

SÍNTESE DE TRIAZOL COM PROPRIEDADE ANTIBACTERIANA

Data de submissão: 21/05/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Alcino Palermo Aguiar

Orientador: Professor Doutor em Química Orgânica e Professor Titular do Instituto Militar de Engenharia – Seção de Ensino de Engenharia Química (SE/5)
Rio de Janeiro – RJ
<https://www.escavador.com/sobre/592079/alcino-palermo-de-aguiar>

Victor Hugo Vimercate Silva Oliveira

Orientado: Aluno do 4º ano do Curso de Formação e Graduação (CFG) em Engenharia Química do Instituto Militar de Engenharia – Seção de Ensino de Engenharia Química (SE/5)
Rio de Janeiro – RJ
<http://lattes.cnpq.br/3587112055903788>

RESUMO: A resistência bacteriana se tornou um problema de saúde pública a nível mundial. O uso sistemático de antibióticos no tratamento de diferentes doenças tem favorecido o aparecimento de cepas resistentes. Desta forma, o desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes tem sido o foco de diversos grupos de pesquisa ao longo dos anos. Neste contexto o núcleo 1,2,3-triazol vem sendo o foco de diferentes trabalhos investigando métodos de síntese ou suas propriedades

biológicas, dentre as quais podem ser destacadas: anticancerígena, antiepiléptica, antialérgica e antibiótica. Este projeto teve como objetivo a síntese de dois derivados do núcleo triazol (1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol e 1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol), os quais podem ser precursores de bis-triazóis com atividade antibiótica. Estes compostos foram sintetizados a partir da reação de cicloadição das respectivas arilazidas a álcool propargílico. Os derivados de anilina (2-cloroanilina e 3-cloroanilina) foram tratados com nitrito de sódio e HCl (5 °C / 4h) para produzir os respectivos sais de diazônio, os quais após reação com azida de sódio forneceram 2-clorofenil azida e 3-clorofenilazida com rendimentos de 76 % e 87 %. As reações de cicloadição das azidas com o álcool propargílico foram conduzidas a 27°C por 48 h, fornecendo dois diferentes produtos sólidos amarelados, os quais foram purificados por cromatografia em coluna flash empregando gel de sílica como suporte. Os triazóis orto- e meta-substituídos foram obtidos em rendimentos globais de 32 % e 44 %, respectivamente. Os triazóis foram caracterizados pelos seus pontos de fusão (orto: 84–86 °C e meta: 90–92 °C), bem como pelas absorções na

região do infravermelho.

PALAVRAS-CHAVE: Síntese de triazol. 1,2,3-triazol. Bis-triazóis. Cicloadição. Arilazida.

SYNTHESIS OF TRIAZOLE WITH ANTIBACTERIAL PROPERTIES

ABSTRACT: Bacterial resistance has become a global public health problem. The systematic use of antibiotics in the treatment of various diseases has favored the emergence of resistant strains. Therefore, the development of new, more effective drugs has been the focus of several research groups over the years. In this context, the 1,2,3-triazole nucleus has been the subject of different studies investigating synthesis methods or its biological properties, including anticancer, antiepileptic, antiallergic, and antibacterial activities. This project aimed to synthesize two derivatives of the triazole nucleus (1-(3-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethanol and 1-(2-chlorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmethanol), which can serve as precursors for bis-triazoles with antibacterial activity. These compounds were synthesized by the cycloaddition reaction of their respective arylazides with propargyl alcohol. The aniline derivatives (2-chloroaniline and 3-chloroaniline) were treated with sodium nitrite and HCl (5 °C / 4h) to produce the respective diazonium salts, which, upon reaction with sodium azide, provided 2-chlorophenyl azide and 3-chlorophenyl azide with yields of 76% and 87%, respectively. The cycloaddition reactions of the azides with propargyl alcohol were conducted at 27°C for 48 hours, yielding two different yellow solid products, which were purified by flash column chromatography using silica gel as a support. The ortho- and meta-substituted triazoles were obtained with overall yields of 32% and 44%, respectively. The triazoles were characterized by their melting points (ortho: 84–86 °C; meta: 90–92 °C) as well as their infrared absorption bands.

KEYWORDS: Triazole synthesis. 1,2,3-triazole. Bis-triazoles. Cycloaddition. Arylazide.

INTRODUÇÃO

Após a utilização dos antibióticos para o tratamento de doenças causadas por microorganismos, a resistência das bactérias se tornou um problema de saúde pública a nível mundial.^[1] Esta crise tem sido atribuída ao uso de maneira excessiva e inadequada dos antibióticos e à falta do desenvolvimento de novos.^[2]

A descoberta de antibióticos no século XX se tornou a solução para muitas doenças infecciosas, e desta maneira a utilização exagerada e a mutação genética resultou em uma adaptação das bactérias, tornando-se resistentes aos mesmos ao longo dos anos. Durante o século XXI, poucos antibióticos foram introduzidos no mercado, apenas a linezolidina em 2001, a daptomicina em 2003, com a volta das pesquisas de antibióticos em fontes naturais, e a ceftarolina.^[3]

Dentre as substâncias pesquisadas que apresentam atividade biológica, os heterociclos são as que mais têm se destacado nos últimos anos, sendo aplicados na agricultura^[4], sendo utilizados como grupos protetores^[5] e também estando presentes em medicamentos^[6]. Um anel heterociclo que se destacou muito nas aplicações da medicinais

foi o 1,2,3-triazol, devido as suas propriedades anticancerígena^[7], antiepiléptica^[8], antialérgica^[9] e antibiótica.^[10]

Alguns exemplos de derivados de 1,2,3-triazóis com atividade biológica são: CAI (carboxiamidotriazol, um anticarcinogênico), TSAO (um inibidor da enzima *Transcriptase reversa*), tazobactam e cefatrizina (antibióticos).^[11]

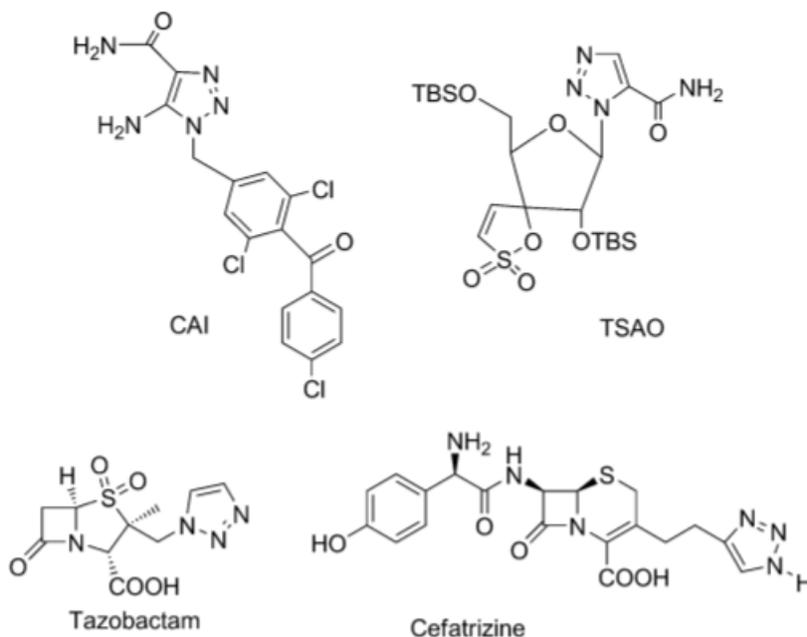


Fig.1: Exemplos de derivados de 1,2,3-triazóis bioativos.

A cicloadição 1,3-dipolar de azida e alquino é o método mais eficiente de sintetizar 1,2,3-triazóis. Sabendo da grande capacidade biológica dos triazóis e dos bis-triazóis, principalmente na atividade antimicrobiana, existe um esforço contínuo das pesquisas para a descoberta de novas moléculas, uma vez que os resultados biológicos que já foram obtidos revelaram que a maioria dessas moléculas são antimicrobianos potentes.^[12]

OBJETIVOS

1 | OBJETIVO GERAL

O objetivo do projeto é sintetizar dois derivados de 1,2,3-triazol, potenciais reagentes para reações de síntese de 1,2,3-bistriazóis, que podem apresentar atividade biológica. São eles: 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol e 1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol, através de reações de cicloadição.

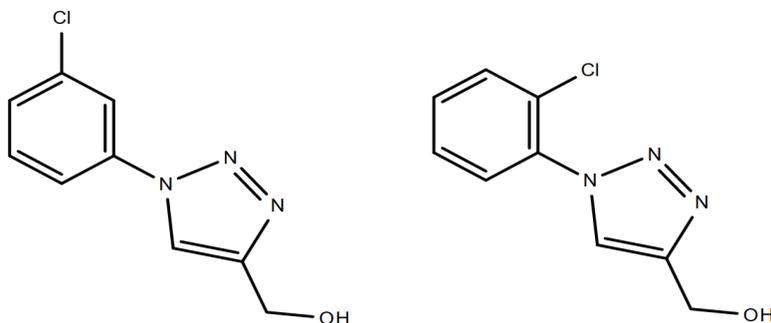


Fig.2: Moléculas alvo do projeto: 1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol e 1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol, da esquerda para a direita.

2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Partindo de dois derivados de anilina (2-cloroanilina e 3-cloroanilina) sintetizar as respectivas azidas;
- Extrair e concentrar as azidas formadas;
- Fazer uma reação de cicloadição com o álcool propargílico; e
- Purificar e analisar o produto final no infravermelho (FTIR).

PROCEDIMENTOS

3 | SÍNTESE DE AZIDAS ORGÂNICAS

1,5 mL (14,2 mmol) de 3-cloroanilina foram dissolvidos em 14,0 mL de uma solução de ácido clorídrico (HCl) 6 N, em um balão sob agitação magnética e em banho de gelo. Foi adicionado ao balão uma solução de 1,47 g (21,3 mmol) de nitrito de sódio (NaNO₂) dissolvidos em 36,0 mL de água. A mistura foi agitada por 30 minutos, e em seguida, foi adicionada uma solução de 3,70 g (56,9 mmol) de azida de sódio em 71,0 mL de água. A mistura foi agitada por mais 4 horas a temperatura ambiente.

Para sintetizar a segunda azida orgânica, foram utilizados 1,5 mL (14,2 mmol) de 2-cloroanilina, no lugar de 3-cloroanilina, e os procedimentos foram repetidos.

4 | EXTRAÇÃO E CONCENTRAÇÃO DA SOLUÇÃO

A mistura oriunda da síntese das azidas foi retirada da agitação, e as arilazidas foram extraídas com etilacetato. O extraído foi adicionado de sulfato de sódio (Na₂SO₄) anidro, para retirar a água em excesso, e o solvente orgânico foi retirado utilizando o rotaevaporador, concentrando o produto final.

5 | SÍNTESE DE DERIVADOS DE 1,2,3-TRIAZÓIS

Foram adicionados em um bécker: 0,25 g (1,4 mmol) de ácido ascórbico, 0,13 g (0,5 mmol) de sulfato cúprico pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 0,12 g (1,4 mmol) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) e 5,0 mL de água, formando a mistura 1.

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados: 0,8 mL (6,6 mmol) da 3-clorofenilazida, 4,5 mL de t-butanol, a mistura 1 e 0,47 mL (8,1 mmol) de álcool propargílico. A mistura formada, ficou sob agitação magnética por um período de 48 horas.

Após a agitação, o produto foi extraído com acetado de etila, e um sólido foi obtido através da retirada do solvente com o rotaevaporador.

Para a segunda cicloadição, os procedimentos foram repetidos, utilizando: 1,3 mL (10,7 mmol) de 2-clorofenilazida no lugar de 3-clorofenilazida; 0,41 g (2,3 mmol) de ácido ascórbico, 0,21 g (0,8 mmol) de sulfato cúprico pentahidratado, 0,20 g (2,3 mmol) de bicarbonato de sódio, 8,1 mL de água para a mistura 1; 7,3 mL de t-butanol e 0,76 mL (13,2 mmol) de álcool propargílico.

6 | PURIFICAÇÃO E ANÁLISE NO INFRAVERMELHO

Após evaporado o solvente, o sólido residual foi analisado através de um teste de ponto de fusão e através de cromatografia em camada fina. Determinado o melhor eluente, foi realizada a purificação do produto através de uma cromatografia de coluna sobre gel de sílica.

Ao separar o produto final dos derivados orgânicos, a solução foi levada novamente ao rotaevaporador para a retirada do solvente. Em seguida, foi medido novamente o ponto de fusão e o produto final foi levado para o laboratório de Análise Instrumental, para ser analisado o seu espectro no infravermelho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

7 | SÍNTESE DE AZIDAS ORGÂNICAS

A primeira parte do projeto consiste na síntese das azidas orgânicas, 3-clorofenilazida e 2-clorofenilazida. Para que a reação ocorra é necessária a presença de nitrito em meio ácido, a primeira etapa consiste na formação do diazônio a frio, devido ao grupo $-\text{NH}_2$ ligado ao anel. A segunda etapa consiste na adição de azida, que substituirá o grupo diazônio, sendo essa etapa facilitada em baixas temperaturas. Após quatro horas de agitação à temperatura ambiente, espera-se a formação completa da respectiva azida orgânica.



Fig.3: Reação de síntese da 3-clorofenilazida.

8 | EXTRAÇÃO E CONCENTRAÇÃO

Após o término da reação, foi necessário fazer uma extração do produto. Utilizou-se etilacetato para obter soluções das respectivas azidas na fase orgânica. O sulfato de sódio anidro foi utilizado para retirar-se a água residual, para que a solução orgânica, pudesse ser levada ao rotaevaporador, a fim de ser retirado o solvente.



Fig.4: 3-clorofenilazida em etilacetato com Na_2SO_4 e depois filtrada.

Devido a instabilidade das azidas em altas temperatura, o equipamento foi utilizado apenas até 60° C.



Fig.5: Rotaevaporador utilizado.

Ao término da retirada do solvente, os duas azidas orgânicas apresentaram-se no estado líquido, com um aspecto viscoso e coloração alaranjada.

Foi obtido um volume de 1,5 mL (12,4 mmol) de 3-clorofenilazida e 1,3 mL (10,8 mmol) de 2-clorofenilazida, rendimentos de 86,8 % e 76,2%, respectivamente.



Fig.6: 3-clorofenilazida após ser retirada do rotaevaporador.

9 | REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO

A etapa de cicloadição é realizada na presença de íons cobre, a cicloadição 1,3-dipolar de azida e alquino fornecem uma mistura de produtos composta triazóis 1,4- e 1,5- dissustituído. Porém o cobre e condições mais brandas aumentam a especificidade do regioisômero 1,4-dissustituído.^[13]

A mistura 1, utilizada na equação de cicloadição, é preparada com sulfato de cobre pentaidratado, bicarbonato de sódio e ácido ascórbico.



Fig.7: Reagentes utilizados para fazer a mistura 1.



Fig.8: Pesagem dos reagentes da mistura 1 para a cicloadição da 2-clorofenilazida: ácido ascórbico, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ e NaHCO_3 .

As reações ficaram sob agitação durante um período de quarenta e oito horas, apresentando um aspecto coloidal e amarelado.



Fig.9: Reação de cicloadição da 2-clorofenilazida.

Ao término da reação o produto foi extraído novamente com acetado de etila, e colocado no rotaevaporador para a retirada do solvente. Foram obtidos dois sólidos, um sólido com aspecto amarelado mais claro (produto metassubstituído) e um sólido com uma coloração amarelada mais intensa (produto ortossubstituído).

Para a síntese do produto metassubstituído foi utilizado apenas 0,8 mL (6,6 mmol) de 3-clorofenilazida, enquanto para o produto ortossubstituído foi utilizado o volume total de 1,3 mL (10,8 mmol) de 2-clorofenilazida.

Os produtos finais obtidos foram 0.83 g (4,0 mmol) do metassubstituído e 1.31 g (6,2 mmol) do ortossubstituído. Rendimentos de 60,4 % e 57,4 %, respectivamente.



Fig.10: Produtos finais das cicloadições.

10 | ENSAIO DE PONTO DE FUSÃO

Antes de iniciar o processo de purificação do produto, foi realizado um teste de ponto de fusão, para verificar se o sólido formado apresentava um PF parecido com o valor encontrado na literatura.

Os valores encontrados para o produto impuro foram 88–90 °C para o produto metassubstituído e 82–85 °C para o ortossubstituído. Como os valores foram relativamente próximos aos valores reais (95–97 °C e 86–87 °C, respectivamente)^[14], os produtos foram levados à etapa de purificação.

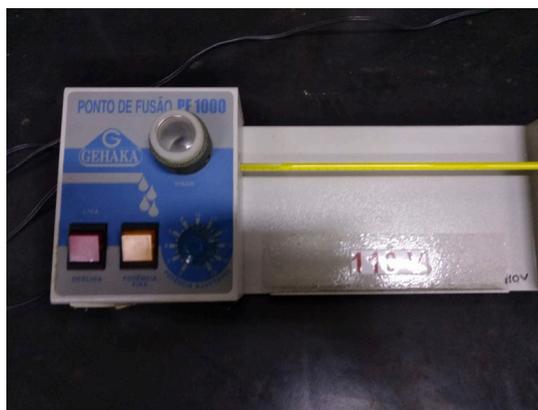


Fig.11: Equipamento utilizado para o Teste de Ponto de Fusão.



Fig.12: Tubo Capilar fechado contendo o produto metassubstituído.

11 | CROMATOGRAFIA DE COLUNA SOBRE GEL DE SÍLICA

Antes de se iniciar o processo de cromatografia de coluna, foi necessário descobrir quais seriam os melhores eluentes para cada um dos produtos.

Inicialmente foi feita uma cromatografia de camada fina com uma mistura equimolar de acetato de etila e cicloexano para cada um dos produtos.

O resultado encontrado foi que ambos os produtos continham impurezas (outras manchas nas placas) e que possuíam uma afinidade muito maior com a sílica do que com o eluente.



Fig.13: Cromatografia em camada fina com mistura acetato de etila e cicloexano dos produtos metassubstituído e ortossubstituído.

Concluindo que seria necessário aumentar a polaridade do eluente, a cromatografia de camada fina foi realizada novamente, porém utilizando apenas o acetato de etila. Apresentando um resultado melhor para a cromatografia.



Fig.14: Cromatografia em camada fina com acetato de etila dos produtos metassubstituído e ortossubstituído.

Após escolher o eluente a ser utilizado na cromatografia sobre coluna, foi pesada uma quantidade de sílica, para cada uma das colunas. A quantidade de sílica utilizada foi de 30 g para quantidades menores ou iguais a 0,50 g de produto e 10 g a mais de sílica para cada 0,10 g de produto a mais.

As quantidades utilizadas de produto para purificar foram de 0,40 g (1,9 mmol) do meta-triazol e 0,60 g (2,9 mmol) do orto-triazol. Portanto, as quantidades de sílica a serem utilizadas foram de aproximadamente 30 g e 40 g.



Fig.15: Sílica utilizada na cromatografia de coluna.



Fig.16: Vidraria utilizada na cromatografia de coluna.

Após o processo de separação foi feita uma cromatografia de camada fina nos frascos, a fim de determinar quais dos frascos apresentavam apenas o produto principal. Para o meta-triazol foram reunidos os conteúdos dos frascos 6 ao 39 e para o orto-triazol

foram reunidos os conteúdos dos frascos 4 ao 21.

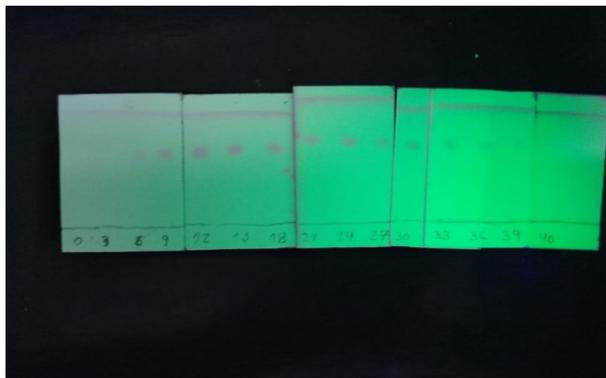


Fig.17: Cromatografia em camada fina do produto metassubstituído após a cromatografia de coluna.

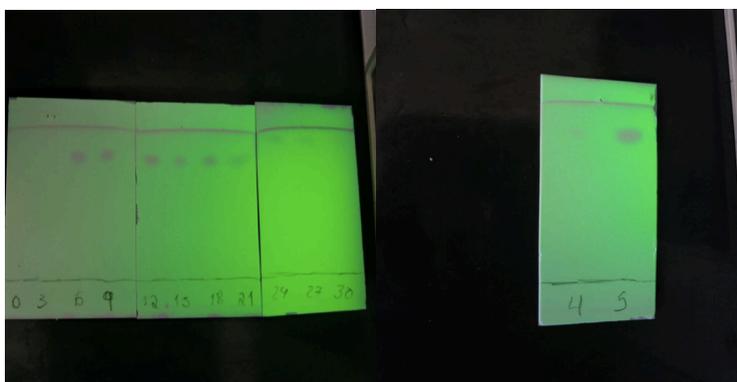


Fig.18: Cromatografia em camada fina do produto ortossubstituído após a cromatografia de coluna.

12 | PRODUTO FINAL

Os conteúdos reunidos dos frascos foram colocados em um balão de vidro e levados ao rotaevaporador mais uma vez para a retirada do solvente. O sólido obtido apresentou novamente uma coloração amarela mais clara (no produto metassubstituído) e amarela mais intensa (no produto ortossubstituído).

Foram repetidos os testes de ponto de fusão, e os valores encontrados para as temperaturas foram de 90–92 °C para o produto metassubstituído e 84–86 °C para o ortossubstituído, valores mais próximos aos valores reais, indicando que o grau de pureza do produto foi aumentado.



Fig.19: Produtos purificados após a cromatografia de coluna: produto metassubstituído e produto ortossubstituído.

Em seguida, os produtos foram pesados, e os valores de massa encontrados foram de 0,32 g (1,6 mmol) de meta-triazol e 0,44 g (2,1 mmol) de orto-triazol. As etapas de purificação apresentaram rendimentos de 81,4 % e 72,5 %, e os rendimentos globais das reações (incluindo a purificação) foram de 43,8% e 31,7 %, respectivamente.



Fig.20: Medição da quantidade de produto formado, para o cálculo dos rendimentos das reações.

13 | ESPECTROS NO INFRAVERMELHO

O produto purificado foi levado para o laboratório de Análise Instrumental, para ser analisado. O teste de confirmação foi feito por um Espectrofotômetro de Infravermelho.

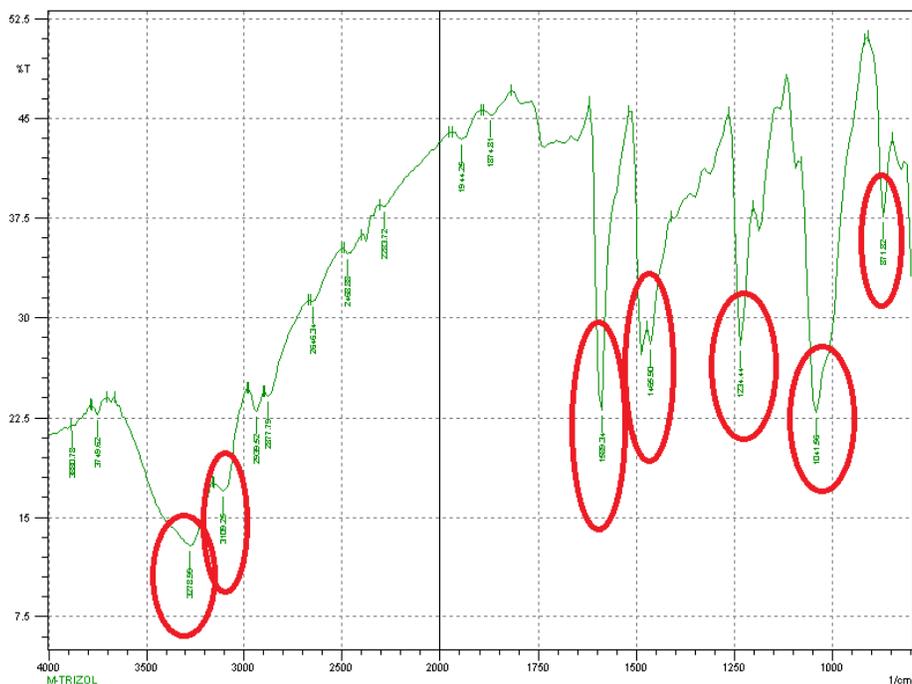


Fig.21: Espectro FTIR do produto metassubstituído (1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol).

As absorções na região do 3279 são características das ligações -OH e das ligações de hidrogênio e as absorções nas regiões próximas ao 3109 e 2900 são referentes as ligações C-H dos carbonos sp^2 e sp^3 ^[15], a absorção em 1589 representa as ligações C=C ^[15], as ligações C-N podem ser observadas na absorção de 1234, e de C-O em 1042, as absorções de anel metassubstituído seriam a de 871 e as de 784 e 671 (essas duas últimas estão fora da escala do espectro). As demais absorções: 1466 e uma próxima à 1480 conferem com as da molécula em questão.^[14]

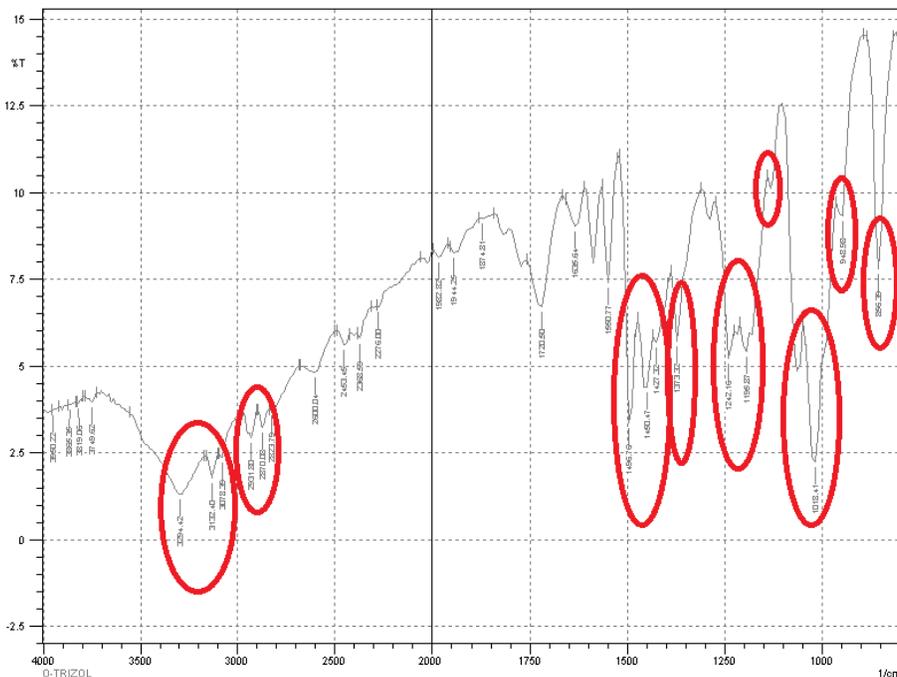


Fig.22: Espectro FTIR do produto ortossustituído (1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol).

As absorções na região do 3294, 3132 e 3078 são características das ligações –OH e das ligações de hidrogênio, as ligações simples entre carbonos, C–H sp^2 e sp^3 podem ser observadas em 2931, 2870, 2823, a absorção em 1242 provavelmente se refere a ligação C–N e a próxima ao 1018 à ligação C–O, uma absorção 765 (fora da escala) nessa molécula é característica do anel ortossustituído. As demais absorções: 1496, 1450, 1427, 1373, 1196, uma próxima ao 1120, 949 e 856 correspondem aos da molécula em questão. [14]

CONCLUSÃO

Ao longo do projeto, pôde ser observado que o apesar das estruturas parecidas dos dois produtos e dos intermediários com características semelhantes (como densidade, massa molar), as duas reações se diferenciaram em alguns aspectos.

Tanto na formação da azida, quanto na etapa de cicloadição, a reação do produto metassustituído apresentou rendimentos maiores. Entretanto pode ser observado (Fig.13 e Fig.14), que o produto ortossustituído, possuía uma afinidade um pouco maior com o acetato de etila, levando a acreditar que essa diferença de polaridade foi o suficiente para gerar um produto mais puro após a cromatografica em coluna.

No aspecto final do produto também pode ser observado essa diferença, nas

Fig.19 e Fig.20 verifica-se que o produto ortossustituído aparenta estar mais fino, e no espectro do infravermelho se observa absorções mais largas no produto metassubstituído, possivelmente pela presença de água e alguns reagentes que não foram completamente separados.

Um rendimento mais baixo na etapa de purificação e um ponto de fusão final mais próximo do valor encontrado na literatura também nos leva a acreditar que o produto metassubstituído possui uma facilidade maior de ser purificado, talvez essa pequena diferença na polaridade também se reflita numa diferença na atividade biológica dos dois produtos.

Os dois derivados de 1,2,3-triazol ([1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol] e [1-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il-metanol]) foram sintetizados, o próximo passo seria verificar se existe atividade bactericida dos mesmos, ou se a partir deles poderiam ser gerados os respectivos bis-triazóis, (através de uma desidratação intermolecular) com atividade biológica.

REFERÊNCIAS

1. CABRERA, C. E.; GÓMEZ, R. F.; ZÚÑIGA, A. E. **La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes una manifestación de los mecanismos de supervivencia y adaptación.** Colombia Medica, Vol. 38, n. 2, 200.
2. VENTOLA, C. L. **The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats.** P T, 40(4): 277–283, 2015 Apr.
3. GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. **Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes.** Química Nova, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.
4. RAFIN, C.; VEIGNIE, E.; SANCHOLLE M. **Synthesis and antifungal activity of novel bisdithiocarbamate derivatives of carbohydrates against *Fusarium oxysporum* f. sp. *Lini*.** J. Agric. Food Chem. 48 (2000) 5283–5287.
5. GREENE, T. W.; WUTS P. G. M. **Protecting Groups in Organic Synthesis**, 3rd ed., Wiley Interscience, New York, 1999, pp. 484–485.
6. GENIN M. J.; ALLWINE D. A.; ANDERSON D. J. **Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*.** J. Med. Chem. 43 (2000) 953–970.
7. YU, J. L.; PORE Q. P.; ZHANG Q. S.; LIU Y. H.; LI Y. Z. & ZHOUS.M. **Bioorg Med Chem Lett.** 20, 2010, 240.
8. PALHAGEN S.; CANGER R.; HENRIKSEN O.; PARYS J. A. V.; RIVIERE M. E. & KAROLCHYK M. A., **Epilepsy Res**, 43, 2001, 115.
9. BUCKLE D. R.; ROCKELL C. J. M.; SMITH H. & SPICER B. A.; **J Med Chem**, 27, 1984, 223.

10. POKROVSKAYA V.; BELAKHOV V.; HAINRICHSON M.; YARON S. & BAASOV T.; **J Med Chem**, 52, 2009, 2243.
11. AGALAVE, S. G.; MAUJAN, S. R.; PORE, V. S. **Click Chemistry: 1, 2, 3-Triazoles as Pharmacophores**. *Chemistry an Asian Journal*, v. 6, p. 2696 – 2718, 2011.
12. Banday, A. H.; Shameem, S. A.; Ganai, B. A. **Antimicrobial studies of unsymmetrical bis-1,2,3-triazoles**. *Org Med Chem Lett*. 2012, 2, 13, published online 2012 Apr 4.
13. FREITAS, L.B.O.; RUELA, F.A.; PEREIRA, G.R.; ALVES, R. B.; FREITAS, R.P. F. **A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações**. *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.
14. BOECHAT, N.; FERREIRA, V. F.; Ferreira, S. B., Ferreira, M. L. G., Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. N. S.; Silva, G. B.; Costa, C. C. P. **Novel 1,2,3-Triazole Derivatives for Use against Mycobacterium tuberculosis H37Rv (ATTC 27294) Strain**. *J. Med. Chem.*, 2011, 54 (17), pp 5988–5999.
15. GANNARAPU, M. R.; VASAMSETTI, S. B.; PUNNA, N.; KOTAMRAJU, S.; BANDA, N. **Synthesis of novel 1-substituted triazole linked 1,2-benzothiazine 1,1-dioxido propenone derivatives as potent anti-inflammatory agents and inhibitors of monocyte-to-macrophage differentiation**. *Electronic Supplementary Material, Med. Chem. Commun.*, 2015,6, 1494-1500.