetrahedron Letters*, v. 55, n. 19, 2014, p. 2410-2414.
- [40] Wu, L.; Guo, S.; Wang, X.; Guo, Z.; Yao, G.; Lin, Q.; Wu, M. Tandem synthesis of 2-aryl-1,2,3-triazoles from α -arylhyazoneketones with NH₄OAc via copper-catalyzed aerobic oxidation. *Tetrahedron Lett*, v. 56, 2015, p. 2145-2148.
- [41] Yao, Ching-Fa; Su, Chun-Li; Tseng, Chia-Ling; Ramesh, C; Liu, Hsiao-Sheng; Huang, Chi-Ying. F. Using gene expression database to uncover biology functions of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogues synthesized via a copper (I)- catalyzed reaction. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 132, 2017, p. 90-107.
- [42] Kaushik, C. P.; Luxmi, R.; Kumar, A.; Kumar, K.; Pahwa, A. Antibacterial evaluation and QSAR studies of 1,2,3-triazole bridged with amide functionalities. *Indian Journal of Chemistry*, v. 58B, 2019, p. 88-95.
- [43] Dasari, S. R.; Tondepu, S.; Vadali, L. R.; Ganivada, M. N.; Seelam, N. Synthesis, Molecular Properties, and Biological Evaluation of Hybrid 1,2,3-Triazolylpolyaza Heterocyclic Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 56, 2019, p. 195-207.
- [44] Zhang, B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 168, n. 15, 2019, p. 357-372.
- [45] Kaushik, C. P.; Pahwa, A. Convenient synthesis, antimalarial and antimicrobial potential of thioetheral 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with ester functionality. *Medicinal Chemistry Research*, v. 27, 2018, p. 458-469.
- [46] Keri, R. S.; Patil, S. A.; Budagumpi, S.; Nagaraja, B. N. Triazole: A Promising Antitubercular. *Agent. Chem Biol. Drug Des*, v. 86, 2015, p. 410-423.
- [47] Shingate, B. B.; Shaikh, M. H.; Subhedar, D. D.; Khan, F. A. K.; Sangshetti, J. N. 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*, v. 27, 2016, p. 295-301.
- [48] Saraei, M.; Ghasemi, Z.; Dehghan, G.; Hormati, M.; Ojaghi, K. Synthesis of some novel 1,2,3-triazole derivatives containing kojic acid moiety and evaluation for their antioxidant activity. *Monatshefte fur Chemie- Chemical Monthly*, v. 148, 2017, p. 917-923.
- [49] Ferreira, M. L. G.; Pinheiro, L. C. S.; Filho, O. A. S.; Peçanha, M. D. S. Sacramento, C. Q.; Machado, V.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Boechat, N. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1H-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs. *Medicinal Chemistry Research*, v. 23, 2014, p. 1501-1511.
- [50] Prachayasittikul, V.; Pingsaw, R.; Anuwongcharoen, N.; Worachartcheewan, A.; Nantasenamat, C.; Prachayasittikul, S.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. Discovery of novel 1,2,3 triazole derivatives as anti-cancer agents using QSAR and in silico structural modification. *Springer Plus*, v. 4, 2015, p. 1-22.
- [51] Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R.

- Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 53, 2010, p. 254-272.
- [52] Qaddoumi, M. G., Phillips, O. A., Kombian, S. B. A novel oxazolidinone derivative PH192 demonstrates anticonvulsant activity in vivo in rats and mice. *European Journal of Pharmaceutical sciences*, v. 130, 2019, p. 21-26.
- [53] Yuldasheva, K.; Dzhuraev, A. D.; Makhsumov, A. G.; Amanov, N. Antimicrobial activity of bis (1,2,3-triazole) derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, v. 25, 1992, p. 728-730.
- [54] Costa, M. S.; Boechat, N.; Rangel, E. A.; Da Silva, F. C.; De Souza, A. M. T.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Junior, I. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F. Synthesis, tuberculosis inhibitory activity, and SAR study of N-substituted-phenyl-1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.14, 2006, p. 8644-8653.
- [55] Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, F. V. Synthesis and evaluation of 1-Alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 18, 2007, p. 1285-1291.
- [56] Shanmugavelan, P.; Nagarajan, S.; Sathishkumar, M.; Ponnuswamy A.; Yogeewari, P.; Sriram, D. Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 21, 2011, p. 7273-7276.
- [57] Boechat, N.; Ferreira, F. V.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; Silva F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A.C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A.; Camilo, A. L. S.; Silva, G. P.; Costa, C. C. P. Novel 1,2,3-triazole derivatives for Use against mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATCC 27294) Strain. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 54, 2011, p. 5988-5999.
- [58] Altamari, J. M.; Hóquei, S. C.; Boshoff, H. I.; Sajid, A. Novel 1,4-substituted-1,2,3-triazoles as antitubercular agents. *Medicinal Chemical Communications*, v. 10, 2015, p. 787-791.
- [59] Seeka, S.; Narsimha, S.; Battula, K.; Shaikh, A. H.; Tangeda, S. J. One pot synthesis of 1-((1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)-1H-benzof[d]imidazoles in ionic liquids: Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities. *European Journal of Chemistry*, v. 6, 2015, p. 482-487. Reddy, V. N.; Seeka, S.; Narsimha, S.; Savithajyostna, T. Green synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and their antibacterial activity. *Der Chemica Sinica*, v. 6, 2015, p. 68-73.
- [60] Kaushik, C. P.; Kumar, K.; Singh, D.; Singh, S. K.; Jindal, D. K.; Luxmi, R. Synthesis, characterization, and antimicrobial potential of some 1,4-disubstituted 1,2,3-bistriazoles. *Synthetic Communications*, v. 45, 2015, p. 1977-1985.
- [61] Fichtali, I.; Laaboudi, W.; Hadrami, E. M.; Aroussi, F. E; Ben-tama, A.; Benlemlih, M.; Stiriba, S. E. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel benzophenone derived 1,2,3-triazoles. *Journal of Materials and Environmental Science*, v. 7, 2016, p. 1633-1641.
- [62] Kaushik, C. P.; Kumar, K.; Singh, S. K.; Singh, D.; Saini, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with aromatic ester functionality. *Arabian Journal of Chemistry*, 2016, v. 9, p. 865-871.
- [63] Kaushik, C. P.; Kumar, K.; Narasimhan, D. S.; Kumar, VP.; Pahwa, A. Synthesis, Antimicrobial activity, and QSAR studies of amide-ester linked 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Monatshefte fur Chemie- Chemical Monthly*, v. 148, 2017, p. 765-779.
- [64] Shaikh, A. A.; Asif, M.; Netankar, P.; Kasim, S. S. Synthesis, characterisation and biological evaluation of 1, 4 disubstituted 1, 2, 3 triazoles. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology* , v. 5, 2019, p. 513-517.
- [65] Nalawade, J.; Shinde, A.; Chavan, A.; Patil, S.; Suryavanshi, M.; Modak, M.; Choudhari, P.; Bobade, V. D.; Mhaske, P. C. Synthesis of new thiazolyl pyrazolyl-1,2,3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 179, 2019, p. 649-659.