



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

PARÍZIA RAIANE ARAÚJO DANTAS

**ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA SÍNTESE DO
1,2,3-TRIAZOL 1,4-DISSUBSTITUÍDO E AVALIAÇÃO
TOXICOLÓGICA**

CUITÉ – PB

2023

PARÍZIA RAIANE ARAÚJO DANTAS

**ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA SÍNTESE DO
1,2,3-TRIAZOL 1,4-DISSUBSTITUÍDO E AVALIAÇÃO
TOXICOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande- Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

CUITÉ-PB

2023.

D192e Dantas, Parízia Raiane Araújo.

Estudo das condições relacionais para síntese do 1,2,3,-triazol 1,4-dissubstituído e avaliação toxicológica. / Parízia Raiane Araújo Dantas. - Cuité, 2023.

65 f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

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

Referências.

1. Fármacos. 2. Fármacos - ação. 3. Química medicinal. 4. *Artenia salina*. 5. 1, 2, 3 – triazol. 6. Atividade antifúngica. 7. Atividade antibacteriana. 8. Atividade antiviral. 9. Atividade anti-inflamatória. 10. Atividade antitumoral. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de, II. Título.

CDU 615.12(043)



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
UNIDADE ACADEMICA DE SAUDE - CES
Sítio Olho D'água da Bica, - Bairro Zona Rural, Cuité/PB, CEP 58175-000
Telefone: (83) 3372-1900 - Email: uas.ces@setor.ufcg.edu.br

REGISTRO DE PRESENÇA E ASSINATURAS

FOLHA DE ASSINATURA PARA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PARÍZIA RAIANE ARAÚJO DANTAS

" ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS PARA SÍNTESE DO 1,2,3-TRIAZOL 1,4-DISSUBSTITUÍDO E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA"

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 11/10/2023

BANCA EXAMINADORA

JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS, Dr., UFCG

Orientador

JOSEFA AQUELINE DA CUNHA LIMA, Dra., UEPB

Avaliadora Externa – Titular

PAULO SÉRGIO GOMES DA SILVA, Dr., UFCG

Avaliador Interno – Titular



Documento assinado eletronicamente por **JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 17/10/2023, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **Josefa Aqueline da Cunha Lima, Usuário Externo**, em 18/10/2023, às 21:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



Documento assinado eletronicamente por **PAULO SERGIO GOMES DA SILVA, PROFESSOR 3 GRAU**, em 19/10/2023, às 14:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 8º, caput, da [Portaria SEI nº 002, de 25 de outubro de 2018](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.ufcg.edu.br/autenticidade>, informando o código verificador **3875163** e o código CRC **CA698510**.

*Dedico esse trabalho primeiramente
a Deus por ser meu alívio a todo
momento; à minha mãe Vitória Rodrigues
Araújo por ser meu maior exemplo de fé e
me acalmar nas horas mais difíceis, ao
meu avô José Araújo por acreditar tanto
em mim; e ao meu companheiro de vida,
Nilton Fernando de Sousa Oliveira, que
não mede esforços em me ajudar para
que eu alcance todos os meus objetivos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter sido minha força e esperança nos dias mais difíceis, por se mostrar sempre presente nos mínimos detalhes, e por ter colocado esse sonho em meu coração. Tenho certeza que só estou conseguindo alcançar mais esse objetivo na minha vida, por causa do senhor que me manteve firme nesta caminhada. Obrigada por ter sido o meu alívio quando eu mais precisei, quando eu achei que era impossível e o senhor me deu ânimo para que eu continuasse. Toda honra e glória sejam dadas a ti senhor.

Agradeço a minha mãe por sempre está presente em todos os momentos da minha vida, me dando apoio e sendo o meu porto seguro. A senhora acreditou em mim, mesmo quando eu não acreditei, e me incentivou e incentiva todos os dias a buscar ser uma pessoa melhor em todas as áreas da vida. Sua fé em Deus é algo admirável, por muitas vezes fortaleci a minha fé com cada palavra dita pela senhora. Esse sonho não é só meu, vamos realizar juntas, vamos vencer! Que eu possa um dia retribuir tudo que a senhora fez e continua fazendo por mim.

Agradeço ao meu irmão, José Marcondes Araújo Dantas, pelo apoio e pelas tantas vezes que você me ajudou e só tenho gratidão. Obrigada pelos momentos felizes compartilhados, por torcer por mim todos os dias, e por acreditar em mim.

Agradeço ao meu avô materno, José Araújo, pelas palavras doces, cheias de amor, fé e esperança. Suas orações me fortalecem todos os dias. Obrigada por sempre se fazer presente na minha vida, por acreditar em mim e me incentivar sempre. Agradeço também, a minha vó materna Rita Rodrigues Araújo (*in memoriam*) por ter me mostrado o caminho certo da vida quando ainda pequena, tudo que sou hoje, me espelho em você vó, sinto muito sua falta, mas tenho certeza que estás feliz aí de cima vendo sua neta realizar seus sonhos, saiba que ainda te darei muito orgulho.

Agradeço ao meu companheiro de longas datas, Nilton Fernando de Sousa Oliveira. Tudo que sou e consegui até hoje, foi por causa de seu incentivo, e por acreditar tanto em mim. Obrigada por nunca medir esforços para me ajudar. Saiba que te admiro muito, e que Deus retribua tudo que você fez e continua fazendo por mim. Obrigada por tudo! Essa conquista não é só minha, é nossa! Você foi essencial para que eu alcançasse mais esse degrau importante na minha vida. Que Deus continue nos abençoando sempre e nos guiando para fazer o melhor a cada dia.

Agradeço a minha família por sempre se fazer presente em minha vida e torcer todos os dias por mim, especialmente, minhas tias, Francisca Araújo Rodrigues (Nete), Avani Rodrigues Araújo, e aos meus tios, Sebastião Rodrigues Araújo (Bastim), Francisco Rodrigues Araújo.

Obrigada de coração, pelas palavras de apoio, pelas orações, e pelo incentivo. Vocês foram essenciais. Agradeço também aos meus primos, em especial, Joseildo da Silva Araújo, por todo o companheirismo.

Agradeço ao meu sogro, José Nilton dos Santos Oliveira (Peroba), por todo o apoio e ajuda. E, a minha “sogra prima”, Drielly Gilmária Medeiros Dantas, por acreditar no meu potencial e me ajudar sempre, usando as melhores palavras para me acalantar e fortalecer nesta caminhada.

Agradeço aos meus avós de coração, Zumira e Zuca, por toda a ajuda, palavras de apoio e incentivo. Obrigada por tornar meus dias mais leves, quando mais precisei. Jamais me esquecerei de toda a ajuda. Agradeço também a minha tia de coração, Dilma, por sempre se fazer presente em minha vida, e por todo o incentivo.

À minha grande amiga, Franciele Maiara de Araújo Castro, você foi um presente de Deus em minha vida. Obrigada por toda a ajuda compartilhada, por se fazer presente em todos os momentos, por não soltar minha mão. Não tenho dúvidas que você será uma profissional farmacêutica exemplar, e terá um futuro promissor. Muito obrigada por tudo!

Aos meus amigos, Ingrid Savanna, Layane Rodrigues, Aliziane Lima, Samira Belarmino, Maria Isabelly, Marcos Antônio, Flávia Rafaella, Ana Beatriz, Cecília Dantas, Maria Cíntia, Romildo Freire, José Wyllkee, Eduarda Oliveira, Wendel Vinícius, Manuela Correia, Marta Emanuely, Alexandra Martins, Karol Luna, Silvia Mariz e Sofia Estevam, obrigada por todos os momentos compartilhados, por tornar meus dias mais leves, por toda ajuda, e companheirismo. Vocês foram fundamentais para o meu crescimento e quero leva-los para toda a vida.

À toda a equipe da Farmácia Simões pelo acolhimento e ensinamentos durante o Estágio Supervisionado I, em especial a farmacêutica Ismênia Marayre Gouveia Victor. Você foi essencial para o meu crescimento profissional. À toda a equipe do laboratório municipal de análises clínicas de Cuité-PB, por todos os conhecimentos compartilhados durante o Estágio Supervisionado II. Agradeço imensamente também, a todos que fazem a Farmativos Santa Cruz-RN, a farmacêutica Maria Jéssica de Souza Lima, e as técnicas Marta, Edilma, Geisiane e Juliana. Obrigada meninas, por serem tão prestativas, acolhedoras e por me ajudarem a crescer profissionalmente. Guardo cada conhecimento adquirido, bem como, cada palavra de força e encorajamento.

À toda a equipe do Laboratório de Sínteses Orgânicas e Química Medicinal (LASOQUIM) em especial, a Verônica Sales, Rayane Oliveira, Jadson Farias, Alécia Regina,

Yasmim Alves, Bruna Oliveira, Jaqueline Ramos, Livia Gouveia e Raylane Bezerra, por toda a ajuda compartilhada, conhecimentos e momentos de alegria.

Meus sinceros agradecimentos também a Tatiana Almeida e Naama Dantas. Sou muito agradecida a Deus por ele ter colocado vocês duas em minha vida. Obrigada por toda a ajuda para que eu conseguisse completar esta etapa tão importante na minha vida. Que Deus abençoe vocês mais ainda.

Ao professor Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas, por toda a ajuda. Sua paciência e prestatividade são admiráveis, só tenho a agradecer por toda a orientação durante esses anos, desde a iniciação científica. Obrigada por toda a calma, pelas palavras de conforto quando mais precisei, por contribuir com o meu crescimento profissional e pessoal. Muito obrigada professor, por acreditar em mim.

Agradeço a todos os meus professores, por todo conhecimento compartilhado durante essa trajetória. Seus ensinamentos são fundamentais para formar farmacêuticos de excelência. Em especial, a minha banca examinadora, professor Dr. Paulo Sérgio Gomes da Silva, a quem tenho grande apreço, admiração e respeito. Saiba que a maneira como o senhor ensina e se preocupa para que os alunos aprendam, é admirável e isso me fortaleceu e me incentivou mais ainda no início do curso. Obrigada por tudo!

Agradeço imensamente a professora Dra. Josefa Aqueline da Cunha Lima por aceitar o convite para participar do presente trabalho. Obrigada por toda a disponibilidade, pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, por me ensinar, e pela compreensão, isso diz muito sobre a pessoa e excelente profissional que você é. Muito obrigada de verdade!

Ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- Brasil, pela oportunidade. A UFCG, pela oportunidade para realização desse trabalho de grande importância para o meio científico e a Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) pelas análises espectrométricas.

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu”.

(Eclesiastes 3:1).

RESUMO

Os compostos heterocíclicos representam uma das classes que mais se destacam por possuírem diversas atividades biológicas, de modo que a maioria dos fármacos possuem anéis heterocíclicos em sua estrutura. Dentre esses compostos, os 1,2,3-triazóis tem sido alvo de interesse dos químicos medicinais como candidatos a fármacos para o tratamento de diversas doenças, uma vez que possuem atividade antifúngica, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória antitumoral, antiplaquetário, entre outras. Além disso, o núcleo 1,2,3-triazol fornece resultados de síntese altamente eficiente e regioseletiva em altos rendimentos, tornando-o insubstituível em vários heterocíclicos bioativos. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi sintetizar um novo composto 1,2,3-triazol e avaliar sua atividade toxicológica frente as larvas da *Artemia salina* Leach. A *N*-(azidometil)ftalimida foi obtida na forma de um sólido branco com um rendimento de 87% e, uma vez sintetizada essa azida ftalimídica foi caracterizada e usada no estudo das condições reacionais para a síntese do composto 1,2,3-triazol. Os resultados demonstraram que para a otimização das condições reacionais foi estabelecido o uso do sistema água: metanol, bem como, da espécie básica carbonato de potássio e temperatura ambiente de 25°C e após a etapa de purificação, o composto 1,2,3-triazol foi obtido com um rendimento de 89% na forma de um sólido com coloração branca. Após a otimização das condições reacionais, o composto 1,2,3-triazol foi submetido ao bioensaio frente as larvas da *Artemia salina*, o qual apresentou uma toxicidade moderada com CL₅₀ de 311,94 ppm. Esse resultado é importante, pois, existe uma correlação entre a toxicidade obtida nesse bioensaio e a atividade biológica do composto, logo, a realização de estudos mais profundos acerca das atividades farmacológicas do 1,2,3-triazol é essencial, pois, inúmeros estudos relatam que este grupo farmacofórico possui grande potencial para solucionar vários problemas de saúde, como por exemplo, a resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Heterocíclicos. 1,2,3-Triazol. Bioensaio toxicológico. Síntese. Condições reacionais.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds represent one of the classes that stand out most for having diverse biological activities, so that most drugs have heterocyclic rings in their structure. Among these compounds, 1,2,3-triazoles have been the target of interest for medicinal chemicals as drug candidates for the treatment of various diseases, since they have antifungal, antibacterial, antiviral, anti-inflammatory, antitumor, antiplatelet activity, between others. Furthermore, the 1,2,3-triazole nucleus provides highly efficient and regioselective property results in high yields, making it irreplaceable in various heterocyclic bioactives. Therefore, the objective of this work was to synthesize a new compound 1,2,3-triazole and evaluate its toxicological activity against *Artemia salina* Leach larvae. *N*-(azidomethyl)phthalimide was obtained in the form of a white solid with a yield of 87% and, once synthesized, this phthalimide azide was specific and used to study the reaction conditions for the synthesis of the compound 1,2,3-triazole. The results demonstrated that to optimize the reaction conditions, the use of the water: methanol system was foreseen, as well as the basic potassium carbonate species and an ambient temperature of 25°C and after the purification step, the compound 1,2,3-triazole was obtained in 89% yield as a white solid. After optimizing the reaction conditions, the compound 1,2,3-triazole was subjected to a bioassay against *Artemia salina* larvae, which showed moderate toxicity with an LC₅₀ of 311.94 ppm. This result is important, as there is a demonstration between the toxicity obtained in this bioassay and the biological activity of the compound, therefore, carrying out more in-depth studies on the pharmacological activities of 1,2,3-triazole is essential, as they are considerable related studies show that this pharmacophoric group has great potential to solve several health problems, such as antimicrobial resistance.

Keywords: Heterocyclics. 1,2,3-Triazole. Toxicological bioassay. Synthesis. Reaction conditions.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura dos 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis.....	20
Figura 2. Fármacos comercializados com o núcleo 1,2,3-triazol.	21
Figura 3. Composto derivado de 1,2,3-triazol à base de pirrolidina.	26
Figura 4. Composto derivado de 1-(2-ariloxi-2-feniletil)-1,2,3-triazol.	27
Figura 5. Composto conjugado de 4H-cromeno D-glicose ligado a 1,2,3-triazol.	27
Figura 6. Composto glicosídeo 1,2,3-triazol.	28
Figura 7. Composto híbrido 1,2,3-triazol-tiazol.....	29
Figura 8. Compostos novos híbridos Benzimidazol-1,2,3-triazol.	29
Figura 9. Derivado de fenilalanina 4-fenil-1,2,3-triazol.....	31
Figura 10. Composto contendo unidades de diarilmetanol e 1,2,3-triazol.	31
Figura 11. Composto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído conjugado de benzoxazina.	32
Figura 12. Derivados de ginkgolide com porções 1,2,3-triazol.	33
Figura 13. Estrutura da azida ftalimida.....	34
Figura 14. Larva náuplio livre das Artemias.	35
Figura 15. Espectro de infravermelho (IV) da -(azidometil)ftalimida.	41
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da N-(azidometil)ftalimida.....	42
Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da N-(azidometil)ftalimida.	43
Figura 18. Imagem da CCD da reação de formação do 1,2,3-triazol.....	50
Figura 19. Produto 1,2,3-triazol puro.....	50
Figura 20. Espectro de IV do composto 1,2,3-triazol.....	51

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento de Arthur Michael...	22
Esquema 2. Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Huisgen.	23
Esquema 3. Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Karl Barry Sharpless e Meldal.....	24
Esquema 4. Reação de Azidação do N-(bromometil)ftalimida.....	40
Esquema 5. Síntese de derivados da N-(azidometil)ftalimida.	41
Esquema 6. Reação CAACu para obtenção do 1,2,3-triazol com diferentes condições reacionais.....	43
Esquema 7. Mecanismo de formação CAACu.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Influência do tipo e proporção do solvente no tempo reacional empregado na reação de obtenção do 1,2,3-triazol.	44
Tabela 2. Avaliação do tipo de espécie básica empregado na reação de obtenção de 1,2,3-triazóis.	46
Tabela 3. Avaliação da variação da temperatura na reação de obtenção de 1,2,3-triazóis.	49
Tabela 4. Contagem das Artêmias.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Quantidade de publicações e citações sobre “1,2,3-triazole” entre os anos de 2002 a 2023.	24
Gráfico 2. Resultado do bioensaio toxicológico com Artemia salina.	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<i>A. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>
Ar	Argônio
Δ	Aquecimento
α	Alfa
CAA	Cicloadição Azida-Alcino
CAACu	Cicloadição Azida-Alcino Catalisada por Cobre (I)
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio Deuterado
CFM	Concentração Fungicida Mínima
CH₃COONa	Acetato de sódio
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CL₅₀	Concentração Letal para matar 50% da população de artêmias
COX	Ciclooxigenase
Cs₂CO₃	Carbonato de césio
Cu	Cobre
CuSO₄	Sulfato de cobre
CuSO₄.5H₂O	Sulfato de cobre pentahidratado
CYP51	Esterol 14- α desmetilase
DABCO	14-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
DBU	Diazocicoundecano
DL₅₀	Dose letal mediana
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EC₅₀	Concentração necessária para atingir 50% do efeito máximo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
H₂O	Água
IC₅₀	Metade da concentração inibitória máxima
EtOH	Etanol
<i>i</i>-PrOH	Isopropanol
IV	Infravermelho
K₂CO₃	Carbonato de Potássio

KOH	Hidróxido de Potássio
LAPEQ	Laboratório de Pesquisa em Ensino em Química
LASOQUIM	Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal
N₃	Grupo azida
NaN₃	Azida de sódio
Na₂SO₄	Sulfato de Sódio
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
<i>n</i>-PrOH	<i>n</i> -Propanol
NaOH	Hidróxido de sódio
P, D & I	Planejamento, Desenvolvimento & Inovação
pH	Potencial hidrogeniônico
PI	Pi
PAFR	<i>platelet-activating factor receptor</i>
Ppm	Partes por milhão
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Staphylococcus cerevisiae</i>
SARs	<i>Structure Activity Relation</i>
SN²	Substituição nucleofílica bimolecular
THF	Tetrahidrofurano

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo geral.....	19
2.2 Objetivos específicos	19
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
3.1 Aspectos gerais dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos	20
3.2 Importância farmacológica dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos	25
3.2.1 Atividade antifúngica	25
3.2.2 Atividade antibacteriana.....	28
3.2.3 Outras atividades farmacológicas importantes dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos	30
3.3 Importância farmacológica das azidas ftalimidas e do carvacrol	33
3.4 Estudo Toxicológico- <i>Artemia salina</i> Leach.....	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1 Local de pesquisa	37
4.2 Materiais utilizados e Equipamentos.....	37
4.3 Procedimento para a síntese da <i>N</i> -(azidometil)ftalimida.....	37
4.4 Procedimento para a síntese do 1,2,3-triazol.....	38
4.5 Procedimento para o ensaio toxicológico frente às <i>Artemias</i>	38
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	55
7 REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

A Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação (P, D & I) de fármacos é um processo demorado e árduo, no entanto, o resultado final pode levar a um novo tratamento ou auxiliar os que estão em curso (Stiller; Witteloostuijn; Cambré, 2021; Wang *et al.*, 2021). Associado a isso, um dos grandes desafios para os cientistas em todo o mundo é a crescente resistência antimicrobiana, que inevitavelmente leva ao aumento da taxa de mortalidade. Nesse sentido, há uma extrema necessidade de encontrar novas estruturas químicas que possuam uma variedade de propriedades e sejam eficazes contra agentes patogênicos resistentes a antimicrobianos já disponíveis comercialmente (Spencer; Brubaker; Garneau-Tsodikova, 2023).

Nesse contexto, a síntese de novos compostos orgânicos possui papel crucial no desenvolvimento de novos fármacos. Ademais, muitas doenças possuem alvos terapêuticos bem elucidados, possibilitando o planejamento racional e síntese de agentes terapêuticos (Sangi, 2016). À vista disso, os compostos heterocíclicos são um importante *scaffold* presentes em uma diversidade de produtos naturais, sintéticos, farmacêuticos e materiais de interesse geral. Estes compostos heterocíclicos são caracterizados por possuírem pelo menos um heteroátomo em sua estrutura molecular. Além disso, esses anéis atuam como grupo farmacofórico quando presentes em estrutura de fármacos (Santos *et al.*, 2020).

Dentre os compostos heterocíclicos existentes, uma das classes que se destacam são os triazóis, uma vez que apresentam diversas atividades biológicas como, por exemplo: atividade antifúngica (Thanh *et al.*, 2019), antibacteriana (Hussain *et al.*, 2019), antiviral (Rashdan *et al.*, 2021), anti-inflamatória (Kadambar *et al.*, 2021), antitumoral (Xu; Zhao; Liu, 2019), antiplaquetário (Cui *et al.*, 2019), entre outras (Caiana *et al.*, 2020).

Nessa perspectiva, os 1,2,3-triazóis desempenham um papel relevante no desenvolvimento de fármacos, o que justifica o contínuo avanço de novas estratégias para sua síntese. Dentre as estratégias para a síntese dos 1,2,3-triazóis, pode-se citar a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (CAACu), considerado um dos métodos mais empregados. Este método faz parte do grupo das reações da *Click Chemistry*, em que nesta reação ocorre a adição de um alcino terminal a uma azida orgânica em um curto tempo com elevado rendimento para fornecer o anel 1,2,3-triazol (Jankovic; Virant; Gazvoda, 2022; Palkó *et al.*, 2019).

Embora os compostos 1,2,3-triazóis exerçam vários benefícios para a saúde humana devido as suas várias atividades farmacológicas, é fundamental a realização de ensaios toxicológicos como forma de se obter um panorama mais amplo de seus efeitos biológicos para representar alternativas possíveis e seguras para aplicações farmacêuticas, evitando dessa

maneira problemas adversos relacionados ao uso desses fármacos (Murador *et al.*, 2019). Nesse sentido, destaca-se cientificamente como estudo de avaliação toxicológica de compostos bioativos, o bioensaio utilizando as larvas da *Artemia salina* Leach, uma vez que é um teste biológico simples, competente, reprodutível, e de baixo custo que requer uma quantidade mínima de amostra, criado pela exposição das larvas à amostra de teste em solução salina (Turan; Mammadov, 2021).

Diante do exposto, será que é possível realizar a síntese de compostos heterocíclicos contendo uma unidade ftalimídica e o produto natural carvacrol utilizando a *Click Chemistry*? E, será que esse novo composto 1,2,3-triazol irá apresentar toxicidade frente a *Artemia salina* Leach?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Sintetizar um novo composto 1,2,3-triazol e avaliar sua atividade toxicológica frente as larvas da *Artemia salina* Leach.

2.2 Objetivos específicos

- Desenvolver a síntese da azida ftalimídica proveniente do brometo de ftalimida;
- Caracterizar a azida ftalimídica a partir de técnicas espectroscópicas de infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN¹³C) e Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN¹H).
- Avaliar a influência de diferentes parâmetros (quantidade e tipo de solvente utilizado, temperatura, e a quantidade de reagentes) na obtenção do 1,2,3-triazol;
- Caracterizar o 1,2,3-triazol obtido a partir de técnicas espectroscópicas de IV;
- Avaliar a toxicidade do 1,2,3-triazol frente às larvas *Artemia salina* Leach.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

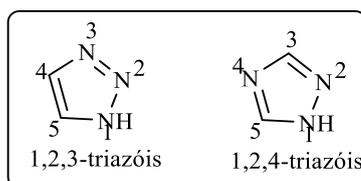
3.1 Aspectos gerais dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Os compostos heterocíclicos são denominados assim por serem compostos orgânicos cíclicos que possuem pelo menos um heteroátomo em sua estrutura. Os heteroátomos mais comuns são nitrogênio, oxigênio e enxofre, no entanto, existem outros heteroátomos também, como selênio, telúrio, entre outros (Barbosa; Aguiar, 2020). A presença destes heteroátomos influenciam na densidade de elétrons pi (π), reatividade, seletividade, atividade biológica, perfil toxicológico e farmacocinética (Bozorov; Zhao; Aisa, 2019).

A triagem de grandes números de compostos heterocíclicos contra vários alvos reuniu os campos da química heterocíclica e da química medicinal para o bem-estar humano, uma vez que são utilizados em muitos campos biológicos, devido à sua atividade em diversas doenças (Al-Mulla, 2017).

Os compostos heterocíclicos compõem a espinha dorsal da química medicinal. Entre as muitas estruturas de anéis heterocíclicos, especialmente contendo nitrogênio, que foram encontradas e/ou projetadas para estimular efeitos biológicos, destacam-se os triazóis. O triazol é um anel de cinco membros que contém três átomos de nitrogênio e dois de carbono, tendo como fórmula geral $C_2H_3N_3$. Dependendo da disposição dos seus cinco átomos, os triazóis podem existir em duas formas isoméricas, ou seja, 1,2,3- e 1,2,4-triazóis, conforme esboçado na figura 1 (Gonnet; Baron; Baltas, 2021; Sheetal *et al.*, 2023).

Figura 1. Estrutura dos 1,2,3-triazóis e 1,2,4-triazóis.



Fonte: autoria própria, 2023.

Dentre as duas formas isoméricas, o 1,2,3-triazol tem sido alvo de interesse dos químicos medicinais, justamente devido à sua notável estabilidade frente a hidrólise ácida ou básica, espécies oxidativas ou redutoras, juntamente com uma resistência à degradação metabólica, bem como, estabilização aromática (Prasher; Sharma, 2019).

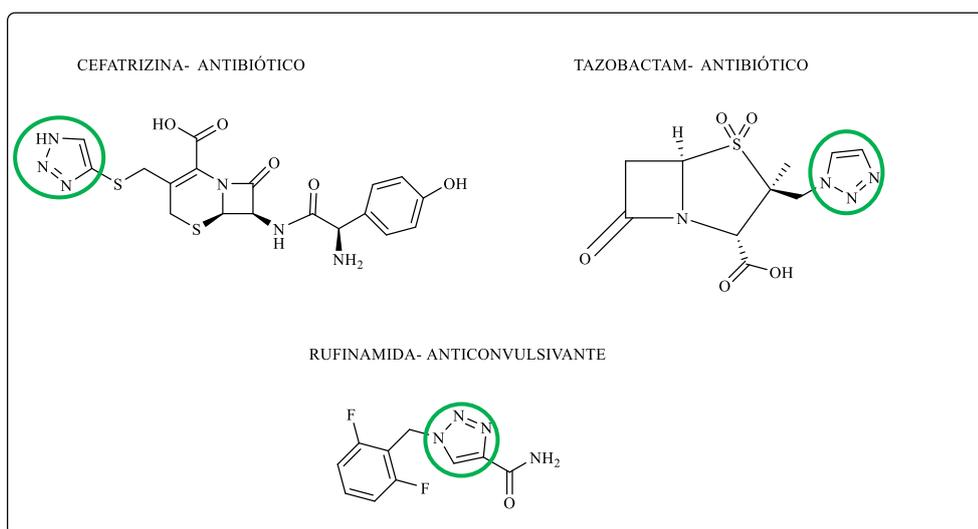
Além disso, a porção 1,2,3-triazol tem sido relatada na literatura como resultados de síntese altamente eficiente e regioseletiva em altos rendimentos; capacidade de servir tanto como doador de ligação de hidrogênio quanto como acceptor de ligação de hidrogênio, tornando-

o insubstituível em vários heterocíclicos bioativos (Zhang *et al.*, 2017). A ligação de hidrogênio e a interação dipolo da fração triazol favorecem a solubilidade e a capacidade de ligação a alvos biomoleculares. Tais características são responsáveis por sua atividade biológica acentuada (Bonandi *et al.*, 2017).

Nesse cenário, os derivados triazólicos retêm uma variedade de ações biológicas. Eles podem atuar contra o câncer, microrganismos, como, (bactérias, fungos), e vírus, por exemplo, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (Staśkiewicz *et al.*, 2021).

Nesse contexto, alguns dos fármacos comercializados que possuem o núcleo 1,2,3-triazol e merecem destaque, podem ser exemplificados pela Cefatrizina (figura 2), que é uma molécula do tipo cefalosporina de primeira geração com atividade antibacteriana utilizada como antibiótico de amplo espectro em vários países. Outro exemplo é o Tazobactam, que é comercializado em combinação com ceftozolano (Zerbaxa®) e foi aprovado pelo *United States Food and Drug Administration* (US-FDA) em 2014 para o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas e infecções graves do trato urinário, e no ano de 2019 para a terapia de pneumonia bacteriana adquirida no hospital e associada à ventilação mecânica, bem como, a Rufinamida, que é um medicamento anticonvulsivante (Forezi *et al.*, 2021; Kothare *et al.*, 2017).

Figura 2. Fármacos comercializados com o núcleo 1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Nessa perspectiva, os 1,2,3-triazóis encontram aplicações em vários outros campos de estudo, como, por exemplo, química de materiais, agroquímica e organocatálise (Abolghasemi, *et al.*, 2018; Forezi *et al.*, 2021).

Diante disso, os nanomateriais funcionalizados com o núcleo 1,2,3 triazol mostrou-se promissor na administração de medicamentos, tratamento de águas residuais, remediação de substâncias tóxicas ambientais, nanossensores colorimétricos, além de nanocatalisadores e implantes biomédicos (Hameed; Farooq, 2021).

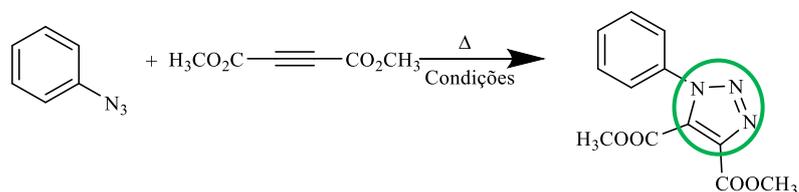
Na área da agroquímica o uso dos 1,2,3-triazóis é relatado como sendo relevante, uma vez que na agricultura, o controle de infecções fúngicas é fundamental para melhorar a qualidade e a produtividade das culturas, sendo assim, tem-se, como, por exemplo, derivados de glicerol contendo em sua estrutura 1,2,3-triazol, tais compostos foram preparados e avaliados quanto a sua capacidade de inibir o aparecimento de manchas pretas em mamões. A avaliação *in vitro* dos compostos em *Asperisporium caricae*, ou seja, o agente etiológico da mancha preta do mamão, na dose de 750 mg.L⁻¹, mostrou que os derivados de glicerol contendo em sua estrutura 1,2,3-triazol inibiram significativamente a germinação de conídios com diferentes graus de eficácia. Além disso, o composto mais ativo foi o 4-(3-clorofenil)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metil)-1,2,3-triazol, o qual apresentou 91,92% de inibição (Almeida *et al.*, 2023).

Assim sendo, os 1,2,3-triazóis na área da química organometálica tem sido útil como novos ligantes para a síntese de complexos de metais de transição, pois permitem fácil acesso a ligantes baseados em ciclometálicos, triazolida e triazolideno. Dessa maneira, seus complexos estão sendo explorados para sua aplicação na fotoquímica por suas propriedades fotofísicas (Joseph; Swarts; Mapolie, 2023).

Nesse sentido, devido às suas vastas aplicações, uma grande variedade de métodos é descrita para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos. Algumas das principais abordagens para a preparação deste importante *scaffold* envolve a cicloadição de azida-alcino induzida termicamente (CAA), cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, e cicloadição de azida-alcino catalisada por cobre (I) (Ali, 2020).

Desse modo, a primeira reação para obtenção do composto 1,2,3-triazol ocorreu no final do século 19, quando o pesquisador Arthur Michael relatou a primeira reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e um alcino. Tal reação foi termicamente induzida entre a fenilazida e dimetil but-2-inedioato, encontra-se no esquema 1 (Michael, 1893).

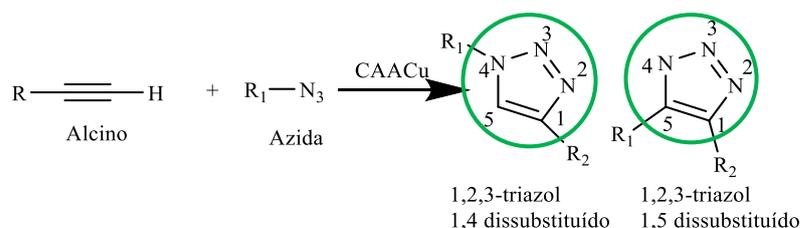
Esquema 1. Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento de Arthur Michael.



Fonte: autoria própria, 2023.

Posteriormente, em meados do século 20, Huisgen e colaboradores (1963), investigaram minuciosamente a reação de cicloadição azida alcino, a qual foi denominada de reação de Huisgen 1,3-dipolar (esquema 2). Dessa maneira, esses pesquisadores conseguiram descrever um método para a síntese de triazóis dissustituídos. Esta reação foi conduzida via ativação térmica entre um alcino terminal e uma azida orgânica produzindo uma mistura de triazóis 1,4-dissustituído e 1,5-dissustituído (Huisgen, 1963). Todavia, esse método apresenta algumas desvantagens, como por exemplo, a necessidade de elevadas temperaturas, baixos rendimentos e a falta de regioseletividade. Além do que, a mistura dos triazóis 1,4 e 1,5 dissustituídos era difícil de ser purificada (Lima *et al.*, 2017).

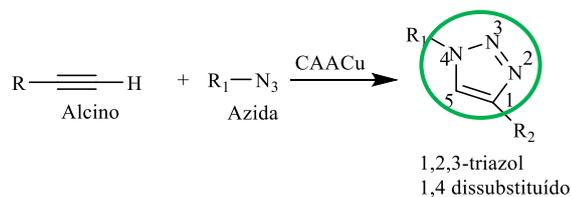
Esquema 2. Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Huisgen.



Fonte: autoria própria, 2023.

Por outro lado, como uma forma de solucionar tais desvantagens da cicloadição de Huisgen, no ano de 2001, os pesquisadores Karl Barry Sharpless e Morten Meldal descobriram independentemente a reação de cicloadição de azida-alcino catalisada por cobre (I) destacada no esquema 3, apresentando como vantagens uma grande melhoria na regioseletividade, fornecendo o composto 1,2,3-triazol 1,4-dissustituído como o único regioisômero em condições de reação mais brandas, sendo possível de realizá-la de forma rápida, além de que esta reação pode ser realizada em soluções aquosas, mesmo à temperatura ambiente, chegando a obter rendimentos elevados com pouco ou nenhum produto secundário, permitindo o uso de uma variedade tanto de solventes próticos como de solventes apróticos. Este tipo de reação recebeu no ano de 2001, o termo “*Click Chemistry*” ou traduzindo para o português “química do clique” que foi designado pelos pesquisadores Karl Barry Sharpless e Morten Meldal. Tal termo se refere a um conjunto de reações altamente confiáveis, práticas e seletivas para a síntese rápida de novos compostos valiosos e bibliotecas combinatórias (Kolb; Finn; Sharpless, 2001; Tornøe; Christensen; Meldal, 2002).

Esquema 3. Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Karl Barry Sharpless e Meldal.

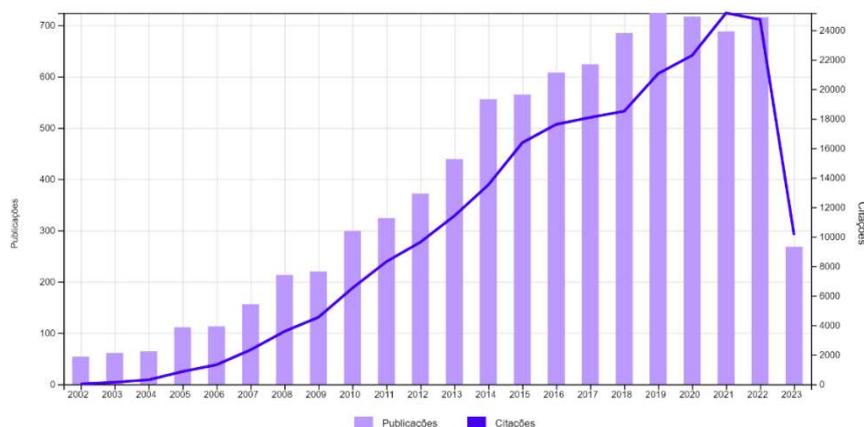


Fonte: autoria própria, 2023.

Nesse cenário, a espécie ativa de cobre (I) revelou-se como um ótimo catalisador para acelerar a reação de cicloadição produzindo essencialmente o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído. Assim, o processo catalisado por cobre (I) também é muito robusto e exibe um amplo escopo em relação ao material de partida. Sendo assim, a formação do 1,2,3-triazol é quase independente dos substituintes de ambas as reações. Outra vantagem é que a interferência do grupo funcional é baixa e várias azidas primárias, secundárias, terciárias e aromáticas substituídas podem ser utilizadas na reação. A tolerância para variações no componente do alcino também é excelente. Geralmente, a reação prossegue até a conclusão dentro de pouco tempo à temperatura ambiente em uma variedade de solventes, incluindo álcoois e água, sem necessidade de qualquer co-solvente orgânico (Bingyin *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, a partir do ano de 2002 com os estudos de Meldal e Fokin-Sharpless a respeito da *Click Chemistry*, o número de publicações referente ao composto 1,2,3-triazol aumentou bastante, demonstrando interesse por parte de pesquisadores e comunidade científica. Pode-se observar um panorama através da plataforma “*Web of science*” destacado no gráfico 1.

Gráfico 1. Quantidade de publicações e citações sobre “1,2,3-triazole” entre os anos de 2002 a 2023.



Fonte: Web of science, 2023.

Nesse contexto, é importante salientar que recentemente no ano de 2022 houve a concessão do prêmio Nobel de Química aos pesquisadores Bertozzi, Meldal e Sharpless por suas contribuições com a reação “click” CAACu, que hoje é uma das principais reações usadas para obtenção de compostos contendo em sua estrutura o núcleo 1,2,3-triazol (Bingyin *et al.*, 2022).

3.2 Importância farmacológica dos 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos

Nas últimas décadas, uma grande diversidade de estudos relataram que os heterociclos continuam sendo a principal fonte de novos medicamentos, no que diz respeito a descoberta de medicamentos modernos (Burange *et al.*, 2021). Dessa maneira, compostos heterocíclicos e seus derivados têm sido descritos para muitas aplicações. Como maiores exemplos de compostos heterocíclicos que ocorrem naturalmente, destacam-se os ácidos nucleicos, clorofila, hemoglobina, proteínas ferro-enxofre e as vitaminas (Mermer; Keles; Sirin, 2021).

Entre os compostos heterocíclicos, diferentes análogos de triazóis são de particular interesse farmacológico, especialmente quando se trata dos 1,2,3-triazóis. Nesse sentido, as maiores vantagens farmacológicas destes compostos refere-se a sua boa solubilidade, bem como, capacidade de desenvolver fortes interações com proteínas-alvo, sendo importante no desenvolvimento de novos fármacos (Rammohan *et al.*, 2023).

À vista disso, atualmente, o aumento da resistência de microrganismos contra fármacos antimicrobianos tem sido um grande desafio para os sistemas de saúde pública mundialmente. Quando bactérias, fungos e parasitas podem se adaptar e prosperar enquanto são expostos a fármacos que costumavam afetá-los, isso é conhecido como resistência antimicrobiana (RAM) (Nadgir *et al.*, 2023). A RAM conseqüentemente ameaça o sucesso do tratamento de muitas enfermidades infecciosas multirresistentes com um aumento no número de taxas de mortalidade humana (Mancuso *et al.*, 2021). Sendo assim, os compostos com o núcleo 1,2,3-triazol se destacam no quesito atividade antimicrobiana podendo ser possíveis candidatos no desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos (Mallikanti *et al.*, 2023).

3.2.1 Atividade antifúngica

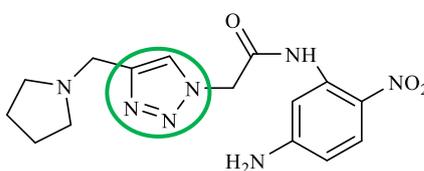
As infecções fúngicas são responsáveis por cerca de 1-2 milhões de mortes por ano. Sendo que a maioria das mortes, cerca de 90% é atribuída às espécies de *Aspergillus* e *Candida* (Czurda; Lion, 2017). Além disso, espécies de candidíase invasiva, como a *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida albicans* aumentaram a taxa de mortalidade (75%). De modo semelhante, o gênero *Aspergillus* contendo *A.fumigatus*,

A.niger, *A.flavus*, *A.terreus* e *A.parasiticus* causou uma taxa de mortalidade de 50-90% (Rodrigues *et al.*, 2016).

Diante do exposto, os compostos triazólicos vem ganhando destaque. Nesse sentido, um dos mecanismos de ação antifúngica dos derivados azólicos refere-se a capacidade de ligar-se ao ergosterol, que é um colesterol presente na membrana celular dos fungos. Pesquisadores confirmaram que os azóis com inibição da enzima lanosterol 14 α -desmetilase inibem a síntese de ergosterol (Daele *et al.*, 2019).

Nesse contexto, derivados de 1,2,3-triazol à base de pirrolidina foram sintetizados e avaliados quanto à sua suscetibilidade antifúngica. Dentre os resultados obtidos, o composto destacado na figura 3, foi o que mais se destacou em relação a atividade antifúngica. Foi revelado por meio de mecanismo de *insight* de estudos de ação que este composto pode causar apoptose ocasionando a liberação de citocromo c e interrompendo o potencial de membrana mitocondrial. Além disso, este estudo demonstrou o potencial deste composto para interromper o ciclo celular na fase S, que pode estar ligada a danos no DNA e apoptose. O valor da Concentração Inibitória Mínima (CIM) registrado para este composto contra *Candida auris* MRL6057 foi de 0,977 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o valor de Concentração Fungicida Mínima (CFM) foi de 1,954 $\mu\text{g/mL}$. Os resultados demonstraram-se melhores quando comparado ao fármaco de referência Anfotericina B (CIM 4 $\mu\text{g/mL}$) e (CFM 8 $\mu\text{g/mL}$). Em suma, os autores destacam que o composto derivado do 1,2,3-triazol à base de pirrolidina pode ser considerado como um potente agente antifúngico com possibilidade para ser desenvolvido como uma nova droga antifúngica (Wani *et al.*, 2023).

Figura 3. Composto derivado de 1,2,3-triazol à base de pirrolidina.

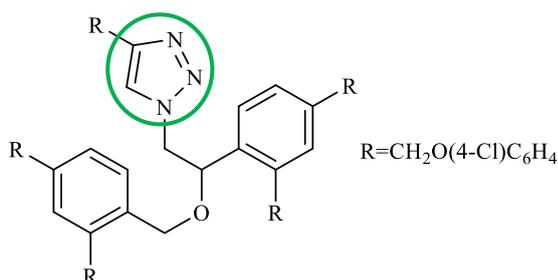


Fonte: autoria própria, 2023.

Em um estudo realizado por Suárez-García *et al.*, (2021), uma variedade de derivados de 1-(2-ariloxi-2-feniletil)-1,2,3-triazol (análogos de miconazol) foi obtida via cicloadição de azida-alcino catalisada por cobre. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto à atividade antimicrobiana contra cepas do gênero *Candida*, assim como, fungos filamentosos (*Mucor hiemalis*, *Aspergillus fumigatus* e *Rhizopus oryzae*). Como resultado, uma atividade

significativa contra fungos filamentosos foi encontrada nestas moléculas. No entanto, o composto destacado na figura 4, exibiu uma atividade seletiva contra *Rhizopus oryzae* comparável ao padrão de itraconazol (composto 8, CIM $\leq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$; itraconazol, CIM = 1,0 $\mu\text{g/mL}$). Os autores evidenciam que este resultado é interessante, uma vez que o fármaco itraconazol possui problemas particulares de resistência, além do que poucos tratamentos disponíveis são eficazes contra estes fungos.

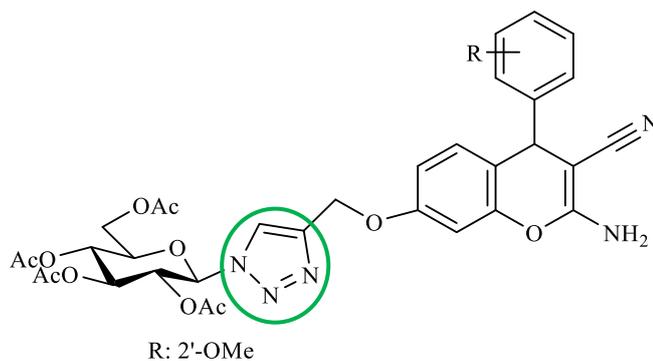
Figura 4. Composto derivado de 1-(2-ariloxi-2-feniletil)-1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Adicionalmente, em uma pesquisa realizada por Thanh *et al.*, (2019), conjugados de 4H-cromeno D-glicose ligados a 1,2,3-triazol foram sintetizados e testados quanto a atividade antifúngica. Notavelmente, quase todos os triazóis testados foram ativos contra os fungos *Aspergillus flavus*, *Candida albicans* e *Staphylococcus cerevisiae*. Porém, alguns triazóis foram mais resistentes ao *Aspergillus niger* em relação aos fármacos de referência Miconazol e Fluconazol. No caso do fungo *A. niger*, quase todos os compostos foram menos ativos que o Miconazol e o Fluconazol, exceto o triazol destacado na figura 5, que foi tão ativo quanto essas referências, com valor de CIM de 1,56 μM .

Figura 5. Composto conjugado de 4H-cromeno D-glicose ligado a 1,2,3-triazol.

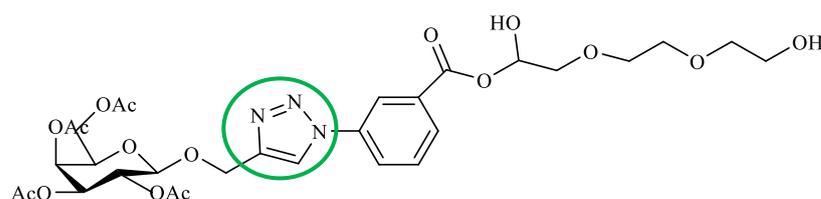


Fonte: autoria própria, 2023.

3.2.2 Atividade antibacteriana

Com base em uma pesquisa realizada por El Malah *et al.*, (2020) seis novos glicosídeos 1,2,3-triazol foram sintetizados e avaliados quanto a atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* Gram-positivo e *Pseudomonas aeruginosa* Gram-negativa em comparação com o fármaco de referência “Ampicilina”, enquanto a atividade antifúngica foi avaliada contra *Candida albicans* e *Aspergillus niger* em relação ao medicamento de referência “Nistatina”. A avaliação antimicrobiana dos novos glicosídeos 1,2,3-triazol revelou uma potente atividade do composto destacado na figura 6, em comparação com outros compostos testados, uma vez que o maior tamanho da zona de inibição para *S. aureus* correspondeu a $21 \pm 0,25$ e $25 \pm 0,15$ mm, enquanto que a Ampicilina $22 \pm 0,23$ e $24 \pm 0,19$ mm usando o disco e o ensaio de difusão em poço, respectivamente. Em suma, os autores concluem que as atividades antimicrobianas do composto em questão, são melhores do que o medicamento de referência usado para *S. Aureus*. Ademais, os valores de CIM do composto 5 foram de 5 mg/mL dentro de 10 min para *S. aureus* e 15 min para *P. aeruginosa*, enquanto para espécies fúngicas, *C. Albicans* e *A. niger*, revelou-se 10 mg/mL aos 10 min. A partir dos resultados obtidos, os autores concluem que as atividades antimicrobianas são melhores do que o medicamento de referência usado para *S. Aureus*, além do que este composto glicosídeo 1,2,3-triazol possui potencial para erradicar todas as espécies bacterianas e fúngicas, enquanto o fármaco Ampicilina foi capaz de matar apenas espécies bacterianas e a Nistatina teve apenas alta atividade antifúngica.

Figura 6. Composto glicosídeo 1,2,3-triazol.

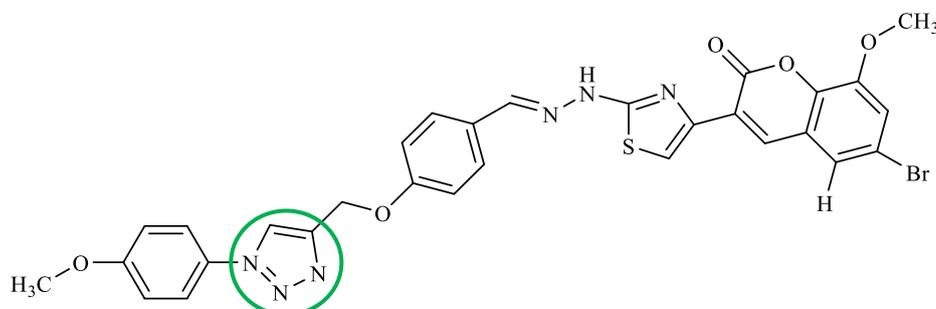


Fonte: autoria própria, 2023.

Nessa perspectiva, a partir de uma pesquisa realizada por Gondru *et al.*, (2021) uma nova série de híbridos 1,2,3-triazol-tiazol foi projetada, sintetizada e avaliada *in vitro* à atividade antimicrobiana. Com isso, os resultados obtidos da triagem mostraram que o composto referente a figura 7, (CIM, 5,9 μ M) derivado do grupo 6-bromo-8-metoxicumarinil revelou-se um híbrido altamente potente da série testada contra a maioria das *Candida* spp quando comparado ao fármaco padrão usado, o Miconazol (CIM, 18,7 μ M). Nesse sentido, os

autores ressaltam que este estudo pode ser útil para o desenvolvimento de uma nova classe de moléculas de drogas potentes contra infecções por *Candida*.

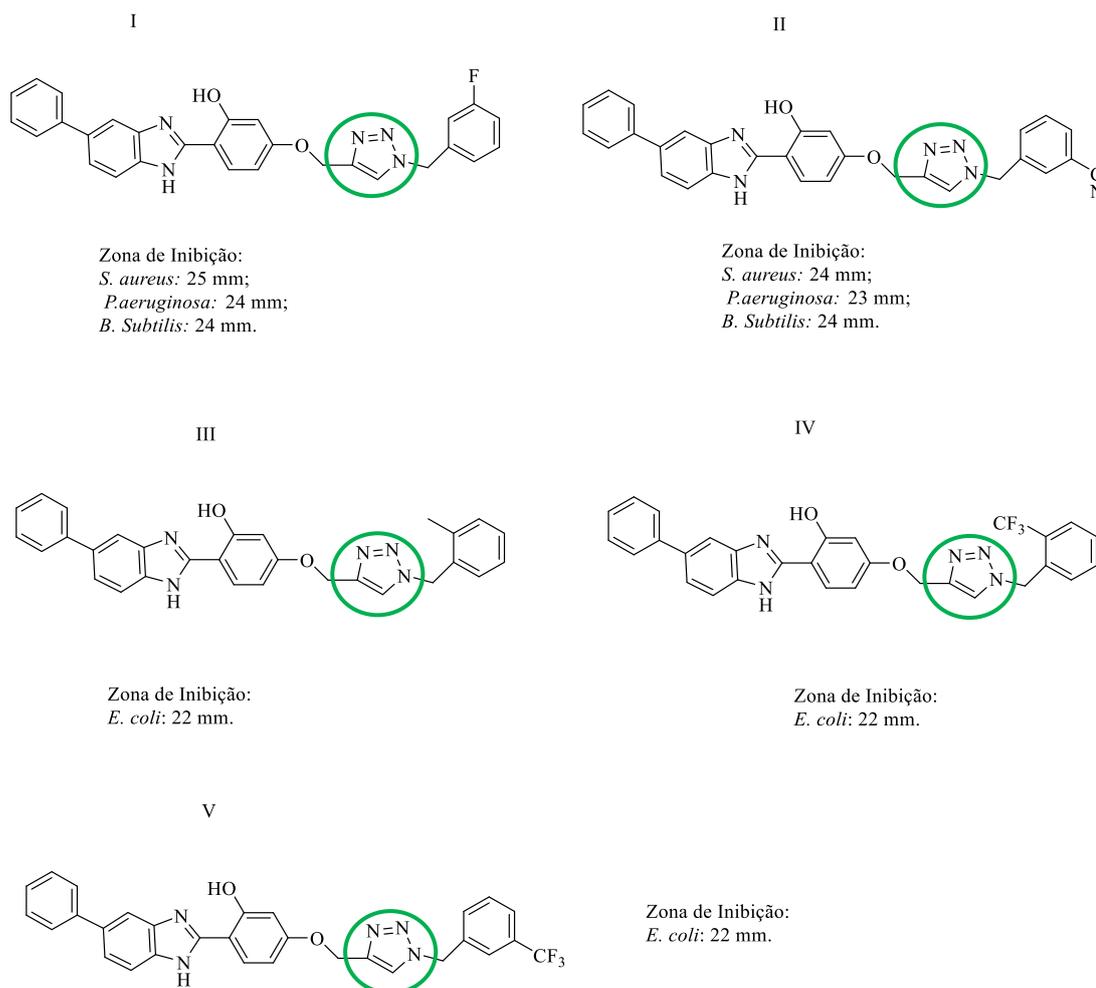
Figura 7. Composto híbrido 1,2,3-triazol-tiazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Em concordância com esses dados, em uma outra pesquisa feita por Mallikanti *et al.*, (2023) foi realizada a síntese de novos compostos 1,2,3-triazóis baseados em Benzimidazol, os quais foram testados quanto à atividade antibacteriana, contra gram-negativos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, com gram-positivos *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, por meio da zona de inibição usando Ampicilina como fármaco padrão em concentração de 50 µg/ml. Os autores obtiveram como resultado que dentre todos os compostos testados, o composto destacado na, figura 8. I e o presente na figura 8.II, apresentaram maior atividade contra *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *B. Subtilis* em relação ao padrão de referência (Ampicilina: Zona de inibição: *S. aureus*: 18 mm; *P.aeruginosa*: 20 mm; *B. Subtilis*: 19 mm). Enquanto, os compostos das figuras 8.III, 8. IV e 8.V, tiveram melhor atividade contra *E. coli* quando comparado ao padrão de referência (Ampicilina: Zona de inibição: *E.coli*: 18 mm). Com esses resultados, os autores acreditam que os novos híbridos Benzimidazol-1,2,3-triazol podem ser os melhores compostos líderes no processo de descoberta de candidatos a fármacos antimicrobianas.

Figura 8. Compostos novos híbridos Benzimidazol-1,2,3-triazol.



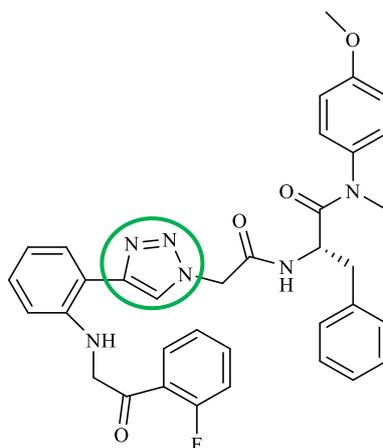
Fonte: autoria própria, 2023.

3.2.3 Outras atividades farmacológicas importantes dos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos

Com relação a atividade antiviral ressalta-se o estudo realizado por Sun *et al.*, (2020) em que os derivados de fenilalanina 4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol como inibidores da proteína do capsídeo de HIV-1 foram relatados pela primeira vez. Nessa perspectiva, os derivados foram testados quanto à sua atividade antiviral e citotoxicidade usando células totalmente infectadas pelo vírus HIV-1 NL4-3. Com isso, os resultados antivirais mostraram que a maioria dos compostos alvo exibiu atividade de moderada a potente contra o vírus HIV-1 NL4-3. Entre eles, o composto destacado na figura 9, mostrou a melhor atividade anti-HIV-1 entre esta série ($EC_{50} = 3,13 \pm 0,91 \mu\text{M}$, $EC_{50} > 16,48 \mu\text{M}$). A análise preliminar *Structure Activity Relation* (SARs) com base nos resultados obtidos acima mostrou que a presença do flúor provou ser um grupo benéfico para atividades antivirais de derivados de anilina substituídos por benzoíla. Além disso, os estudos de determinação do estágio de ação também demonstraram que o composto derivado da fenilalanina 4-fenil-1,2,3-triazol exibe o perfil de inibição de estágio

duplo com a inibição mais potente no estágio tardio da replicação do HIV do que no estágio inicial.

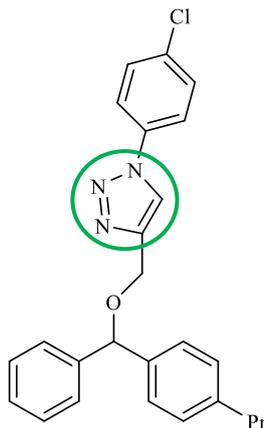
Figura 9. Derivado de fenilalanina 4-fenil-1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

A atividade antitumoral de híbridos contendo unidades de diarilmetanol e 1,2,3-triazol foi investigada por Çot *et al.*, (2022). Os resultados evidenciaram que o composto evidenciado na figura 10, (IC_{50} : 7,502 μ M) foi o composto mais ativo com o menor valor de IC_{50} entre os compostos, em relação ao controle positivo (IC_{50} : 40,89 μ M). Portanto, como este composto apresentou bons valores de inibição em estudos de atividade anticancerígena, este foi submetido a docking molecular para interação na região catalítica ativa da estrutura cristalina do MetAP2 (enzima MetAP-2 envolvida na angiogênese necessária para a progressão de doenças como câncer de tumor sólido e artrite reumatoide) e suas energias de ligação foram calculadas. De acordo com os dados obtidos, analisou-se que esse composto inibiu fortemente a atividade da MetAP2, condizente com os dados experimentais. Ademais, os autores relatam que este resultado demonstra o potencial desse composto contendo unidades de diarilmetanol e 1,2,3-triazol em ser candidato a agentes anticancerígenos, bem como, ser utilizado em estudos farmacológicos posteriores.

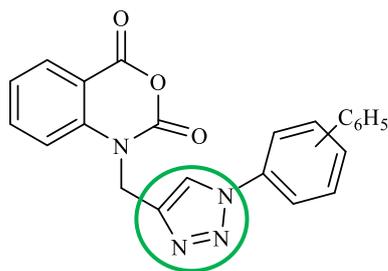
Figura 10. Composto contendo unidades de diarilmetanol e 1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Desse modo, enfatiza-se outra atividade farmacológica importante dos compostos 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituídos. Por meio das pesquisas de Hammouda *et al.*, (2022) uma tentativa de racionalizar a busca por novos potenciais agentes anti-inflamatórios, uma nova série de 1,2,3-triazóis 1,4 e 1,5-dissubstituídos conjugados de benzoxazina foram sintetizados por meio da reação *Click Chemistry*. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto ao seu potencial anti-inflamatório usando a técnica padrão de edema de orelha induzido ligados por xileno. Os resultados demonstraram que o composto destacado na figura 11, foi o mais ativo contra a inflamação, pois com apenas 25 mg/kg deste composto, a atividade anti-inflamatória exibiu uma potencialidade superior a 50% de inibição do edema (61,03%), o que significa uma atividade forte em comparação com o fármaco de referência Acetilsalicilato de Lisina (a dose é quase doze vezes maior; 300 mg/kg versus 25 mg/kg). Diante desses resultados, os autores enfatizam que o sistema de anel central carbocíclico ou heterocíclico encontrado em muitos inibidores de COX-2 pode ser substituído por uma unidade central de 1,2,3-triazol sem perder a potência e a seletividade da inibição de COX-2. Sendo assim, a elevada atividade anti-inflamatória de alguns 1,2,3-triazóis através da inibição da COX-2 juntamente com sua facilidade de síntese usando a química de cliques tornam esta classe de compostos candidatos interessantes para *design* e síntese adicionais de inibidores COX-2 altamente seletivos e potentes.

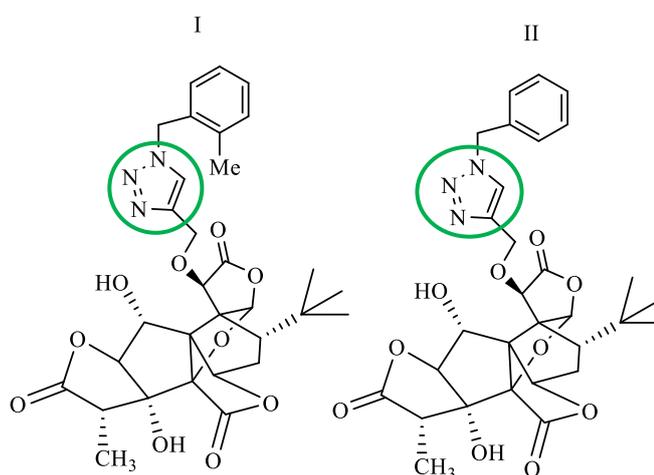
Figura 11. Composto 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído conjugado de benzoxazina.



Fonte: autoria própria, 2023.

Cabe salientar também a relevância da atividade antiplaquetária do núcleo 1,2,3-triazol, no trabalho desenvolvido por Cui *et al.*, (2019), no qual derivados de ginkgolide (principal componente ativo do *Ginkgo biloba* para a inibição do receptor do fator de ativação de plaquetas) com porções 1,2,3-triazol foram projetadas e sintetizadas (figura 12). Suas atividades antiagregantes plaquetárias também foram avaliadas e vários derivados apresentaram efeitos inibitórios mais potentes contra o Receptor do Fator de Ativação de Plaquetas (PAFR) quando comparado ao ginkgolide B natural, com valores de IC_{50} de 5~21 nM, ou cerca de 10 a 20 vezes maiores que o composto natural. Os compostos (figura 12. I) e (figura 12.II), foram os mais ativos. Nesse sentido, é ressaltado pelos autores que tais compostos podem ser considerados seguros para células e plaquetas normais em concentrações terapêuticas.

Figura 12. Derivados de ginkgolide com porções 1,2,3-triazol.



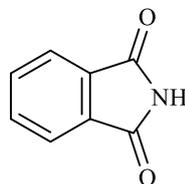
Fonte: autoria própria, 2023.

3.3 Importância farmacológica da azida ftalimida e do carvacrol

Os compostos heterocíclicos contendo a porção ftalimida pertencem ao grupo de imidas cíclicas com dois grupos carbonila ligados ao mesmo átomo de nitrogênio (figura 13). A ftalimida serve como uma porção estrutural chave de alguns compostos

farmaceuticamente ativos, como o 1,2,3-triazol (Yadav *et al.*, 2023).

Figura 13. Estrutura da azida ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

Devido as azidas ftalimidadas possuírem caráter lipofílico e serem moléculas neutras podem atravessar facilmente as membranas biológicas, tornando-as de grande interesse na síntese de compostos biologicamente ativos (Singh *et al.*, 2020). Nessa perspectiva, a literatura relata que o grupo farmacofórico ftalimida possui diversas atividades biológicas, como atividade antiinflamatória (Assis *et al.*, 2019), atividade anticancerígena (Santos *et al.*, 2022), anticonvulsivante, (Davood *et al.*, 2017), analgésica (Alanazi *et al.*, 2015), antimicrobiana (Yadav *et al.*, 2023), entre outras atividades (Singh *et al.*, 2020).

Associado a isso, produtos naturais estão sendo cada vez mais explorados devido às suas valiosas propriedades terapêuticas, como por exemplo, o carvacrol. O carvacrol é um monoterpênóide fenólico encontrado no óleo essencial da família Lamiaceae (Souza *et al.*, 2022).

O carvacrol tem sido aplicado em muitos estudos, devido à sua atividade antiinflamatória, antimicrobiana, antioxidante e anticancerígena. Além disso, é relatado que o carvacrol apresenta baixos níveis de riscos associados, obtendo-lhes a aprovação das autoridades reguladoras para aplicação alimentar e terapêutica (Rathod *et al.*, 2021). É interessante ressaltar que a atividade antimicrobiana do carvacrol é superior à de outros compostos voláteis presentes nos óleos essenciais devido à presença do grupo hidroxila livre, hidrofobicidade e da porção fenol (Rad *et al.*, 2018).

3.4 Estudo Toxicológico- *Artemia salina* Leach

Para o desenvolvimento de novos fármacos, os testes toxicológicos desempenham um papel fundamental. Nesse contexto, a triagem toxicológica pré-clínica de novas substâncias, é capaz de prever riscos e, portanto, reduzem os efeitos adversos e deletérios ao ser humano (Silva *et al.*, 2021). Sendo assim, o objetivo dos ensaios toxicológicos diz respeito a avaliar os efeitos que as substâncias tóxicas provocam no sistema biológico. Portanto, o conhecimento desses

efeitos sobre o ser humano coopera para uma melhor compreensão acerca do uso assegurado ou não de determinada substância (Mishra *et al.*, 2023).

Nessa perspectiva, os estudos toxicológicos não-clínicos podem ser realizados de duas maneiras, por meio de testes *in vitro* e *in vivo*. Os avanços no campo científico para o emprego de novas tecnologias aos testes *in vitro* tem recebido bastante atenção para abrir oportunidades para substituir, refinar e reduzir (os 3R's) o uso de animais de laboratório na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Apesar disso, são os testes *in vivo* que fornecem informações mais precisas sobre a segurança e eficácia dos novos fármacos (Silva *et al.*, 2021; Prior, *et al.*, 2020).

Dessa maneira, a *Artemia salina* L. (Artemiidae), é um camarão componente invertebrado da fauna de ecossistemas marinhos e aquáticos salinos que pode ser usado em um bioensaio de laboratório com a finalidade de determinar a toxicidade através da estimativa de concentração letal média (valores CL_{50}) (Okumu *et al.*, 2021).

Nesse sentido, o ciclo de vida da *Artemia salina* tem início com a eclosão de cistos dormentes, que corresponde a embriões encapsulados inativos. Os cistos são produzidos na reprodução bissexual e na assexuada (partenogenética) (Nunes *et al.*, 2006). Ademais, a eclosão dos cistos das artêmias ocorre em um ambiente com água salina, ao qual a partir de algumas horas nasce uma larva náuplio livre nadante, usada para os testes de toxicidade em muitos compostos bioativos (figura 13) (Mayorga *et al.*, 2010).

Figura 14. Larva náuplio livre das Artemias.



Fonte: autoria própria, 2023.

Sendo assim, os náuplios da artêmia são considerados um sistema modelo simples e adequado para testes de toxicidade aguda, uma vez que possuem uma maior sensibilidade a agentes tóxicos quando comparado com a artêmia adulta (Trompeta *et al.*, 2019).

Nesse cenário, este método tem sido usado em diferentes bioensaios de toxicidade aguda com diferentes substâncias, a citar, fármacos sintéticos (Saetama *et al.*, 2018); compostos

heterocíclicos (Ahmed *et al.*, 2016), bem como, em pesquisas sobre plantas medicinais para avaliar toxicidade, ação gastroprotetora e outras ações biológicas (Lima *et al.*, 2019); nanopartículas (Zhu *et al.*, 2018); extratos naturais e complexos metálicos (Carvalho *et al.*, 2017).

Diante do exposto, o bioensaio toxicológico frente às larvas da *Artemia salina* merece destaque no ambiente laboratorial, uma vez que além de se tratar de um ensaio rápido que requer recursos mínimos, possui eficiência, sensibilidade e requer o emprego de uma pequena quantidade da amostra (Caiana *et al.*, 2020). Além disso, outras vantagens, como: o curto ciclo de vida da artêmia; a facilidade de cultivo; a alta produção de descendentes; disponibilidade comercial de seus cistos em baixo custo; segurança; sem necessidade de alimentação durante o ensaio, fazem da artêmias um organismo muito utilizado em testes de toxicidade preliminares (Banti; Christina; Hadjikakou, 2021).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local de pesquisa

A etapa do procedimento sintético foi realizada no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LASOQUIM), e a avaliação toxicológica frente às larvas da *Artemia salina* foi realizada no Laboratório de Pesquisas em Educação Química (LAPEQ), ambos localizados na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) campus Cuité-PB, enquanto que as análises espectrométricas foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

4.2 Materiais utilizados e Equipamentos

Os solventes e reagentes utilizados na pesquisa foram comprados dos fornecedores, Aldrich, Neon, Dinâmica, Cinética e Vetec. Especificamente, o hexano e o acetato de etila foram destilados para uma purificação adicional. A coluna que foi utilizada é da marca Vigreux.

O acompanhamento das reações foi realizado por meio da cromatografia em camada delgada (CCD), empregando placas de sílica-gel que apresentam indicador fluorescente F254 e seguidamente revelados sob a luz ultravioleta. Além disso, a chapa de agitação empregada para o aquecimento e a manta aquecedora são da marca Fisaton modelo 754A e 102E, respectivamente. Os solventes foram removidos através de um rotaevaporador da Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente residual foi removido através de uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3. As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas em um espectrômetro VARIAN® modelo Unity Plus-300 utilizando como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl₃). O espectro de infravermelho (IV) foi registrado em um espectrofotômetro de infravermelho com transformada de Fourier no Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR Spectrometer modelo PerkinElmer, através da metodologia de dispersão de partículas de brometo de potássio KBr. Além disso, o aparelho utilizado para medir o ponto de fusão é da marca fisatom.

4.3 Procedimento para a síntese da *N*-(azidometil)ftalimida

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi preparada uma solução contendo a *N*-(bromometil)ftalimida (2,30 g; 10,0 mmol) em Dimetilformamida (DMF) (15 mL). Em seguida a azida de sódio (9,75 g; 15 mmol) foi adicionada ao balão e a mistura foi agitada por 12 h a 60 °C sob atmosfera de gás argônio. Posteriormente, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente (28±3°C), diluída com Diclorometano (DCM) (50 mL) e transferida para um funil de separação, em que a fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada com (3 x 30 mL). As

fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de Bicarbonato de sódio (NaHCO_3) (60 mL), seca com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro e concentrada sobre pressão reduzida para obtenção da *N*-(azidometil)ftalimida sem a necessidade de purificações adicionais.

4.4 Procedimento para a síntese do 1,2,3-triazol

Em um tubo de ensaio foram adicionados o ácido *L*-ascórbico (35,2 mg; 0,2 mmol), o Carbonato de sódio (Na_2CO_3) (espécie básica escolhida inicialmente) (21,2 mg; 0,2 mmol), o Sulfato de Cobre Penta-hidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) (25,2 mg; 0,1 mmol), o alcino, ou seja, o carvacrol propargilado (56 mg; 1 mmol) e a azida ftalimídica, ou seja, a *N*-(azidometil)ftalimida (230 mg; 2 mmol). Em seguida, foi adicionado o sistema de solventes hidroalcológicos que foram selecionados durante a pesquisa. A mistura reacional foi submetida inicialmente a agitação e temperatura ambiente, e o término da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, extraída com diclorometano (DCM) (15 mL), a fase orgânica foi lavada com sulfato de sódio anidro, e o solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo, e o solvente residual removido com auxílio de uma bomba de alto vácuo. O 1,2,3-triazol foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando um sistema hexano-acetato de etila como sistema eluente. Para a avaliação da influência dos parâmetros utilizados no processo de obtenção do 1,2,3-triazol, serão variados os parâmetros: quantidade e tipo de solvente utilizado; espécies básicas; e temperatura.

4.5 Procedimento para o ensaio toxicológico frente às Artemias

O 1,2,3-triazol foi submetido ao ensaio de toxicidade com as larvas da *Artemia salina*, através do procedimento descrito por Meyer *et al.* (1982) com algumas modificações. Primeiramente é necessário eclodir e selecionar larvas da *Artemia salina* aptas ao teste de toxicidade. Para isso, foi preparado uma solução salina, diluindo 38g de sal marinho em 1000 mL de água destilada.

Neste teste foram utilizados os seguintes acessórios: incubadora (recipiente de vidro retangular) além de uma divisória contendo furos distribuídos uniformemente, formando dois lados distintos. O lado oposto da cuba permaneceu sob iluminação através de uma lâmpada incandescente (40 W), no qual os cistos das artêmias ficaram incubados por 24 horas. Os cistos das artêmias foram depositados no lado coberto com uma placa preta com o intuito de acontecer

a eclosão destes cistos e as larvas das artêmias migrarem para o lado que não estava coberto devido ao efeito de fototropismo.

Após 24 horas, as larvas da *Artemia salina* eclodiram e optou-se por realizar o teste de solubilidade com uma pequena quantidade do composto, correspondente a 1g de substância para 0,1mL de diferentes solventes, como, dimetilsulfóxido (DMSO), TWEEN 20, e etanol, que foram separadamente adicionados em *eppendorfs* com 0,1 mL de solução salina, a fim de encontrar o melhor solvente para solubilizar o composto, junto ao teste com as artêmias. Após vários testes, foi possível obter uma solução mais límpida utilizando 0,5 mL de DMSO e 0,5 mL de TWEEN 20, juntamente com 20 mg do composto, correspondendo a um total de solução de 1 mL para 20.000 ppm.

Posteriormente foi preparada a solução contendo o produto 1,2,3-triazol, e para isto foi necessário calcular a quantidade de composto que seria utilizada, resultando na aplicação de 20 mg do composto 1,2,3-triazol junto a solução composta por 0,5 mL de DMSO e 0,5 mL de TWEEN 20, correspondendo a um total de 1 mL de solução.

Os ensaios foram feitos inicialmente nas concentrações de: 1000 ppm, 500 ppm, 250 ppm e 100 ppm, em triplicata, e, posteriormente foram determinadas novas concentrações para a obtenção da CL_{50} . Colocou-se a quantidade necessária da solução composta pelo produto 1,2,3-triazol e solventes dimetilsulfóxido (DMSO) e TWEEN 20 no tubo de ensaio, logo a seguir, eram colocados uma quantidade de 10 larvas das artêmias em cada tubo e completava-se o volume do tubo até completar 2,5 mL com a solução salina.

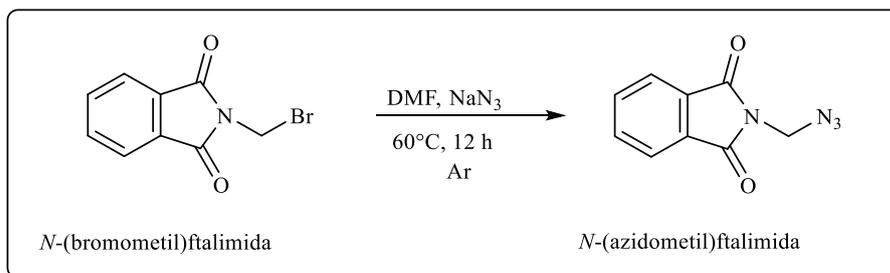
Logo a seguir, os tubos de ensaio foram deixados em contato com a luz incidente e após 24 horas, foi realizada a leitura dos náuplios. Foram consideradas larvas mortas todas as que não apresentavam qualquer movimento normal após alguns segundos de observação e foi realizada a contagem de artêmias mortas e vivas em cada tubo. Após 24 horas, foi realizada a contagem das artêmias vivas e mortas, com o intuito de obter concentrações capazes de matar 5% e 95% dos indivíduos testados, além de concentrações situadas entre estes dois pontos.

Para o preparo do controle negativo foi adicionado 0,5 mL de DMSO e 0,5 mL de TWEEN 20 em um *eppendorf*, completando 1 mL, logo após, retirou-se a quantidade necessária e colocou-se no tubo de ensaio, completando-o com água salina até 2,5 mL e adicionou-se 10 larvas das artêmias em cada tubo de ensaio. No controle positivo foi utilizado 10 mg de benzoamidoxima (composto considerado como tóxico para as artêmias) que foi solubilizado em 0,1 mL de DMSO em um balão de 10 mL, onde ocorreu a adição de solução salina até o menisco, em que, logo após, retirou-se a quantidade necessária e colocou-se no tubo de ensaio, completando-o com água salina até 2,5 mL e adicionou-se 10 artêmias em cada tubo de ensaio.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foi realizado a reação de azidação entre a *N*-(bromometil)ftalimida e a azida de sódio, em dimetilformamida (DMF), visando a síntese da *N*-(azidometil)ftalimida, conforme descrito no esquema 4.

Esquema 4. Reação de Azidação do *N*-(bromometil)ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

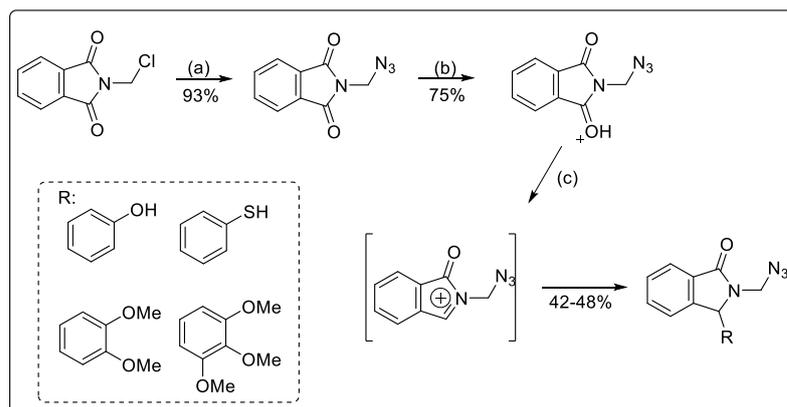
A dimetilformamida, um solvente polar e aprótico foi escolhido, devido permitir a total solubilização da azida de sódio, além de dificultar a solvatação/estabilização do ânion azida (N_3^-), deixando-o livre para atuar como nucleófilo nesta reação de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) (Pinto, 2019). Cabe salientar que o uso de solventes polares e próticos implicam no aumento do tempo de reação, uma vez que o nucleófilo sofre solvatação (Bruice, 2010).

Desta forma, a *N*-(azidometil)ftalimida foi obtida com um rendimento de 87%, sem a necessidade de purificação adicionais. O rendimento obtido para a *N*-(azidometil)ftalimida foi semelhante ao descrito por Lopez-González *et al.* (2016), os quais obtiveram esse mesmo composto com 95% de rendimento. Uma provável justificativa para esse rendimento um pouco superior ao obtido nesta pesquisa é devido Lopez-González *et al.* (2016) utilizarem um agente de transferência de fase, ou seja, o iodeto de tetrabutilamônio, no entanto, esse agente apresenta elevado custo.

Nesse cenário, a literatura relata a síntese de derivados da *N*-(azidometil)ftalimida, por exemplo, Nejma *et al.*, (2018) descreveram a síntese de derivados de *N*-(azidometil)ftalimida após três etapas sintéticas. A primeira etapa da sequência consistiu em uma reação que levou ao derivado azidado com um rendimento de 93% por meio da substituição nucleofílica do halogênio cloro utilizando azida de sódio em Dimetilsulfóxido (DMSO) à temperatura ambiente de 25°C por 24h. Seguidamente, ocorreu a redução de um dos dois grupos carbonila usando trietilborohidreto de lítio em diclorometano anidro (DCM) a -80°C levando ao *N*-acilimínio-

hidroxi-lactama em 75% do rendimento. Após isso, a terceira etapa resultou nas hidroxilactamas submetidas a ciclização de Friedel-Crafts empregando o trifluorometanossulfonato de bismuto (III) em quantidade catalítica (5 mol%), o qual por sua vez levou a formação de derivados *N*-(azidometil)ftalimida (4 compostos, com rendimentos entre 42 e 48%).

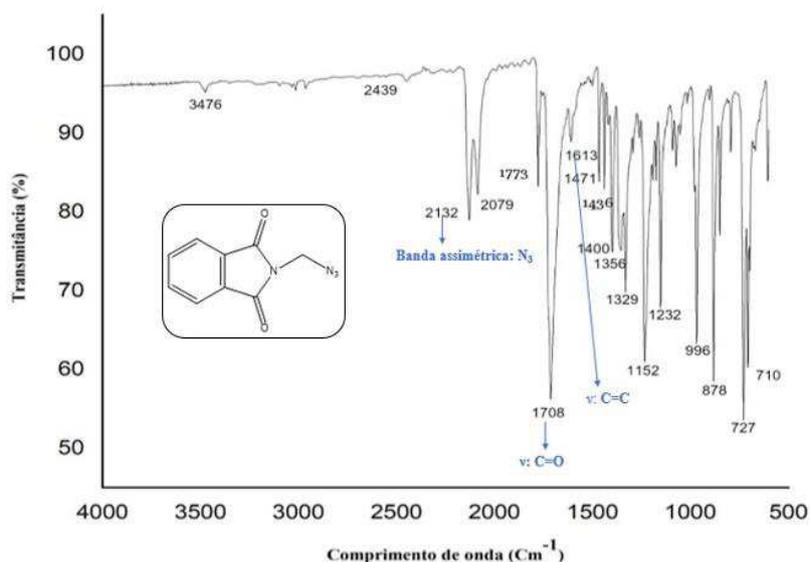
Esquema 5. Síntese de derivados da *N*-(azidometil)ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

Nessa perspectiva, após a *N*-(azidometil)ftalimida ter sido sintetizada, foi realizada a caracterização por meio de técnicas espectrométricas. Através da análise do espectro de infravermelho, foi possível observar uma banda assimétrica em torno de 2132 cm^{-1} típica do grupo azida (N_3). Além disso, nota-se uma absorção de elevada intensidade em 1708 cm^{-1} referente ao grupo carbonila, em razão do elevado momento dipolar desse grupo, já o sinal em 1613 cm^{-1} corresponde a ligação $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático, conforme exposto na figura 15 (Li *et al.*, 2021).

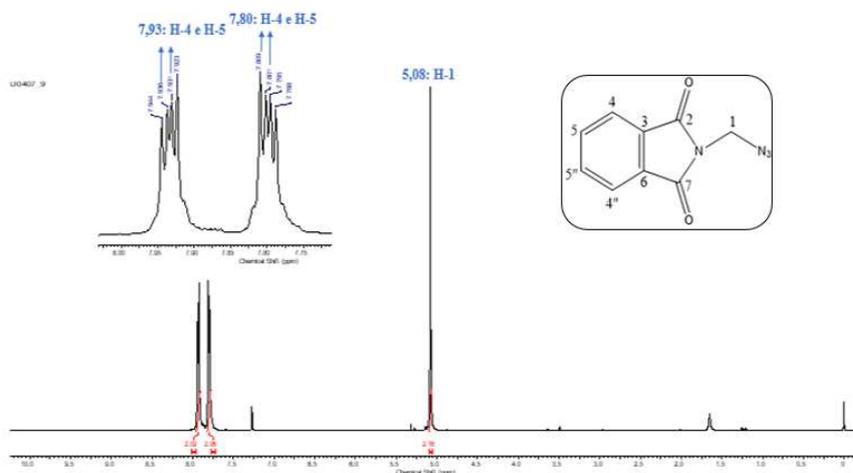
Figura 15. Espectro de infravermelho (IV) da *N*-(azidometil)ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

Além disso, a *N*-(azidometil)ftalimida foi caracterizada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C). Nessa perspectiva, o espectro de RMN ^1H da *N*-(azidometil)ftalimida esboçado na figura 15, revela que o somatório das integrais sobre cada sinal foi igual a seis, valor esse correspondente ao mesmo número de hidrogênio que a substância possui. Além disso, em 7,93 e 7,80 ppm foi observado os dois sinais do tipo duplete de duplete, os quais foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos 4 e 5, uma vez que esses hidrogênios sofrem o efeito anisotrópico do sistema π (π). O sinal em 5,08 ppm, na forma de um simpleto foi atribuído ao hidrogênio metilênico H-1, o qual sofre desblindagem do grupamento azida, conforme exposto na figura 16.

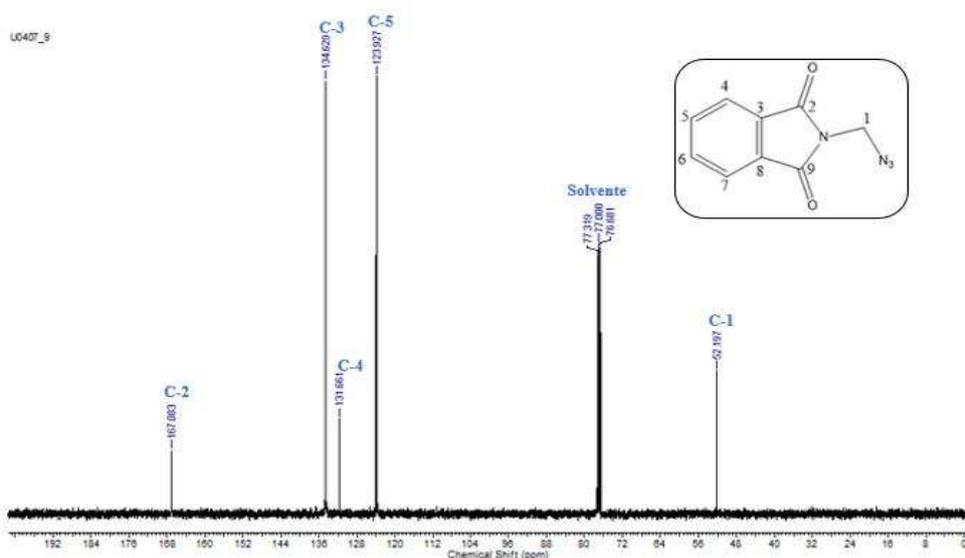
Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da *N*-(azidometil)ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

Analisando o espectro de RMN ^{13}C da *N*-(azidometil)ftalimida, constatou-se a presença de cinco sinais de carbonos quimicamente diferentes, valor esse correspondente ao mesmo número de carbonos quimicamente diferentes que a substância possui. O sinal em 167,08 ppm foi atribuído ao carbono carbonílico C-2 do sistema imida, enquanto que os sinais em 134,62, 131,65 e 123,92 ppm foram atribuídos aos carbonos C-3, C-4 e C-5 aromáticos que sofrem o efeito anisotrópico do sistema π (pi). O sinal em 52,19 ppm foi atribuído ao carbono metilênico C-1, conforme exposto na figura 17.

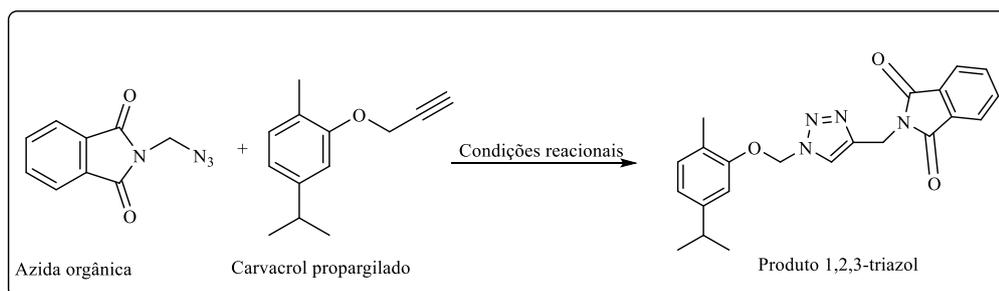
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da *N*-(azidometil)ftalimida.



Fonte: autoria própria, 2023.

Nesse sentido, após a *N*-(azidometil)ftalimida ter sido sintetizada e caracterizada, partiu-se para o estudo das condições reacionais para a obtenção do derivado 1,2,3-triazol, em que foi avaliado diversas condições reacionais, como, solvente, espécie básica e temperatura, conforme exposto pelo esquema 6.

Esquema 6. Reação CAACu para obtenção do 1,2,3-triazol com diferentes condições reacionais.



Fonte: autoria própria, 2023.

Diante disso, o primeiro parâmetro estudado foi o tipo de solvente empregado na síntese de 1,2,3-triazol, para isso foi avaliado a influência da água e diferentes sistemas hidroalcoólicos. Considerando isto, os resultados obtidos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Influência do tipo e proporção do solvente no tempo reacional empregado na reação de obtenção do 1,2,3-triazol.

Experimentos	Solvente (Proporção)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	H ₂ O (100%)	24,0	69% ±2%
2	H ₂ O (50%) : MeOH (50%)	1,0	91% ±2%
3	H ₂ O (50%) : EtOH (50%)	1,5	87% ±2%
4	H ₂ O (50%) : <i>n</i> -PrOH (50%)	1,5	84% ±2%
5	H ₂ O (50%) : <i>i</i> -PrOH (50%)	1,75	79% ±2%
6	H ₂ O (50%) : <i>t</i> -BuOH (50%)	2,0	77% ±2%

Fonte: autoria própria, 2023.

De acordo com os dados expostos na Tabela 1, quando a reação foi conduzida utilizando apenas a água como solvente o tempo necessário para o término da reação foi de 24h. Embora, o experimento utilizando a água como solvente tenha levado ao 1,2,3-triazol com um rendimento de 69%, o tempo reacional foi muito elevado e o rendimento foi mais baixo quando comparado aos sistemas hidroalcoólicos (experimentos 2-6). Uma provável justificativa do elevado tempo utilizando apenas a água como solvente é a baixa solubilidade da *N*-(azidometil)ftalimida e do carvacrol propargilado, ambos compostos orgânicos, o que dificulta as interações das espécies químicas. No entanto, o uso da água é extremamente necessário, não só pelo caráter ambiental, mas porque este solvente favorece a solubilização do sal de cobre-II, carbonato de sódio e ácido ascórbico. Além disso, o uso da água classifica essa reação como *Click Chemistry* (Chen *et al.*, 2023).

Com relação aos sistemas hidroalcolóicos, constatou-se que a diminuição da polaridade do solvente impacta no tempo reacional, ou seja, o tempo reacional aumenta quase proporcionalmente. Por exemplo, o tempo reacional utilizando H₂O:MeOH foi de 1,00 h, enquanto que utilizando os sistemas: H₂O:EtOH, H₂O:*n*-PrOH, H₂O:*i*-PrOH, e H₂O:*t*-BuOH, os tempos foram; 1,5h, 1,5h, 1,7h e 2,0 h, respectivamente.

Diante do exposto, a melhor condição reacional encontrada foi utilizando o sistema água (50%) e metanol (50%), uma vez que levou a formação do 1,2,3-triazol em excelente rendimento (91%) após 1 hora de reação.

De forma similar, um estudo realizado por Amosova, Mrtynov e Potapov (2022) descreveu a eficiência do sistema água:metanol na proporção de 1:1 na síntese de derivados 1,2,3-triazólicos, comparado ao uso do sistema do sistema água: tetraidrofurano (THF). Neste trabalho os triazóis obtidos apresentaram um rendimento de apenas 73%, muito inferior ao obtido através do método utilizado nesta pesquisa.

Outrossim, Ghadamyari *et al.* (2020) realizaram um estudo envolvendo a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos usando complexo organometálico nanoheterogêneo, em que os solventes próticos, como, água, metanol e etanol proporcionaram resultados satisfatórios com rendimentos variando de 55 a 78%, em um tempo reacional de 120 minutos. Os autores ressaltam que a eficiência de tais solventes se deve a capacidade de realizar ligações de hidrogênio que, por sua vez favoreceram as condições reacionais, da mesma forma que o zinco como catalisador foi relevante para que a reação ocorresse completamente.

Por meio de uma pesquisa realizada por Fletcher, Christensen e Villa (2017) na busca de um método simples e eficaz para preparar 4-formil-1,2,3-triazóis a partir de reagentes disponíveis comercialmente através de uma transformação de clivagem de acetal/CAACu em em duas etapas, foi realizado o estudo de condições reacionais utilizando azida (1,0 mmol), alcino (1,0 mmol), CuSO₄ (0,2 mmol), ascorbato de sódio (0,4 mmol) com variações de solvente (10 ml) durante 24 h. Foram analisados os seguintes solventes; MeOH, EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH e o sistema hidro alcóico, *t*-BuOH:H₂O. Esta avaliação mostrou que o progresso da reação desejada em dois passos variou consideravelmente com a identidade do solvente álcool, ou seja, para o composto 4-(dietoximetil)-1-(*p*-tolil)-1,2,3-triazol (1d), a melhor condição reacional foi utilizando o solvente metanol, obtendo-se um rendimento de 85%, enquanto que para o composto 1-(*p*-tolyl)-1,2,3-triazol-4-carbaldeído (2d), a melhor condição reacional foi utilizando o sistema hidro alcoólico *t*-BuOH:H₂O no qual obteve-se um rendimento de 97%. O uso do solvente MeOH e do sistema hidro alcóico *t*-BuOH:H₂O favoreceram as condições reacionais para a formação do composto 1,2,3-triazol devido ao momento dipolar e capacidade

de realizar ligações de hidrogênio. É importante destacar também que se deve levar em consideração que diferentemente do que aconteceu com o análogo (2d), os testes com esse sistema *t*-BuOH:H₂O para obtenção do composto (1d) a reação não foi satisfatória, obtendo-se rendimento menor que 8%. Além disso, para o composto (2d) não foram realizados testes com o sistema hidro alcoólico MeOH: H₂O, apenas com o MeOH. Em suma, os autores ressaltam que usando este método, análogos de 4-formil-1,2,3-triazol com substituintes retiradores de elétrons e doadores de elétrons na posição 1 podem ser preparados com bom rendimento e pureza utilizando o metanol como solvente e sistema hidroalcoólico *t*-BuOH:H₂O.

Seguidamente, foi avaliado a influência da espécie básica utilizada nesta reação, em que os resultados se encontram expostos na Tabela 2.

Tabela 2. Avaliação do tipo de espécie básica empregado na reação de obtenção de 1,2,3-triazóis.

Experimento	Espécie Básica	pH (100 mM)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Na ₂ CO ₃	11,26	1,0	91% ±2%
2	K ₂ CO ₃	11,36	1,0	93% ±2%
3	NaHCO ₃	8,02	1,5	79% ±2%
4	NaOH	12,88	1,5	76% ±2%
5	CH ₃ COONa	8,75	1,75	71% ±2%

Legenda: pH: potencial hidrogeniônico.

Fonte: autoria própria, 2023.

Pode-se observar na Tabela 2, que o uso do Bicarbonato de sódio, uma espécie básica com menor valor de pH levou ao produto desejado, porém após 1,5h e com 79% de rendimento. Com relação ao acetato de sódio, um sal orgânico básico, que também apresenta pH baixo, ademais, o acetato de sódio por possuir uma elevada basicidade, tampona a solução reacional, dificultou a formação *in situ* do ascorbato de sódio, o que justifica o aumento reacional de 1,5h para 1,75h quando comparado ao bicarbonato de sódio.

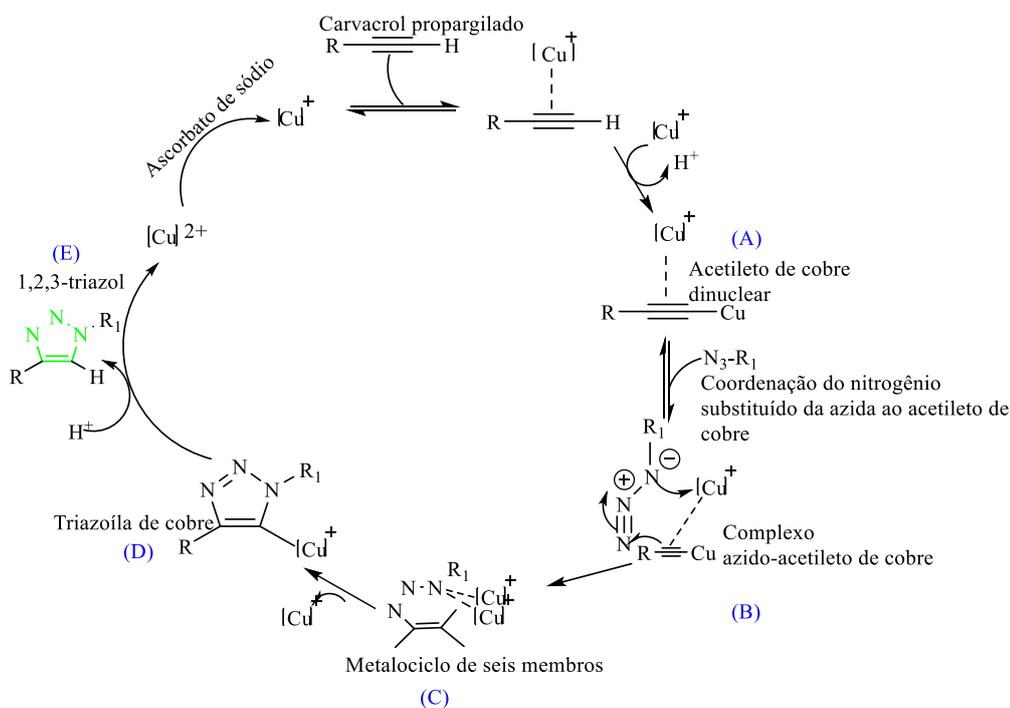
Em contrapartida, um aumento drástico no pH, utilizando o hidróxido de sódio, levou ao produto desejado, porém com 76% de rendimento, sendo isso justificado devido a hidratação da espécie de cobre, retardando a redução do cobre II para cobre I, além de favorecer a formação de subprodutos. Cabe ressaltar que Song *et al.* (2020) descreveram que o uso do hidróxido de sódio (NaOH) não forneceu o produto 1,2,3-triazol em um tempo rápido e levou a formação de subprodutos.

Sendo assim, a espécie básica escolhida para a metodologia do presente estudo foi o carbonato de potássio (K₂CO₃), tendo em vista que levou ao produto desejado em maior

rendimento e menor tempo. Uma provável justificativa desse resultado é devido o carbonato de potássio desprotonar o ácido ascórbico, proporcionando a formação mais rápida do ascorbato de sódio *in situ* (Zhang *et al.*, 2016).

Uma vez formado o ascorbato de sódio *in situ*, o mesmo reduz o Cu^{2+} para Cu^+ . Por sua vez, o Cu^+ reage com o carvacrol propargilado (alcino) formando o acetileto de cobre dinuclear (a). Posteriormente ocorre a coordenação do nitrogênio substituído da azida orgânica ao acetileto de cobre, levando a formação do complexo azido-acetileto de cobre (b), o qual rearranja formando o metalociclo de seis membros (c). Logo em seguida, há a formação do triazoíla de cobre (d), e esse intermediário é protonado levando a formação do 1,2,3-triazol (e) desejado conforme o esquema 7 descrito abaixo.

Esquema 7. Mecanismo de formação CAACu.



Fonte: adaptado de Marzi *et al.*, 2022.

Outro fator importante para a velocidade desse tipo de reação são as características estruturais das azidas e dos alcinos, os alcinos muito ácidos são mais reativos podendo deslocar a etapa lenta para a coordenação da azida ao complexo de dicobre. Por outro lado, as azidas que apresentam substituintes quelantes são mais reativas porque esses grupos facilitam a coordenação do nitrogênio ao cobre (Zhang *et al.*, 2016).

Nesse sentido, Pokhodylo *et al.* (2020) demonstraram a influência do sistema base-solvente para a síntese de 1,2,3-triazóis utilizando aril azidas com 2-oxopropilfosfonato de

dimetila. Foi constatado que a escolha do solvente e da base tem um efeito dramático no resultado da reação, ou seja, quando foram utilizadas aminas terciárias, como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 14-diazabicyclo[2.2.2]octano (Dabco) em DMSO, foram observados baixos rendimentos de 1,2,3-triazóis. Todavia, no sistema K_2CO_3 /DMSO a mistura de triazóis foi encontrada com rendimentos mais elevados e a purificação levou ao produto 5-metil-1-aryl-1,2,3-triazol-4-ylfosfonato de dimetil. Os autores ressaltam que o uso do K_2CO_3 proporciona alta seletividade para formação de 1,2,3-triazóis e elimina processos simultâneos indesejados.

De forma semelhante, Wang, Kuang e Yang (2012) observaram que o uso do Carbonato de Potássio como base na síntese de 1,2,3-triazol a partir de 1,1-bromoalcenos e azida sódica, contribuiu para que o rendimento do composto desejado fosse considerado muito superior (83% de rendimento), quando comparado com as bases Carbonato de Césio (Cs_2CO_3) (40% de rendimento) e 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) (64% de rendimento). Logo, foi priorizado o uso do K_2CO_3 .

Ademais, através de uma pesquisa realizada por Figueroa *et al.*, (2022) acerca da síntese de derivados 1,2,3-triazol provenientes do paeonol, foi destacado no procedimento a utilização do paeonol, haleto orgânico, K_2CO_3 , e DMF, como solvente reacional, sob agitação e banho de gelo. Em suma, os derivados triazólicos foram obtidos com rendimentos chegando até 98,5%. Diante disso, evidenciou-se que o uso do K_2CO_3 proporcionou um meio fracamente básico no qual facilitou a obtenção do catalisador Cu^+ *in situ*, contribuindo para o alto rendimento na maioria dos compostos, e baixas impurezas.

Nessa perspectiva, após ter sido determinado o melhor sistema de solventes e espécie básica para a reação de CAACu, partiu-se para a avaliação do parâmetro da influência do parâmetro temperatura na síntese do 1,2,3-triazol, conforme exposto na tabela 3.

Sendo assim, de acordo com os resultados, constatou-se que a redução da temperatura de 25°C (temperatura definida inicialmente) para 0°C resultou em uma elevação do tempo reacional. Uma provável justificativa é devido a energia de Gibbs, ou seja, quanto maior a temperatura, menor será a energia livre de Gibbs, fazendo com que o processo seja mais espontâneo, de modo que em 25°C foi possível obter um processo mais efetivo da dissolução do carvacrol propargilado e da azida metil, acelerando a reação para a formação do 1,2,3-triazol.

Diante disso, os autores Dai *et al.*, (2022) ressaltam que a temperatura pode afetar a reatividade do complexo triazolil-cobre formado durante o mecanismo para formação do composto 1,2,3-triazol, de forma que o aumento da temperatura promove o aumento da atividade catalítica e, por sua vez a solubilização mais efetiva das espécies reativas.

Tabela 3. Avaliação da variação da temperatura na reação de obtenção de 1,2,3-triazóis.

Experimento	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0 ± 2	2,15	83% ± 2
2	25 ± 2	1,0	91% ± 2
3	60 ± 2	1,0	90% ± 2

Fonte: autoria própria, 2023.

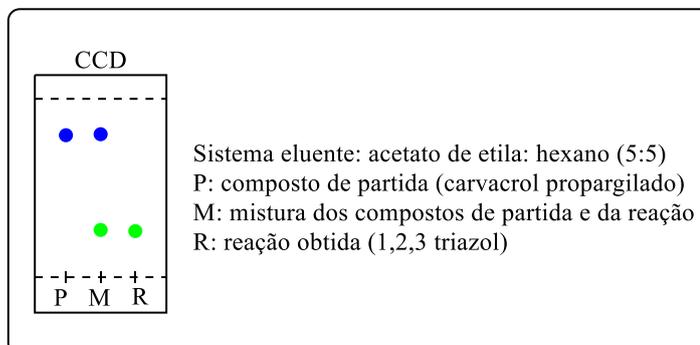
Por conseguinte, neste estudo foi preconizado o uso da temperatura ambiente. Analisou-se que o aumento da temperatura de 25°C para 60°C apesar de ter formado um precipitado branco mais visível correspondente ao produto, no entanto, o rendimento foi bem próximo ao rendimento obtido na temperatura ambiente, em um mesmo tempo reacional. Além do que, como o presente estudo visa a síntese do 1,2,3-triazol em escala industrial, sendo assim, para a indústria, a simplicidade da metodologia a favorece em relação aos gastos, sendo mais um motivo a escolha da temperatura ambiente.

Similarmente, em um estudo realizado por Schlagintweit *et al.* (2019) foi relatado o benefício do emprego da temperatura à 25°C para a síntese do híbrido tetradentado *N*-heterocíclico/1,2,3-triazol através de duas etapas, no qual inicialmente o imidazol reage com brometo de propagil para formação do sal imidazólico que seguidamente reage com uma azida orgânica promovendo a aquisição do composto 1,2,3-triazólico. Em resumo, os resultados apontaram a efetividade da aplicação da temperatura ambiente nessa metodologia favorecendo as interações intermoleculares entre as espécies reativas, no entanto, elevadas temperaturas ocasionaram diminuição do rendimento devido a formação de produtos de decomposição dos reagentes.

Os pesquisadores Matloubi, Firouz e Pourkaveh (2018) também relataram o benefício do emprego da temperatura à 25°C para a síntese de 1,2,3-triazóis. Nesta pesquisa foi abordada, a atividade catalítica das nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto-cobre em que foi avaliada na síntese de 1,2,3 triazóis através da reação *one-pot* de alcinos com azidas orgânicas. Inicialmente, foram determinadas condições otimizadas. Sendo assim, foi demonstrado que um aumento na temperatura para 80°C não resultou em melhoria significativa no rendimento do produto. Nesse sentido, os autores evidenciam que a temperatura ideal foi considerada a temperatura ambiente em torno de 25°C, a qual usando esta metodologia o rendimento do triazol desejado foi de 90%.

Cabe ressaltar que o monitoramento das reações foi realizado através de Cromatografia em Camada Delgada conforme exposto na figura 18.

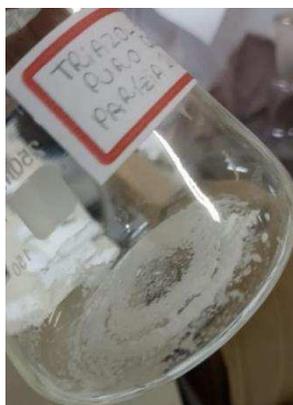
Figura 18. Imagem da CCD da reação de formação do 1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Em seguida, após a realização do estudo das condições reacionais, foi realizada a purificação do composto 1,2,3-triazol. Este composto foi obtido com um rendimento de 89% na forma de um sólido branco, conforme mostra a figura 19, sendo seu ponto de fusão de 134°C-136°C.

Figura 19. Produto 1,2,3-triazol puro.



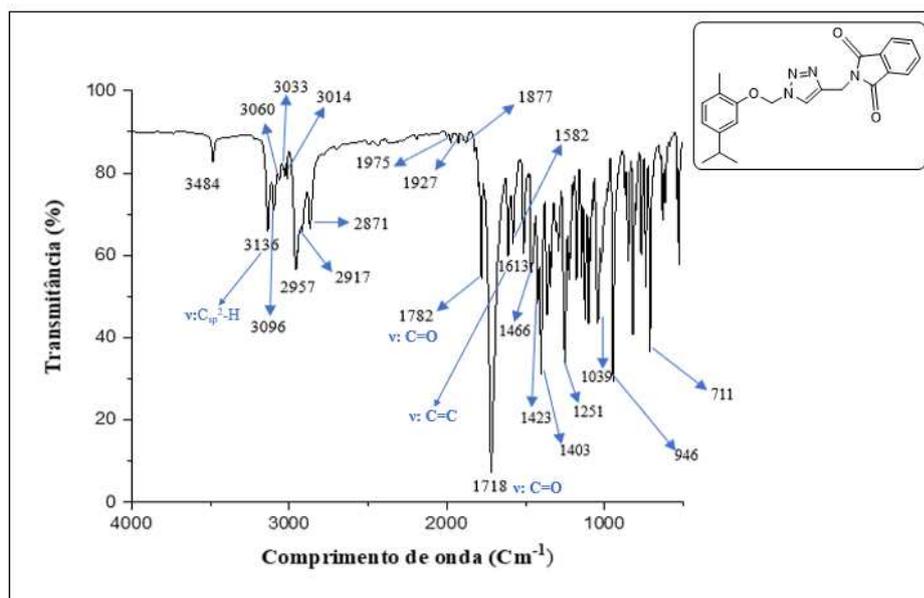
Fonte: autoria própria, 2023.

O 1,2,3-triazol obtido foi caracterizado por espectroscopia de infravermelho (Figura 20), em que se observa as bandas que confirmam a formação do composto de interesse. Sendo assim, é possível observar uma banda em 3136 cm^{-1} referente a deformação axial da ligação Csp^2-H presente no anel triazólico. De acordo com Kaushik *et al.* (2016) a confirmação da formação do anel 1,2,3-triazólico é evidenciado pelo surgimento de uma banda de absorção na região entre $3188-3105\text{ cm}^{-1}$ relativa a deformação axial da ligação Csp^2-H .

No espectro deste composto constatou-se a presença de outras bandas, como por exemplo, em $2957\text{-}2871\text{ cm}^{-1}$ o espectro revelou bandas inerentes a ligação $\text{Csp}^3\text{-H}$. A carbonila do sistema imina aparece em 1718 e 1782 cm^{-1} , possuindo duas bandas referente a deformação axial e angular, respectivamente. De acordo com Silva (2019) a carbonila do sistema imina aparece como um sinal entre 1700 e 1750 cm^{-1} , o que corrobora com os dados deste espectro de infravermelho. Assim como, em 1613 cm^{-1} apresentou estiramentos axiais que representam ligação C=C do anel aromático e a banda em 1039 cm^{-1} referentes a ligação C-O . Todas essas bandas destacadas comprovam a formação do 1,2,3-triazol desejado.

Além disso, é importante destacar que no espectro de infravermelho do composto 1,2,3-triazol, não foi observado a banda referente a deformação axial da ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ em aproximadamente 2250 cm^{-1} , demonstrando que o carvacrol propargilado (alcino) foi totalmente consumido (Pavia, 2010).

Figura 20. Espectro de IV do composto 1,2,3-triazol.



Fonte: autoria própria, 2023.

Depois de caracterizado, o 1,2,3-triazol foi submetido ao bioensaio com *Artemia salina*, a fim de avaliar sua toxicidade. Os testes foram realizados com concentrações que variaram de 100 a 1000 ppm da solução contendo o 1,2,3-triazol, conforme exposto na tabela 4.

É importante salientar que o controle positivo, ou seja, a solução de benzamidoxima a 100 ppm ocasionou a morte de todas as artêmias, comprovando que não foi utilizado neste bioensaio artêmias resistentes, enquanto que o controle negativo, ou seja, a solução contendo os solventes Tween 20 (0,5 mL) e DMSO (0,5 mL) não ocasionou a morte de nenhuma delas,

comprovando que a mistura destes co-solventes utilizados para solubilizar o composto não foi tóxico para as artêmias, de forma que os resultados obtidos foram do composto 1,2,3-triazol.

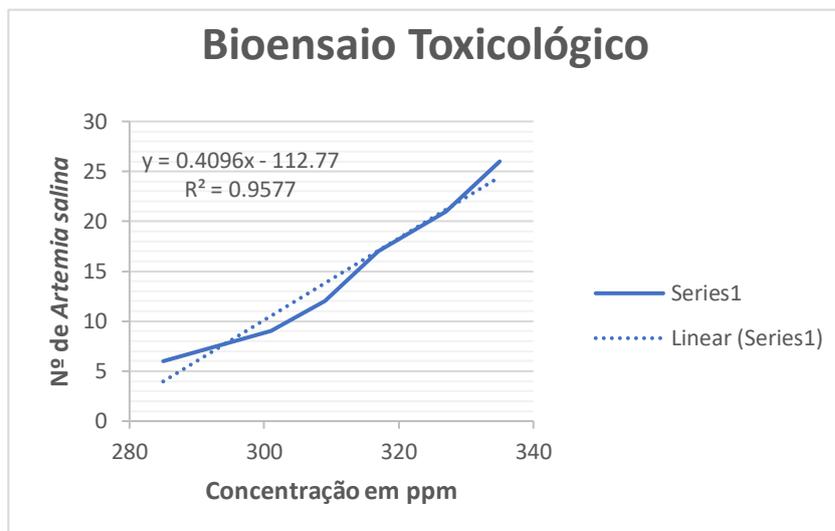
Tabela 4. Contagem das Artêmias.

Concentração da substância testada (ppm)	Artêmias vivas	% de Artêmias mortas
100	29	4%
250	27	11%
270	24	20%
275	23	23%
285	24	20%
294	24	20%
300	19	36%
301	21	30%
309	18	40%
317	12	60%
325	12	60%
327	9	70%
335	4	87%
350	0	100%
375	0	100%
400	0	100%
425	0	100%
450	0	100%
475	0	100%
500	0	100%
1000	0	100%

Fonte: autoria própria, 2023.

Por meio dos resultados adquiridos na tabela 4, foi possível montar o gráfico 2 e através do *software* POLO-PC determinar a concentração letal para matar 50% dos indivíduos (CL₅₀) do composto 1,2,3-triazol. Dessa forma, o valor estimado da CL₅₀ foi igual a 311,94 ppm com nível de confiabilidade de 95%, limite inferior de 307,56 e limite superior de 316,32. Portanto, de acordo com Merino *et al.* (2015) valores de CL₅₀ inferiores a 100 ppm são considerados altamente tóxicas e valores entre 100-500 ppm são considerados como moderadamente tóxicos. Diante disso, o composto sintetizado 1,2,3-triazol foi classificado como moderadamente tóxico, apresentando potencial para atividade biológica desses compostos.

Gráfico 2. Resultado do bioensaio toxicológico com *Artemia salina*.



Fonte: autoria própria, 2023.

Similarmente, os autores Huerta *et al.* (2019) ressaltam que a baixa toxicidade de compostos orgânicos frente ao bioensaio com a *Artemia salina* está relacionada a alta atividade biológica, como, por exemplo, em derivados de 1,3-bis-(1,2,3-triazol-1-il)-propan-2-ol que, por sua vez quando submetidos ao bioensaio com o organismo-teste *Artemia salina*, revelaram baixa toxicidade e após a realização de estudos de *docking* molecular foi possível observar boa interação direta dos anéis heterocíclicos com o grupo HEME na esterol 14- α desmetilase (CYP51). Outras interações importantes também ocorreram através dos átomos de halogênio substituídos no anel fenil pela porção HEME, e através de interações pi-pi (π - π). Esta boa afinidade de ligação dos átomos de halogênio relaciona-se com a alta atividade antifúngica dos compostos.

Por outro lado, em um estudo realizado por Ahmed *et al.* (2016), no qual também foi relatada a atividade toxicológica frente às larvas da *Artemia salina* de compostos contendo o grupo farmacofórico 1,2,3-triazol. O composto Metil-2-(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)-2-oxoacetato apresentou a CL_{50} de 13,3 ppm, e o composto etil-2-(1-benzil-4-fenil-1,2,3-triazol-5-il)-2-oxoacetato apresentou a CL_{50} igual a 12,58 ppm. Além disso, verificou-se que o grau de letalidade era diretamente proporcional à concentração do composto, uma vez que a maior mortalidade (100%) foi encontrada na concentração máxima (300 ppm), e a mortalidade mínima foi encontrada na concentração mais baixa (1,3 ppm). Diante disso, o perfil de citotoxicidade dos compostos testados é maior mesmo em concentrações mais baixas. Nesse sentido, os autores salientam que esses resultados mostram que os compostos testados possuem uma capacidade muito forte de interação com o sistema biológico modelo. Portanto, este estudo

levanta a hipótese de que uma investigação mais detalhada desses compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazol pode explorar os potenciais efeitos farmacológicos úteis, possibilitando-o ser potenciais candidatos para a preparação de medicamentos eficazes contra várias doenças.

Adicionalmente, existe uma correlação entre atividade biológica com o bioensaio de toxicidade frente a *Artemia salina*, como abordado no estudo de Assis *et al.*, (2019). Em que derivados de ftalimido-álquil-1,2,3-triazol foram submetidos a estudos de atividade antiinflamatória e toxicidade. Os resultados demonstraram que os compostos sintetizados não indicaram letalidade para toxicidade contra *Artemia salina* em concentrações de até 1000 ppm e toxicidade aguda *in vivo* (DL₅₀ até 1 g.kg) e relatam que os compostos apresentaram atividade antiinflamatória satisfatória. Todos os compostos apresentaram propriedades anti-inflamatórias quando comparados ao ácido acetilsalicílico e ao ibuprofeno na mesma dosagem. Esses compostos diminuíram a inflamação no edema de pata induzido por carragenina entre 14,2 a 20,1% 4 horas após a carragenina; para inibição às 24 h os resultados foram entre 11,8 a 19,4%.

6 CONCLUSÃO

Diante disso, foi realizada a síntese da *N*-(azidometil)ftalimida, a qual foi obtida com um rendimento de 87%, sem necessidade de purificações adicionais. Através dessa azida, juntamente com o carvacrol propargilado, o 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído foi sintetizado utilizando a metodologia Cicloadição de Alcino-Azida catalisada por Cobre (I).

Dessa maneira, para otimização das condições reacionais foi estabelecido o uso do sistema água: metanol, bem como, da espécie básica carbonato de potássio e temperatura ambiente de 25°C e após a etapa de purificação, o composto 1,2,3-triazol foi obtido com um rendimento de 89% na forma de um sólido com coloração branca. Além disso, através das análises espectrométricas foi possível observar que o composto desejado foi obtido através do procedimento sintético.

O ensaio de toxicidade utilizando a *Artemia salina* apontou que o 1,2,3-triazol apresentou uma CL_{50} igual a 311,94 ppm, com base nível de confiabilidade de 95%, demonstrando que este composto possui moderada toxicidade. Sendo assim, a partir dos resultados obtidos, o bioensaio frente a *Artemia salina* serviu de um estudo preliminar de toxicidade, sendo bastante importante para avaliar a segurança do composto para uso humano.

Portanto, é importante a realização de estudos mais profundos acerca das atividades farmacológicas deste composto, pois, inúmeros estudos relatam que o grupo farmacofórico 1,2,3-triazol possui grande potencial para solucionar problemas de saúde, como por exemplo, a resistência antimicrobiana.

7 REFERÊNCIAS

- ABOLGHASEMI, M. M.; HABIBIYAN, R.; JAYMAND, R.; PIRYAEI, M. A star-shaped polythiophene dendrimer coating for solid-phase microextraction of triazole agrochemicals. **Microchimica Acta**, v. 185, p. 1-6, 2018.
- AHMED, M. N.; YASIN, K. A.; AYUB, K.; MAHMOOD, T.; TAHIR, N.; KHAN, B. A.; HAFEEZ, M.; AHMED, M.; YL-HAQ, I. Click one pot synthesis, spectral analyses, crystal structures, DFT studies and brine shrimp cytotoxicity assay of two newly synthesized 1, 4, 5-trisubstituted 1, 2, 3-triazoles. **Journal of Molecular Structure**, v. 1106, p. 430-439, 2016.
- ALAZANI, A.; AZAB, A. S.; SUWAIDAN, I. A.; ELTAHIR, K. E.; ASIRI, Y. A.; AZIZ, N. I.; ABDEL, A. A. Structure-based design of phthalimide derivatives as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: anti-inflammatory and analgesic activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 92, p. 115-123, 2015.
- ALI, Abdul Aziz. 1, 2, 3-Triazoles: Synthesis and biological application. **IntechOpen**, Chapter 4. p. 66-76, 2020.
- ALMEIDA LIMA, Angela Maria et al. Synthesis and Fungicide Activity on *Asperisporium caricae* of Glycerol Derivatives Bearing 1, 2, 3-Triazole Fragments. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 18, p. 6818-6829, 2023.
- AL-MULLA, Abbas. A review: biological importance of heterocyclic compounds. **Der Pharma Chemica**, v. 9, n. 13, p. 141-147, 2017.
- AMOSOVA, Svetlana V.; MARTYNOV, Alexander V.; POTAPOV, Vladimir A. 2-Bromomethyl-1, 3-thiaselenole in click chemistry: Synthesis of 1-(2, 3-dihydro-1, 4-thiaselenin-2-yl) -1H-1, 2, 3-triazoles via copper-catalyzed and thermal 1, 3-dipolar cycloaddition with alkynes. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 977, p. 122442, 2022.
- ASSIS, S. P. O.; SILVA, M. T.; SILVA, F. T.; SANT'ANNA, M. P.; TENÓRIO, C. M. B. A.; SANTOS, C. F. B.; FONSECA, C. S. M.; SEABRA, G.; LIMA, V. L. M.; 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.
- BANTI, Christina N.; HADJIKAKOU, Sotiris K. Evaluation of toxicity with brine shrimp assay. **Bio-protocol**, v. 11, n. 2, p. e3895-e3895, 2021.
- BARBOSA, G. G.; AGUIAR, A. P. DE. Derivados 1,2,3-triazol: métodos de síntese e atividade antibacteriana. **Revista Militar de Ciência e Tecnologia**, v. 37, n. 4, p. 38-57, 1 out. 2020.

- BINGYIN, J.; XIAOYI, Z.; YUJI, W.; MING, Z. Click chemistry and bioorthogonal chemistry: modular construction of the microworld—Introduction of the Nobel Prize in Chemistry. **Journal of Capital Medical University**, v. 43, n. 5, p. 807, 2022.
- BONANDI, E.; FUMAGGALLI, G.; PERDICCHIA, D.; RASTELLI, G.; PASSARELLA, D. The 1, 2, 3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 10, p. 1572-1581, 2017.
- BOZOROV, Khurshed; ZHAO, Jiangyu; AISA, Haji A. 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 27, n. 16, p. 3511-3531, 2019.
- BRUICE, Paula Yurkanis. Química orgânica. 4.ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall. v.2, p. 641, 2010.
- BURANGE, A. S.; GADAM, K. G.; TUGAONKAR, P. S.; THAKUR, S. D.; SONI, R. K.; KHAN, R. R.; TAI, M. S.; GOPINATH, C. S. Green synthesis of xanthene and acridine-based heterocycles of pharmaceutical importance: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 4, p. 3283-3314, 2021.
- CAIANA, R. R. A.; DE MEDEIROS, H. I. R.; DE OLIVEIRA, R. J.; DA SILVA, B. B. M.; SILVA, J. F.; LIMA, J. A. C.; ARAÚJO, S. S.; SANTOS, C. S. Síntese e bioensaio toxicológico frente às larvas de *Artemia salina* do nPROPIL 4, 6-DI-O-Acetil-2, 3-Didesoxi- α -D-Eritro-Hex-2-Enopiranosídeo. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 8, p. 55512- 55519, 2020.
- CARVALHO, J. S., BATISTA, J. M., NOGUEIRA, N. A. P., HOLANDA, A. K. M., SOUSA, J. R., ZAMPIERI, D., BEZERRA, M. J. B., STEFÂNIO BARRETO, F., MORAES, M. O., BATISTA, A. A., GONDIM, A. C. S., PAULO, T., FRANÇA LOPES, L. G., SOUSA, E. H. S. A biphosphinic ruthenium complex with potent anti-bacterial and anti-cancer activity. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 21, p. 13085-13095, 2017.
- CHEN, Lixin.; ZHANG Shihui.; LIU, Xuemin.; GE, Xin. Recent advances in water-mediated multiphase catalysis. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, p. 101691, 2023.
- ÇOT, A.; OZGERIS, F. B.; SAHIN, I.; ÇESME, M.; ONUR, S.; TUMER, F. Synthesis, characterization, antioxidant and anticancer activity of new hybrid structures based on diarylmethanol and 1, 2, 3-triazole. **Journal of Molecular Structure**, v. 1269, p. 133763, 2022.
- CUI, J.; HU, L.; SHI, W.; CUI, G. ZHANG, Z.; ZHANG, Q. W. Design, synthesis and anti-platelet aggregation activity study of Ginkgolide-1, 2, 3-triazole derivatives. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2156, 2019.

- CZURDA, Stefan; LION, Thomas. Broad-spectrum molecular detection of fungal nucleic acids by PCR-based amplification techniques. **Human Fungal Pathogen Identification: Methods and Protocols**, p. 257-266, 2017.
- DAELE, V. R.; SPRIET, I.; WAUTERS, J.; MAERTENS, J.; MERCIER, T.; HECKE, S. V.; BRUGGEMAN, R. Antifungal drugs: what brings the future?. **Medical Mycology**, v. 57, n. Supplement_3, p. S328-S343, 2019.
- DAI, Jinlian; TIAN, Sen; YANG, Xueqing; LIU, Zongliang. Synthesis methods of 1, 2, 3-/1, 2, 4-triazoles: A review. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, p. 891484, 2022.
- DAVOOD, A.; IMAN, M.; POURIAIEE, H.; SHAFAROODI, H.; AKHBARI, S.; AZIMIDOOST, L.; IMANI, E.; RAHMATPOUR, S. Novel derivatives of phthalimide with potent anticonvulsant activity in PTZ and MES seizure models. **Iranian journal of basic medical sciences**, v. 20, n. 4, p. 430, 2017.
- EL MALAH, T.; NOUR, H. F.; SATTI, A. A. E.; HEMDAN, B. A.; EL-SAYED, A. Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1, 2, 3-triazole glycoside clickamers. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 790, 2020.
- FIGUEROA, L.; DOS SANTOS, N.; SANTIAGO, P.; ROMÃO, W.; JUNIOR, V. L.; ELLENA, J.; MICHELETTI, A. C.; BORGES, W. S. Synthesis and Evaluation of Antibacterial Activity of 1, 2, 3-Triazole and Ether Derivatives of Paeonol. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, p. 1-11, 2022.
- FLETCHER, James T.; CHRISTENSEN, Joseph A.; VILLA, Eric M. Tandem synthesis of 1-formyl-1, 2, 3-triazoles. **Tetrahedron letters**, v. 58, n. 47, p. 4450-4454, 2017.
- FOREZI, L.; LIMA, C. G. S.; AMARAL, A. A. P.; FERREIRA, G. P.; SOUZA, M. C. B. V.; SILVA, F. C. Bioactive 1, 2, 3-Triazoles: An Account on their Synthesis, Structural Diversity and Biological Applications. **The Chemical Record**, v. 21, n. 10, p. 2782-2807, 2021.
- FOKIN, V. V. WORRELL, B. T.; MALIK, J. A.; Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. **Science**, v. 340, n. 6131, p. 457-460, 2013.
- GHADAMYARI, Zohreh.; KHOJASTEHNEZHAD, Amir.; SEYEDI, Seyed Mohammad.; TAGHAVI, Faezeh.; SHIRI, Ali. Graphene Oxide Functionalized Zn (II) Salen Complex: An Efficient and New Route for the Synthesis of 1, 2, 3-Triazole Derivatives. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 33, p. 10233-10242, 2020.
- GONDRU, R.; KANUGALA, S.; RAJ, S.; KUMAR, G.; PASUPULETI, M.; BANOTHU, J.; BAVANTULA, R. 1, 2, 3-triazole-thiazole hybrids: Synthesis, in vitro antimicrobial activity and antibiofilm studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 33, p. 127746, 2021.

GONNET, Lori; BARON, Michel; BALTAS, Michel. Synthesis of biologically relevant 1, 2, 3-and 1, 3, 4-triazoles: From classical pathway to green chemistry. **Molecules**, v. 26, n. 18, p. 5667, 2021.

HAMEED, A.; FAROOQ, T. Chapter 6—Triazoles in Nanotechnology in *Advances in Triazole Chemistry*. **Advances in Triazole Chemistry**; pp. 143–167, 2021.

HAMMOUDA, M. B.; AHMDA, I.; HAMDI, A.; DBEIBIA, A.; PATEL, H.; BOUALI, N.; HAMADOU, W. S.; HOSNI, K.; GHANNAY, S.; ALMININDEREJ, F.; NOUMI, E.; SNOUSSI, M.; AOUADI, K. KADRI, A. Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel 1, 2, 3-triazole linked benzoxazine-2, 4-dione conjugates as potent antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory agents. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 15, n. 11, p. 104226, 2022.

HUERTA, A.; CIFUENTES, S. S.; BAUTISTA-RENEADO, J.; MENDIETA-ZERÓN, H.; MELGAR-FERNÁNDEZ, R. C.; PAVÓN-ROMERO, S.; CUEVAS-YAÑEZ, E. Synthesis and in vitro biological evaluation of 1, 3-bis-(1, 2, 3-triazol-1-yl)-propan-2-ol derivatives as antifungal compounds fluconazole analogues. **Medicinal Chemistry Research**, 28, 571-579, 2019.

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

HUSSAIN, M.; QADRI, T.; HUSSAIN, Z.; SAEED A.; CHANNAR, P. A.; SHEHZADI, S. A.; HUSSAN. M. D; LARIK, F. A.; MAHMOOD, T.; MALIK, A. Synthesis, antibacterial activity and molecular docking study of vanillin derived 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazoles as inhibitors of bacterial DNA synthesis. **Heliyon**, v. 5, n. 11, p. e02812, 2019.

JANKOVIČ, Dominik; VIRANT, Miha; GAZVODA, Martin. Copper-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition of Hydrazoic Acid Formed In Situ from Sodium Azide Affords 4-Monosubstituted-1, 2, 3-Triazoles. **The Journal of organic chemistry**, v. 87, n. 6, p. 4018-4028, 2022.

JOSEPH, M. C.; SWARTS, A. J.; MAPOLIE, S. F. Transition metal complexes of click-derived 1, 2, 3-triazoles as catalysts in various transformations: An overview and recent developments. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 493, p. 215317, 2023.

KADAMBAR, A. K.; KALLURAYA, B.; SINGH, S.; AGARWAL, V.; REVANASIDDAPPA, B. C. One-pot three-component azide-alkyne cycloaddition: Synthesis of new pyrazole, 1, 2, 3-triazole, and oxadiazole tethered and their anti-inflammatory, quantitative structure-activity relationship, and docking studies. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 58, n. 2, p. 654-664, 2021.

- KAUSHIK CP, KUMAR K, SINGH SK, SINGH D & SAINI S. Synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with aromatic ester functionality. *Arabian J Chem* 9: p. 865-871, 2016.
- 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.
- LI, Z.; RÖSLER, L.; WISSEL, T.; BREITZKE, H.; GUTMANN, T.; BUNTKOWSKY, G. Immobilization of a chiral dirhodium catalyst on SBA-15 via click-chemistry: Application in the asymmetric cyclopropanation of 3-diazooxindole with aryl alkenes. *Journal of CO2 Utilization*, v. 52, p. 101682, 2021.
- LIMA, Cintia Maria Carneiro Franco. Síntese de triazóis com potencial atividade biológica através de reações Click. Dissertação, Mestrado em Química, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, 2017.
- LIMA, M. F. F.; SILVA, J. W. S. A.; SILVA, J. K.; MOURA, A. H. N.; LOPES, R. L. F.; CORDEIRO, B. A.; CORDEIRO, R. P.; DE MELO, A. F. M. Avaliação toxicológica através do bioensaio com *Artemia salina* Leach de espécimes vegetais pertencentes à caatinga. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5950-5963, 2019.
- LÓPEZ-GONZÁLEZ R, BAUTISTA-RENEDO J, MARTÍNEZ-OTERO D, REYES H, GONZÁLEZ-RIVAS N, CUEVAS-YAÑEZ E. 1,4- and 1,5-Di(N-Phthalimidomethyl)-1,2,3-Triazoles: Crystal Structures and Density Functional Theory Studies of the Alkyne and Azide Precursors. **Journal of Chemical Research**, 40(5): p. 308-313, 2016.
- MALLIKANTI, V. A.C.; THUMMA, V. B.; MATTA, R. A.; VALLURU, K. R.; KONIDENA, L. N. S.; BODDU, S. L.; POCHAMPALLY, J. Synthesis, antimicrobial activity and molecular docking of novel benzimidazole conjugated 1, 2, 3-triazole analogues. **Chemical Data Collections**, v. 45, p. 101034, 2023.
- MANCUSO, Giuseppe; MIDIRI, Angelina; GERACE, Elisabetta; BIONDO, Carmelo. Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. **Pathogens**, v. 10, n. 10, p. 1310, 2021.
- MARZI, M.; FARJAM, M.; KAZEMINEJAD, Z.; SHIROUDI, A.; KOUHPAYEH, A.; ZARENEHAD, E. A recent overview of 1, 2, 3-triazole-containing hybrids as novel antifungal

agents: focusing on synthesis, mechanism of action, and structure-activity relationship (SAR). **Journal of Chemistry**, v. 2022, p. 1-50, 2022.

MATLOUBI MOGHADDAM, Firouz; POURKAVEH, Raheleh; AHANGARPOUR, Marzieh. Cobalt-Copper Ferrite Nanoparticles Catalyzed Click Reaction at Room-Temperature: Green Access to 1, 2, 3-Triazole Derivatives. **ChemistrySelect**, v. 3, n. 9, p. 2586-2593, 2018.

MAYORGA, P.; PÉREZ, K. R; CRUZ, S. M.; CÁCERES, A. Comparison of bioassays using the anostracan crustacean *Artemia salina* and *Thamnocephalus platyurus* for plant extract toxicity screening. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 20, n. 6, p. 897-903, 2010.

MERMER, A.; KELES, T.; SIRIN, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds a novel antiviral agents: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 114, p. 105076, 2021.

MEYER, B.; FERRIGNI, N.; PUTNAM, J.; JACOBSEN, L.; NICHOLS, D.; MCLAUGHLIN, J. Brine Shrimp: A Convenient General Bioassay for Active Plant Constituents. *Planta Medica*, p. 45, v. 05, p. 31–34, 1982.

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 Plantas Mediciniais*, v. 17, n. 4, p. 1031–1040, 2015.

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

MISHRA, A.; MISHRA, P.; TEKADE, M.; GUPTA, R.; RAJPOOT, K.; MOHAMED, F. H.; TEKADE, R. K. Toxicology in drug research. In: **Essentials of Pharmatotoxicology in Drug Research, Volume 1**. Academic Press, p. 29-56, 2023.

MURADOR, D. C; MESQUITA, L. M.; VANNUCHI, N.; BRAGA, A. R. C.; ROSSO, V. V. Bioavailability and biological effects of bioactive compounds extracted with natural deep eutectic solvents and ionic liquids: Advantages over conventional organic solvents. **Current opinion in food science**, v. 26, p. 25-34, 2019.

NADGIR, Chinmayee A; BISWAS, Dalia A. Antibiotic Resistance and Its Impact on Disease Management. **Cureus**, v. 15, n. 4, 2023.

NEJMA, A. B.; ZNATI, M.; DAICH, A.; OTHMAN, M.; LAWSON, A. M.; JANNET, H. B. Design and semisynthesis of new herbicide as 1,2,3-triazole derivatives of the natural maslinic acid. *Steroids*, v. 138, p. 102-107, 2018.

- NUNES, B. S.; CARVALHO, F. D.; GUILHERMINO, L. M.; STAPPEN, G. V. Use of the genus *Artemia* in ecotoxicity testing. **Environmental pollution**, v. 144, n. 2, p. 453-462, 2006.
- PALKÓ, M.; HAIMER, M. E.; KORMÁNYOS, Z.; FULOP, F. Synthesis of Novel N-Heterocyclic Compounds Containing 1, 2, 3-Triazole Ring System via Domino, "Click" and RDA Reactions. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 772, 2019.
- OKUMU, M. O.; MBARIA, J. M.; GIKUNJU, J. K.; MBUTHIA, P. G.; MADADI, V. C.; OCHOLA, J. M.; JEPKORIR, M. S. *Artemia salina* as an animal model for the preliminary evaluation of snake venom-induced toxicity. **Toxicon: X**, v. 12, p. 100082, 2021.
- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à Espectroscopia. Tradução da 4ª edição norte-americana. Cengage Learning, 2010.
- PINTO, R. T. Síntese e avaliação das atividades fungicida, fitotóxica e citotóxica de novos 1, 2, 3-triazóis a partir do glicerol. Dissertação (Mestrado em Agroquímica). Universidade Federal do Espírito Santo, 2019.
- POKHODYLO, N. T.; SHYYKA, O. Y.; GORESHNIK, E. A.; OBUSHAK, M. D. 4-Phosphonated or 4-Free 1, 2, 3-Triazoles: What Controls the Dimroth Reaction of Arylazides with 2-Oxopropylphosphonates?. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 1, p. 260-264, 2020.
- PRASHER, Parteek; SHARMA, Mousmee. Tailored therapeutics based on 1, 2, 3-1 H-triazoles: a mini review. **MedChemComm**, v. 10, n. 8, p. 1302-1328, 2019.
- PRIOR, H.; BALDRICK P.; BEKEN, S.; BOOLER, H.; BOWER, N.; BROOKER, P.; BROWN, P.; BURLINSON, B.; BURNS-NAAS, L.; CASEY, W.; CHAPMAN, M.; CLARKE, D.; HAAN, L. D.; DOEHR, O.; DOWNES, N.; FLAHERTY, M.; GELLATLY, N.; MOESGAARD, S. G.; HARRIS, J.; HOLBROOK, M.; HUI, J. Opportunities for use of one species for longer-term toxicology testing during drug development: A cross-industry evaluation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 113, p. 104624, 2020.
- RAD, M. S.; VARONI, E. M.; IRITI, M.; MARTORELL, M.; SETZER, W. N.; CONTRERAS, M. D.; SALEHI, B.; NEJAD, A. S.; RAJABI, S.; TAJBAKHS, M.; RAD, J. S. Carvacrol and human health: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 9, p. 1675-1687, 2018.
- RASHDAN, H. R.; ABDELMONSEF, A. H.; ABOU-KRISHA, M. M.; YOUSEF, T. A. Synthesis and Identification of Novel Potential Thiadiazole Based Molecules Containing 1, 2, 3-triazole Moiety Against COVID-19 Main Protease Through Structure-Guided Virtual Screening Approach. **Appl. Biochem. Biotechnol**, v. 193, p. 3602-3623, 2021.
- RAMMOHAN, A.; VENKATESH, B. C.; BASHA, N. M.; ZYRYANOV, G. V.; NAGESWARARAO, M. Comprehensive review on natural pharmacophore tethered 1, 2, 3-

- triazoles as active pharmaceuticals. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 101, n. 5, p. 1181-1203, 2023.
- RATHOD, N. B.; KULAWIK, P.; OZOGUL, F.; OZOGUL, Y. Biological activity of plant-based carvacrol and thymol and their impact on human health and food quality. **Trends in Food Science & Technology**, v. 116, p. 733-748, 2021.
- RODRIGUES, M. E.; SILVA, S.; AZEREDO, J.; HENRIQUES, M. Novel strategies to fight *Candida* species infection. **Critical reviews in microbiology**, v. 42, n. 4, p. 594-606, 2016.
- SAETAMA, V. et al. Evaluación toxicológica de soluciones acuosas de ibuprofeno mediante bioensayos con *Artemia salina*, *Allium schoenoprasum* L y *Lactuca sativa*. **Revista de Toxicología**, v. 35, n. 2, p. 112-118, 2018.
- SANTOS, Cosme Silva; OLIVEIRA, Romário Jonas de; OLIVEIRA, Ronaldo Nascimento de; FREITAS, Juliano Carlo Rufino. 1, 2, 3-Triazoles: general and key synthetic strategies. **Arkivoc (online)**, v. 2020, p. 219-271, 2020.
- SANTOS, F. A.; ALMEIDA, M. L.; SILVA, V. A.; VIANA, D. C. F.; PEREIRA, M. C.; LUCENA, A. S.; PITTA, M. G.; MELO, M. J. B.; PITTA, I. R. Synthesis and biological activities of new phthalimide and thiazolidine derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 31, n. 1, p. 108-119, 2022.
- SANGI, Diego Pereira. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da síntese orientada pela diversidade estrutural. **Química nova**, v. 39, p. 995-1006, 2016.
- SCHLAGINTWEIT, J. F.; NGUYEN, L.; DYCKHOFF, F.; KAISER, F.; REICH, R. M.; KÜHN, F. E. Exploring different coordination modes of the first tetradentate NHC/1,2,3-triazole hybrid ligand for group 10 complexes. *Dalton Transactions*, v. 48, n. 39, p. 14820-14828, 2019.
- SHEETAL, R. B.; SINGH, A. K.; SINGH, M.; THAKUR, S.; PANI, B.; KAYA, S. Advancement of corrosion inhibitor system through N-heterocyclic compounds: a review. **Corrosion Engineering, Science and Technology**, v. 58, n. 1, p. 73-101, 2023.
- SILVA, Cláudia de Brito da. Azidas aromáticas fotoativas: gliconjugação e aplicação como sensores ópticos em solução. Tese (Doutorado em química)-Universidade Federal do Rio Grande do sul, 2018.
- SILVA, M. G.; FURTADO, M. M.; OSÓRIO, A. T.; MORAIS, I. C. P; AMARAL, M. P. M.; COELHO, G. A.; ARCANJO, D. D. R. A importância dos ensaios de toxicidade para o desenvolvimento e o registro de fitoterápicos no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e538101220137-e538101220137, 2021.

SILVA, L P. Síntese de novos derivados triazólicos e avaliação de suas atividades antifúngicas. 106 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

SINGH, S.; SAKKARY, N.; SKINNER, D.; SHARMA, P. R.; OTTILIE, S.; ANTONOVA, Y.; KUMAR, P.; WINZELER, E.; CAFFREY, C.; RATHI, B. Synthesis and bioactivity of phthalimide analogs as potential drugs to treat schistosomiasis, a neglected disease of poverty. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 2, p. 25, 2020.

SONG, Y.; LEE, S.; DUTTA, P.; RYU, J. S. A Copper (I)-Mediated Tandem Three-Component Synthesis of 5-Allyl-1, 2, 3-triazoles. *Synthesis*, v. 52, n. 5, p. 744-754, 2020.

SOUZA, R. L.; DANTAS, A. G. B.; MELO, C. O.; FELICIO, I. M.; OLIVEIRA, E. E. Nanotechnology as a tool to improve the biological activity of carvacrol: a review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, p. 103834, 2022.

SPENCER, Abbygail C.; BRUBAKER, Katelyn R.; GARNEAU-TSODIKOVA, Sylvie. Systemic fungal infections: A pharmacist/researcher perspective. **Fungal Biology Reviews**, v. 44, p. 100293, 2023.

STAŚKIEWICZ, A.; LEWDÓN, P.; ROVERO, P.; PAPINI, A. M.; LATAJKAL, R. Triazole-modified peptidomimetics: an opportunity for drug discovery and development. **Frontiers in Chemistry**, v. 9, p. 674705, 2021.

STILLER, Ingo; VAN WITTELOOSTUIJN, Arjen; CAMBRÉ, Bart. Determinants of radical drug innovation: a systematic literature review. **Management Review Quarterly**, p. 1-50, 2021.

SUÁREZ-GARCÍA, J.; HERRERA, C. M. A.; VILLALVA, R. A.; BENITES, F. A.; SEGOVIA, N. Z.; ELENO, M. A. G.; UNNAMATLA, M. V.; YANEZ, E. C. Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of 1-(2-Benzyloxy-2-Phenylethyl)-1, 2, 3-Triazole Miconazole Analogs. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 55, n. 5, p. 436-440, 2021.

SUN, L.; HUANG, T.; DICK, A.; MEUSER, M. E.; ZALLOUM, W. A.; CHEN, C. H.; DING, Z.; GAO, P.; COCKLIN, S.; LEE, K.H.; ZHAN, P.; LIU, X. Design, synthesis and structure-activity relationships of 4-phenyl-1H-1, 2, 3-triazole phenylalanine derivatives as novel HIV-1 capsid inhibitors with promising antiviral activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 190, p. 112085, 2020.

TORNOE, 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.

THANH, N. D.; HAI, D. S.; BICH, V. T. N; HIEN, P. T. T.; DUVEN, N. T. K.; MAI, N. T.; DHUNG, T. T.; TOAM, V. N.; VAN, H. T. K.; DANG, L. H.; TOAN, N. T.; VAN, T. T. Efficient click chemistry towards novel 1*H*-1, 2, 3-triazole-tethered 4*H*-chromene– d-glucose conjugates: Design, synthesis and evaluation of in vitro antibacterial, MRSA and antifungal activities. **European journal of medicinal chemistry**, v. 167, p. 454-471, 2019.

TROMPETA, F. A.; PREISS, I.; AMI, F. B.; BENAYAHU, Y.; CHARITIDIS, C. A. Toxicity testing of MWCNTs to aquatic organisms. **RSC advances**, v. 9, n. 63, p. 36707-36716, 2019.

TURAN, Murat; MAMMADOV, Ramazan. Evaluation of the Toxicity Activity of Bioactive Compounds of Some Geophytes against Brine Shrimp (*Artemia salina* L.). **Acta Aquatica Turcica**, v. 17, n. 2, p. 195-201, 2021.

XU, Z.; ZHAO, S. J.; LIU, Y. 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as potential anticancer agents: Current developments, action mechanisms and structure-activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 183, p. 111700, 2019.

WANI, M. Y.; ALGHAMIDI, M. S. S.; SRIVASTAVA, V.; AHMAD, A.; AQLAN, F. M.; BOGAMI, A. S. A. Click synthesis of pyrrolidine-based 1, 2, 3-triazole derivatives as antifungal agents causing cell cycle arrest and apoptosis in *Candida auris*. **Bioorganic Chemistry**, v. 136, p. 106562, 2023.

WANG, Xuefeng; ZHANG, Shuo; LIU, Yuqin; DU, Jian; HUANG, Heng. How pharmaceutical innovation evolves: The path from science to technological development to marketable drugs. **Technological Forecasting and Social Change**, v. 167, p. 120698, 2021.

WANG, X.; KUANG, C.; YANG, Q. Copper-Catalyzed Synthesis of 4-Aryl-1*H*-1,2,3-triazoles from 1,1-Dibromoalkenes and Sodium Azide. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 2012, n. 2, p. 424, 2012.

YADAV, P; KAUSHIK, C. P.; KUMAR, M.; KUMAR ,C. Phthalimide/Naphthalimide containing 1, 2, 3-triazole hybrids: Synthesis and antimicrobial evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v. 1276, p. 134688, 2023.

ZHANG, S.; XU, Z.; REN, Q. C.; CHANG, L.; SHENG, Z.; FENG, L. S. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. **European journal of medicinal chemistry**, v. 138, p. 501-513, 2017.

ZHANG, X.; LIU, P.; ZHU, L. Structural determinants of alkyne reactivity in coppercatalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Molecules*, v.21, p. 1697, 2016.

ZHU, B.; SONG, Z.; LI, J.; HUI, X.; WANG, G. The developmental toxicity, bioaccumulation and distribution of oxidized single walled carbon nanotubes in *Artemia salina*. **Toxicology Research**, v. 7, n. 5, p. 897-906, 2018.