



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE BIOLOGIA E QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO 1H-1,2,3- TRIAZOL 1,4-DISSUBSTÍTUÍDO

JOSÉ DIMAS RODRIGUES GARCIA

CUITÉ – PB
2021

JOSÉ DIMAS RODRIGUES GARCIA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO 1*H*-1,2,3-
TRIAZOL 1,4-DISSUBSTÍTUÍDO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Química da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, como parte integrante do requisito para obtenção do grau de Licenciado em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

G216s Garcia, José Dimas Rodrigues.

Síntese e avaliação toxicológica do 1*h*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. / José Dimas Rodrigues Garcia. - Cuité, 2021.

50 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2021.

"Orientação: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas".

Referências.

1. Química orgânica. 2. Artemia salina. 3. Síntese orgânica. 4. Avaliação toxicológica. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Título.

CDU 547(043)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO BIBLIOTECÁRIO Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB-15/256

JOSÉ DIMAS RODRIGUES GARCIA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO 1H-1,2,3- TRIAZOL 1,4-DISSUBSTÍTUÍDO

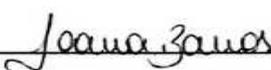
Aprovado em 08/10/2021

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS
Data: 21/10/2021 08:47:52-0300
Verifique em <https://verificador.itl.br>

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas (Orientador)

UFCG/CES/UABQ



Prof^a. Dr^a. Joana Maria de Farias Barros

UFCG/CES/UABQ



Prof. Dr. Gustavo Fabián Velardez

UFCG/CES/UABQ

CUITÉ – PB
2021

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem Ele nada seria possível, e a minha excelentíssima Mãe, a qual sempre esteve ao meu lado para que eu pudesse chegar até aqui, sempre me dando todo o amor, carinho e apoio para minha jornada, e ao meu orientador por todos ensinamentos e apoio durante o âmbito acadêmico e pela confiança em mim depositada.

AGRADECIMENTOS

Sou grato a Deus por tudo, me falta palavras para descrever a minha imensa gratidão, sem Ele não estaria aqui agora concluindo este sonho, obrigado por todo amor, proteção e por me guiar nesta missão que o só o senhor sabe. Mesmo sem ter conhecimento e sem entender certas coisas, sei que foi para o meu bem, obrigado senhor por nunca ter me abandonado e por sempre estar ao meu lado me dando força pra buscar este sonho que está sendo realizado.

A minha grandiosa e excelentíssima mãe, Lucinete Rodrigues, ao qual sou fruto de uma mãe de caráter e de um coração imensurável que não há palavras que consiga descrever. Não sei como te agradecer, serei eternamente grato por tudo que você fez por mim e pela pessoa no qual você me transformou, algumas vezes vi meu mundo cair, mas a senhora estava lá pra me segurar. Obrigado por não ter medido esforços para que eu pudesse concluir este sonho, não tenho palavras para te agradecer, pois nada chegará nem perto do que fizestes por mim. Obrigado minha mãe!

A minha irmã, Djailma Rodrigues, a qual sempre estive ao meu lado me apoiado e me motivando para que eu pudesse seguir em frente em busca desse sonho tão desejado por mim e pela nossa família.

Ao meu querido e magnífico orientador, Prof. Juliano Freitas, uma pessoa no qual admiro muito e que sempre me ajudou, me aconselhou e me apoiou durante esse percurso. Sou eternamente grato por todos seus valiosos ensinamentos, por ter sido tão paciente, prestativo e dedicado. Agradeço por ter acreditado em mim e por sempre me motivar a melhorar mais e mais, obrigado por me guiar com tanta sabedoria e por ser mais que meu orientador, por ter sido meu amigo.

Aos meus avós, Neco Lucas e Francisca Garcia. As minhas tias, Cida Ramos, Luciene Ramos, Dida Garcia, Cássia Garcia e ao meu tio Júnior Garcia. As minhas primas, Claudiana Rodrigues e Cauany Rodrigues. Agradeço a minha família como um todo que sempre torceram e me apoiaram durante minha jornada.

Ao meu amigo Fábio Ferreira, foi quem me ofereceu moradia em Cuité-PB durante a execução deste trabalho, serei eternamente grato por tudo que você fez por mim. Você tem um coração gigante, Fábio.

Ao meu amigo Rodrigo Ribeiro, que sempre me ajudou muito de forma direta e indireta durante o decorrer deste trabalho.

Ao meu amigo César Rocha, que sempre esteve comigo me ajudando e me apoiando durante esta trajetória.

E aos meus demais amigos, Josemir Rocha, Patrício Lima, Diego Brito, Artur Fernandes, Ewerton Dyan e Rodrigo Rodrigues, que sempre torceram e me apoiaram para que eu pudesse seguir em frente e conquistar este sonho tão desejado.

A toda equipe que compõe o grupo LASOQM, em especial a Rodrigo Ribeiro, Jadson Farias, Herbert Igor, Cosme Silva, Romário Jonas, Maria Verônica, Josefa Aqueline, Rayane Santo e Bruna Maia, os quais me ajudaram bastantes e foram de fundamental importância durante a minha trajetória.

Aos meus colegas de turma Isakeline Ferreira, Tatiane Almeida e Tarcio Dantas que sempre estiveram presente durante esses anos na universidade.

Agradeço a UFCG-CES e a CAPES pelo apoio financeiro.

Aos integrantes da banca examinadora, ou seja, aos professores Joana Maria e Gustavo Fabián, obrigado por ter aceitado o convite e por cada contribuição dada para a melhoria deste trabalho.

Muito obrigado!

RESUMO

Também conhecidos como pirrodiazóis, os triazóis são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono em sua estrutura. Do ponto de vista farmacológico, esses compostos apresentam grande relevância, uma vez que possuem ação anti-hipertensivo, antitumoral, antiviral, antifúngico e analgésico. Além disso, os 1*H*-1,2,3-triazóis apresentam inúmeras aplicações na agricultura e no setor de desenvolvimento tecnológico. Dessa forma, o objetivo desse trabalho consistiu na síntese de um novo composto triazólico e avaliação da sua toxicidade frente às larvas da *Artemia salina*. Como metodologia, foi realizado a reação de azidação do *n*-(4-bromobutil)ftalimida visando obter *n*-(4-azidabutil)ftalimida, em seguida o 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído foi preparado através da cicloadição descrita por Sharpless envolvendo a *n*-(4-azidabutil)ftalimida e o fenilacetileno. Como resultado, a *n*-(4-azidabutil)ftalimida foi obtida com 85%, enquanto que o 1*H*-1,2,3-triazóis foi obtido na forma de sólido com a coloração branca, com um rendimento de 83%. Os dados espectroscópicos de infravermelho na região média (4.000 a 400 cm⁻¹) do 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído corroboram a estrutura do composto. A avaliação toxicológica frente as larvas da *Artemia salina* Leach foi inconclusivo, devido à baixa solubilidade do 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. Em suma, o método desenvolvido para síntese do 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído foi considerado eficiente e outros estudos biológicos estão em andamento.

Palavras-chaves: Síntese Orgânica; Reações de CuAAC; Heterocíclicos; *Artemia salina*.

ABSTRACT

As known as pyrazole, the triazole is a five-membered ring having three nitrogen atoms and two carbon atoms in its structure. From a pharmacological point of view, these compounds have great relevance, since they act as antihypertensive, antitumor, antivirals, antifungals, and analgesics. Furthermore, the 1*H*-1,2,3-triazole has numerous applications in agriculture and the technological development sector. In this way, the goal for this work consisted of the synthesis of a new triazole compound and evaluation of its toxicity against *Artemia salina* larvae. As a methodology, the azidation reaction of the *n*-(4-bromobutyl)phthalimide was performed aiming to obtain *n*-(4-azidabutyl)phthalimide and then the 1*H*-1,2,3-triazole 1,4-disubstituted was prepared through Sharpless cycloaddition involving *n*-(4-azidabutyl)phthalimide and the phenylacetylene. As a result, the *n*-(4-azidabutyl)phthalimide was obtained with 85%, while the 1*H*-1,2,3-triazole was obtained in the form of a white-colored solid, with a yield of 83%. Infrared spectroscopic data in the intermediate region (4.000 to 400 cm⁻¹) of the 1*H*-1,2,3-triazole 1,4-disubstituted corroborates with the compound structure. The toxicological evaluation against the larvae of *Artemia salina* Leach was inconclusive, due to the low solubility of 1*H*-1,2,3-triazole 1,4-disubstituted. In short, the method developed for the 1*H*-1,2,3-triazole 1,4-disubstituted was considered efficient and other biological studies are ongoing.

Keywords: Organic Synthesis; CuAAC Reactions; Heterocycles; *Artemia salina*.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese dos Regioisômeros triazólicos formado a partir da cicloadição 1,3-dipolar.....	18
Esquema 2 - Síntese regioespecífica utilizando cobre na preparação dos derivados 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.....	19
Esquema 3 - Uso de rutênio na preparação dos derivados 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído e 1,4,5-trissubstituído.	21
Esquema 4 - Primeiros relatos utilizando CuNPs em reações de CuAAC	22
Esquema 5 - Primeiro relato usando clinocloro como suporte para nanopartículas de cobre na reação de CuAAC	23
Esquema 6 - A utilização de ácidos borônicos na reação multicomponente para a preparação de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.	24
Esquema 7 - Aplicação de irradiação de micro-ondas catalisada por CuI na síntese de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis.	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura dos isômeros triazólicos.	14
Figura 2 - Medicamentos que apresentam diferentes atividades farmacológicas contendo o núcleo triazólico	26
Figura 3 - Síntese da azida ftalimídica a partir do <i>n</i> -(4-bromobutil)ftalimida.	30
Figura 4 - Utilização de agitação e refluxo na síntese 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.	31
Figura 5 - Síntese dos híbridos de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol e ftalimida	32
Figura 6 - Reação de azidação do <i>n</i> -(4-bromobutil)ftalimida (1) visando obter <i>n</i> -(4-azidabutil)ftalimida (2).	34
Figura 7 – Síntese do composto 1b	34
Figura 8 - Imagem da CCD da reação de formação do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazol (4)	36
Figura 9 - Espectro de infravermelho do composto 4	37

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CuAAC	<i>Copper-catalysed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
CuNPs	<i>Copper NanoParticles</i>
DCM	Diclorometano
DL₅₀	Dose Letal para matar 50% dos indivíduos
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
g	Gramas
Hz	Hertz
J	<i>Joule</i>
Kg	Quilogramas
LAPEQ	Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química
LASOQM	Laboratório de Sínteses Orgânicas e Química Medicinal
MAAC	<i>Metal-catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition</i>
MCR	<i>MultiComponent Reactions</i>
mg	Miligramas
NPs	<i>NanoParticles</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
PPM	Partes por milhão

Rf	<i>Retention fator</i>
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RNA	Ácido Ribonucleico
RuAAC	<i>Ruthenium-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition</i>
Δ	Aquecimento

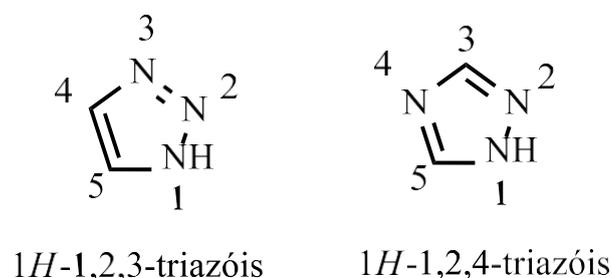
SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo Geral	18
2.2 Objetivos Específicos	18
3. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA	19
3.1 A reação de Huisgen na produção de 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis	19
3.2 Reações de síntese para obtenção do 1 <i>H</i> -1,2,3-triazóis	21
3.3 Atividades farmacológicas dos compostos triazólicos	26
3.4 Estudos Toxicológicos	28
4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL	30
4.1 Locais da pesquisa	30
4.2 Materiais	30
4.2.1 Reagentes e Equipamentos	30
4.2.2 Caracterização	30
4.3 Procedimento sintético	31
4.3.1 Síntese da Azida Ftalimídica	31
4.3.2 Síntese dos híbridos de 1 <i>H</i> -1,2,3-Triazol e Ftalimida	32
4.4 Bioensaio frente às larvas da <i>Artemia salina</i> Leach	33
5. RESULTADOS	35
6. CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

Os heterociclos são compostos cíclicos que contêm pelo menos um heteroátomo em sua estrutura. Eles desempenham papel fundamental em diferentes processos biológicos, uma vez que constituem macromoléculas essenciais para a manutenção da vida como, por exemplo, o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) (GHALEB *et al.*, 2019). Dentre os vários compostos heterocíclicos, uma classe que merece destaque são os triazóis, os quais são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono em sua estrutura. Dependendo da disposição dos átomos de nitrogênio no anel triazólico, dois isômeros podem ser obtidos, sendo eles; os *1H*-1,2,3-triazóis e *1H*-1,2,4-triazóis. (Figura 1).

Figura 1 – Estrutura dos isômeros triazólicos.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Os triazóis têm uma grande importância na área farmacológica, sendo capaz de atuarem como anti-hipertensivo, antitumorais, antivirais, antifúngicos e analgésicos (ZHANG *et al.*, 2019; GHALEB *et al.*, 2019). Além dessas aplicações, existem relatos da aplicação destes compostos como lubrificantes, corantes, foto-estabilizantes e agentes complexantes de íons metálicos em solução, sendo esta última propriedade muito útil na inibição de processos de corrosão em radiadores e sistemas de refrigeração (GHALEB *et al.*, 2019).

Devido às inúmeras aplicações dos *1H*-1,2,3-triazóis nos diferentes setores industriais, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos para obtenção sintética desses compostos (KAUR *et al.*, 2018). Uma vez que, até o presente momento, a literatura não descreve o isolamento de produtos naturais contendo em sua estrutura o anel *1H*-1,2,3-triazólico (RODRIGUES, 2015), apontando que tais compostos só podem ser obtidos sinteticamente.

Um dos primeiros métodos descritos para síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis foi proposto por Huisgen através da reação entre uma azida orgânica e alcinos terminais (TORNØE; CHRISTENSEN, MELDAL, 2002; KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001). No entanto, este método apresentou algumas limitações, tais como a necessidade de elevadas temperaturas, a falta de regioseletividade e uso de solventes tóxicos (FREITAS *et al.*, 2011; HERAVI *et al.*, 2016).

Devido às limitações da cicloadição de Huisgen, a química dos 1*H*-1,2,3-triazóis ficou um longo tempo esquecida, cenário este modificado após as contribuições simultâneas dos pesquisadores Morten Peter Meldal (TORNØE; CHRISTENSEN, MELDAL, 2002) e Karl Barry Sharpless (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002). A reação proposta por Meldal e Sharpless, foi denominada de Cicloadição de Alcino-Azida catalisada por Cobre(I) (traduzido do inglês *Copper(I)-catalyzed Alkyne-Azide Cycloaddition - CuAAC*), apresentou como vantagens o elevado rendimento e regioseletividade, condução da reação em temperatura ambiente e praticidade na purificação dos compostos triazólicos (HOCINEA *et al.*, 2018).

Os 1*H*-1,2,3-triazóis apresentam inúmeras aplicações biológicas, no entanto, existem várias lacunas sobre a toxicidade desses compostos. Dessa forma, os estudos toxicológicos são de suma importância para o entendimento da atividade biológica de um determinado composto. A partir deste estudo é possível analisar os limites permissíveis de diferentes compostos em um sistema biológico sem causar dano ao mesmo (LAVANDEIRA, 2014). Cabe destacar, que a maioria dos estudos toxicológicos são realizados envolvendo animais, especialmente ratos, devido à grande fecundidade desses animais, facilitando que haja uma grande quantidade de espécimes para o estudo e o baixo custo com a alimentação e manutenção desses animais (DANTAS *et al.*, 2016).

Apesar da reprodutibilidade e sensibilidade dos ensaios toxicológicos *in vivo*, muitos debates vêm salientando a grande quantidade de amostras utilizadas nesses estudos (LAVANDEIRA, 2014), e isto, vem causando comoção nas esferas sociais por causa da necessidade de sacrificar o animal, o que vem motivando o uso métodos alternativos, a fim de permitir a redução do uso de animais, utilizando principalmente modelos de animais mais simples como, por exemplo, o microcrustáceo *Artemia salina* (SOUSA, 2018).

Partindo disso, a avaliação do perfil toxicológico de diferentes compostos frente as larvas da *A. salina* Leach vem aumentando por se mostrar como um procedimento de baixo

custo, além de fácil execução. Adicionalmente, este método não requer o uso de equipamentos especiais (MERINO *et al.*, 2015).

Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo sintetizar um novo composto triazólico e avaliar sua toxicidade frente às larvas da *A. salina*.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Sintetizar um novo composto triazólico e avaliar sua toxicidade frente às larvas da *Artemia salina*.

2.2 Objetivos Específicos

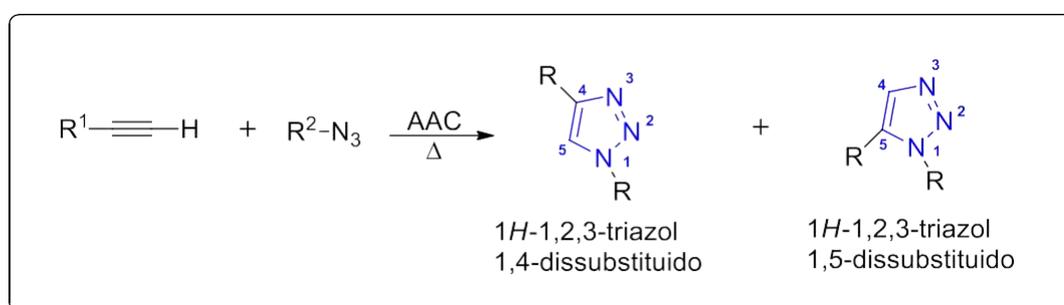
- Sintetizar a azida orgânica a partir do brometo orgânico;
- Sintetizar o 1*H*-1,2,3-triazóis via reação de cicloadição CuAAC;
- Caracterizar o 1*H*-1,2,3-triazóis através da espectroscópica de infravermelho na região 4000 a 400 cm^{-1} ;
- Avaliar a toxicidade do 1*H*-1,2,3-triazóis frente as larvas da *Artemia salina* Leach.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

3.1 A reação de Huisgen na produção de 1H-1,2,3-triazóis

Embora alguns estudos tenha sido realizado por Arthur Michael em 1893 sobre a síntese dos 1H-1,2,3-triazóis (MICHAEL, 1893), apenas no ano de 1963 esse processo passou a ser cuidadosamente investigado por Rolf Huisgen categorizando-se como (3+2) cicloadição 1,3-dipolar (do inglês, *1,3-dipolar cycloaddition*) (Esquema 1) (HUISGEN, 1963a; HUISGEN, 1963b)

Esquema 1: Síntese dos Regioisômeros triazólicos formado a partir da cicloadição 1,3-dipolar.



Fonte: Própria autoria, 2021.

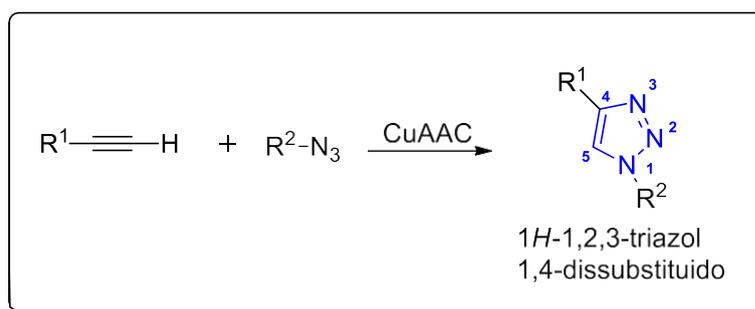
Entretanto, a reação proposta por Huisgen demonstrou algumas limitações, tais como: a necessidade de elevadas temperaturas, longos tempos reacionais para obtenção de produtos com baixos rendimentos, baixa ou inexistente regioseletividade e normalmente forma uma mistura por volta de 1:1 dos regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-disubstituído quando o alcino não é simétrico (FREITAS *et al.*, 2011; HERAVI *et al.*, 2016). Além disso, a reação de cicloadição possui outras limitações particulares, como seu processo altamente exotérmico (ΔH° entre -50 e -65 kcal/mol) (HEIN; FOKIN, 2010), elevada energia de ativação (~ 25 kcal/mol⁻¹), tendo como exemplo a reação de metilazida e propino (HIMO *et al.*, 2005), além do seu risco de explosão durante o processo reacional caso não seja realizado de forma cautelosa (WOLWSKI, 1984).

Todas essas limitações da cicloadição de Huisgen, dificultaram o desenvolvimento de novas pesquisas envolvendo a preparação de derivados 1H-1,2,3-triazóis, fazendo com que a reação AAC fosse esquecida por décadas. Entretanto, a aplicabilidade dessa reação começou a mudar após as contribuições simultâneas dos pesquisadores Meldal na Dinamarca (TORNØE;

CHRISTENSEN, MELDAL, 2002) e Karl Barry Sharpless nos Estados Unidos (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002) proporcionando uma renovação na química dos 1*H*-1,2,3-triazóis.

Diferente da metodologia desenvolvida por Huisgen (HUISGEN, 1963a; HUISGEN, 1963b), esses pesquisadores desenvolveram um método utilizando sais de cobre na cicloadição 1,3-dipolar entre azidas orgânicas e alcinos terminais de maneira altamente eficiente, o que melhorou significativamente a obtenção dos derivados 1*H*-1,2,3-triazóis. Eles observaram que a utilização de cobre permitia a produção exclusiva de 1,4-dissubstituídos 1*H*-1,2,3-triazóis (Esquema 2). A surpreendente velocidade com que esta reação vem sendo utilizada em diferentes áreas de pesquisa, além da síntese orgânica, é um indicador claro do seu alto potencial de aplicação.

Esquema 2: Síntese regioespecífica utilizando cobre na preparação dos derivados 1*H*-1,2,3-triazol.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Em seus estudos, os pesquisadores descobriram que quando a reação de cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos terminais é catalisada por Cu(I) a velocidade da reação e regioesletividade das reações são melhoradas. Segundo a literatura, a reação catalisada por cobre foi capaz de atingir uma velocidade 107 vezes mais rápida quando comparado ao processo térmico descrito por Huisgen (HIMO *et al.*, 2005). Com as contribuições de Sharpless e Meldal, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por cobre tornou-se o procedimento mais usado na preparação dos 1*H*-1,2,3-triazóis, ficando conhecida na comunidade científica pelo termo CuAAC (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Cabe destacar, que a CuAAC faz parte de um grupo de reações conhecidas como química “click” (do inglês, *Click Chemistry*), um termo introduzido em 2001 por Sharpless

(KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001) que descreve reações termodinamicamente favoráveis, que são capazes de conectar duas moléculas de forma simples, com altos rendimentos e fácil execução. Segundo Sharpless, a reação para ser categorizada como química “click” devem ser estereoespecíficas (mais não necessariamente enantiosseletiva), alcançar altos rendimentos e deve produzir produtos secundários inofensivos que possam ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Além disso, uma reação “click” necessita de condições simples para ocorrer: deve ser realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção e não necessitar de cuidados especiais (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

Estes avanços fizeram com que a química “click” fosse explorada em diversas áreas científicas, como por exemplo a ciência de matérias e a química medicinal (FOREZI *et al.*, 2018; BOZOROV *et al.*, 2019). Na química medicinal a reação “click” é uma estratégia importante para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, além de possibilitar modificações dos já existentes buscando a melhorias em suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas (FOREZI *et al.*, 2018).

Para este estudo, levando-se em conta os fatos de que a reação CuAAC possui ótimos rendimentos, alta velocidade e fácil preparação de compostos 1*H*-1,2,3-triazóis, além de possuir uma ampla importância na pesquisa científica, fazem com que a cicloadição de Sharpless e Medal seja a metodologia utilizada para este trabalho.

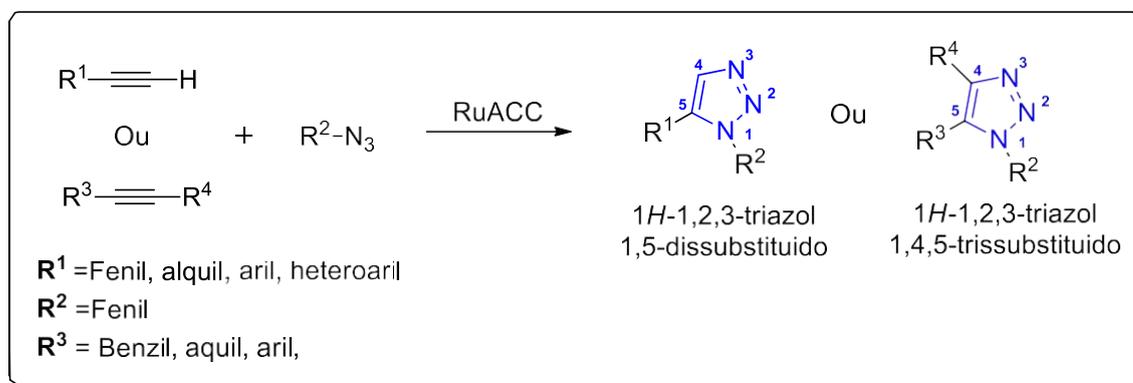
3.2 Reações de síntese para obtenção do 1*H*-1,2,3-triazóis

Os 1*H*-1,2,3-triazóis são compostos heterocíclicos que têm se destacado de forma muito ampla nas últimas décadas, graças as suas propriedades químicas, físicas, biológicas e tecnológicas. Devida a suas interessantes propriedades, a aplicação desses compostos vem crescendo na pesquisa científica e industrial nas mais variadas áreas do conhecimento (SANTOS *et al.*, 2020). A literatura relata diversas estratégias sintéticas para a preparação de derivados 1*H*-1,2,3-triazóis e sua maior parte são os métodos utilizando a química dos sais de cobre, apesar de que, outros metais estão sendo usados para este fim.

A utilização de metais de transição em reações de cicloadição envolvendo azida e alcinos (MAAC) para a produção de compostos triazólicos tem se mostrado um método alternativo de

grande eficiência. Em um estudo realizado utilizando complexo de rutênio para a preparação de derivados 1*H*-1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos, os pesquisadores notaram que, diferentes dos complexos de cobre, a utilização de rutênio leva a formação de 1*H*-1,2,3-triazóis altamente regioseletivo a partir de alcinos terminais ou internos (Esquema 3) (FOKIN *et al.*, 2005). Após este estudo, diversos complexos de rutênio foram desenvolvidos para a preparação dos 1*H*-1,2,3-triazóis, esse método é conhecido na literatura como RuAAC (*Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) (LIU *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2014)

Esquema 3: Uso de rutênio na preparação dos derivados 1*H*-1,2,3-triazol 1,5-dissubstituído e 1,4,5-trissubstituído.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Além disso, a utilização de outros metais como prata (FERRETI *et al.*, 2015; SALAM *et al.*, 2014; McNULTY *et al.*, 2012; ALI *et al.*, 2015), ouro (BOOMINATHAN *et al.*, 2013), irídio (RASOLOFONJATOVO *et al.*, 2013; DING *et al.*, 2014), níquel (RAO *et al.*, 2014), zinco (MENG *et al.*, 2010; SMITH *et al.*, 2013), samário (HONG *et al.*, 2013), lantânio (SASIKALA *et al.*, 2015) também tem sido explorada na produção dos compostos triazólicos.

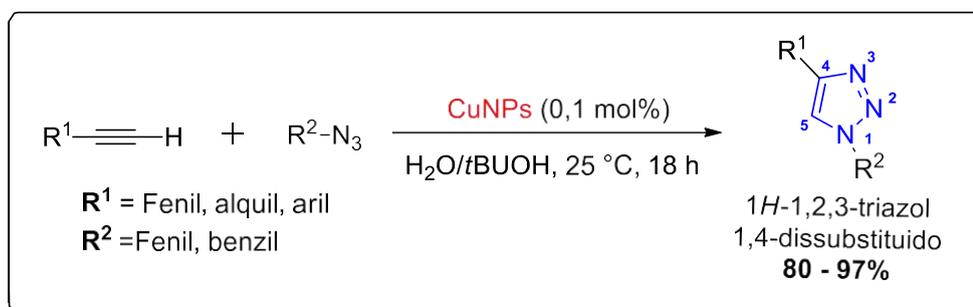
Apesar do uso de diferentes metais de transição na obtenção de triazóis se mostrar como uma estratégia alternativa para a preparação dos compostos triazólicos, a utilização dessas metodologia têm como desvantagem a contaminação do produto com os metais e resíduos de ligante além de requerer o uso de catalisadores caros, o que dificulta os estudos para muitos grupos de pesquisadores (SANTOS *et al.*, 2020).

Outra rota sintética que tem sido muito explorada para preparação dos 1*H*-1,2,3-triazóis é a utilização nanopartículas de cobre (CuNPs) em reações de (CuAAC). Com os avanços crescente na nanotecnologia, os catalisadores de cobre nanoesturados têm chamado muito

atenção de pesquisadores devido sua ampla área de superfície e atividades catalíticas sustentáveis. Em um estudo realizado por alguns pesquisadores utilizando nanopartículas de metal como catalisadores apresentaram algumas vantagens interessantes, destaca-se a: i) simplicidade de separação e reciclagem, o que diminui as chances dos produtos serem contaminados; ii) uma alta relação superfície-volume de nanopartículas de metal, assegurando um alto número de sites ativos por unidade de área e iii) e uma maior reatividade, descartando a utilização de ligantes ou aditivos (GHOSH *et al.*, 2007; RANU *et al.*, 2012; JIN *et al.*, 2012).

Nessa perspectiva, a utilização de (CuNPs) têm se mostrado um meio promissor com importante eficiência em reações de (CuAAC), especialmente no campo da catálise. O uso de NPs têm se mostrando bastante útil, apresentando com principais vantagens o armazenamento de energia, um melhor controle de dispersão de metal e na fabricação de produtos químicos (GAWAND *et al.*, 2016). Um dos primeiros relatos utilizando CuNPs para catalisar reações CuAAC foram publicados em 2005 por Rhothenberg (Esquema 4). Os autores usaram CuNPs para a produção de derivados 1*H*-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído a partir de azidas orgânicas e alcinos terminais (PACHÓN; ROTHENBERG, 2005).

Esquema 4: Primeiros relatos utilizando CuNPs em reações de CuAAC.



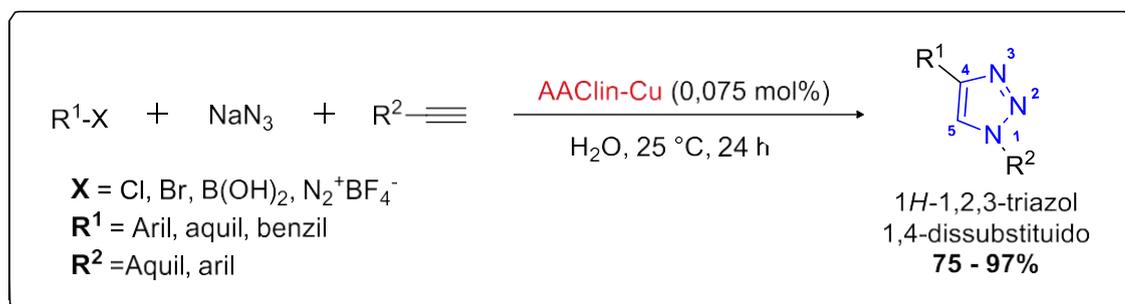
Fonte: Própria autoria, 2021.

Devido o grande interesse na catálise usando nanomateriais, a síntese de novos NPs altamente funcionalizados sendo empregados nas reações de CuAAC tem sido impulsionada, podendo-se citar como exemplo pesquisas mais recentes que abordam a utilização de catalisadores a base óxido de grafeno (GAWAND *et al.*, 2016; SANKA *et al.*, 2019).

Em um estudo realizado utilizando clinocloro na preparação de derivados 1*H*-1,2,3-triazóis têm se mostrado um meio alternativo eficaz, por ser um método eficiente e muito barato, além de possuir suporte disponível para estabilização de nanopartículas de cobre. Outra grande

vantagem dessa metodologia é a reciclabilidade do catalizador em até quatro vezes com pequenas quedas na atividade catalítica em meio aquoso e a temperatura ambiente. Este catalizador (AA-Clin-Cu) foi preparado por meio de sulfato de cobre pentahidratado na argila clinocloro seguinte redução química *in situ* com borohidreto de sódio. Halogenetos de benzila e alifáticos, bem como ácido arilborônico reagiu de forma eficaz na presença de azida sódica e diferentes alcinos, produzindo os 1*H*-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído com bons rendimentos (Esquema 5) (GHOLINEJAD *et al.*, 2019).

Esquema 5: Primeiro relato usando clinocloro como suporte para nanopartículas de cobre na reação de CuAAC.



Fonte: Própria autoria, 2021.

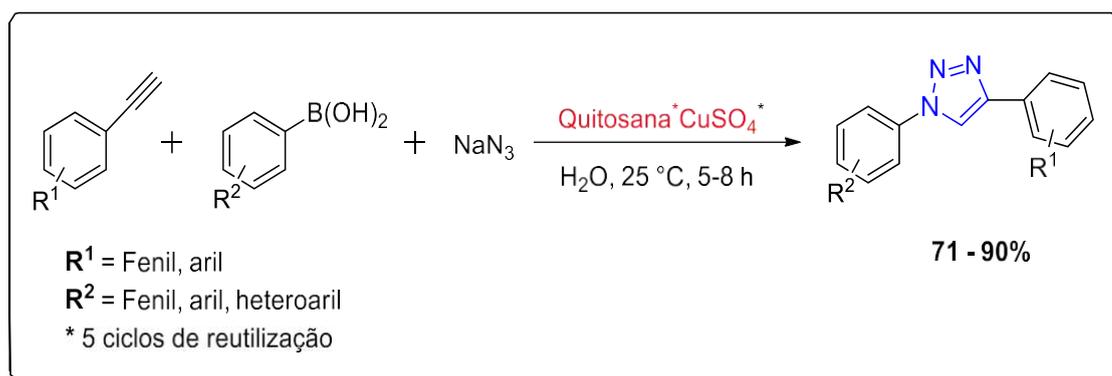
Outro meio que vem se destacando na preparação de derivados 1*H*-1,2,3-triazólicos são as reações CuAAC multicomponentes (MCRs). O grande potencial dessas reações para a preparação dos 1*H*-1,2,3-triazóis se tornou muito importantes nos últimos anos, uma vez que possibilitam a produção de estruturas macromoleculares complexas (TUNCA, 2018). Diversos estudos destacam essa síntese na produção dos 1*H*-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído, obtendo-se rendimentos globais de reação que variaram de bom a excelente (SHI *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2018; CHAVAN *et al.*, 2019).

O uso de tais estratégias mostram como vantagem a compatibilidade ambiental e economia atômica, indo de acordo com os princípios da química verde (DÖMLING *et al.*, 2012). Vários estudos demonstraram a simplicidade do MCRs na síntese dos 1*H*-1,2,3-triazóis (HASSAN *et al.*, 2015), bem como a excelente reciclabilidade do catalizador são características importante neste procedimento (KUMAR *et al.*, 2015).

Reações multicomponentes envolvendo ácido arilborônicos para a produção de azida orgânica *in situ* também são destacados (TAO *et al.*, 2007; SEERDEN *et al.*, 2014). Uma pesquisa relevante envolvendo essa síntese realizada por um grupo de pesquisadores

demonstraram um procedimento simples, eficaz e ecologicamente correto para a preparação de 1,4-diaril-1*H*-1,2,3-triazóis a partir de ácidos borônicos, azida de sódio e acetilenos usando sulfato de cobre imobilizado com quitosana como um produto reciclável (Esquema 6) (KUMAR *et al.*, 2015).

Esquema 6: A utilização de ácidos borônicos na reação multicomponente para a preparação de 1*H*-1,2,3-triazóis.



Fonte: Própria autoria, 2021.

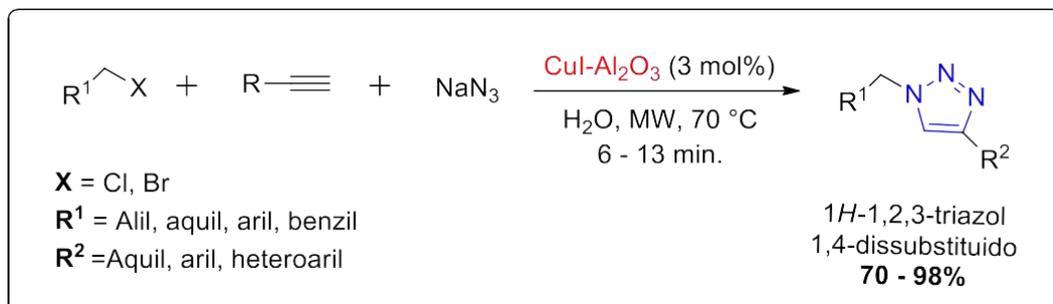
Vale destacar ainda que existem metodologias sintéticas que utilizam micro-ondas em reações de CuAAC. Esse procedimento mostrou-se ser muito eficiente, uma vez que permitiu a transferência de calor interna diminuindo o tempo da reação, além de aumentar o seu rendimento de forma significativa. Além disso, o uso desta estratégia evita a aplicação de altas temperaturas por tempo prolongado, diminuindo as chances de decomposição ou polimerização dos compostos finais (TOTOBENAZARA *et al.*, 2015).

Os estudos mais atuais envolvendo o uso de irradiação de micro-ondas estão ligados diretamente ao desenvolvimento de estratégias baseadas em reações multicomponentes e a utilização de métodos heterogêneos e catalisadores recicláveis. Dentre os trabalhos pioneiros, um exemplo interessante desta estratégia é a utilização de um catalisador heterogêneo adicionando CuI em alumina e aplicado a síntese multicomponente irradiada por micro-ondas de 1*H*-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituído em solução aquosa (AGALAVE *et al.*, 2015).

No decorrer do aperfeiçoamento das condições de reação, os autores comparam a alumina-CuI com diferentes catalisadores de cobre, tais como: alumina-CuSO₄, SiO₂-CuI, SiO₂-CuSO₄, Cu₀, CuCl, Cu(OAc)₂ e CuSO₄. Dentre todos os catalisadores testados, o que mais se destacou foi a alumina-CuI, apresentando melhor tempo de reação, rendimento e seletividade, além da possibilidade de ser reciclado em até oito reações subsequentes sem

perdas significativa de eficiência, fornecendo produtos do 1*H*-1,2,3-triazóis na forma de quase pura, com rendimentos de até 98% (Esquema 7) (AGALAVE *et al.*, 2015).

Esquema 7: Aplicação de irradiação de micro-ondas catalisada por CuI na síntese de 1*H*-1,2,3-triazóis



Fonte: Própria autoria, 2021.

3.3 Atividades farmacológicas dos compostos triazólicos

Diversos relatos da literatura exploram compostos heterocíclicos que sustentam um efeito biológico específico, o que impulsiona a indústria química moderna (predominante a farmacêutica) a produzir esses compostos para a obtenção de novas tecnologias. Inúmeros compostos de natureza heterocíclicas são essenciais para o bom funcionamento dos organismos vivos (GHALEB *et al.*, 2019).

Além disso, essa classe de composto possui grande importância na área farmacêutica, com elevada aplicabilidade nos diferentes campos de pesquisa, a mencionar: as vitaminas, proteínas, carboidratos, metabólitos presentes em plantas, organismos marinhos, e são componentes estruturais do DNA e RNA, além de diversas outras moléculas bioativas (SILVA, 2006; MARTINS *et al.*, 2008; GHALEB *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que 70% de todos os medicamentos e agroquímicos comercializados têm em sua estrutura pelo menos uma unidade heterocíclica (LAMBERTH; DINGES, 2012). Além disso, os compostos heterocíclicos simbolizam uma das classes mais importantes presentes em uma variedade de produtos naturais, sintéticos, farmacêuticos e produtos de interesse em geral (SABIR; ALHAZZA; IBRAHIM, 2017).

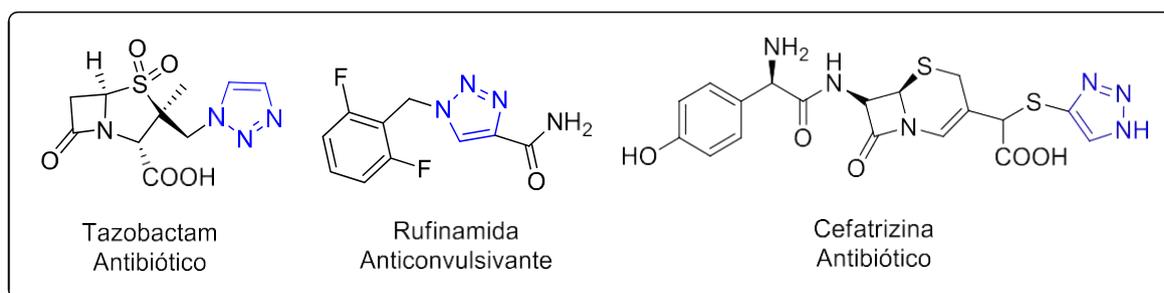
Dentre os mais variados compostos heterocíclicos, uma classe que merece destaque são os triazóis, devido as suas grandes aplicações na pesquisa científica e industrial (JAIN;

PIPLANI, 2019). Também conhecidos como pirrodiazóis, os triazóis são anéis de cinco membros contendo três átomos de nitrogênio e dois átomos de carbono em sua estrutura e possuem fórmula molecular $C_2H_3N_3$. Dependendo da posição do átomo de nitrogênio no anel triazólico, dois isômeros podem ser formado, sendo eles; triazóis simétricos ou s-triazóis (1,2,4-triazóis) e triazóis vicinais ou v-triazóis (1,2,3-triazóis) (KERI *et al.*, 2015).

O anel 1*H*-1,2,3-triazólico apresenta um amplo espectro de atividade biológica. Atualmente, muitos desses compostos são fármacos que apresentam atividade farmacológica diversificada, a citar: fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, ravuconazol e terconazol, todos com atividade antifúngica pertencente a classe terapêutica dos azóis, com grande espectro antimicrobiano e úteis contra diferentes espécies de fungos (ARMSTRONG; TAYLOR, 2014).

Além dessas aplicações, os derivados 1*H*-1,2,3-triazóis estão presentes na estrutura de diversos fármacos comerciais mundialmente conhecidos, como o tazobactam (RODRIGUEZ *et al.*, 2017), a cefatrizina (CHOI *et al.*, 2004) e a rufinamida (KOTHARE *et al.*, 2017) (Esquema 1).

Figura 2: Medicamentos que apresentam diferentes atividades farmacológicas contendo o núcleo triazólico.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Devido a essas características, os derivados 1*H*-1,2,3-triazóis destacam-se por constituírem uma importante classe de heterocíclicos no desenvolvimento de novas tecnologias e na pesquisa acadêmica e industrial. Estudos utilizando derivados e 1*H*-1,2,3-triazóis têm demonstrado atividades biológicas importantes, a citar suas utilizações como: polímeros (HUO *et al.*, 2017), cristais líquidos (RODRIGUES *et al.*, 2020), corantes (BRUNEL; DUMUR, 2020), inibidores de corrosão (MA *et al.*, 2017), agroquímicos (FAN; KATRITZKY, 1996), além de serem de grande importância na química medicinal e na investigação de produção de

novos fármacos (CHOI *et al.*, 2004; TAYLOR *et al.*, 2015; KOTHARE *et al.*, 2017; MICHALSKA *et al.*, 2017; RODRIGUEZ *et al.*, 2017; PRASAD *et al.*, 2018).

Além disso, novos estudos vêm mostrando o grande potencial dessa classe de compostos no desenvolvimento de medicamentos, com atividades antiviral (ELKANZI *et al.*, 2019), antimicrobiana (ZHANG, 2019), antimalárica (BATRA *et al.*, 2018), anti-inflamatória (DASARI *et al.*, 2019), antituberculostática (SHAIKH *et al.*, 2016), e antineoplásica (YANG *et al.*, 2019) e leishmanicida (MEINEL *et al.*, 2020).

As características dos derivados de 1*H*-1,2,3-triazóis comprovam e sinalizam o quanto ainda há de potencial a ser estudado por esta classe de compostos, tendo vista os estudos químico-sintéticos e farmacológicos.

3.4 Estudos Toxicológicos

A Toxicologia é a ciência que tem como objetivo central o estudo dos efeitos adversos de todas as entidades presentes no mercado incluindo os alimentos, os aditivos alimentares, os medicamentos, os cosméticos e os produtos biotecnológicos (LAVANDEIRA, 2014).

O efeito de determinadas substâncias em organismos vivos é um fator preponderante nas etapas de fabricação de novos medicamentos (FAQI, 2013). Os testes de toxicidade são elaborados com o objetivo de avaliar os efeitos que as substâncias tóxicas provocam no sistema biológico, bem como investigar a toxicidade relativa destas substâncias postas em contato com meio ambiente (DANTAS *et al.*, 2016).

Os ensaios toxicológicos constituem um meio excelente para avaliar os efeitos tóxicos dos compostos, uma vez que são conduzidos sob um elevado grau de controle no que se refere às condições de exposição, à população exposta e à determinação dos efeitos decorrentes da exposição aguda e crônica. Entre as suas principais vantagens, observa-se o fato das amostras serem manipuladas sobre condições previamente determinadas, o levantamento de informação sobre os mecanismos utilizados pelo fármaco e a possibilidade de medir vários tipos de resposta e de aceder aos efeitos que a nova entidade tem sobre o hospedeiro e o seu estilo de vida (LAVANDEIRA, 2014).

A realização desses ensaios se dá principalmente através da realização de testes *in vitro* e *in vivo*. Apesar de sustentarem a maior fonte de informação para avaliar a segurança e eficácia dos fármacos (TIMBRELL, 2008), os testes *in vivo* passam por um olhar crítico com relação

ao uso de animais nas pesquisas, haja vista o estresse que tais testes provocam. Em contrapartida, os testes *in vitro* são mais utilizados devido aos ensaios de genotoxicidade, os quais detectam mutações em bactérias e observação de nucleotídeos, dos genes, do número de sequência dos cromossomos e da estrutura dos cromossomos (DOURADO *et al.*, 2017).

Um meio alternativo para o uso dos testes *in vivo* é a utilização da *A. salina* Leach, um microcrustáceo de água salgada comumente usada como alimento para peixes (ATES *et al.*, 2016). A simplicidade com que pode ser manuseado, a rapidez dos ensaios e o baixo custo favorece a sua utilização rotineira em diversos estudos, uma vez que os ensaios de letalidade são muito utilizados em análises preliminares de toxicidade geral (MERINO *et al.*, 2015).

Essa espécie é um tipo de microcrustáceo de ordem *Anostraca* e família *Artemiidae*, geralmente conhecido por “camarão salmoura”, encontrado principalmente em águas salgadas (MADRID *et al.*, 2014). Devido sua alta adaptabilidade e grande distribuição geográfica esse microcrustáceo é frequentemente usado para alimentação de vários seres aquáticos (ATES *et al.*, 2016). Em estudos, serve como amostra experimental para se avaliar a toxicidade de vários compostos (SOUZA *et al.*, 2015).

O primeiro tipo de teste toxicológico a que são submetidos os compostos que almejam se tornar fármacos futuramente é o agudo-letal, que consiste de uma análise após curta exposição (24h – 48h) do composto com o organismo bioindicador. Em toxicologia, dose letal mediana (DL_{50} ou, do inglês, LD_{50} , - *Lethal Dose*) é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para matar 50% de uma população em teste (normalmente medida em miligramas de substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados (mg/Kg =ppm)) (DENNY; STEWART, 2013).

4. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

4.1 Locais da pesquisa

Os processos de síntese dos compostos foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LASOQM), os estudos toxicológicos frente à *Artemia salina* Leach foram desenvolvidos no Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química (LAPEQ), ambos localizados no Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, *Campus Cuité*. Os espectro Infravermelho foram realizadas na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco, *Campus Recife*.

4.2 Materiais

4.2.1 Reagentes e Equipamentos

Os reagentes e solventes usados nesta pesquisa foram dos fornecedores Aldrich, Vetec, Dinâmica, Neon e Cinética. Os solventes foram destilados para uma purificação adicional e secos conforme os protocolos descritos na literatura (PERRIN & ARMAREGO, 1996). Dessa forma, o hexano e acetato de etila foram destilados individualmente através de destilação fracionada utilizando um sistema de coluna de *Vigreux*.

O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F₂₅₄ e posteriormente foram reveladas sob a luz ultravioleta.

A chapa de agitação que foi utilizada para o aquecimento e a manta aquecedora são da marca Fisaton modelo 754A e 102E, respectivamente. Os solventes foram removidos através de um evaporador rotativo da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi removido através de uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

4.2.2 Caracterização após a síntese

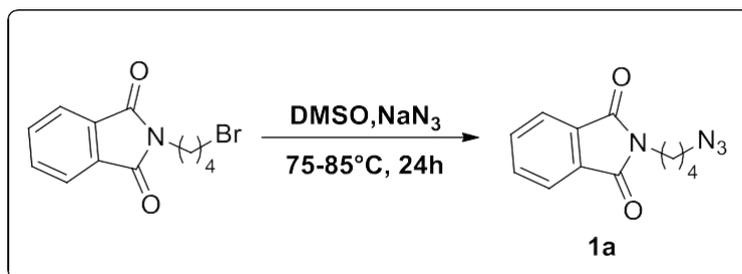
Os espectros de infravermelho foram registrados em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de *Fourier no Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer* modelo *Perkin Elmer* pelo o método de dispersão de partículas KBr.

4.3 Procedimento sintético

4.3.1 Síntese da Azida Ftalimídica

A metodologia utilizada para a preparação da azida orgânica seguiu o protocolo padrão (DA SILVA *et al.*, 2013) e foi obtida pela reação de azidação do *n*-(4-bromobutil)ftalimida conforme apresentado o Figura 3.

Figura 3: Síntese da azida ftalimídica a partir do *n*-(4-bromobutil)ftalimida.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi preparada uma solução contendo a *n*-(4-bromobutil)ftalimida **1a** (0,12025 g; 0,5 mmols) em DMSO (1,5 mL). Em seguida a azida de sódio (0,06501 g; 1 mmols). A mistura reacional foi submetida a agitação e refluxo durante 24 h, sob uma chapa de aquecimento com uma temperatura entre 75-85°C (Figura 4). Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, diluída em éter etílico C₄H₁₀O (3 x 30 mL), e transferida para um funil de separação onde a fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com C₄H₁₀O (60 mL), seca com sulfato de sódio anidro Na₂SO₄ e concentrada sobre pressão reduzida para obtenção da azida ftalimídica sem a necessidade de purificações adicionais.

Figura 4: Utilização de agitação e refluxo na síntese azida ftalimídica.

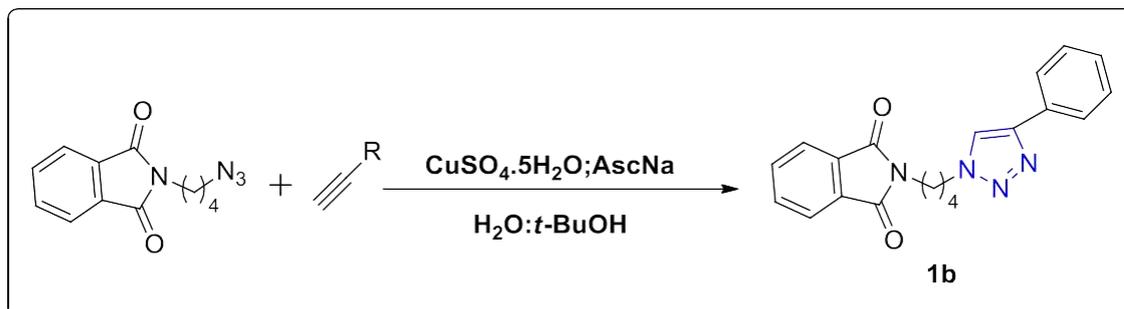


Fonte: Própria autoria, 2021.

4.3.2 Síntese dos híbridos de 1*H*-1,2,3-Triazol e Ftalimida

Em um balão de fundo redondo com capacidade para 50 mL foi adicionado o ascorbato de sódio (0,1 mmol, 10 mol%), o $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0,05 mmol, 5 mol%), o alcino apropriado (1,0 mmol) e a azida ftalimídica (0,5 mmol). Em seguida foi adicionada água (4,0 mL) à mistura reacional, agitando-se à temperatura ambiente. O término da reação foi acompanhado por CCD utilizando solução de KMnO_4 e/ou luz UV para a revelação. Posteriormente, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, extraída com diclorometano DCM (3 x 20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto **1b** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando inicialmente o hexano como único solvente e terminando com o sistema de hexano/acetato de etila.

Figura 5: Síntese dos híbridos de 1*H*-1,2,3-triazol e ftalimida.



Fonte: Própria autoria, 2021.

4.4 Bioensaio frente às larvas da *Artemia salina* Leach

O bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach foram de acordo com o protocolo descrito por Meyer et. al (1982). Primeiramente é necessário eclodir e selecionar as melhores larvas de *Artemia salina* aptas ao teste de toxicidade. Os cistos do microcrustáceo foram incubados em água salina artificial (preparada a partir de 19g de sal marinho Marinex® em 500 mL de água destilada), com pH aproximadamente 8 (similar a água do mar), sob iluminação artificial por um período de 24 a 48 horas para que ocorra a eclosão das larva. Após a eclosão, as artêmias foram divididas em diferentes tubos de ensaio, especificamente em grupos de 10 para cada tubo, sendo estas expostas aos controles positivo, negativo e às soluções de concentrações do 1*H*-1,2,3-triazol, sendo realizados inicialmente um total de três testes, todos em triplicata.

Os testes foram submetidos a iluminação artificial por um período de 24 horas, sendo posteriormente contabilizada a quantidade de indivíduos vivos e mortos para cada teste. Após sintetizado, purificado e caracterizado, o composto 1*H*-1,2,3-triazol foi solubilizado com um co-solvente, o etanol e então foi usado para obtenção de uma solução estoque utilizando como solvente a água salina artificial, o uso desta solução salina como solvente, se justifica pelo fato das artêmias residir em ambientes marinhos.

Desta solução estoque, foram retiradas alíquotas para a realização de diluições, obtendo-se de início as concentrações de 100, 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$. Perante os resultados obtidos, foram feitas novas concentrações mais específicas, a citar como exemplo: 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 575, 600, 625, 650 $\mu\text{g/mL}$. Simultaneamente, foram feitos o controle positivo e negativo, a fim de avaliar a resistência e viabilidade das artêmias.

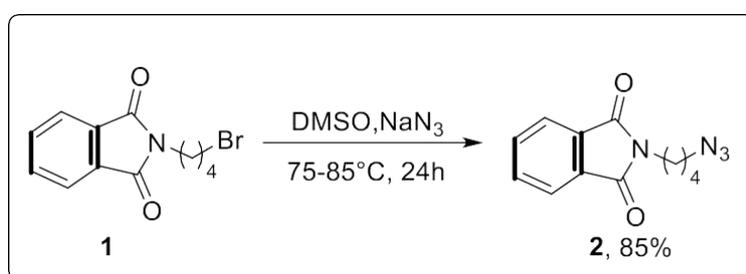
Diante disto, foi utilizado no controle positivo o dicromato de potássio, afim de matar todas as artêmias, caso algumas delas sobrevivam, será considerada como artêmias resistente e

estas influenciarão diretamente nos resultados, está é a explicação para tal controle. Em contrapartida, para o controle negativo, foi utilizado o co-solvente que foi posto no *1H*-1,2,3-triazol, ou seja, o etanol, com o intuito de verificar sua toxicidade frente as artêmias para não acarretar em alterações nos resultados.

5. RESULTADOS

Inicialmente, foi realizado a reação de azidação do *n*-(4-bromobutil)ftalimida (**1**) visando obter a *n*-(4-azidobutil)ftalimida (**2**), conforme apresentado na figura 6. A mistura reacional foi submetida a agitação e refluxo durante um dia (24h), o que resultou no composto desejado (**2**) com 85% de rendimento. A temperatura de refluxo ficou entre 75-85 °C, para evitar decomposição do reagente, e o dimetilsulfóxido (DMSO) foi utilizado com solvente da reação.

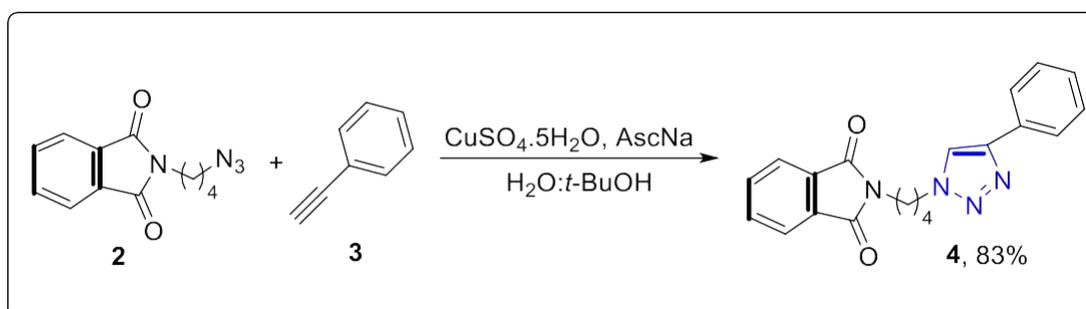
Figura 6: Reação de azidação do *n*-(4-bromobutil)ftalimida (**1**) visando obter *n*-(4-azidobutil)ftalimida (**2**).



Fonte: Própria autoria, 2021.

Uma vez sintetizado a *n*-(4-azidobutil)ftalimida (**2**), a próxima etapa foi realizar a reação de preparação do 1*H*-1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (**4**) (Figura 7) através de cicloadição descrita por Sharpless, mais conhecida na comunidade científica como a reação CuAAC (SANTOS *et al.*, 2020). A escolha de tal estratégia se justifica pelo fato de ser uma reação que possui ótimos rendimentos, uma fácil preparação, além de ser uma das reações mais usada em diversas pesquisas científicas.

Figura 7: Síntese do composto **4**.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Cabe ressaltar, que a literatura descreve diferentes sistemas catalíticos para a preparação de núcleos 1*H*-1,2,3-triazólicos, no entanto, a metodologia utilizando CuSO₄ e ascorbato de sódio (AscNa) em meio hidroalcoólico (*t*-BuOH: H₂O) foi a escolhida devido a sua praticidade e eficiência (SANTOS *et al.*, 2020).

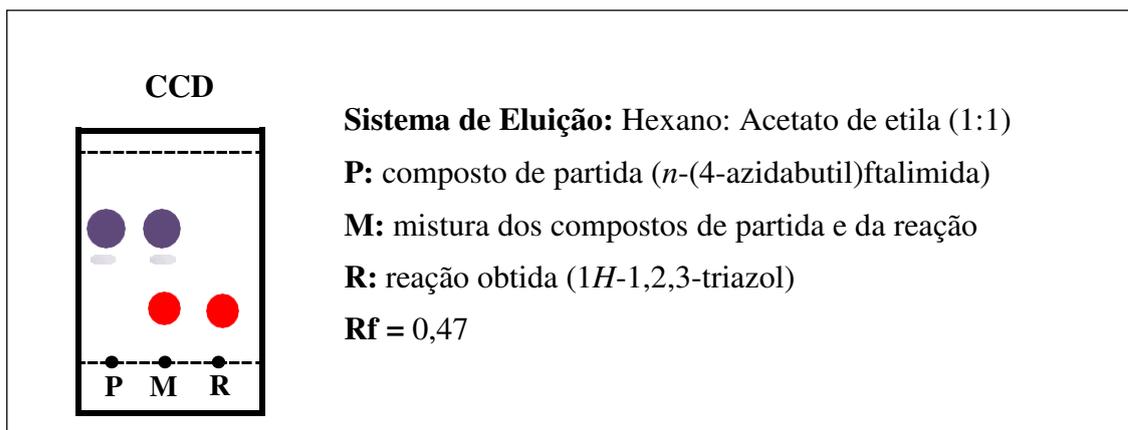
Outras espécies de sais de cobre podem ser utilizadas para a preparação dos núcleos 1*H*-1,2,3-triazólicos, por exemplo, CuI, CuBr, CuCl, CuOTf, entre outras. No entanto, o uso dessas espécies de cobre I apresentam instabilidade termodinâmica, precisando muitas vezes do uso de atmosfera inerte para precaver que o Cu reaja antes de se integrar ao ciclo catalítico para a preparação do núcleo triazólico (FREITAS *et al.*, 2011). Além disso, alguns estudos realizados apontaram que o uso deste sistema pode desencadear a produção de complexos de acetileno polinuclear, as quais afetam negativamente no ciclo catalítico diminuindo a atividade catalítica das espécies de Cu(I) (MOORMAN *et al.*, 2014).

Estes problemas podem ser facilmente contornados, a partir da formação *in situ* das espécies reativas de Cu(I) utilizando a associação de espécies de Cu(II) e agentes redutores. A fonte de cobre (II) mais utilizada é o CuSO₄, enquanto que o agente redutor mais utilizado é o ascorbato de sódio (SANTOS *et al.*, 2020).

A presença de água nesse tipo de reação é essencial, uma vez que permite a fácil dissociação dos sais inorgânicos de Cu(II) e o ascorbato de sódio (HEIN; FOKIN, 2010). Diante disso, se justifica o uso desse sistema no presente trabalho, assim como alguns relatos apontado na literatura (SANTOS *et al.*, 2020).

Através desta metodologia o composto **4** foi obtido em tempo hábil, o que é de suma importância já que alguns relatos na literatura apontam a preparação de produtos semelhantes apenas após o tempo reacional de 12-14h (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; MALKOCH *et al.*, 2005). O monitoramento da reação foi através de cromatográfica em camada delgada (CCD). As CCDs foram submetidas a sistema eluente Hexano:Acetato de etila, na proporção de 1:1, o que levou a um fator de retenção de 0,47 (R_f, do inglês *retention factor*) como demonstrado na figura 8. As CCDs foram visualizadas sob luz ultravioleta (254 nm).

Figura 8: Imagem da CCD da reação de formação do 1*H*-1,2,3-triazol (**4**).



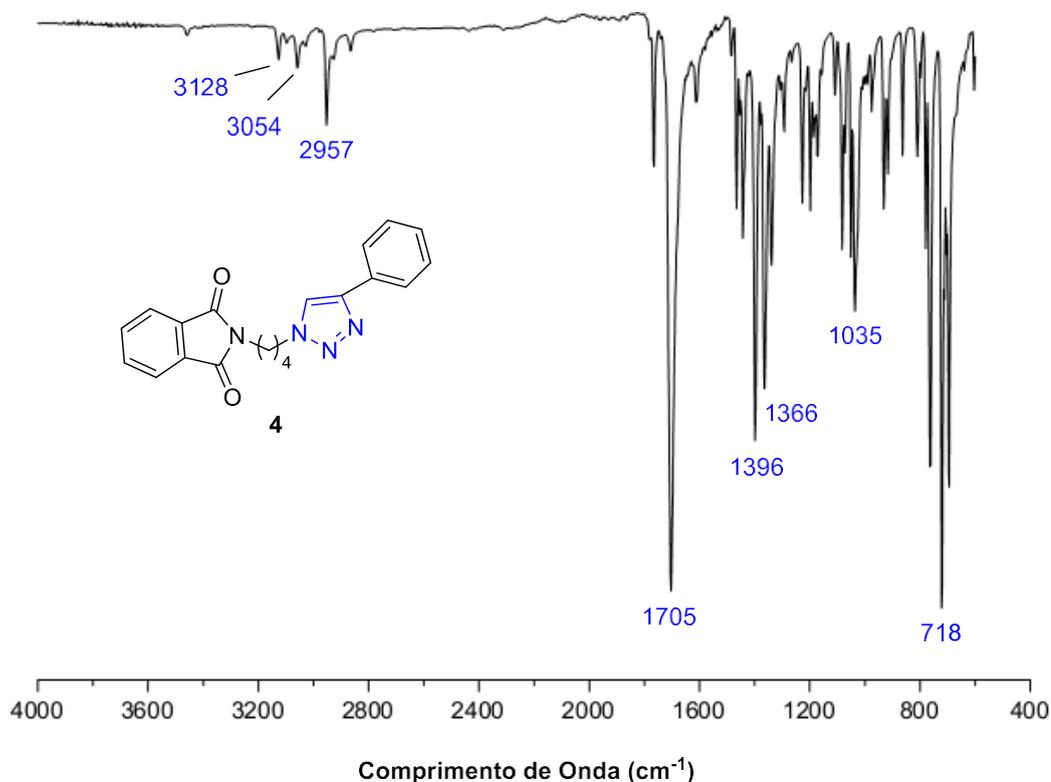
Fonte: Própria autoria, 2021.

Após a purificação em coluna cromatográfica de sílica, o composto **4** foi obtido na forma de um sólido com a coloração branca, com um rendimento de 83%. O rendimento obtido é semelhante aos descritos na literatura para diferentes híbridos triazólicos, até mesmo aqueles contendo o núcleo ftalimida (SILVA et al., 2012b; ASSIS et al., 2019).

Silva et al. (2012b), após testarem a preparação de híbridos de 1*H*-1,2,3-triazol e ftalimida utilizando diferentes sistemas catalíticos, foram obtidos tais compostos com rendimentos que variam de 67 a 98%. Nessa perspectiva, Assis et al. (2019) trabalhou de forma parecida e apontou em seus estudos rendimentos reacionais que varia de bom a excelentes (70 a 96%). Diante disso, esses resultados assemelham-se com o que foi mostrado no presente trabalho para a preparação dos híbridos de 1*H*-1,2,3-triazol e ftalimida utilizando CuSO₄ e ascobarto de sódio.

Uma vez sintetizado o composto **4**, o mesmo foi caracterizado através da espectroscopia de infravermelho na região média (4.000 a 400 cm⁻¹), como mostrada na figura 9.

Figura 9: Espectro de infravermelho do composto **4**.



Fonte: Própria autoria, 2021.

Analisando o espectro de infravermelho do composto **4**, constatou-se uma banda fraca em 3128 cm⁻¹ referente a deformação axial da ligação Csp²-H presente no anel triazólico (Figura 10). Tal banda evidencia a formação deste composto, uma vez que, de acordo com Kaushik e colaboradores (2016) a confirmação da formação do anel 1*H*-1,2,3-triazólico implica obrigatoriamente no surgimento de uma banda de absorção na região entre 3188-3105 cm⁻¹ relativa a deformação axial da ligação Csp²-H.

Cabe destacar que no espectro de infravermelho do composto **4**, não foi observado a banda referente a deformação axial da ligação C≡C em aproximadamente 2250 cm⁻¹, demonstrando que o fenilacetileno (**3**) foi totalmente consumido (Figura 7). No espectro deste composto constatou-se a presença de outras bandas, por exemplo, a banda em 2957 cm⁻¹ referente à deformação axial da ligação C-H de carbono sp³ e da banda em 1705 cm⁻¹ referente à deformação axial da ligação C=O (Figura 9).

Depois de sintetizado e caracterizado, o composto **4**, o mesmo foi submetido ao bioensaio com *Artemia salina* Leach, a fim de avaliar sua toxicidade. O teste foi escolhido

devido à rapidez, simplicidade e por ser um método confiável (HYACIENTH *et al.*, 2015). Adicionalmente, de acordo com Ferreira (2013), as artêmias são microcrustáceos filtradores, em que sua alimentação se baseia no consumo de materiais em suspensão do meio aquático, a citar: microalgas, bactérias, protozoários e pequenos detritos tanto orgânicos como inorgânicos. Por serem capazes de utilizar quase todo o tipo de fontes de nutrientes sua alimentação é considerada um processo contínuo e não seletivo. Devido a esses fatores contribuem para que a *Artemia salina* seja um método ideal para avaliar a toxicidade do composto (1-benzil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) metanol (**5**).

Os cistos das artêmias foram incubados usando uma solução salina preparada a partir da dissolução de 19 gramas de sal marinho em 500 mL de água destilada. A solução salina apresentou um pH de 8,52 e após 24 horas de incubação, os cistos das artêmias eclodiram e as larvas estavam aptas para o bioensaio toxicológica.

Os testes foram realizados com concentrações que variaram de 10 µg/mL a 1.000 µg/mL da solução do composto **4**, com a finalidade de obter concentrações capazes de matar 5% e 95% dos indivíduos testados, além de concentrações situadas entre estes dois pontos. Embora a metodologia do bioensaio toxicológico tenha sido pensada e programada, não foi possível solubilizar o composto **4** na solução salina. Diferentes solventes foram estudados, neste processo de solubilização, a citar, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, etanol, tetrahidrofurano, propanona e tween 80, mas todos não foram capazes de gerar uma solução homogênea entre a solução salina e o composto **4**.

Para alcançar uma melhor permeabilidade, deve-se ter um valor de log P moderado (usualmente entre 0 e 3), nesta faixa, é provável que exista um bom balanço entre permeabilidade e solubilidade. No entanto, o Log P do 1*H*-1,2,3-triazol teórico foi de 3,38 determinado pelo software ChemDrawUltra 14.0.

6. CONCLUSÃO

Durante as últimas décadas, diversos produtos tecnológicos apresentam um ou mais núcleos 1*H*-1,2,3-triazóis. Esta classe de compostos comprova e sinaliza o quanto ainda há de potencial a ser estudado, tendo vista os estudos sintéticos e farmacológicos. As reações CuAAC são de longe o exemplo mais predominante da química de “*Click*”, pois leva à formação dos 1*H*-1,2,3-triazóis de forma prática e eficiente.

Adicionalmente, foi sintetizado a *n*-(4-azidabutyl)ftalimida, a qual obtida com 85% rendimento, depois o 1*H*-1,2,3-triazóis foi obtido através da reação CuAAC, na forma de sólido com a coloração branca, o composto foi alcançado com um rendimento de 83%. Este rendimento está próximo aos descritos na literatura para diferentes híbridos triazólicos.

Devido à baixa solubilidade do 1*H*-1,2,3-triazóis na solução salina, não foi possível avaliar sua toxicidade, uma provável justificativa seria devido ao valor do seu log P teórico igual a 3,38.

REFERÊNCIAS

AGALAVE, S. G.; PHARANDE, S. G.; GADE, S. M.; PORE, V. S. Alumina- Supported Copper Iodide: An Efficient and Recyclable Catalyst for Microwave- Assisted Synthesis of 1,4- Disubstituted 1,2,3- Triazoles via Three- Component Reaction in Water. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 4, n. 9, p. 943-951, 2015.

ALI, A. A.; CHETIA, M.; SAIKIA, B.; SAIKIA, P. J.; SARMA, D. AgN (CN) 2/DIPEA/H2O-EG: a highly efficient catalytic system for synthesis of 1, 4-disubstituted-1, 2, 3 triazoles at room temperature. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 43, p. 5892-5895, 2015.

ARMSTRONG, A. W.; TAYLOR, C. R. Farmacologia das Infecções Fúngicas. In: GOLAN, D. E.; TASHJIAN JUNIOR, A. H.; ARMSTRONG, E. J.; ARMSTRONG, A. W. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 528-546, 2014.

ASSIS, S. P. O.; DA SILVA, M. T.; DA SILVA, F. T.; SANT'ANNA, M. P.; DE ALBUQUERQUE TENÓRIO, C. M.; DOS SANTOS, C. F. B.; DA FONSECA, C. S.; SEABRA, G.; LIMA, V. L. M.; DE OLIVEIRA, R. N. Design and synthesis of triazole-phthalimide hybrids with anti-inflammatory activity. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 67, n. 2, p. 96-105, 2019.

ATES, M.; DEMIR, V.; ARSLAN, Z.; CAMAS, M.; CELIK, F. Toxicity of engineered nickel oxide and cobalt oxide nanoparticles to *Artemia salina* in seawater. **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 227, n. 3, p. 70, 2016.

BATRA, N.; RAJENDRAN, V.; AGARWAL, D.; WADI, I.; GHOSH, P. C.; GUPTA, R. D.; NATH, M. Synthesis and antimalarial evaluation of [1,2,3]- triazole- tethered sulfonamide-berberine hybrids. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 34, p. 9790-9793, 2018.

BOOMINATHAN, M.; PUGAZHENTHIRAN, N.; NAGARAJ, M.; MUTHUSUBRAMANIAN, S.; 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, n. 11, p. 1405-1411, 2013.

BOZOROV, K.; ZHAO, J.; AISA, H. Á. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Química Bioorgânica e Medicinal**, v. 17, n. 16, p. 3511-3531, 2019.

BRUNEL, D.; DUMUR, F. Recent advances in organic dyes and fluorophores comprising a 1,2,3-triazole moiety. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3546-3561, 2020.

CHAVAN, P. V.; DESAI, U. V.; WADGAONKAR, P. P.; TAPASE, S. R.; KODAM, K. M.; CHOUDHARI, A.; SARKAR, D. Click chemistry based multicomponent approach in the synthesis of spirochromenocarbazole tethered 1,2,3-triazoles as potential anticancer agents. **Bioorganic chemistry**, v. 85, p. 475-486, 2019.

CHOI, H. -G.; JUN, H. W.; KIM, D. -D.; SAH, H.; YOO, B. K.; YONG, C. S. Simultaneous determination of cefatrizine and clavulanic acid in dog plasma by HPLC. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 35, n. 1, p. 221-231, 2004.

DA SILVA, G. B.; GUIMARAES, B. M.; ASSIS, S. P. O.; SENA, V. L. M.; DE OLIVEIRA, R. N. Ultrasound-Assisted Synthesis of 1- β -D-Glucopyranosyl-1-1,2,3-triazole Benzoheterocycles and their Anti-Inflammatory Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, p. 914-921, 2013.

DANTAS, D. L.; SILVA, P. F.; COSTA, J. D.; JÚNIOR, J. C. O.; CAMPOS, A. R. N. TOXICIDADE DA Moringa olerifera UTILIZANDO O TESTE COM Artemias Salinas Leach. Anais do I Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências, v. 1, 2016.

DASARI, S. R.; TONDEPU, S.; VADALI, L.R.; SEELAM, N. Design, synthesis and molecular modeling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs tagged substituted 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their biological activities. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 4, p.1318-1329, 2019.

DENNY, K. H.; STEWART, C. W. Acute, Subacute, Subchronic and chronic general toxicity testing for preclinical drug development. In: A Comprehensive Guide to Toxicology in Nonclinical Drug Development. **Academic Press**, p. 109-127, 2017.

DING, S.; JIA, G.; SUN, J. Iridium-Catalyzed Intermolecular Azide-Alkyne Cycloaddition of Internal Thioalkynes under Mild Conditions. **Angewandte Chemie**, v. 126, n. 7, p. 1908-1911, 2014.

DÖMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6. p. 3083-3135, 2012.

ELKANZI, N. A. A.; EL-SOFANY, W. I.; GABALLAH, S. T.; MOHAMED, A. M.; KUTKAT, O.; EL-SAYED, W. A. Synthesis, molecular modeling, and antiviral activity of novel triazole nucleosides and their analogs. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 89, n. 9, p. 1896-1904, 2019.

FAN, W. Q.; KATRITZKY, A. R. 1,2,3-Triazoles. In: KATRITZKY, A. R.; REES, C. W.; SCRIVEN, E. F. V. Comprehensive heterocyclic chemistry II. **Elsevier Science Ltd: Oxford**, v. 4, p. 1-126, 1996.

FAQI, Ali S. A Comprehensive Guide to Toxicology in Preclinical Drug Development. London, UK: Academic Press, Elsevier; 2013: 885 pp. **International Journal of Toxicology**, v. 32, p. 6, 2013.

FERRETTI, A. M.; PONTI, A.; MOLTENI, G. Silver (I) oxide nanoparticles as a catalyst in the azide-alkyne cycloaddition. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 42, p. 5727-5730, 2015.

FOREZI, L. S. M.; CARDOSO, M. F. C.; GOZAGA, D. T. G.; DA SILVA, C. F.; FERREIRA, V. F. Alternative Routes to the Click Method for the Synthesis of 1,2,3-Triazoles, an Important Heterocycle in Medicinal Chemistry. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.18, n. 17, p. 1428-1453, 2018.

FREITAS, L. B. O.; RUELA, F. A.; PEREIRA, G. R.; ALVES, R. B.; FREITAS R. P. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

GAWANDE, M. B.; GOSWAMI, A.; FELPIN, F.-X.; ASEFA, T.; HUANG, X.; SILVA, R.; ZOU, X.; ZBORIL, R.; VARMA, R. S. Cu and Cu-based nanoparticles: synthesis and applications in catalysis. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 6, p. 3722-3811, 2016.

GHALEB, A.; AOUIDATE, A.; BOUACHRINE, M.; LAKHLIFI, T.; SBAI, A. Discovery of Novel 1,2,3-Triazole Analogues as Anti-Tuberculosis agents Using 3D QSAR, Molecular Docking, and In Silico ADMET Screening. **Analytical and Bioanalytical Chemistry Research**, v. 6, n. 1 p. 215-229, 2019.

GHOLINEJAD, M.; OFTADEH, E.; SANSANO, J. M. Clinochlore- Supported Copper Nanoparticles as Green and Efficient Catalyst for Room- Temperature Synthesis of 1,2,3-Triazoles in Water. **ChemistrySelect**, v. 4, n. 11, p. 3151-3160, 2019.

GHOSH, S. K.; PAL, T. Interparticle Coupling Effect on the Surface Plasmon Resonance of Gold Nanoparticles: From Theory to Applications. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 11, p. 4797-4862, 2007.

HASSAN, S.; MÜELLER, T. J. J. Multicomponent Syntheses based upon Copper- Catalyzed Alkyne- Azide Cycloaddition. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 4, p. 617-666, 2015.

HEIN, J. E.; FOKIN, V. V. Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 4, p. 1302-1315, 2010.

HERAVI, M.; TAMIMI, M.; YAHYAVI, H.; HOSSEINNEJAD, T. Huisgen's Cycloaddition Reactions: A Full Perspective. **Current Organic Chemistry**, v. 20, n. 15, p. 1591 – 1647, 2016.

HIMO, F.; LOVELL, T.; HILGRAF, R.; ROSTOVTSEV, V. V.; NOODLEMAN, L.; SHARPLESS, K. B.; FOKIN, V. V. Copper (I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 1, p. 210-216, 2005.

HONG, L.; LIN, W.; ZHANG, F.; LIU, R.; ZHOU, X. Ln[N(SiMe₃)₂]₃-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes to azides leading to 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles: new mechanistic features. **Chemical Communications**, v. 49, n. 49, p. 5589-5591, 2013.

HUISGEN, R. 1,3- dipolar cycloadditions. Past and future. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 2, n. 10, p. 565-598, 1963b.

HUISGEN, R. Kinetics and mechanism of 1,3- dipolar cycloadditions. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 2, n. 11, p. 633-645, 1963a.

HUO, J.; HU, H.; ZHANG, M.; HU, X.; CHEN, M.; CHEN, D.; LIU, J.; XIAO, G.; WANG, Y.; WEN, Z. A mini review of the synthesis of poly-1,2,3-triazole-based functional materials. **RSC advances**, v. 7, n. 4, p. 2281-2287, 2017.

JAIN, A.; PIPLANI, P. Exploring the Chemistry and Therapeutic Potential of Triazoles: A Comprehensive Literature Review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 16, p. 1298-1368, 2019.

JIN, T.; YAN, M.; YAMAMOTO, Yoshinori. Click chemistry of alkyne–azide cycloaddition using nanostructured copper catalysts. **ChemCatChem**, v. 4, n. 9, p. 1217-1229, 2012.

KAUR, P.; KAUR, R.; GOSWAMI, M. A review on methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives. **International Research Journal of Pharmacy**, v. 9, p. 1-35, 2018.

KERI, R S.; PATIL, S. A.; BUDAGUMPI, S.; NAGARAJA, B. M. Triazole: A Promising Antitubercular Agent. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 86, p. 410-423, 2015.

KOLB, H. C.; FINN, M. G.; SHARPLESS, K. B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 40, n. 11, p. 2004-2021, 2001.

KOTHARE, S.; KLUGER, G.; SACHDEO, R.; WILLIAMS, B.; OLHAYE, O.; PERDOMO, C.; BIBBIANI, F. Dosing considerations for rufinamide in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Phase III trial results and real-world clinical data. **Seizure**, v. 47, p. 25-33, 2017.

KUMAR, B. S. P. A.; REDDY, K. H. V.; KARNAKAR, K.; SATISH, G.; NAGESWAR, Y. V. D. Copper on chitosan: an efficient and easily recoverable heterogeneous catalyst for one pot synthesis of 1,2,3-triazoles from aryl boronic acids in water at room temperature. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 15, p. 1968-1972, 2015.

LAMBERTH, C.; DINGES, J. The significance of heterocycles for pharmaceuticals and agrochemicals. **Bioactive Heterocyclic Compound Classes**, p. 1-20, 2012.

LAVANDEIRA, F. M. F. **Ensaio Toxicológico pré-clínico na avaliação da segurança de novos fármacos**. 2014. 70 f. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa – Porto. [sn], 2014.

LI, P.; LIU, Y.; WANG, L.; XIAO, J.; TAO, M. Copper(II)-Schiff Base Complex-Functionalized Polyacrylonitrile Fiber as a Green Efficient Heterogeneous Catalyst for One-Pot Multicomponent Syntheses of 1,2,3-Triazoles and Propargylamines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 360, n. 8, p. 1673-1684, 2018.

LIU, P. N.; LI, J.; SU, F. H.; JU, K. D.; ZHANG, L.; SHI, C.; SUNG, H. H. Y.; WILLIAMS, I. D.; FOKIN, V. V.; LIN, Z.; JIA, G. Selective formation of 1, 4-disubstituted triazoles from ruthenium-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes and organic azides: scope and reaction mechanism. **Organometallics**, v. 31, n. 13, p. 4904-4915, 2012.

MA, Q.; QI, S.; HE, X.; TANG, Y.; GANG LU, G. 1,2,3-Triazole derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in acidic medium: experimental and computational chemistry studies. **Corrosion Science**, v. 129, p. 91-101, 2017.

MADRID, A.; ESPINOZA, L.; PAVÉZ, C.; CARRASCO, H.; HIDALGO, M. E. Antioxidant and toxicity activity in vitro of twelve safrole derivatives. **Journal of the Chilean Chemical Society**, vol. 59, n. 3, p. 2598-2601, 2014.

MALKOCH, M.; SCHLEICHER, K.; DROCKENMULLER, E.; HAWKER, C. J.; RUSSELL, T. P.; WU, P.; FOKIN, V. V. Structurally diverse dendritic libraries: A highly efficient functionalization approach using click chemistry. **Macromolecules**, v.38, n. 9, p. 3663-3678, 2005.

MARTINS, M. A.; FRIZZO, C. P.; MOREIRA, D. N.; ZANATTA, N.; BONACORSO, H. G. Ionic liquids in heterocyclic synthesis. **Chemical reviews**, v. 108, n. 6, p. 2015-2050, 2008.

McNULTY, J.; KESKAR, K. Discovery of a robust and efficient homogeneous silver (I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2012, n. 28, p. 5462-5470, 2012.

MEINEL, R. S.; ALMEIDA, A. C.; STROPPA, P. H. F.; GLANZMANN, N.; COIMBRA, E. S.; DA SILVA, A. D. Novel functionalized 1,2,3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of *Leishmania amazonensis*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 315, p. 108850 -108872, 2020.

MENG, XU.; XU, X.; GAO, T.; CHEN, B. ZN/C- CATALYZED CYCLOADDITION OF AZIDES AND ARYL ALKYNES. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 28 p. 5409-5414, 2010.

MERINO, F. J. Z.; OLIVEIRA, V. B.; PAULA, C. S.; CANSIAN, F. C.; SOUZA, A. M.; ZUCHETTO, M.; HIROTA, B. C. K.; DUARTE, A. F. S.; KULIK, J. D.; MIGUEL, M. D.;

MIGUEL, O. G. Análise fitoquímica, potencial antioxidante e toxicidade do extrato bruto etanólico e das frações da espécie *Senecio westermanii* Dusén frente à *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Planta Médica**, vol. 17, n. 4, p.1031-1040, 2015.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E.; JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D. E.; McLAUGHLIN, J. L. Brine Shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982.

MICHAEL, A. Ueber die einwirkung von diazobenzolimid auf acetylendicarbonsäuremethylester. **Journal für Praktische Chemie**, v. 48, n. 1, p. 94-95, 1893.

MICHALSKA, K.; GRUBA, E.; BOCIAN, W. PIONTEK, J. C. Enantioselective recognition of radezolid by cyclodextrin modified capillary electrokinetic chromatography and electronic circular dichroism. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 139, p. 98-108, 2017.

MOORMAN, R. M.; COLLIER, M. B.; FROHOCK, B. H.; WOMBLE, M. D.; CHALKER, J. M. Halide inhibition of the copper-catalysed azide–alkyne cycloaddition. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 7, p. 1974-1978, 2015.

PACHÓN, L. D.; VAN MAARSEVEEN, J. H.; ROTHENBERG, G. Click Chemistry: Copper Clusters Catalyse the Cycloaddition of Azides with Terminal Alkynes. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, n. 6, p. 811-815, 2005.

PERRIN, D.; AMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, Pergamon Press: Oxford, 1996.

PRASAD, C. V.; NAYAK, V. L.; RAMAKRISHNA, S.; MALLAVADHANI, U. V. Novel menadione hybrids: Synthesis, anticancer activity, and cell- based studies. **Chemical biology & drug design**, v. 91, n. 1, p. 220-233, 2018.

RANU, B. C.; DEY, R.; CHATTERJEE, T.; AHMMED, S. Copper Nanoparticle- Catalyzed Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bond Formation with a Greener Perspective. **ChemSusChem**, v. 5, n. 1, p. 22-44, 2012.

RAO, H. S. P.; CHAKIBANDA, G. Raney Ni catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. **RSC Advances**, v. 4, n. 86, p. 46040-46048, 2014.

RASOLOFONJATOVO, E.; THEERAMUNKONG, S.; BOURIAUD, A.; KOLODYCH, S.; CHAUMONTET, M.; TARAN, F. Iridium-catalyzed cycloaddition of azides and 1-bromoalkynes at room temperature. **Organic Letters**, v. 15, n. 18, p. 4698-4701, 2013.

RODRIGUES, L. D.; SUNIL, D.; CHAITHRA, D.; BHAGAVATH, P. 1,2,3/1,2,4-Triazole containing liquid crystalline materials: An up-to-date review of their synthetic design and mesomorphic behavior. **Journal of Molecular Liquids**, v. 297, p. 111909-111950, 2020.

RODRIGUES, M. P. **Síntese e avaliação de bioatividades de derivados do ácido cinâmico contendo o núcleo 1,2,3-triazólico**. 2015. 259 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2015.

RODRIGUEZ, C. A.; AGUDELO, M.; ZULUGA, A. F.; VESGA, O. In vivo pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam: implications for antimicrobial efficacy and resistance suppression with innovator and generic products. **International journal of antimicrobial agents**, v. 49, n. 2, p. 189-197, 2017.

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 41, n. 14, p. 2596-2599, 2002.

SABIR, S.; ALHAZZA, M. I.; IBRAHIM, A. A. A review on heterocyclic moieties and their applications. **Catalysis for Sustainable Energy**, v. 2, n. 1, p. 99-115, 2016.

SALAM, N.; SINHA, A.; ROY, A. S.; MONDAL, P.; JANA, N. R.; ISLAM, S. M. Synthesis of silver-graphene nanocomposite and its catalytic application for the one-pot three-component coupling reaction and one-pot synthesis of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles in water. **RSC Advances**, v. 4, n. 20, p. 10001-10012, 2014.

SANKA, R. V. S. P.; BALAJI, K.; LETERRIER, Y.; PANDEY, S.; SRIVASTAVA, M.; SRIVASTAVA, A.; BINDER, W. H.; RANA, S.; MICHAUD, v. Nitrogen-doped graphene stabilized copper nanoparticles for Huisgen [3+2] cycloaddition "click" chemistry. **Chemical Communications**, v. 55, n. 44, p. 6249-6252, 2019.

SANTOS, C. S.; OLIVEIRA, R. N.; OLIVEIRA, R. J.; FREITAS, J. C. R. 1,2,3-Triazoles: general and key synthetic strategies. **Arkivoc**, v. 2020, n. 1, p. 219-271, 2020.

SASIKALA, R.; RANI, S. K.; EASWARAMOORTHY, D.; KARTHIKEYAN, K. Lanthanum loaded CuO nanoparticles: synthesis and characterization of a recyclable catalyst for the synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and propargylamines. **RSC Advances**, v. 5, n. 70, p. 56507-56517, 2015.

SEERDEN, J.-P. G.; LEUSINK-IONESCU, G.; LEGUIJT, R.; SACCAVINI, C.; GELENS, E.; DROS, B.; WOUDEBERG-VRENKEN, T.; MOLEMA, G.; KAMPS, J. A. A. M.; KELLOGG, R. M. Syntheses and structure–activity relationships for some triazolyl p38 α MAPK inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 5, p. 1352-1357, 2014.

SHAIKH, M. H.; SUBHEDAR, D. D.; ARKILE, M.; KHEDKAR, V. M.; JADHAV, N.; SARKAR, D.; SHINGATE, B. B. Synthesis and bioactivity of novel triazole incorporated benzothiazinone derivatives as antitubercular and antioxidant agent. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 2, p. 561-569, 2016.

SHI, X.-L.; CHEN, Y.; HU, Q.; ZHANG, W.; LUO, C.; DUAN, P. A potential industrialized fiber-supported copper catalyst for one-pot multicomponent CuAAC reactions in water. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 53, p. 134-142, 2017

SILVA, L. E. **Heterocíclicos aromáticos nitrogenados-Síntese e potencial quimioterápico**. 2006. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2006.

SILVA, M. T. D.; OLIVEIRA, R. N. D.; VALENÇA, W. O.; BARBOSA, F. C.; SILVA, M. G. D.; CAMARA, C. A. Synthesis of N-substituted phthalimidoalkyl 1*H*-1,2,3-triazoles: a molecular diversity combining click chemistry and ultrasound irradiation. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 10, p. 1839-1843, 2012b.

SMITH, C. D.; GREANEY, M. F. Zinc mediated azide–alkyne ligation to 1, 5-and 1, 4, 5-substituted 1, 2, 3-triazoles. **Organic Letters**, v. 15, n. 18, p. 4826-4829, 2013.

SOUSA, L. B. **Desenvolvimento e aplicação de modelo de pele humana reconstruída in vitro para estudos de citotoxicidade e genotoxicidade**, 2018. 88 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2018.

SOUZA, I. S.; OLIVEIRA, P. H. L. Utilização da Cianobactéria *SpirulinaMaximae* da levedura *Saccharomyces Cerevisiae* como dietas complementares no cultivo de *Artemia Franciscana*. **HOLOS**, v. 3, p. 54-64, 2015.

TAO, C.-Z.; CUI, X.; LI, J.; LIU, A.-X.; LIU, L.; GUO, Q.-X. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 20, p. 3525-3529, 2007.

TAYLOR, A. P.; ROBINSON, R. P.; FOBIAN, Y. M.; BLAKEMORE, D. C.; JONES, L. H.; FADEYI, O. Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 14, n. 28, p. 6611-6637, 2016.

TAYLOR, M. H.; SANDLER, A.; URBA, W. J.; OMURO A.M.P.; GORMAN, G. S.; KARMALI, R. A. Effect of carboxyamidotriazole orotate, a modulator of calcium-dependent signaling pathways, on advanced solid tumors. **Journal of Cancer Therapy**, v. 6, n. 04, p. 322-333, 2015.

TIMBRELL, J. A. Principles of Biochemistry Toxicology. **Fourth Edition**. 2008.

TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3] – triazoles by Regiospecific Copper (I) – Catalyzed 1,3 – Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n.9, p. 3057-3064, 2002.

TOTOBENAZARA, J.; BURKE, A. J. New Click-Chemistry Methods for 1,2,3-triazoles Synthesis: Recent Advances and Applications. **Tetrahedron Letters**. v. 56, n. 22, p. 2853-2859, 2015

TUNCA, U. Click and multicomponent reactions work together for polymer chemistry. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 219, n. 16, p. 1800163, 2018.

WANG, T.-H.; WU, F.-L.; CHIANG, G.-R.; HE, S.-T.; LO, Y.-H. Preparation of ruthenium azido complex containing a Tp ligand and ruthenium-catalyzed cycloaddition of organic azides with alkynes in organic and aqueous media: Experimental and computational studies. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 774, p. 57-60, 2014.

WOLWSKI, W.L. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. 1 Ed. John Wiley & Sons: New York, 1984.

YANG, J.; YU, W.; HU, L.; LIU, W.; LIN, X.; WANG, W.; ZHANG, Q.; WANG, P.; ANG, S.; WANG, X.; LIU, M.; LU, W.; ZHANG, H. Discovery and characterization of 1H-1,2,3-triazole derivatives as novel prostanoid EP4 receptor antagonists for cancer immunotherapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 2, p. 569-590, 2019.

ZHANG, B. Comprehensive review on the anti-bacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. **European journal of medicinal chemistry**, v. 168, p. 357-372, 2019.