



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

NAAMA MARIA DANTAS DIAS

**PLANEJAMENTO SINTÉTICO, ATIVIDADE
ANTIMICROBIANA E TOXICOLÓGICA DE UM HÍBRIDO
FTALIMÍDICO TRIAZÓLICO**

CUITÉ – PB

2022

NAAMA MARIA DANTAS DIAS

**PLANEJAMENTO SINTÉTICO, ATIVIDADE
ANTIMICROBIANA E TOXICOLÓGICA DE UM HÍBRIDO
FTALIMÍDICO TRIAZÓLICO**

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

2022

D541p Dias, Naama Maria Dantas.

Planejamento sintético, atividade antimicrobiana e toxicológica de um híbrido ftalimídico triazólico. / Naama Maria Dantas Dias. - Cuité, 2022. 89 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2022.

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

1. Antifúngicos. 2. Atividade antimicrobiana. 3. Atividade toxicológica. 4. Ftalimida. 5. Bioensaio toxicológico. 6. Resistência antimicrobiana. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Título.

CDU 615.281.9(043)

NAAMA MARIA DANTAS DIAS

**PLANEJAMENTO SINTÉTICO, ATIVIDADE
ANTIMICROBIANA E TOXICOLÓGICA DE UM HÍBRIDO
FTALIMÍDICO TRIAZÓLICO**

Aprovado em: 16/12/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas

Orientador – UFCG

Me. Rodrigo Ribeiro Alves Caiana

Membro – UFPE

Prof^ª. Dr^ª. Maria Emília da Silva Menezes

Membro – UFCG



Documento assinado eletronicamente por **MARIA EMILIA DA SILVA MENEZES, PROFESSOR 3 GRAU**, em 21/12/2022, às 15:02, 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 **JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS, PROFESSOR(A) DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 22/12/2022, às 11:24, 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 **Rodrigo Ribeiro Alves Caiana, Usuário Externo**, em 22/12/2022, às 13:15, 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 **3002424** e o código CRC **A6551DE8**.

Dedico esse trabalho a Deus por sempre me iluminar nessa caminhada; aos meus pais Urany Dantas e Reginaldo Barbosa, e ao meu irmão Matheus Dantas por sempre me auxiliarem em todos os momentos difíceis, pelo apoio, incentivo e por acreditarem em mim; isso me estimulou a lutar todos os dias para alcançar meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus por todas as bênçãos concedidas e por me proporcionar saúde e muita força para chegar até aqui.

Aos meus pais Maria Urany Dantas de Farias Barbosa e Reginaldo Dias Barbosa por todo apoio na minha jornada, força para vencer os desafios e obstáculos, compreensão, e por me incentivarem a alcançar meus sonhos; que mesmo diante das adversidades nunca mediram esforços para prover o melhor para mim e o meu irmão Matheus Dantas, também agradeço por me ensinarem que a humildade e a fé são essenciais para alcançar os nossos objetivos.

Ao meu irmão Matheus Dantas Dias por compartilhar de todos os momentos da minha vida e por me auxiliar nos momentos difíceis, pela companhia, momentos felizes, apoio e incentivo nessa caminhada e pelo companheirismo nos momentos de alegria e tristeza.

Aos meus avós paternos e maternos Francisca Maria, Dorgival Dias (*in memoriam*), Antônia Dantas (*in memoriam*) e Antônio Benício (*in memoriam*); todo o meu amor e gratidão por estarem presentes em vários momentos da minha vida e por serem fonte de carinho e encorajamento.

À minha família por todo o apoio e incentivo, especialmente a minhas tias Socorro Dantas, Gisele Dantas, Rita Dantas, Diana Barbosa e Cassia Barbosa pelo apoio emocional, financeiro, suporte, ensinamento e incentivo durante a minha caminhada. À minha prima Graciellen Farias pela ajuda, amizade e companheirismo constantes.

Aos meus amigos Sara Ingrid, Bruno Henrique, Alécia Regina, Ycaro Eduardo, Mário Fiúza, Thassy Hesdras, Tales Natan, Gabriela Freitas, Plízia Karol, Renato Caldas, Parízia Raiane e Yasmim Alves pela amizade, pelo apoio nos bons e maus momentos, gargalhadas constantes, conversas e companhia.

À toda a equipe da Farmácia Holanda pelo acolhimento e ensinamentos durante o Estágio Supervisionado I, em especial a Doutora Aparecida Silveira e meu preceptor Daniel Silveira pela oportunidade e confiança e pela imensa contribuição na minha formação.

À toda a equipe do laboratório ACLA pela recepção e conhecimentos adquiridos durante o Estágio Supervisionado II, principalmente a minha preceptora Délis Mikaele pela compreensão e por compartilhar comigo seus conhecimentos, promovendo o meu crescimento pessoal e profissional através dessa experiência.

Ao professor Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas e à professora Dr^a. Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas, por me acolherem desde a iniciação científica, agradeço pela compreensão diante dos obstáculos, oportunidade e por todos os conselhos, amizade, ensinamentos, confiança depositada em mim e orientação para a realização dos projetos de iniciação científica e do presente trabalho.

À toda a equipe do Laboratório de Sínteses Orgânicas e Química Medicinal (LASOQM) pelos ensinamentos, auxílio, conselhos e momentos agradáveis durante as minhas pesquisas no laboratório.

À professora Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes pelo apoio e incentivo durante a faculdade, a qual tenho um enorme carinho e admiração. Ao Me. Rodrigo Ribeiro Alves Caiana que sempre me auxiliou desde a minha iniciação científica, agradeço por todos os ensinamentos e apoio durante a minha pesquisa, contribuindo significativamente para o meu crescimento profissional.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro durante a minha iniciação científica, a UFCG pela infraestrutura e oportunidade, a Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) pelas análises espectrométricas. À professora Edeltrudes do Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba pela atividade antimicrobiana.

RESUMO

Os compostos 1,2,3-*H*-triazóis são heterocíclicos de suma importância, em razão da sua estabilidade, baixa toxicidade e diversas aplicações sintética, tecnológica e farmacológica, destacando-se a sua notória propriedade antimicrobiana no enfrentamento de novas doenças infecciosas que acometem a sociedade, principalmente devido ao surgimento de microrganismos resistentes. Em paralelo, pode-se introduzir ao composto 1,2,3-*H*-triazóis um grupo Ftalimida, o qual é uma imida cíclica que possui inúmeras propriedades farmacológicas, podendo resultar na potencialização da atividade antimicrobiana. No entanto, mesmo diante de tais grupos atuarem como antimicrobianos inicialmente é imprescindível a realização de um ensaio toxicológico para predição de possíveis efeitos indesejáveis. Através disso, a presente pesquisa teve como proposta desenvolver um estudo das condições reacionais para a obtenção de um híbrido ftalimídico-triazólico, caracterizá-lo através de técnicas espectrométricas e avaliar a sua atividade antimicrobiana e, adicionalmente realizar o bioensaio toxicológico desse híbrido frente às larvas da *Artemia salina*. A *N*-(4-azidobutil)ftalimida foi obtida a partir da reação de substituição nucleofílica bimolecular sob atmosfera de argônio, na forma de um sólido branco com um rendimento de 85% e, uma vez sintetizada essa azida ftalimídica foi empregada para a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico conforme a técnica descrita por Sharpless e Mendal em 2002 a reação CuAAC; foi caracterizada e empregada no estudo das condições reacionais para a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico. Os resultados apontaram que solventes com polaridade intermediária favorecem o protocolo, porém o rendimento utilizando água:*n*-propanol foi superior comparado aos outros sistemas hidroalcoólicos. Além disso, a espécie básica que promoveu os resultados mais eficientes foi o carbonato de potássio, justificado pela teoria ácido base de Pearson, sob temperatura ambiente e utilizando a energia ultrassônica devido os processos de cavitação acústica. Uma vez otimizada as condições reacionais do híbrido ftalimídico-triazólico, este foi submetido ao ensaio toxicológico, o qual apresentou uma toxicidade moderada com CL₅₀ de 100,68 ppm, e atividade antifúngica com valores de CIM equivalente de 64 µg/mL e 128 µg/mL para *Candida albicans* e *Candida tropicalis*, respectivamente. Em suma, o novo híbrido ftalimídico-triazólico desenvolvido apresenta-se como um potencial agente terapêutico dado esgotamento de ações terapêuticas promovido pela resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: 1,2,3-*H*-triazóis. Heterocíclicos. Ftalimida. Bioensaio toxicológico. Resistência antimicrobiana.

ABSTRACT

The 1,2,3-1H-triazole compounds are extremely important heterocyclic compounds, due to their stability, low toxicity and several synthetic, technological and pharmacological applications, highlighting their notorious antimicrobial property in the fight against new infectious diseases that affect society, mainly due to the emergence of resistant microorganisms. In parallel, a Phthalimide group can be introduced to the compound 1,2,3-1H-triazoles, which is a cyclic imide that has numerous pharmacological properties, which may result in the potentiation of antimicrobial activity. However, even in the face of such groups acting as antimicrobials, it is initially essential to carry out a toxicological test to predict possible undesirable effects. Therefore, the present research aimed to develop a study of the reaction conditions to obtain a phthalimidic-triazole hybrid, to characterize it through spectrometric techniques and to evaluate its antimicrobial activity and, additionally, to carry out the toxicological bioassay of this hybrid against the larvae of *Artemia salina*. N-(4azidobutyl)phthalimide was obtained from the bimolecular nucleophilic substitution reaction under argon atmosphere, in the form of a white solid with a yield of 85% and, once synthesized, this phthalimidic azide was used for the synthesis of phthalimidic-triazole hybrid according to the technique described by Sharpless and Mendal in 2002 the CuAAC reaction; was characterized and used in the study of the reaction conditions for the synthesis of the phthalimidic-triazole hybrid. The results showed that solvents with intermediate polarity favored the protocol, but the yield using water:n-propanol was higher compared to other hydroalcoholic systems. In addition, the basic species that promoted the most efficient results was potassium carbonate, justified by Pearson's acid-base theory, at room temperature and using ultrasonic energy due to acoustic cavitation processes. Once the reaction conditions of the phthalimidic-triazole hybrid were optimized, it was submitted to the toxicological assay, which showed moderate toxicity with a LC50 of 100.68 ppm, and antifungal activity with equivalent MIC values of 64 µg/mL and 128 µg/mL for *Candida albicans* and *Candida tropicalis*, respectively. In short, the new phthalimidic-triazole hybrid developed presents itself as a potential therapeutic agent given the exhaustion of therapeutic actions promoted by antimicrobial resistance.

Keywords: 1,2,3-1H-triazoles. Heterocyclic. Phthalimide. Toxicological bioassay. Antimicrobial resistance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Medicamentos antifúngicos mundialmente comercializados que apresentam o núcleo triazólico.	20
Figura 2 - Estrutura dos 1,2,3-1H-triazóis e 1,2,4-1H-triazóis.	21
Figura 3 - Quantidade de citações sobre, respectivamente, “1,2,4-1H-triazole” e 1,2,3-1H-triazole nos últimos 5 anos.	21
Figura 4 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento de Arthur Michael.	23
Figura 5 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento proposto por Ludwig Wolff.	24
Figura 6 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando cicloadição azida-enolato [3+2a].	24
Figura 7 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Rolf Huisgen.	25
Figura 8 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Karl Barry Sharpless e Morten Meldal.	26
Figura 9 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Valery V. Fokin e colaboradores.	26
Figura 10 - Estrutura da Ftalimida.	27
Figura 11 - Configuração <i>R</i> e <i>S</i> da Talidomida.	28
Figura 12 - Diferentes metodologias para a síntese de Ftalimidas.	30
Figura 13 - Esquema da reação de Mathews.	30
Figura 14 - Esquema do protocolo proposto por Chiriac e colaboradores (2007).	31
Figura 15 - Síntese fthalimida através da metodologia proposta por Paveliev <i>et al.</i> (2020a).	31
Figura 16 - Esquema da reação entre a <i>N</i>-(bromoalquil)Ftalimida e a azida de sódio para originar a azida fthalimídica.	32
Figura 17 - Compostos A: compostos 1-(2,6-diclorobenzil) e B: 5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(2,3-dimetoxibenzil).	34
Figura 18 - Derivados triazólicos 8-hidroxiquinolinas.	35
Figura 19 - Derivado acridona-1,2,3-1H-triazol.	35
Figura 20 - Derivado 1,2,3-1H-triazol contendo o substituinte trifluorometil.	36

Figura 21 - Híbrido isatina-1,2,3-1 <i>H</i> -triazol-cumarina conjugados com dietilenoglicol.	36
Figura 22 - Derivado de inulina contendo o núcleo 1,2,3-1 <i>H</i> -triazol.	37
Figura 23 - Derivado do ácido ursólico contendo porções 1,2,3-1 <i>H</i> -triazol.	38
Figura 24 - Derivados de quinazolinona-1,2,3-1 <i>H</i> -triazol.	38
Figura 25 - Derivados de 1,2,3-1 <i>H</i> -triazolecromenona carboxamida.	39
Figura 26 - 1,2,3-1 <i>H</i> -triazóis derivado da codeína.	39
Figura 27 - Derivado 4-metilpirimidina 1,2,3-1 <i>H</i> -triazólico.	40
Figura 28 - Derivado 4-fenil-1-[2-(ftalimido-2-il)etil]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol.	41
Figura 29 - Algumas atividades biológicas das Ftalimidas relatadas na literatura.	41
Figura 30 - A: derivado benzoheterociclo-triazol-ftalimida com o grupo 2-mercapto benzotiazol, B: derivado benzoheterociclo-triazol-ftalimida com o grupo por fenil.	42
Figura 31 - Derivados de piperizina baseada no núcleo ftalimídico com o substituinte clorofenil.	42
Figura 32 - A: derivado Ftalimida-fenilpiridina com o grupo 1-carbonil, B: derivado Ftalimida-fenilpiridina com o ligante etilideno.....	43
Figura 33 - Derivados 3-metil e 4-fluoroisindolina-1,3-diona/Ftalimida, metil (A) e flúor (B).	44
Figura 34 - A: híbridos ftalimidotiossemicarbazonas 3h e 3t, B: derivado ftalimido-tiazol 4j.	44
Figura 35 - Derivados dihidropirimidina Ftalimida 10g, 10i e 10j.	45
Figura 36 - Imagem da <i>Artemia salina</i>	47
Figura 37 - Espectro de Infravermelho da <i>N</i> -(4-azidobutil)ftalimida.	56
Figura 38 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da <i>N</i> -(4-azidobutil)ftalimida.	56
Figura 39 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da <i>N</i> -(4-azidobutil)ftalimida.	57
Figura 40– Espectro de Infravermelho do híbrido ftalimídico-triazólico.	66
Figura 41 - Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do híbrido ftalimídico-triazólico.	66
Figura 42 - Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do híbrido ftalimídico-triazólico.	67

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Procedimento para a síntese da N-(4-azidobutil)Ftalimida.	50
Esquema 2. Metodologia para a obtenção do derivado 1,2,3-1<i>H</i>-triazol.	51
Esquema 3. Reação de Azidação do N-(4-bromobutil)ftalimida.	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de compostos triazólicos de interesse da química medicinal, suas atividades biológicas e fármacos de referência utilizados para comparação nos respectivos estudos.	33
Tabela 2 - Influência do tipo e proporção do solvente no tempo reacional empregado na reação de obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico.	58
Tabela 3 - Avaliação do tipo de espécie básica empregado na reação de obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico.	60
Tabela 4 - Influência da variação de temperatura na síntese do híbrido ftalimídico-triazólico.	62
Tabela 5 - Avaliação do emprego da energia ultrassônica a diferentes temperaturas para a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico.	64
Tabela 6 - Concentração inibitória mínima (CIM) do híbrido ftalimídico-triazólico.	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS	Ácido acetilsalicílico
AChE	Acetilcolinesterase
BChE	Butirilcolinesterase
Bi(OTf)₃	Trifluorometanossulfonato de bismuto
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDCl₃	Clorofórmio deuterado
CH₃COONa	Acetato de sódio
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CL₅₀	Concentração Letal para matar 50% da população de artêmias
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
COX	Ciclooxigenase
COOH	Grupo carboxila
Cs₂CO₃	Carbonato de cézio
Cu	Cobre
CuAAc	<i>Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition</i>
CuSO₄	Sulfato de cobre
CuSO₄.5H₂O	Sulfato de cobre pentahidratado
DCM	Diclorometano
DBU	Diazocicoundecano
DIPEA	<i>N, N</i> -diisopropiletilamina
DL₅₀	Dose letal mediana
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMF	Dimetilformamida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPPA	Álcool benzílico e difenilfosforilazida
DPP-4	Dipeptidil peptidase-4
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
Et₃N	Trietilamina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC₅₀	Metade da concentração inibitória máxima
IV	Infravermelho
Ki	Constante de inibição

K₂CO₃	Carbonato de potássio
KOH	Hidróxido de potássio
LAPEQ	Laboratório de Pesquisa em Ensino de Química
LASOQM	Laboratório de Sínteses Orgânicas e Química Medicinal
LiClO₄	Perclorato de lítio
LiEt₃BH	Trietil borohidreto de lítio
MeCN	Acetonitrila
μPs	Micropartículas
N₃	Grupo azida
NaN₃	Azida de sódio
Na₂CO₃	Carbonato de sódio
Na₂SO₄	Sulfato de sódio
NaHCO₃	Bicarbonato de sódio
NaI	Iodeto de sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
P, D&I	Planejamento, Desenvolvimento e Inovação
pH	Potencial hidrogeniônico
PIB	Produto Interno Bruto
PT4	4-fenil-1-[2-(ftalimido-2-il)etil]-1H-1,2,3-triazol
[PyH]ClO₄	Piridínio perclorato
RAM	Resistência microbiana
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RNA	Ácido ribonucleico
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente á Meticiclina
SN₂	Substituição nucleofílica bimolecular
TBAB	Tetrabutyl brometo de amônio
THF	Tetraidrofurano
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UFC	Unidade formadora de colônia
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
UFPB	Universidade Federal da Paraíba
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

Wnt *Wingless-type MMTV integration site Family member*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos Específicos	19
3	REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1	Aspectos gerais sobre os compostos triazólicos	20
3.2	Aspectos gerais sobre os compostos ftalimídicos	27
3.3	Aplicação biológica dos compostos triazólicos e das ftalimidas	33
3.4	Importância do estudo toxicológico	46
4	MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1	Local de pesquisa	49
4.2	Materiais e equipamentos	49
4.3	Síntese da <i>N</i> -(4azidobutil)Ftalimida	50
4.4	Síntese do híbrido ftalimídico-triazólico	50
4.5	Avaliação toxicológica frente às larvas da <i>Artemia salina</i>	52
4.6	Atividade antimicrobiana	52
4.6.1	Procedimento para o preparo da solução e cepas fúngicas	52
4.6.2	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	53
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
6	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73

1 INTRODUÇÃO

A busca por substâncias capazes de aliviar ou curar as enfermidades dos seres humanos acontece desde a antiguidade através do emprego de ervas e plantas (GORLENKO *et al.*, 2020). No entanto, atualmente, essa busca engloba processos que são complexos e de longa duração que vão desde o planejamento, utilizando ferramentas computacionais, até as avaliações clínicas, o qual essa substância deve apresentar nenhum ou o mínimo de efeito colateral (ADAM *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2022).

Para isso, a química medicinal apresenta papel crucial no Planejamento, Desenvolvimento e Inovação (P,D&I) de novos fármacos, uma vez que compreende diversas estratégias para a descoberta e desenvolvimento racional de novas inovações terapêuticas e o aprimoramento de suas propriedades farmacocinética e farmacodinâmica (PEREZ *et al.*, 2021), além da otimização das propriedades físicas, químicas e biológicas promovendo uma interação efetiva e seletiva com o alvo terapêutico, assegurando uma notória eficácia e segurança do protótipo medicamentoso (MIKOVSKI *et al.*, 2018).

No entanto, mesmo diante dos avanços da química medicinal, novos agentes patogênicos vêm (re)emergindo levando ao surgimento de novas doenças infecciosas (ANDRADE; KÜMMERLE; GUIDO, 2018). Essas infecções proporcionam um importante impacto no bem-estar social e no setor econômico, uma vez que resultam na vulnerabilidade do sistema de saúde a esses patógenos e uma maior taxa de mortalidade, representando 75% das mortes em países tropicais (ROHR *et al.*, 2019; RAO; TIAN; CHEN, 2020). As doenças infecciosas também promovem um grave impacto financeiro como, por exemplo no ano de 2013 a 2014 o crescimento do Produto Interno Bruto (PIB) na Libéria diminuiu de 8,7% para 0,7% devido ao vírus do Ebola, representando um impacto de US\$ 600 milhões ao longo dos dois anos na economia; justificando a busca de soluções para diminuir e gerenciar o risco e disseminação desses agravos (SMITH *et al.*, 2019).

Tal problemática é acentuada pelo aumento da resistência microbiana aos fármacos comercializados (SIMS; KASPRZYK-HORDERN, 2020). Adicionalmente, a resistência antimicrobiana (RAM) é um problema de saúde pública e ocorre devido aos microrganismos adquirirem mecanismos de resistência aos diversos antimicrobianos presentes na terapêutica, devido ao uso indevido e indiscriminado desses medicamentos pela população, comprometendo os recursos de saúde pública através do aumento de internações hospitalares, esgotamento de opções terapêuticas e morbimortalidade (FREIRES; JUNIOR, 2022). Atualmente, estima-se que a RAM desencadeie a morte de 700.000 pessoas ao redor do mundo (OLADUNJOYE *et al.*,

2022); além disso, um relatório do Governo do Reino Unido, publicado em 2016, demonstrou que se não forem adotadas medidas como alternativa a resistência antimicrobiana, até 2050 os microrganismos resistentes podem ocasionar 10 milhões de mortes no mundo inteiro (O'NEILL, 2016).

Em consequência a isso, é necessário o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para conter o avanço das doenças infecciosas ocasionadas principalmente por microrganismos resistentes (RODRIGUES *et al.*, 2020; VIEIRA; DE FREITAS, 2021). Em resposta a isso, os 1,2,3-1*H*-triazóis são heterocíclicos nitrogenados de cinco membros que apresentam elevada notoriedade sintética, tecnológica e farmacológica (DUGONI *et al.*, 2020; PATIL *et al.*, 2021). No campo farmacológico, destaca-se, principalmente, sua atividade antifúngica devido atuarem de maneira específica e seletiva na célula fúngica, evitando o desencadeamento de eventos adversos e de efeitos tóxicos (VENKATAGIRI *et al.*, 2018; EL MALAH *et al.*, 2020).

Diversos estudos apontam que o núcleo triazólico atua como grupo farmacofórico, em que os átomos de nitrogênio estabelecem uma ligação estável e seletiva com a enzima lanosterol 14- α -desmetilase (enzima presente na parede celular fúngica), o que inibe a síntese do ergosterol alterando a permeabilidade da célula desse microrganismo, logo inibindo o crescimento fúngico (MARZI *et al.*, 2022).

A principal metodologia utilizada para síntese dos 1,2,3-1*H*-triazóis foi descrita de forma independente pelos pesquisadores Karl Barry Sharpless e Morten Meldal em 2002, em que se baseia na cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por íons de cobre I (CuAAC - do inglês *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*) (SOUZA *et al.*, 2021). No entanto, a aplicação direta do cobre I é limitada para emprego no cotidiano laboratorial, uma vez que requer a utilização de atmosfera inerte e condição anidra devido à instabilidade termodinâmica de íons de cobre I que podem ser facilmente oxidados a cobre II (CORONA-SÁNCHEZ *et al.*, 2020). Em alternativa a isso, diversas metodologias utilizam íons de cobre II, os quais podem ser reduzidos no meio reacional a íons de cobre I, logo não requerendo o emprego de condição anidra e atmosfera inerte (EFTEKHAR; RAOUFI, 2021).

Associado a isso, as Ftalimidas apresentam uma elevada notoriedade farmacológica (PISKORZ *et al.*, 2020). Classificadas como imidas cíclicas (possuindo dois grupos carbonila ligados ao átomo de nitrogênio) derivadas do ácido ftálico, atuam como um importante bloco de construção de inúmeros protótipos bioativos (BADOUD *et al.*, 2018), além de apresentarem

inúmeras atividades farmacológicas, tais como: analgésica, anti-inflamatória, anticonvulsivante e antimicrobiana (JAMEL; AL-HAMMED; AHMED, 2019).

No entanto, apesar de tais grupos triazólico e ftalimídico atuarem como antimicrobianos e auxiliarem no combate as doenças infecciosas, é imprescindível a realização de estudos toxicológicos envolvendo esses derivados para evitar problemas adversos relacionados ao seu uso no desenvolvimento de novas terapias (ROMEIRO *et al.*, 2022). Nessa perspectiva, um importante estudo toxicológico é o bioensaio utilizando às larvas da *Artemia salina*, uma vez que permite avaliar a toxicidade preliminar de substâncias sintéticas ou extratos de plantas apresentando inúmeras vantagens como reprodutibilidade, fácil operacionalidade, baixo custo e elevada precisão externas, garantindo a expressão de resultados nítidos frente às variações ambientais (MESQUITA *et al.*, 2021).

Esse bioensaio toxicológico permite obter a Concentração Letal para matar 50% da população (CL₅₀) de compostos bioativos ou de extratos de plantas (LIMA *et al.*, 2019). Além disso, diversos estudos apontam a importância do emprego desse bioensaio para avaliação da toxicidade preliminar de compostos com potencial atividade biologicamente ativa (HANDAYANI *et al.*, 2018; MARLIZA *et al.*, 2022).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Estudar as condições reacionais para a obtenção de um híbrido ftalimídico-triazólico, caracterizá-lo e avaliar suas atividades antimicrobiana e toxicológica.

2.2 Objetivos Específicos

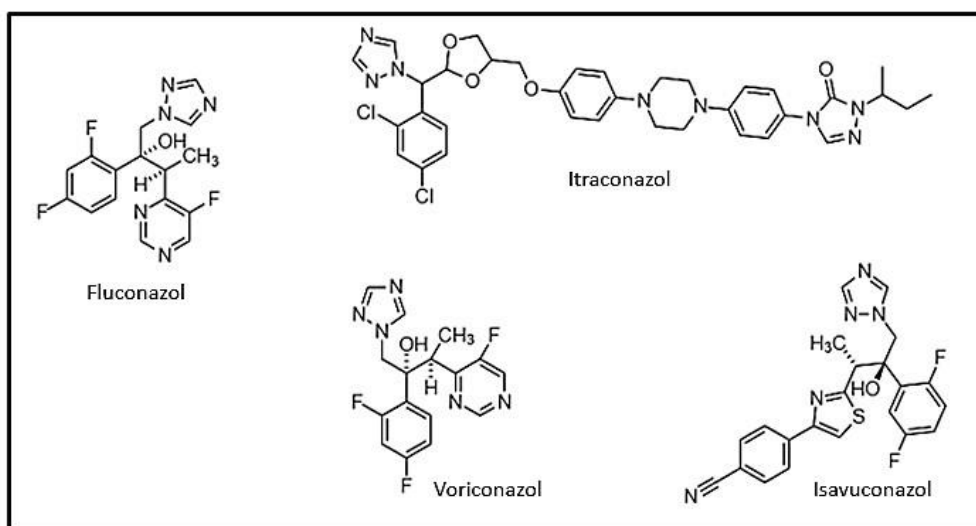
- Desenvolver a síntese da azida ftalimídica proveniente do brometo de Ftalimida;
- Caracterizar a azida ftalimídica a partir de técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C ;
- Avaliar a influência de diferentes parâmetros (quantidade e tipo de solvente utilizado, temperatura, tipo de energia e a quantidade de reagentes) na obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico;
- Caracterizar o híbrido ftalimídico-triazólico a partir de técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H e RMN ^{13}C ;
- Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) do híbrido ftalimídico-triazólico frente diversas cepas fúngicas leveduriformes e filamentosas;
- Estimar a toxicidade do híbrido ftalimídico-triazólico frente às larvas da *Artemia salina*.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Aspectos gerais sobre os compostos triazólicos

Os triazóis correspondem a uma importante classe de compostos heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros que apresentam uma relevante aplicação sintética, tecnológica, farmacológica e na química de matérias (MALIK *et al.*, 2020; EPPLÉ *et al.*, 2021; GULYAEV *et al.*, 2021). Some-se a isso, a sua aplicação na nanotecnologia para o desenvolvimento de nanotubos de carbono que podem ser utilizados em dispositivos biomédicos, ópticos e eletrônicos (TANIMU *et al.*, 2019), bem como os polímeros benzotriazólicos que podem ser empregados em células solares orgânicas e emissores de diodos (HSU *et al.*, 2019). Ademais, o grupo triazólico é indispensável para a atividade antibiótica especialmente antifúngica, sendo considerado o grupo farmacofórico que permite uma interação efetiva com o alvo biológico, a enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CUTRIM, 2020), além disso, esse grupo está presente em diversos medicamentos antifúngicos mundialmente comercializados, a citar, o fluconazol, itraconazol, voriconazol e isavuconazol (Figura 1) (DA SILVA; DA SILVA; HOLANDA, 2020a).

Figura 1 - Medicamentos antifúngicos mundialmente comercializados que apresentam o núcleo triazólico.

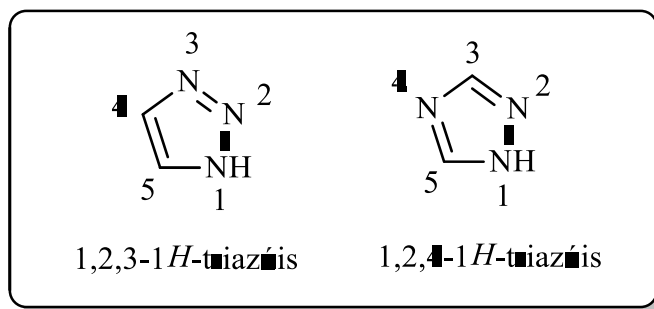


Fonte: Autoria própria, 2022.

Os triazóis podem ser subclassificados em triazóis vicinais (1,2,3-1*H*-triazóis) ou triazóis simétricos (1,2,4-1*H*-triazóis) (Figura 2), no qual a regioseletividade para a obtenção desses compostos depende do procedimento sintético empregado (SOUSA *et al.*, 2021). Dentre esses

dois isômeros, o interesse relacionado aos 1,2,3-*1H*-triazóis tem crescido exponencialmente nos últimos anos devido a sua estabilidade à redução, oxidação e hidrólise; assim como baixa toxicidade e inúmeras propriedades farmacologicamente ativas, tais como, antifúngica, antibacteriana e antitumoral (XU; ZHAO; LIU, 2019; TRIPOLSKY *et al.*, 2020; ANTONI; REITZ; HANSMANN, 2021).

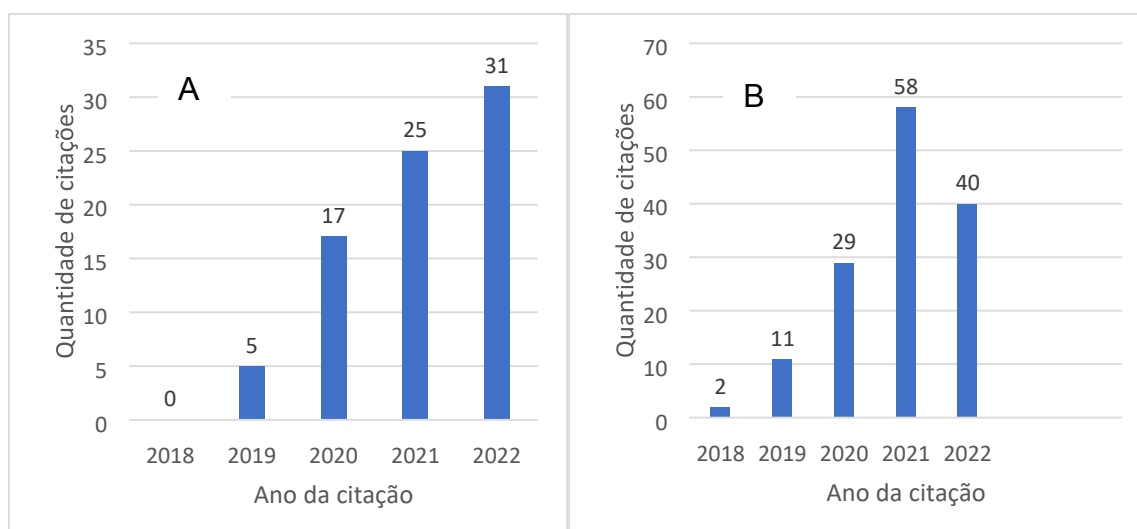
Figura 2 - Estrutura dos 1,2,3-*1H*-triazóis e 1,2,4-*1H*-triazóis.



Fonte: Autoria própria, 2022.

A elevada notoriedade desse núcleo triazólico se reflete na maior quantidade de citações relacionados aos 1,2,3-*1H*-triazóis (Figura 3B) comparado aos 1,2,4-*1H*-triazóis (Figura 3A) na base de dados *Web of Science*, demonstrando o interesse da comunidade científica nesse composto que é refletido no aumento do número de citações relacionados aos 1,2,3-*1H*-triazóis ao longo dos anos.

Figura 3 - Quantidade de citações sobre, respectivamente, “1,2,4-*1H*-triazole” e 1,2,3-*1H*-triazole nos últimos 5 anos.



Fonte: Web of Science, 2022.

Os 1,2,3-*1H*-triazóis são compostos com caráter básico, apresentam boa solubilidade em água e em outros solventes orgânicos como, por exemplo, o dimetilsulfóxido (DMSO) (SONG

et al., 2021), elevado ponto de ebulição e importantes propriedades energéticas (LAI *et al.*, 2021). Além disso, apresenta propriedade aceitadora de ligação de hidrogênio e anel aromático rico em elétrons π (ESPITIA *et al.*, 2020).

Os 1,2,3-1*H*-triazóis apresentam um momento dipolar alto, possuem a capacidade de formar ligações de hidrogênio e interações dipolares (COGOLLO *et al.*, 2020); como também outras pesquisas demonstraram a sua capacidade de interagirem com íons metálicos presentes em alguns sítios enzimáticos, como a enzima lanosterol 14- α -desmetilase, promovendo elevada especificidade e efetividade da ação farmacológica e evitando a overdose de íons metálicos presentes no corpo humano, o que pode representar um potencial risco toxicológico (LI *et al.*, 2018). Some-se a isso, o núcleo 1,2,3-triazol podem ser combinado a outros heterocíclicos através da técnica de hibridização molecular, a fim de acentuar as suas propriedades biológicas, aumentar sua seletividade e reduzir sua toxicidade (PARADA; MÉNDEZ; KOUZNETSOV, 2018).

Adicionalmente, o núcleo 1,2,3-triazol possibilita a interação com diferentes alvos biológicos por meio das ligações de hidrogênio e/ou interações hidrofóbicas, atuando como bioisótero (átomos ou grupos de átomos intercambiáveis, que apresentam praticamente iguais volumes, formas moleculares e propriedades físico-químicas, resultando em atividades biológicas similares) de diversos grupos funcionais, como da função amida, e é elo de união entre grupos moleculares distintos (LESSA, 2021).

Bonandi *et al.* (2017) descreve que os 1,2,3-1*H*-triazóis podem funcionar como bioisósteros do grupo éster para reduzir a predisposição desses compostos a degradação enzimática *in vivo*, aumentando a sua eficácia farmacológica. Os autores citam como exemplo a substituição do grupo lactona presentes nos compostos esteganacina e podofilotoxina, em que os análogos triazólicos preservaram a propriedade antitumoral e potencializaram a atividade desses compostos contra células de neuroblastoma.

De acordo com Sainas *et al.* (2019), os 1,2,3-1*H*-triazóis também podem atuar como bioisósteros do grupo ácido carboxílico, uma vez que são desprotonados no pH fisiológico. Especificamente, o grupo 1,2,3-triazol foi usado para mimetizar o grupo carboxila (-COOH), visando assim aumentar as interações com o alvo biológico, auxiliar no desenvolvimento de fármacos mais ativos no sistema nervoso central e no combate de diversos tumores.

Os 1,2,3-1*H*-triazóis apresentam propriedades estruturais relevantes e inúmeras propriedades farmacologicamente importantes (LIMA *et al.*, 2020). Tais compostos possuem especificidade e seletividade pela célula fúngica, sendo bastante empregado como importante

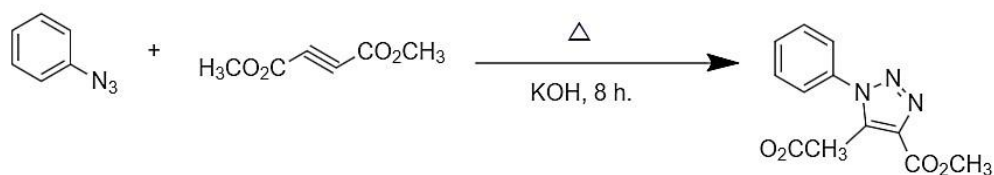
protótipo sintético para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos (VALDEZ-ARCOS *et al.*, 2021), além de serem uma alternativa para os inúmeros desafios que são observados no cotidiano para o *design* de agentes fungicidas e fungistáticos devido à similaridade da célula desses microrganismos com a célula humana, podendo promover efeitos indesejáveis (ARASTEHFAR *et al.*, 2020).

A atividade antifúngica dos derivados triazólicos, especialmente dos 1,2,4-1*H*-triazóis é atribuída à inibição da enzima 14- α -desmetilase devido a interação com o nitrogênio triazólico, o qual se liga ao grupo heme presente no *sítio* enzimático, evitando a oxidação do grupo metila do lanosterol e inibindo a biossíntese do ergosterol (colesterol presente na membrana celular fúngica), promovendo assim o acúmulo de metabólitos 14- α -tóxicos (metilesteróis) e diminuição do ergosterol, acarretando o efeito fungistático (HOUSŤ; SPÍŽEK; HAVLÍČEK, 2020).

Nesse horizonte, Soror e colaboradores (2022) demonstraram a notória propriedade antifúngica de derivados 1,2,3-triazólicos contra diferentes cepas fúngicas; no qual foi observado que o composto contendo o anel tiopirimidínico apresentou halo de inibição microbiano de $26,3 \pm 0,11$ mm, facilitando a transferência de elétrons do composto para o alvo biológico resultando em uma atividade efetiva contra *Geotrichum candidum* em comparação com a Anfotericina B que exibiu um halo de inibição de $25,4 \pm 0,1$ mm. Em suma, foi demonstrado que os compostos apresentaram IC₅₀ equivalente comparados aos antibióticos de referência Anfotericina B e uma menor IC₅₀ comparado a Gentamicina, possuindo uma elevada toxicidade para a célula microbiana, ou seja, em uma menor dose promove o efeito antimicrobiano (SOROR *et al.*, 2022).

Devido às imensuráveis aplicações dos 1,2,3-1*H*-triazóis, diversas metodologias sintéticas foram propostas para a obtenção desta classe de compostos orgânicos. O primeiro relato da síntese desses compostos foi através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e um alcino e/ou alceno. Essa proposta sintética foi descrita em 1893 por Arthur Michael, a qual consistiu na reação entre a fenilazida ao but-2-inoato de dimetila envolvendo um mecanismo concertado formando ciclo-adulto, proporcionando a formação do produto (Figura 4) que foi isolado por destilação fracionada (MICHAEL, 1893).

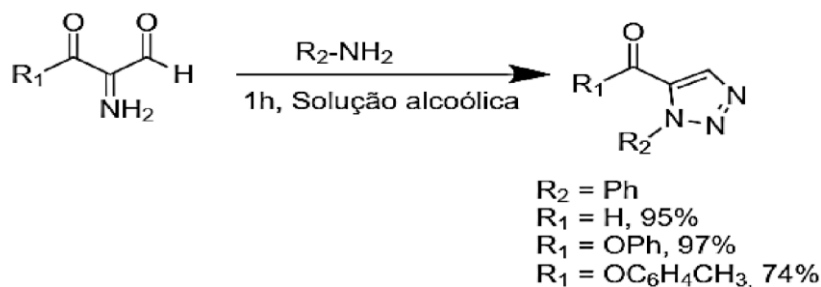
Figura 4 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento de Arthur Michael.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Outra metodologia para síntese dos 1,2,3-1*H*-triazóis é a ciclização [2N+1N] entre um reagente que apresenta 2 átomos de nitrogênio e outro que apresenta apenas 1 átomo de nitrogênio. Esta metodologia se fundamenta na existência de um equilíbrio tautomérico anelar entre o anel 1,2,3-triazólico e sua estrutura acíclica diazoimina que é influenciado pela temperatura e solvente. A primeira reação desse tipo foi descrita por Ludwig Wolff em 1902 entre um diazo acetoacetato de etila e uma semicarbazida promovendo a formação de 3 derivados triazólicos com elevado rendimento (WOLFF, 1902) (Figura 5).

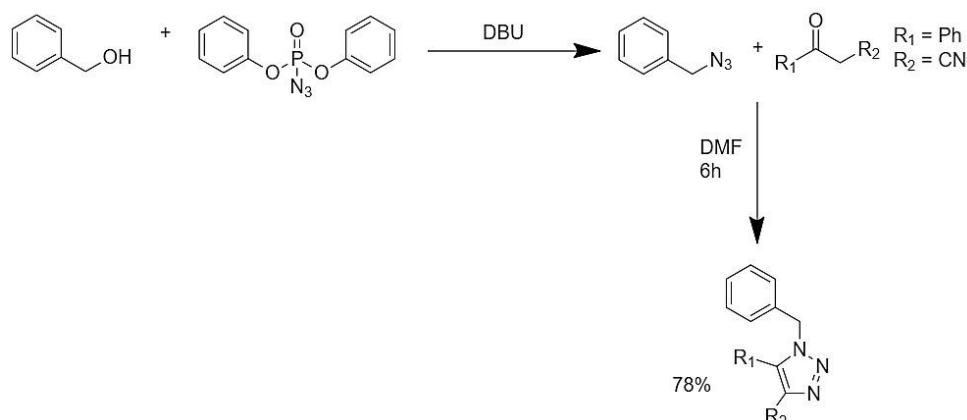
Figura 5 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando o procedimento proposto por Ludwig Wolff.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Os 1,2,3-1*H*-triazol podem ser obtidos através da cicloadição azida-enolato [3+2], em que a azida orgânica é gerada no meio reacional proveniente da reação entre álcool benzílico e difenilfosforilazida (DPPA) empregando (DBU) como catalisador e, em seguida reage com o enolato promovendo a formação do derivado 1,2,3-triazólico com alta regioseletividade através de condições reacionais suave (Figura 6) (GONZÁLEZ-CALDERÓN *et al.*, 2015).

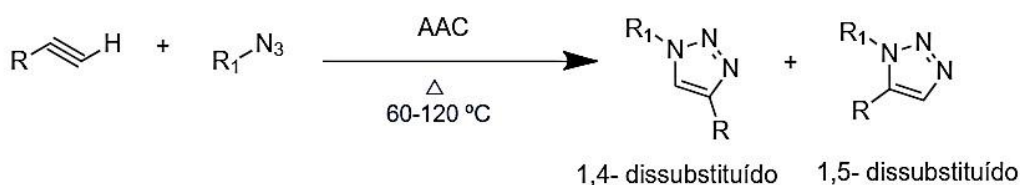
Figura 6 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a cicloadição azida-enolato [3+2].



Fonte: Autoria própria, 2022.

Nesse horizonte, outra metodologia para a síntese de 1,2,3-1*H*-triazóis foi a cicloadição azida-alcino proposta por Rolf Huisgen (Figura 7) na década de 60, em que nesta cicloadição um alcino (dipoloarófilo) reage com uma azida (dipolo) levando a formação de 1,2,3-1*H*triazóis via mecanismo concertado, entretanto, essa proposta sintética requeria elevadas temperaturas, longos tempos reacionais e levava a formação de uma mistura de dois regioisômeros com baixo rendimento (HUISGEN, 1963).

Figura 7 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Rolf Huisgen.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Em 2001, os pesquisadores Kolb, Finn e Sharpless introduziram o conceito de Química Clique (do inglês *Click Chemistry*) que compreende reações termodinamicamente favoráveis capazes de conectar de forma simples, rápida e eficiente duas ou mais moléculas no ambiente laboratorial, com elevados rendimentos e regioseletividade empregando solventes inofensivos e atóxicos, e espécies reativas estável e de fácil obtenção; em suma, devem ser procedimentos de fácil operacionalidade e aplicabilidade e não gerar produto secundários tóxicos (KOLB; FINN; SHARPLESS, 2001).

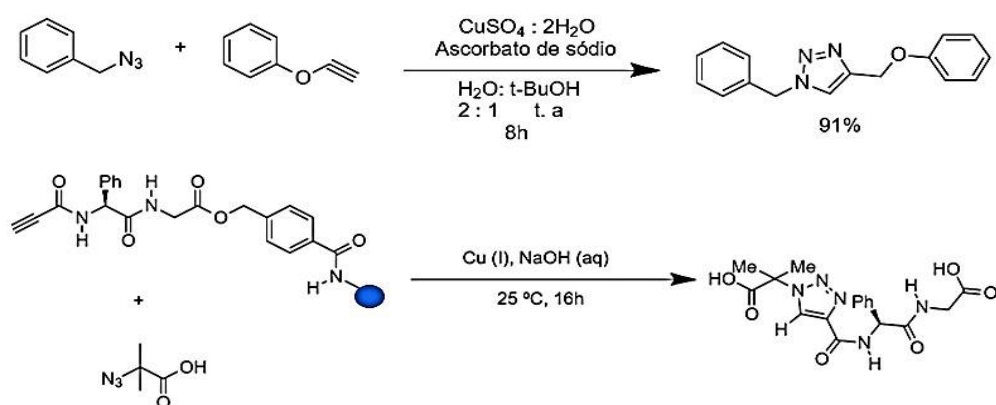
Nesse horizonte da Química Clique, uma reação que merece destaque foi a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (do inglês *Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition* - CuAAC) desenvolvida por Karl Barry Sharpless (Figura 8 a) e Morten Meldal (Figura 8 b), os quais trabalharam de maneira independente, e lançaram a proposta em 2002. Tal metodologia

compreende a cicloadição 1,3-dipolar entre um alcino terminal e uma azida orgânica catalisada por íons de cobre (I). Nesta cicloadição há formação regioseletiva (exclusiva) do derivado

1,2,3-1*H*-triazóis 1,4-dissubstituídos em curto tempo e elevado rendimento (Figura 08)

(ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002; MELDAL; DINESS, 2020).

Figura 8 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Karl Barry Sharpless e Morten Meldal.

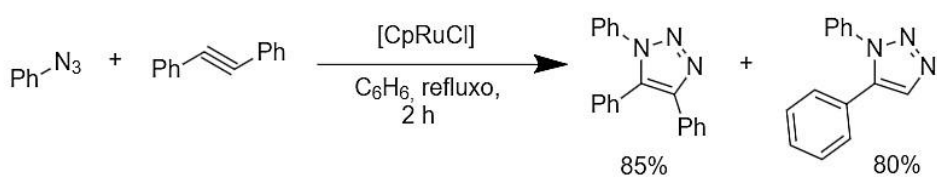


Fonte: Autoria própria, 2022.

Nesse horizonte, devido essas pesquisas de Sharpless e Meldal representarem um grande avanço para a síntese de derivados 1,2,3-1*H*-triazóis, eles foram agraciados com o Nobel de química 2022 pelo desenvolvimento da química clique e da química bioortogonal (ZANDA, 2022).

Outra metodologia para a síntese de 1,2,3-1*H*-triazóis foi descrita por Forezi e colaboradores (2021) utilizando sais de rutênio (Figura 9). O diferencial dessa proposta é o emprego de alcinos terminais ou internos, além do uso de sais de rutênio (II). No entanto, essa metodologia apresenta algumas desvantagens, a saber, é sensível a determinados solventes e fatores estéricos, assim como a reação é influenciada pelos substituintes presentes na azida. No entanto, tal metodologia promove a obtenção tanto do isômero 1,5-dissubstituído e 1,4,5-trissubstituídos que não podem ser obtidos pela reação de CuAAC, assim como não carecem de ativação do alcino por meio da introdução de substituintes que aumentem a sua reatividade (FOREZI *et al.*, 2021).

Figura 9 - Síntese do 1,2,3-triazol empregando a metodologia proposta por Valery V. Fokin e colaboradores.



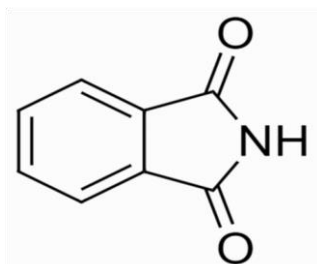
Fonte: Autoria própria, 2022.

Através disso, como existem diversas metodologias para síntese de análogos 1,2,3-*H*triazóis sob diversas espécies catalíticas e condições reacionais (SOUSA *et al.*, 20121); destaque-se a metodologia CuAAC, que fornece diversos benefícios ao cotidiano laboratorial, tais como: rápida, específica, regiosseletiva e promove a formação do derivado triazólico em um menor tempo com elevado rendimento (MELDAL; DINESS, 2020).

3.2 Aspectos gerais sobre os compostos ftalimídicos

As ftalimidas (Figura 10) são imidas cíclicas de natureza ácida provenientes, principalmente, do ácido ftálico que possuem o grupo --CO--N(R)--CO em uma estrutura, em que o R pode ser um átomo de hidrogênio ou um grupamento alquila ou arila (MIRANDA, 2019). Essa classe de composto orgânico apresenta aplicabilidade na química medicinal sustentando diversas atividades farmacologicamente relevantes (ALMEIDA *et al.*, 2020), e atuando como ponto de partida para o desenvolvimento de novas bibliotecas farmacológicas (BANSAL *et al.*, 2021). Além disso, as ftalimidas podem ser aplicadas para fabricação de polímeros (FRECH *et al.*, 2022), materiais fluorescentes (ZHANG *et al.*, 2019), biossensores eletroquímicos (MAGNI *et al.*, 2022), dentre outras aplicações (PETERS *et al.*, 2021).

Figura 10 - Estrutura da Ftalimida.



Fonte: Autoria própria, 2022.

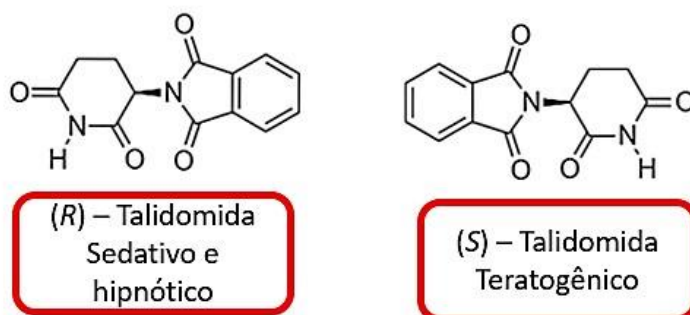
As ftalimidas apresentam baixa solubilidade em água e elevada solubilidade em *isopropanol* e *n*-butanol (XU *et al.*, 2016), em que a Ftalimida (Figura 10) apresenta massa molecular de 147,13 g/mol, densidade 1,47 g/cm³, ponto de fusão 238 °C, ponto de ebulição 336 °C e hidrolisa facilmente sob solução aquosa de NaOH a 25% (BUKETOV *et al.*, 2020). Além

disso, as Ftalimidas possuem a capacidade de realizar ligações de hidrogênio e a porção N-H funciona como doadora de ligação de hidrogênio, corroborando para uma interação mais eficiente em diversos sítios ativos fisiologicamente importantes (MAHLOOJI *et al.*, 2020).

Existem vários fármacos comercializados contendo o grupo ftalimídico, no entanto, um que merece destaque é a Talidomina (isoindolina-1,3-diona), a qual foi mundialmente comercializada, entre as décadas de 1950 e 1960, como um agente sedativo-hipnótico e preliminarmente utilizado para a terapia do “enjoo matinal” durante a gravidez, em consequência a isso foi observado efeitos teratogênicos clinicamente relevantes tornando necessário estudos adicionais em derivados ftalimídicos para assegurar a segurança e menor risco de eventos indesejáveis (MERCURIO *et al.*, 2019; MUELLER; LEWIS, 2021). Atualmente, esse fármaco tem sido amplamente utilizado no controle do eritema nodoso hansênico, doenças inflamatórias e autoimunes, incluindo doença de Crohn e artrite reumatóide (ASADOLLAHI *et al.*, 2019).

O efeito sedativo estava relacionado ao enantiômero (R) enquanto a teratogenicidade da Talidomida estava atrelada ao enantiômero (S) (Figura 11), após a administração do medicamento e, conseqüentemente foi observado que o arranjo espacial da molécula influencia em diversos aspectos bioquímicos e farmacológicos tornando necessário a realização de estudos adicionais para fármacos quirais, garantindo qualidade e segurança do medicamento que será utilizado pela população (GANDOLFI *et al.*, 2020).

Figura 11 - Configuração R e S da Talidomida.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Adicionalmente, as ftalimidas são consideradas estruturas privilegiadas que apresentam diversas atividades biologicamente importantes associados ao seu esqueleto estrutural molecular e abrangem diversos sítio ativos de notoriedade farmacológica, no qual esse núcleo pode atuar como protótipo sintético medicamentoso para o desenvolvimento e potencialização de moléculas que exibem atividades bioativas (LEITE *et al.*, 2019).

A literatura versa sobre as diversas propriedades dos compostos ftalimídicos e seus análogos, no qual cabe destacar as atividades, anti-inflamatória (ASSIS *et al.*, 2019), antioxidante (ARIF *et al.*, 2018), antifúngica (OTHMAN *et al.*, 2019), imunomoduladora (DONARSKA *et al.*, 2021), antichagásica (KRYSHCHYSHYN *et al.*, 2019), tuberculostática (BERA; MONDAL, 2019), anti-angiogênica (GHASEMALI *et al.*, 2021), antitumoral (PHILOPPES; LAMIE, 2019), anticonvulsivante (RAFIEI *et al.*, 2022) , analgésica (DE OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Dentre essas diversas propriedades biológicas das ftalimidas, destaca-se a atividade antiinflamatória desse composto através da inibição do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que, de acordo, com o estudo de relação estrutura-atividade a subunidade ftlamida é o grupo farmacofórico indispensável para redução dessa citocina, a qual é responsável por intensificar crises vaso-oclusivas e eventos inflamatórios (CHELUCCI *et al.*, 2019). Também cabe salientar que esse mediador inflamatório também está envolvido em processos imunes e fisiológicos, podendo levar a doenças autoimunes, como artrite reumatóide e doença de Crohn, que são prevalentes no cotidiano tornando-se necessário a busca de novos agentes anti-inflamatórios eficientes, justificando a importância dos compostos ftalimídicos no combate a essas patologias (BHAT *et al.*, 2020).

Devido as ftalimidas apresentarem inúmeras propriedades farmacológicas de extensa aplicabilidade na química medicinal e terapêutica, essa molécula tem sido empregada como intermediário para o desenvolvimento de agentes terapêuticos, alcalóides e herbicidas (PERVEEN; ORFALI, 2018). Além disso, o núcleo ftalimídico pode ser introduzido na estrutura de diversos compostos, a fim de acentuar suas propriedades biológicas como nos heterocíclicos 1,2,3-1*H*-triazóis (PHATAK *et al.*, 2019).

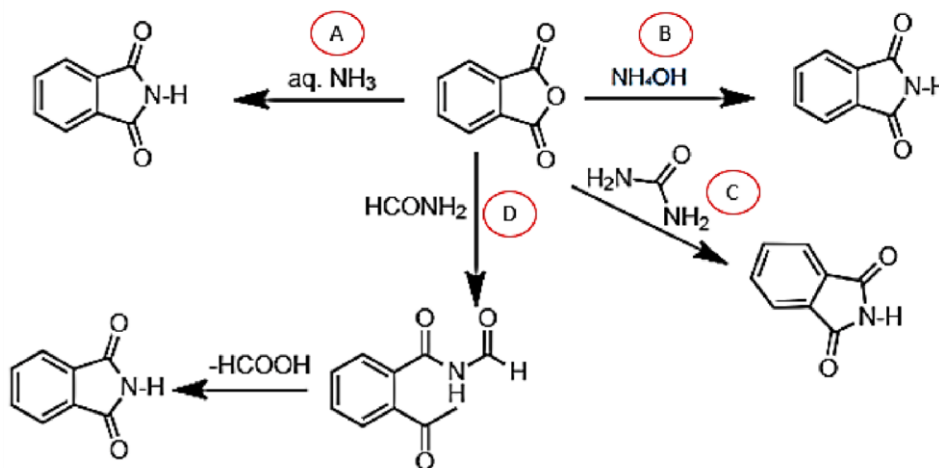
Do ponto de vista estrutural as ftalimidas sustentam estas atividades devido apresentarem dois grupos carbonila que atuam como retiradores de elétrons e o nitrogênio imida que promove uma modificação estrutural se adequando ao centro ativo, assim como o núcleo ftalimídico funciona como um receptor de elétrons acarretando uma interação eficiente com o alvo farmacológico (WAZZAN, 2019). Adicionalmente, as ftalimidas exibem um anel aromático planar e hidrofobicidade que auxiliam na interação desses compostos com os sítios ativos biológicos, como também a hidrofobicidade proporciona a otimização da interação da molécula com membranas e melhoram a biodisponibilidade (ARIF *et al.*, 2018).

Nesse interim, tais propriedades estruturais possibilitam o emprego de diversas abordagens da química medicinal para acentuar suas atividades bioativas, no qual pode ser

realizado a hibridização racional do núcleo ftalimídico com as bases de Schiff imina ($-C=N-$) que contribui para o estabelecimento de ligações de hidrogênio com diversos alvos celulares, atuando em diferentes processos biológicos na modulação de diversos processos fisiológicos promovendo uma elevada eficácia farmacológica. Desse modo, podem ser realizados diferentes alterações estruturais e funcionais nos grupos funcionais de derivados desse composto, proporcionando inúmeras possibilidades biológicas de modo a aprimorar os resultados terapêuticos (ABDULRAHMAN *et al.*, 2020).

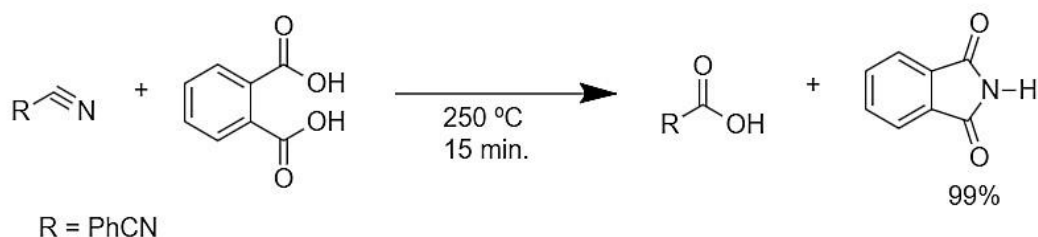
A literatura descreve a síntese das ftalimidas por diferentes metodologias (Figura 12) como, por exemplo, a partir do ácido ftálico ou anidrido ftálico que podem reagir na presença de fontes de nitrogênio (amônia, uréia) em elevadas temperaturas, através de ataque nucleofílico de grupo amino promovendo a formação do composto ftalimídico (GRAEBE; RÉE, 1886; LIU *et al.*, 2020). Outra metodologia para a síntese desse composto é a reação de Mathews (Figura 13) que consiste em um procedimento de hidrólise ‘seca’ de nitrilas por ácido ftálico ou amidas por anidrido ftálico promovendo a formação do ácido carboxílico e a ftalimida, no qual apesar desse protocolo fornecer o composto desejado com elevada seletividade e rendimento, carece de elevadas temperaturas, espécies reativas de alto custo e requer longos períodos reacionais (CHEMAT, 2002).

Figura 12 - Diferentes metodologias para a síntese de Ftalimidas.



Fonte: Autoria própria, 2022.

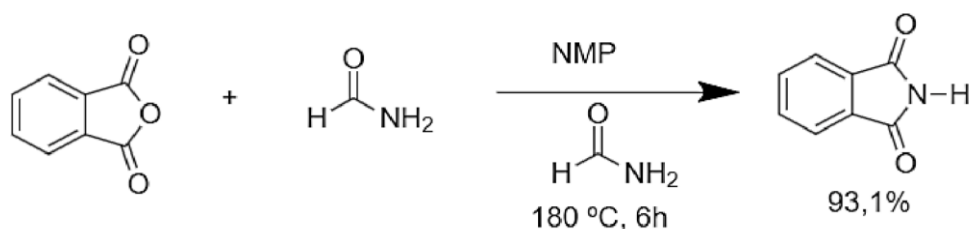
Figura 13 - Esquema da reação de Mathews.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Uma alternativa sintética interessante para a síntese de Ftalimidas é a condensação direta de anidridos cíclicos (Figura 12 - Rota D) ou seus ácidos dicarboxílicos, no qual esses reagentes podem funcionar como solvente do meio reacional principalmente para imidas alifáticas, tornando vantajoso o emprego desse protocolo proposto por Chiriac *et al.* (2007) (Figura 14). Entretanto, para amidas aromáticas que não são solúveis em formamida é requerido o emprego de outro solvente reacional, a fim de manter o meio reacional homogêneo, permitindo a efetividade dessa metodologia e, conseqüentemente a formação do composto ftalimídico com elevado rendimento (KUSHWAHA; KAUSHIK, 2016). Adicionalmente, a reação entre o hidróxido de amônio e o anidrido dicarboxílico (Figura 12 - Rota B) também pode originar ftalimidas, porém tal abordagem requer o emprego de elevadas temperaturas e promove a formação de impurezas como intermediários de amida (WOLFE; REYNOLDS, 2017).

Figura 14 - Esquema do protocolo proposto por Chiriac e colaboradores (2007).

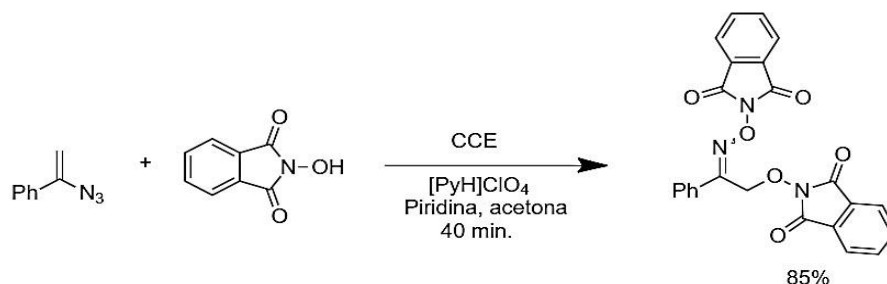


Fonte: Autoria própria, 2022.

Uma vez sintetizada, as ftalimidas podem ser empregadas para a síntese de diversos derivados, a fim de otimizar as suas inúmeras propriedades biológicas promovendo a aquisição de derivados mais potentes com inúmeras aplicabilidades (ALMEIDA *et al.*, 2020). Uma abordagem mais recente para a síntese de derivados de Ftalimidas é através de reações eletroquímicas, por exemplo, Paveliev *et al.* (2020a) descreveram uma reação eletroquímica entre a (1-azidovinil)benzeno com a *N*-hidroxiFtalimida resultando na *O*-Ftalimida oxima utilizando uma célula eletroquímica em uma atmosfera inerte (Figura 15), em que foi notado que o emprego de solventes apróticos como diclorometano (DCM) e tetrahidrofurano (THF) não resultou em resultados satisfatórios, já a utilização da acetona um solvente que possui uma maior

polaridade otimiza as condições reacionais. Além disso, foi observada a influência da natureza do eletrólito no meio reacional, no qual o perclorato de lítio (LiClO_4) não permitiu obter o produto desejado em razão da formação de um precipitado vermelho insolúvel (sal de *N*-hidroxiFtalimida), já o emprego do piridínio perclorato ($[\text{PyH}]\text{ClO}_4$) foi o melhor eletrólito promovendo a otimização das condições reacionais.

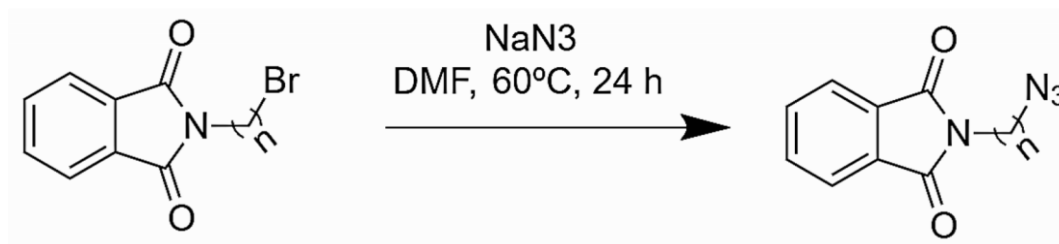
Figura 15 - Síntese ftalimida através da metodologia proposta por Paveliev *et al.* (2020a).



Fonte: Autoria própria, 2022.

Outro protocolo para a síntese de derivados de ftalimidas e através da reação entre a *N*-(bromoalquil)Ftalimida e a azida de sódio utilizando a dimetilformamida (DMF) como solvente, empregando um sistema de refluxo a 60°C sob atmosfera de argônio, no qual essa metodologia (Figura 16) requer o emprego de solventes polares e apróticos que não realizam ligações de hidrogênio, porém como apresentam cargas parcialmente negativas solvatam bem cátions, deixando o ânion mais disponível para reagir (ASSIS *et al.*, 2019).

Figura 16 - Esquema da reação entre a *N*-(bromoalquil)Ftalimida e a azida de sódio para originar a azida ftalimídica.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Através disso, dentre essas diversas estratégias para a síntese de ftalimidas e seus derivados (LIU *et al.*, 2020), destaca-se a síntese de azidas ftalimídicas provenientes proveniente da reação entre a *N*-(bromoalquil)Ftalimida e a azida de sódio, empregando meio polar e aprótico e atmosfera inerte de argônio, submetido á um sistema de refluxo; promovendo a obtenção do derivado ftalimídico com elevado rendimento e especificidade (MAHFOUZ *et al.*, 2022).

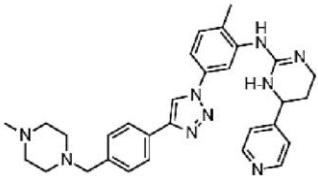
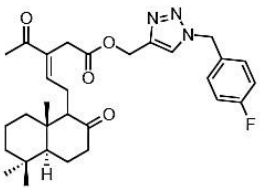
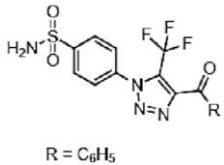
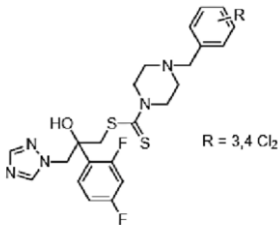
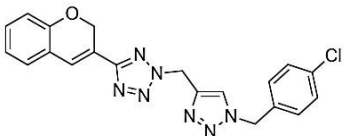
3.3 Aplicação biológica dos compostos triazólicos e das ftalimidas

Os heterocíclicos são compostos cíclicos que apresentam em sua estrutura pelo menos um heteroátomo (a saber: O, N, S, dentre outros). Essa classe de compostos estão presentes na estrutura de inúmeras moléculas presentes nos organismos vivos, tais como, hemoglobina, Ácido desoxirribonucleico (DNA), Ácido ribonucleico (RNA), vitaminas e hormônios (MERMER; KELES; SIRIN, 2021). Além disso, esses compostos são amplamente aplicados como blocos de construção para o desenvolvimento de diversos insumos medicamentosos presentes na terapêutica melhorando a qualidade de vida da sociedade (HUANG *et al.*, 2020)

Dentre os diversos compostos heterocíclicos de importância clínica, destacam-se os heterocíclicos (Quadro 1), especialmente os 1,2,3-*H*-triazóis, um anel insaturado de cinco membros com três átomos de nitrogênio (NAHI; IMRAN, 2019), o qual apresenta elevada aplicabilidade frente diferentes espécies de patógenos de importância médica, tornando-se um importante protótipo sintético para novos agentes antimicrobianos (ALMALKI *et al.*, 2021; YAO *et al.*, 2021).

Tabela 1 - Exemplos de compostos triazólicos de interesse da química medicinal, suas atividades biológicas

e fármacos de referência utilizados para comparação nos respectivos estudos.

Composto	Atividade biológica	Fármaco de referência	Autor
	Atividade antitumoral $IC_{50} = 0,03 \mu M$	Imatinib $IC_{50} = 0,38 \mu M$	(MALIK <i>et al.</i> , 2020)
	Atividade inibitória contra a lipase pancreática $IC_{50} = 0,75 \mu M$	Orlistat $IC_{50} = 0,8 \mu M$	(JALAJA <i>et al.</i> , 2018)
 R = C ₆ H ₅	Atividade inibitória contra a anidrase carbônica Ki = 30,1 nM	Acetazolamida Ki = 250 nM	(KUMAR <i>et al.</i> , 2018)
 R = 3,4 Cl ₂	Atividade antifúngica CIM = 0,25 $\mu g/mL$	Fluconazol CIM $\geq 8 \mu g/mL$	(MAHMOUDI <i>et al.</i> , 2019)
	Atividade antibacteriana CIM = 7,5 $\mu g/mL$	Ciprofloxacino CIM = 12 $\mu g/mL$	(SRINIVAS <i>et al.</i> , 2018)

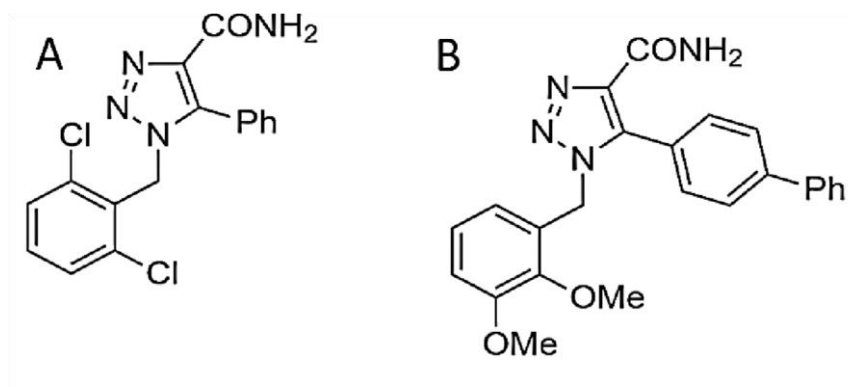
Legenda: CIM: Concentração Inibitória Mínima, IC_{50} : Metade da concentração inibitória máxima, Ki: Constante de inibição.

Fonte: Autoria própria, 2022.

García-Monroy *et al.* (2021) descreveram a atividade antifúngica de análogos 1,2,3-1Htriazol-4-carboxamida (Figura 17) contra cepas do gênero *Candida*, *Rhizopus*, *Aspergillus* e *Mucor*, em que foi notado que os compostos 1-(2,6-diclorobenzil) (Figura 17 A) e 5-([1,1'bifenil]-4-il)-1-(2,3-dimetoxibenzil) (Figura 17 B) resultaram em uma atividade fungicida eficiente contra *Rhizopus oryzae* (com CIM = 0,017 $\mu mol/mL$ e CIM = 0,07 $\mu mol/mL$ respectivamente) comparado com o medicamento de referência itraconazol (CIM= 0,14 $\mu mol/mL$). Cabe destacar que os pesquisadores observaram que a porção triazol 4-fenil-

4carboxamida era indispensável para a atividade, enquanto a presença de um anel pobre ou rico em elétrons não foram significativos para os resultados.

Figura 17 - Compostos A: compostos 1-(2,6-diclorobenzil) e B: 5-([1,1'-bifenil]-4-il)-1-(2,3-dimetoxibenzil).

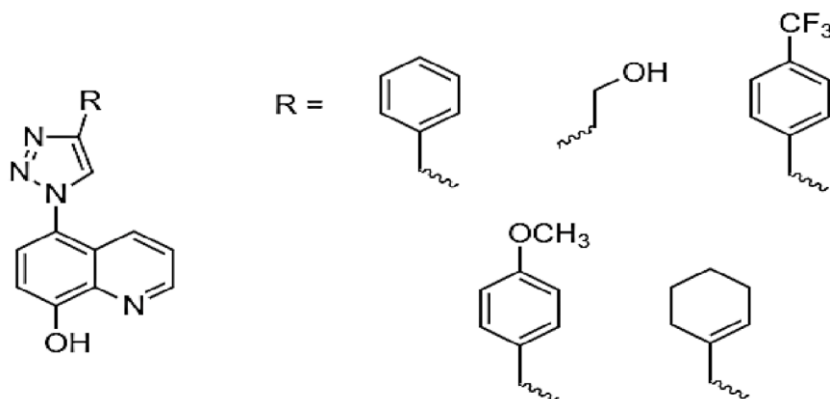


Fonte: Autoria própria, 2022.

O mecanismo de ação antifúngico dos 1,2,4-triazóis envolve a inibição da enzima lanosterol 14 α -desmetilase através da ligação do nitrogênio triazólico com o sítio enzimático e, conseqüentemente não promovem a conversão do lanosterol em ergosterol, no entanto, o ergosterol é fundamental para a manutenção da parede celular fúngica. Em consequência a isso, ocorre o acúmulo de esteróis, promovendo modificações na permeabilidade e nas proteínas da parede celular fúngica, possuindo ação fungicida e/ou fungistático dependendo das atribuições moleculares de cada composto (MARZI *et al.*, 2022). Ademais, os compostos triazólicos também podem atuar diretamente nos ácidos graxos presente na membrana celular do fungo, promovendo a ruptura da célula e, posteriormente o escoamento de proteínas responsáveis pela absorção de nutrientes essenciais para a sobrevivência da célula fúngica (NALAWADE *et al.*, 2019).

Além disso, a ação antifúngica dos 1,2,3-1*H*-triazóis pode ser atribuído a outro mecanismo de ação, como foi demonstrado no estudo de Da Silva e colaboradores (2021b) de derivados triazólicos 8-hidroxiquinolinas (Figura 18) que observaram os compostos não apresentaram efeitos sobre a membrana fúngica através do ensaio de ligação ao ergosterol. Foi notado que nos ensaios de proteção de sorbitol que os compostos atuavam na parede celular fúngica, uma vez que foi possível observar o aumento da CIM na presença de sorbitol, quando comparado à sua ausência, devido esse açúcar atuar como osmoprotetor da célula fúngica essencial para viabilidade e crescimento desses microrganismos (DA SILVA *et al.*, 2021b).

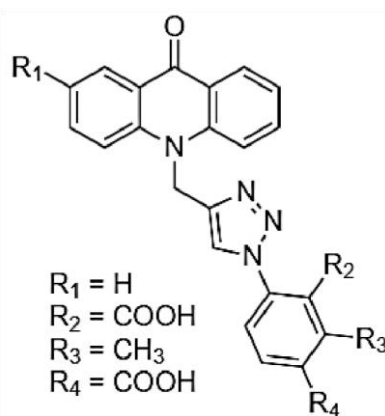
Figura 18 - Derivados triazólicos 8-hidroxiquinolinas.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Aarjane, Slassi e Amine (2021) relataram a atividade antibacteriana de um derivado acridona-1,2,3-1*H*-triazol (Figura 19), em que foi observado que a melhor atividade bactericida foi atribuída ao composto com substituintes orto-metilfenil e acridona-1,2,3-1*H*-triazol (Figura 19) contra *Staphylococcus aureus* com valor de CIM 10,11 µg/mL, comparado com o medicamento padrão Cloranfenicol (CIM 11,65 µg/mL). Além disso, foi notado uma menor atividade dos análogos sintetizados contra as cepas de *Klebsiella pneumoniae*, em razão de uma estrutura complexa da parede celular desse bacilo Gram negativo dificultando a ação farmacológica dessa molécula (AARJANE; SLASSE; AMINE, 2021).

Figura 19 - Derivado acridona-1,2,3-1*H*-triazol.

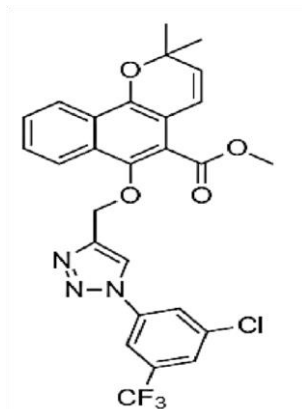


Fonte: Autoria própria, 2022.

Cabe salientar a relevância da atividade antitumoral do núcleo 1,2,3-1*H*-triazol que foi destacada por Luo e colaboradores (2021). Neste trabalho, os pesquisadores demonstraram que os derivados que possuíam grupos doadores de elétrons como grupos hidroxil e metoxi tendem a apresentar uma boa citotoxicidade. Ademais, foi notado que a capacidade antitumoral aumentou conforme o aumento da cadeia carbônica dos grupos metoxi nos análogos sintetizados, como também a presença de grupos retiradores nos compostos não resultou em

uma atividade significativa, porém a molécula com o substituinte trifluorometil (Figura 20) proporcionou uma atividade antitumoral satisfatória com valor de IC_{50} de $4,82 \pm 0,84 \mu M$, comparado aos fármacos de referência (LUO *et al.*, 2021).

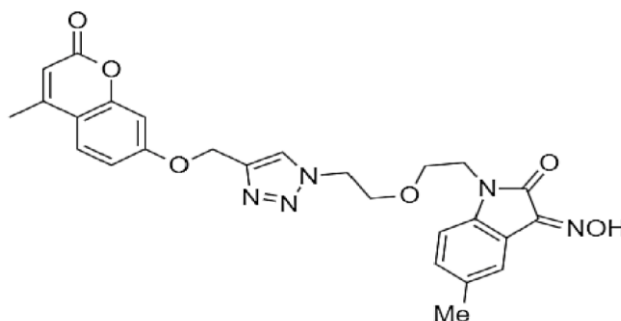
Figura 20 - Derivado 1,2,3-*H*-triazol contendo o substituinte trifluorometil.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Similarmente, Diao, Guo e Wang (2019) também desenvolveram a atividade anticancerígena de híbridos de isatina-1,2,3-*H*-triazol-cumarina conjugados com dietilenoglicol (Figura 21) contra diferentes linhagens de células cancerígenas usando o Etoposídeo como fármaco de referência. Os pesquisadores observaram que a presença do grupo metil um doador de par de elétrons proporcionou a otimização da atividade antitumoral, assim como grupos doadores de ligação de hidrogênio como -NOH resultou na amplificação da atividade, enquanto os grupos retiradores de elétrons flúor e cloro proporcionou resultados desfavoráveis para a atribuição anticancerígena da molécula (DIAO; GUO; WANG, 2019).

Figura 21 - Híbrido isatina-1,2,3-*H*-triazol-cumarina conjugados com dietilenoglicol.

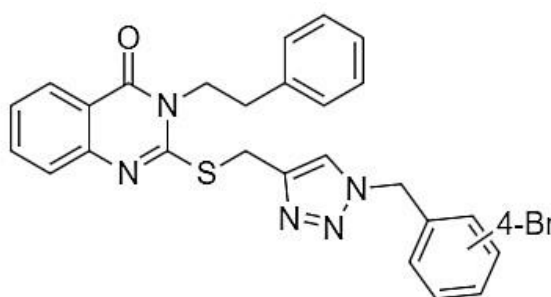


Fonte: Autoria própria, 2022.

Wei e colaboradores (2021) realizaram a atividade antioxidante de análogos o derivado de inulina contendo o núcleo 1,2,3-*H*-triazol (Figura 22) contra radicais hidroxila, radicais superóxido e radicais 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH), em que foi notado que de acordo com o aumento da concentração do derivado otimizou tanto a capacidade de eliminação dos radicais

Saeedi e colaboradores (2019) relataram a propriedade antidiabética de derivados de quinazolinona-1,2,3-1*H*-triazol (Figura 24) através de testes de inibição *in vitro* da enzima α glicosidase empregando como fármaco de referência a arcabose, em que os resultados apontaram que todos os derivados apresentaram melhor atividade comparado a arcabose principalmente os compostos contendo o substituinte 4-bromobenzil ligado ao núcleo triazólico resultou em uma potente e efetiva atividade hipoglicemiante com IC_{50} entre 181,0 e 192,3 μ M comparado ao medicamento de referência com $IC_{50} = 750,0 \mu$ M. Além disso, de acordo com o *docking* molecular foi possível observar que a estrutura molecular desses compostos favoreceu as interações com o alvo enzimático, demonstrando a eficiência e especificidade desse composto podendo ser empregado para o desenvolvimento de novos agentes antidiabéticos (SAEEDI *et al.*, 2019).

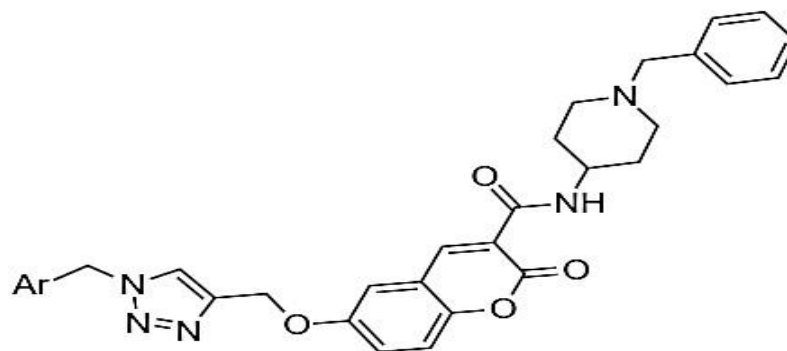
Figura 24 - Derivados de quinazolinona-1,2,3-1*H*-triazol.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Os 1,2,3-1*H*-triazóis também apresentam propriedade anti-Alzheimer, como foi apontado por Rastegari *et al.* (2019) que observaram a atividade em derivados de 1,2,3-1*H*triazolecromenona carboxamida (Figura 25) através da inibição das enzimas colinesterase acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) empregando o método de Ellman modificado, no qual o estudo apontou que a melhor atividade foi obtida pelo derivado com substituinte benzilpiperidinil ligado ao núcleo triazólico ($IC_{50} = 1,80 \mu$ M) em relação ao medicamento de referência donepezil ($IC_{50} = 0,027 \mu$ M), em razão da molécula possuir propriedades quelantes que corrobora para uma elevada afinidade com o sítio enzimático. Ademais, foi notado que o composto que apresentou menor atividade anti-colinesterase foi o análogo com o grupo 4-metoxibenzilo, devido a presença de um forte grupo doador de elétrons não favoreceu a inibição das enzimas colinesterase ($IC_{50} = 36,50 \mu$ M), em que foi possível concluir que essa propriedade biológica foi influenciada pelo centro de carga positiva e propriedades dos substituintes no grupo benzila ligado ao anel 1,2,3-triazol.

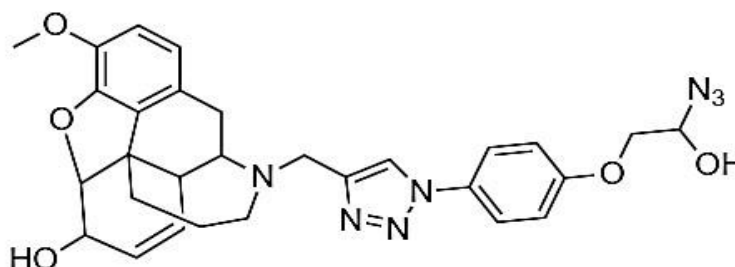
Figura 25 - Derivados de 1,2,3-1*H*-triazolecromenona carboxamida.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Gharehnaghadéh e colaboradores (2020) relataram a relevante propriedade analgésica de 1,2,3-1*H*-triazóis derivados da codeína (Figura 26) através da afinidade com receptores opióides μ , em que foi notado a melhor afinidade com o derivado 2-hidroxi-3-fenoxi ($K_i=159,9$ nM; $IC_{50} = 363,1$ nM) e a menor afinidade com análogos com substituintes halogenados ($K_i=850,6$ nM; $IC_{50} = 1931,0$ nM), enquanto o valor de K_i para codeína, como composto analgésico conhecido, foi de 144,2 nM ($IC_{50} = 327,4$ nM). Além disso, através do estudo de *docking* molecular mostrou o efeito sinérgico do anel triazol com a codeína otimizou a propriedade analgésica e favoreceu as interações com o alvo biológico, podendo ser utilizado como protótipo para o *design* de novos agentes analgésicos (GHAREHNAGHADEH *et al.*, 2020).

Figura 26 - 1,2,3-1*H*-triazóis derivado da codeína.

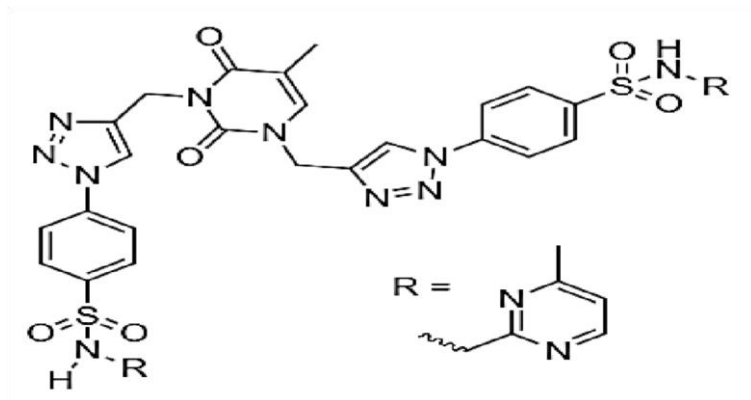


Fonte: Autoria própria, 2022.

Com relação a atividade antiviral, Almashal e colaboradores (2020) descreveram a atividade anti-HIV *in vitro* de derivados 1,2,3-1*H*-triazólicos de timina contra cepas do vírus da imunodeficiência humana (HIV) HIV-1 e HIV-2. Como resultado esses pesquisadores observaram que os compostos triazólicos avaliados apresentam resultados satisfatórios comparados aos fármacos de referência nevirapina ($IC_{50} = 4$ μ M) e azidotimidina ($IC_{50} = 0,018$ μ M), no qual o derivado 4-metilpirimidina (Figura 27) apresentou uma atividade promissora com valor de IC_{50} de 11,42 μ M contra HIV-1, com índice de seletividade de $>4, \leq 6$. Em suma, de acordo com o estudo de relação estrutura-atividade foi observado que o núcleo triazólico é indispensável para a atividade antiviral devido à natureza eletrônica que favorece as interações

no alvo biológico, tornando esses híbridos promissores como novos agentes anti-HIV (ALMASHAL *et al.*, 2020).

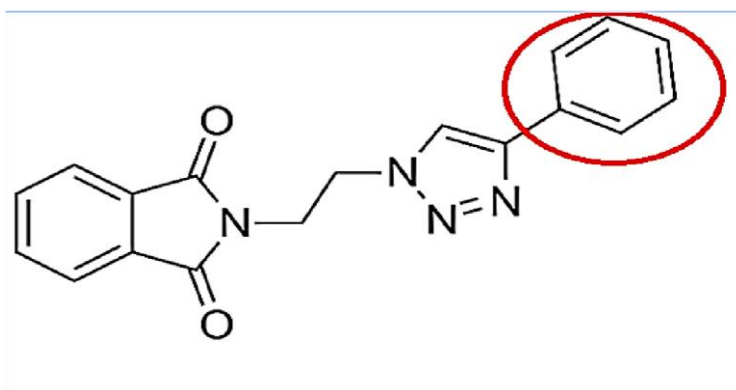
Figura 27 - Derivado 4-metilpirimidina 1,2,3-1H-triazólico.



Fonte: Autoria própria, 2022.

A atividade antiparasitária foi relatada por Holanda *et al.* (2020), que descreveram a atividade antileishmania do derivado 4-fenil-1-[2-(ftalimido-2-il)etil]-1H-1,2,3-triazol (PT4) (Figura 28) sobre *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis*. Neste trabalho foi notado que esse composto PT4 apresentou elevada seletividade para os parasitas inibindo o crescimento e sobrevivência de promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* e *L. braziliensis*, no qual foi demonstrado que a eficácia terapêutica foi atribuída à alterações estruturais (Figura 28) na molécula através da introdução do grupo fenil corroboraram para os efeitos danosos na membrana parasitária, assim como devido as propriedades quelantes do núcleo triazólico que favoreceu uma interação eficiente com os grupos heme presente na enzima lanosterol 14 α desmetilase da membrana parasitária.

Figura 28 - Derivado 4-fenil-1-[2-(ftalimido-2-il)etil]-1H-1,2,3-triazol.

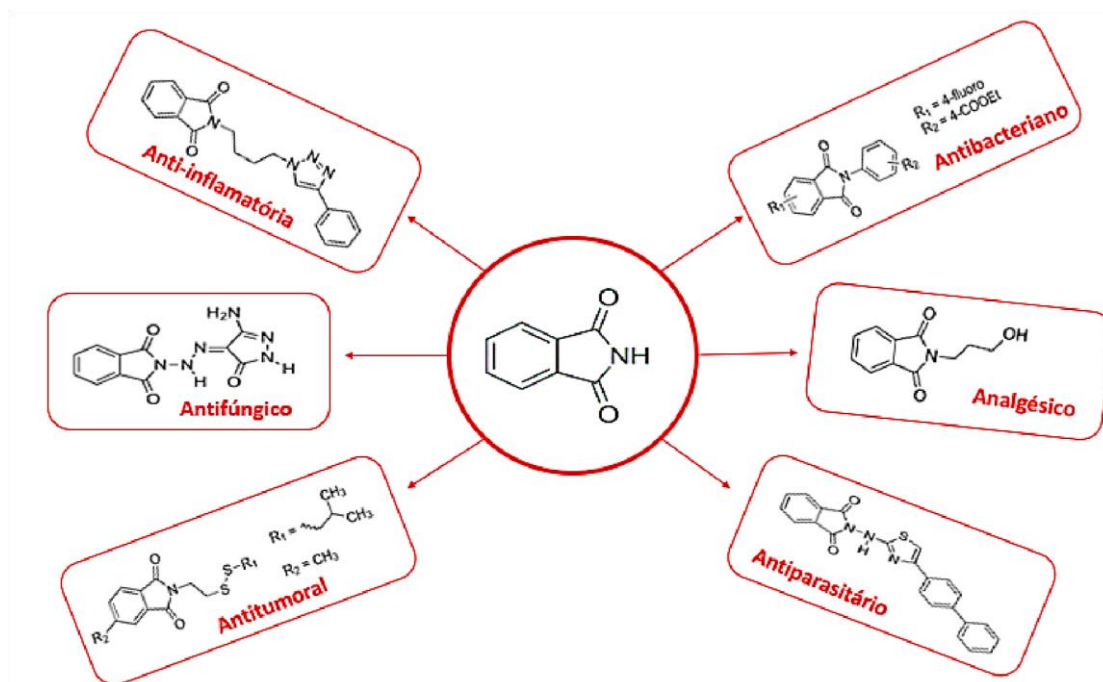


Fonte: Autoria própria, 2022.

Em paralelo a isso, além do núcleo triazólico exibir inúmeras propriedades biológicas, as ftalimidas também apresentam diversas atribuições farmacológicas descritas pela literatura

(Figura 29) (CHI *et al.*, 2022). Desse modo, pode-se introduzir esse núcleo a diferentes moléculas com potencial bioatividade como os 1,2,3-*1H*-triazóis, podendo resultar em uma potencialização dos atributos biologicamente ativos dessa molécula (PHATAK *et al.*, 2019).

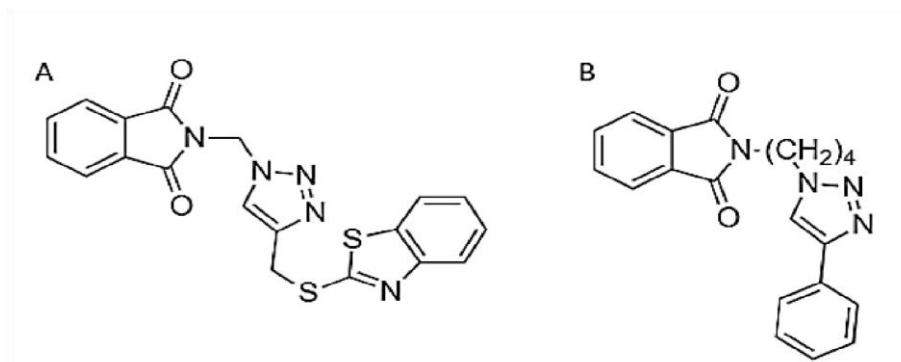
Figura 29 - Algumas atividades biológicas das Ftalimidas relatadas na literatura.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Uma propriedade biológica das ftalimidas que merece destaque é a atividade antiinflamatória, no qual Assis e colaboradores (2019) descreveram essa atividade em derivados ftalimídicos-triazólicos (Figura 30) utilizando como medicamentos de referência o Ácido acetilsalicílico (AAS) e o ibuprofeno através da avaliação da inibição da carragenina, no qual os resultados apontaram que o composto benzoheterociclo-triazol-ftalimida com o grupo 2mercapto benzotiazol (Figura 30 A) (inibição 14,2%) foi o menos ativo e apresentou uma menor atividade comparado aos medicamentos de referência, já a substituição desse grupo por fenil (Figura 30 B) resultou em uma inibição de 48,9% superior ao AAS e ibuprofeno com inibição de 41,5% e 45,2%, respectivamente. Em suma, foi observado que a presença do grupo triazólico-ftalimida e o aumento da cadeia alifática dos derivados resultou na potencialização da ação anti-inflamatória da molécula (ASSIS *et al.*, 2019).

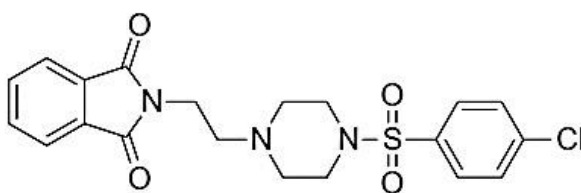
Figura 30 - A: derivado benzoheterociclo-triazol-ftalimida com o grupo 2-mercapto benzotiazol, B: derivado benzoheterociclo-triazol-ftalimida com o grupo por fenil.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Além da notória propriedade anti-inflamatória das Ftalimidas, esses compostos também exibem atividade antibacteriana contra diversos microrganismos resistentes que representam um desafio para a saúde pública mundial (ZHAO *et al.*, 2018). Nesse horizonte, Hs *et al.* (2022) descreveram a atividade antibacteriana de derivados de piperizina baseada no núcleo ftalimídico contra as cepas de *Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina (SARM) empregando o método de resazurina para calcular a CIM dos análogos, em que os resultados apontaram que o derivado de piperiza baseada no núcleo ftalimídico com o substituinte clorofenil (Figura 31) exibiu uma notável atividade antibacteriana com uma CIM de 45 µg/mL, que foi validado através dos antibióticos de referência de amplo espectro estreptomicina e bacitracina (ambos com uma CIM 10 µg/mL), tornando o composto sintetizado um potencial fármaco em infecções por SARM.

Figura 31 - Derivados de piperizina baseada no núcleo ftalimídico com o substituinte clorofenil.

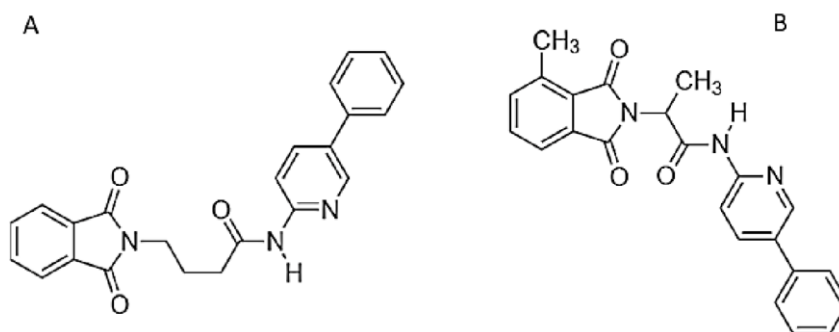


Fonte: Própria autoria, 2022.

Wu e colaboradores (2019) demonstraram a notória propriedade antitumoral de análogos de Ftalimida-fenilpiridina mediante sua inibição da via de sinalização de *Wingless-type MMTV integration site family member* (Wnt) que está envolvida com o surgimento de tumores e fibroses, no qual os resultados demonstraram a relevância do núcleo ftalimídico como inibidor dessa via de sinalização, em razão do grupo 1-carbonil (Figura 32 A) que atua como acceptor de ligação de hidrogênio atuando de maneira efetiva no sítio ativo. Ademais, foi notado que a diminuição na quantidade de átomos de carbono nos derivados resultou em uma menor atividade antitumoral, assim como o ligante etilideno (Figura 32 B) resultou em uma maior taxa inibitória,

em que a diferença entre as atividades biológicas dos conjugados é atribuída a mudança de conformação das moléculas para se ligar ao alvo biológico (WU *et al.*, 2019).

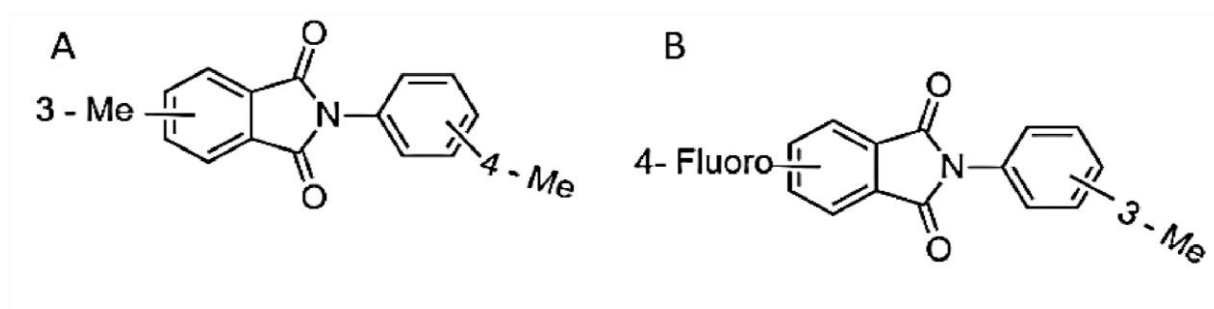
Figura 32 - A: derivado Ftalimida-fenilpiridina com o grupo 1-carbonil, B: derivado Ftalimidafenilpiridina com o ligante etilideno.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Sankhe e Chindarkar (2021) relataram a atividade antifúngica de derivados 3-metil e 4-fluoroisindolina-1,3-diona/Ftalimida (Figura 33) utilizando como medicamentos de referência a nistatina e griseofulvina empregando o método de difusão em ágar, em que foi observado que os compostos com substituintes metil (Figura 33 A) e flúor (Figura 33 B) resultaram em uma eficiente propriedade antifúngica (com valor de CIM 250 µg/mL para os 2 compostos contra *Candida albicans* comparado a griseofulvina (CIM 500 µg/mL), demonstrando maior atividade dos híbridos em relação aos fármacos de referência. Entretanto, esses análogos apresentaram menor atividade contra as cepas de *Aspergillus niger* e *Aspergillus clavatus* em comparação com os fármacos de referência (SANKHE; CHUNDARKAR, 2021).

Figura 33 - Derivados 3-metil e 4-fluoroisindolina-1,3-diona/Ftalimida, metil (A) e flúor (B).

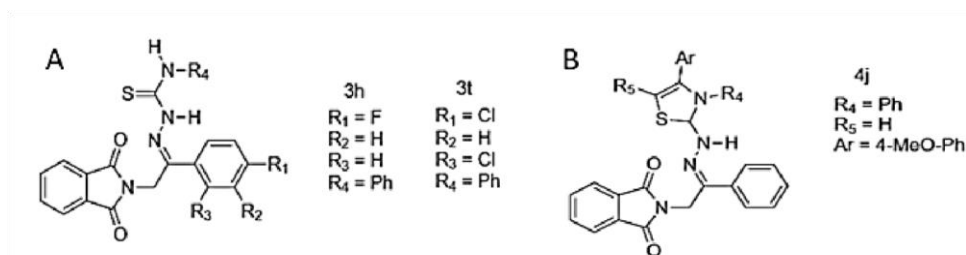


Fonte: Autoria própria, 2022.

Também cabe ressaltar a notória propriedade antiparasitária de derivados ftalimídicos, como foi demonstrado por Gomes *et al.* (2020) que demonstraram a síntese e atividade biológica de híbridos ftalimidotiossemicarbazonas e ftalimido-tiazóis contra o *Trypanosoma cruzi* empregando o Benznidazol (IC₅₀= 14,6 µM) como fármaco de referência, em que os resultados apontaram que os derivados que exibiram uma potente atividade tripanocida **3h** (IC₅₀= 3,60 µM)

e **3t** (IC_{50} = 3,75 μ M) conforme mostra a Figura 34 A, possuíam um substituinte flúor e cloro, respectivamente; assim como um anel fenil na fração tiossemicarbazona que foi crucial para a atividade. No entanto, o derivado ftalimido-tiazol que apresentou uma melhor atividade foi o composto **4j** (IC_{50} = 4,48 μ M), esboçado na Figura 34 B, o qual possuía um substituinte flúor na posição para do anel fenil, apresentando uma menor atividade comparado aos derivados ftalimidotiossemicarbazonas.

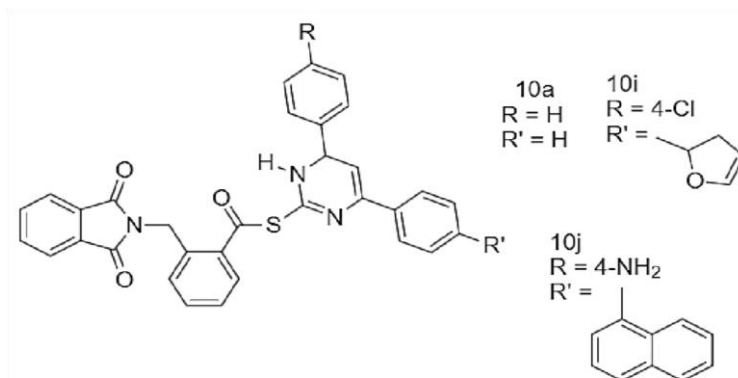
Figura 34 - A: híbridos ftalimidotiossemicarbazonas 3h e 3t, B: derivado ftalimido-tiazol 4j.



Fonte: Própria autoria, 2022.

Mourad *et al.* (2021) relataram a atividade antidiabética de híbridos dihidropirimidina Ftalimida (Figura 35) estimando a inibição *in vitro* e *in vivo* sobre a enzima dipeptidil peptidase4 (DPP-4) utilizando alogliptina como fármaco referência. Os autores observaram que os híbridos portando o grupo nitro (10g - IC_{50} 0,51 nM) e furanila (10i - IC_{50} 0,66 nM) apresentaram-se 11,2 e 8,6 vezes mais potentes que a Alogliptina (IC_{50} 5,71 nM). Essa notória atividade inibitória é atribuída ao comportamento eletrônico do grupo nitro e o menor tamanho do grupo furanila, facilitando a formação da ligação de hidrogênio com o sítio ativo da DPP-4. Já a presença do grupo naftil (10j - IC_{50} = 7,35 nM) não resultou em uma inibição potente comparado ao medicamento de referência, em razão do impedimento estérico presente no composto que dificulta as interações com o alvo biológico.

Figura 35 - Derivados dihidropirimidina Ftalimida 10g, 10i e 10j.



Fonte: Própria autoria, 2022.

Desse modo, diante da vasta aplicabilidade farmacológica do núcleo ftalimídico (SANKHE; CHINDARKAR, 2021) e do híbrido 1,2,3-1*H*-triazólico (VALDEZ-ARCOS *et al.*, 2021), especialmente antimicrobiano, pode-se introduzir o grupo triazólico a Ftalimida, a fim de otimizar as propriedades antimicrobiana dessa molécula, promovendo a obtenção de novos protótipos medicamentosos em alternativa as diferentes doenças infecciosas que acometem a humanidade (FAN *et al.*, 2019).

3.4 Importância do estudo toxicológico

Durante a P,D&I de novos fármacos é imprescindível a realização do estudo toxicológico, uma vez que através desse ensaio é possível mensurar o potencial dessa substância ocasionar um efeito tóxico e/ou reação adversa, ou prejudicar o metabolismo celular, ou seja, antecipam o risco de ocorrer tais adversidades (SESTILI *et al.*, 2018). Além disso, esses estudos proporcionam uma investigação mais aprofundada da substância, como também relacionados a dose-resposta para evitar possíveis intoxicações e os efeitos no organismo humano que influencia no uso desse composto na terapêutica, conferindo maior segurança ao paciente durante o uso (DA SILVA *et al.*, 2021a).

Nessa perspectiva, o estudo toxicológico é essencial para avaliação de novos insumos antes do seu uso, no qual o objetivo desse estudo é estabelecer a segurança e eficácia de uma substância antes do seu emprego na prática clínica, permitindo a triagem de insumos medicamentosos inseguros ou ineficazes que possam promover algum risco ao organismo

(SRINIVASAN; MURALI; SIVAKRISHNAN, 2022). Adicionalmente, esses estudos de toxicidade permitem detectar células mais vulneráveis a esses efeitos nocivos e o modo de ação das substâncias, possibilitando modificações estruturais neste composto a fim de atenuar os efeitos tóxicos e biocompatibilidade com os sistemas biológicos; no qual esses testes podem ser divididos de acordo com o tempo de exposição em testes de toxicidade aguda, subaguda, crônica e subcrônica (DE MEDEIROS *et al.*, 2021; GUEDES *et al.*, 2021).

Além disso, os testes de toxicidade também podem ser classificados mediante o tipo de organismo-teste empregado *in vivo* e *in vitro*, em que os estudos *in vivo* empregam modelos animais e avaliam o organismo como um todo em diferentes vias de administração, fornecendo resultados eficientes relacionados a farmacocinética, farmacodinâmica e aspectos toxicológicos do composto, porém esse ensaio requer um maior custo e promove a morte e sofrimento de uma maior quantidade de animais, em razão disso esses testes tem sido cada vez menos utilizados na modernidade (LATINI *et al.*, 2020). Já os testes *in vitro* utilizam linhagens celulares que é largamente empregado no cotidiano devido a restrição nos laboratórios quanto ao uso de animais, no qual esse teste apresenta inúmeras vantagens como baixo custo, rapidez,

sensibilidade, reprodutibilidade, fácil execução e resultados concretos; entretanto, apresenta algumas desvantagens como não é possível alterações morfofisiológicas que possam ocorrer no organismo quando a substância é administrada (SANTOS *et al.*, 2020).

Dentre os ensaios toxicológicos mais empregados no ambiente laboratorial destaca-se o bioensaio toxicológicos frente às larvas da *Artemia salina* (Figura 36), um camarão de salmoura de água salina da ordem Anostraca, pertence ao filo Arthropoda, classe Crustácea, subclasse Branquiopoda, ordem Anostraca, família Artemidae e Gênero *Artemia* (SIMÕES, 2018); que apresenta diversos benefícios tais como simplicidade operacional, baixo custo, sensibilidade, rapidez, eficiência, requer emprego de pequena quantidade de amostra e não sofre interferência de fatores externos (CAIANA *et al.*, 2020). Além disso, tal ensaio promove uma análise preliminar da toxicidade geral do composto através da obtenção da concentração letal que mata 50% das larvas (CL₅₀), atuando como ensaio precursor no desenvolvimento de novos ingredientes ativos (LIMA *et al.*, 2019).

Figura 36 - Imagem da *Artemia salina*.



Fonte: SAINZ-ESCUREDO *et al.*, 2022.

Esse ensaio foi descrito na literatura em 1982 por Meyer e colaboradores como alternativa para avaliação da toxicidade de compostos farmacologicamente ativos e extratos vegetais. Além disso, esses autores estabeleceram uma relação entre o potencial toxicológico do composto e sua bioatividade, uma vez que geralmente compostos considerados tóxicos nesse ensaio apresentam uma notória propriedade farmacológica, em que tal ensaio é aceito pela comunidade científica até os dias atuais (MEYER *et al.*, 1982).

Nesse horizonte, diversos pesquisadores tem empregado esse microcrustáceo em suas análises, por exemplo, Afriana *et al.* (2020) relataram a correlação entre a atividade toxicológica frente às larvas da *Artemia salina* e a atividade antioxidante de um derivado de hidrazona, em que foi observado que o composto apresentou elevada toxicidade com valor de CL₅₀ de 0,018

$\mu\text{g/mL}$ e uma notória propriedade antioxidante com valor de IC_{50} de $41,33 \mu\text{g/mL}$, em que como o composto apresentou elevada toxicidade no ensaio toxicológico em uma menor concentração promoveu a ação antioxidante.

Adicionalmente, Bhosale e colaboradores (2020) descreveram a propriedade toxicológica utilizando *Artemia salina* e anti-inflamatória de um análogo *N*-(substituído)-5fenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina, em que foi notado que a IC_{50} do derivado foi $1,08 \mu\text{g/mL}$ com atividade citotóxica dose-dependente, e uma relevante propriedade anti-inflamatória ($\text{IC}_{50} 52,41 \mu\text{g/mL}$) em comparação com o Diclofenaco ($\text{IC}_{50} 78,21 \mu\text{g/mL}$), em razão dessa molécula possuir notórios grupos farmacofóricos que corroboram para a atividade biológica. Ademais, pode-se notar que como o composto foi considerado tóxico no bioensaio toxicológico, observou-se que em uma menor dose promoveu a atividade anti-inflamatória de maneira eficiente, demonstrando a notoriedade desse ensaio toxicológico como preliminar antes da realização dos ensaios que avaliam a propriedade biológica (BHOSALE *et al.*, 2020).

A literatura também descreve correlações entre o estudo de toxicidade empregando *Artemia salina* e a propriedade antimicrobiana. Estes estudos relatam que os compostos que apresentam atividade antimicrobiana satisfatória possuem baixa toxicidade frente as larvas de *Artemia salina*, tornando a molécula interessante do ponto de vista farmacológico em razão da molécula ser seletiva para as células patogênicas e não deteriorar as células eucariontes do organismo, proporcionando maior segurança ao usuário (ANACONA *et al.*, 2021). Entretanto, alguns estudos relatam que moléculas que são consideradas tóxicas nesse ensaio exibem uma excelente propriedade antimicrobiana, uma vez que em uma menor concentração promovem a morte celular do microrganismo patogênico, ou seja, se trata de uma molécula potente podendo ser empregada no *design* de novos híbridos antimicrobianos (FREITAS *et al.*, 2021).

Ademais, o bioensaio toxicológico utilizando larvas de *Artemia salina* também tem sido empregado para determinação da fragilidade osmótica eritrocitária em espécies vegetais, em que extratos vegetais considerados atóxicos no ensaio toxicológico promove moderada *lise* das hemácias mediante os parâmetros e condições testadas. Além disso, moléculas que proporcionam considerável hemólise nas hemácias apresentam uma relevante atividade antimicrobiana em diversas cepas bacterianas, principalmente as que as que promovem infecção hospitalar (MELO *et al.*, 2021). Cabe salientar que, a literatura descreve o emprego da *Artemia salina* em ensaios citotóxicos de vegetais (LIMA *et al.*, 2019), teste de letalidade em algas (DOS SANTOS *et al.*, 2018) e estudo fotoquímico (DA SILVA *et al.*, 2020b).

Adicionalmente, o teste toxicológico frente às larvas da *Artemia salina* também apresenta uma correlação com o teste citotóxico empregando cultura de células tumorais,

tornando esse método de suma importância para a triagem de compostos anticancerígenos com um nível de confiabilidade de 95%, uma vez que apresenta uma similaridade com alguns componentes químicos como a RNA polimerase. Além disso, compostos considerados tóxicos nesse bioensaio toxicológico apresenta um elevado potencial como anticancerígeno, em razão da correlação positiva desse método com testes citotóxicos que empregam culturas de células tumorais (MARTHA; MUADIFAH; MANGGARA, 2022).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local de pesquisa

A etapa do procedimento sintético foi realizado no Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LASOQM), 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, já as análises espectrométricas foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), enquanto que a atividade antimicrobiana foi realizada na Universidade Federal da Paraíba (UFPB) no Laboratório de Pesquisa: Atividade Antibacteriana e Antifúngica de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba.

4.2 Materiais 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 preconizado pela literatura (PERRIN, AMAREGO, 1996), no qual a coluna que foi utilizada e da marca *Vigreux*.

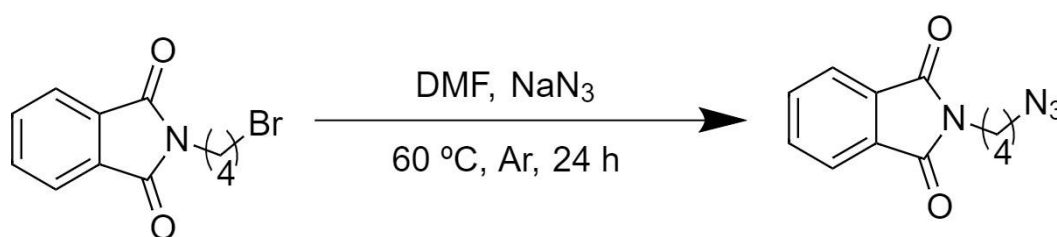
O acompanhamento das reações foi realizado através da cromatografia em camada delgada (CCD), empregando placas de sílica-gel que apresentam indicador fluorescente F254 e posteriormente revelados sob a luz ultravioleta. Além disso, a chapa de agitação empregada para o aquecimento e a manta aquecedora 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 (CDCl_3). 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.

4.3 Síntese da *N*-(4-azidobutil)Ftalimida

Em um balão de fundo redondo de 25 mL foi preparado uma solução contendo a *N*-(4-bromobutil)Ftalimida (0,230 g; 1,0 mmol) em DMF (1,5 mL), conforme demonstrado no Esquema 1. Em seguida a azida de sódio (0,975 g; 1,5 mmol) foi adicionada ao balão e a mistura foi agitada e submetida a um sistema de refluxo por 24 h a 60 °C; empregando uma barra magnética, banho de óleo e atmosfera inerte de argônio. Seguidamente, 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 DCM (3 x 30 mL), com o auxílio de um funil de separação. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) (60 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sobre pressão reduzida para obtenção da *N*-(4-azidobutil). Como ao final do procedimento ocorreu a formação de apenas 1 produto orgânico e os outros subprodutos são inorgânicos ficam retidos na fase aquosa no funil de separação, não foi necessário purificações adicionais, como, por exemplo através da cromatografia em coluna.

Esquema 1. Procedimento para a síntese da *N*-(4-azidobutil)Ftalimida.



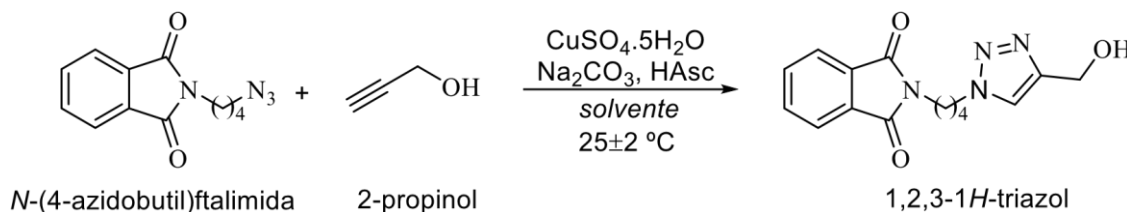
Fonte: Autoria própria, 2022.

4.4 Síntese do híbrido ftalimídico-triazólico

Uma vez sintetizada a *N*-(4-azidobutil)ftalimida foi empregada para a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico conforme a técnica descrita por Sharpless e Mendal em 2002 a reação CuAAC (ROSTOVTSEV *et al.*, 2002; TORNØE; CHRISTENSEN; MELDAL, 2002) com algumas modificações, no qual em um tubo de ensaio foram adicionados o ácido *L*-ascórbico

(35,2 mg; 0,2 mmol), o Na_2CO_3 (21,2 mg; 0,2 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (25,2 mg; 0,1 mmol), o álcool propágico (56 mg; 1 mmol) e a azida ftalimídica (230 mg; 2 mmol), conforme descrito no Esquema 2. Em seguida, foi adicionado o sistema de solventes hidroalcóolicos 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).

Esquema 2. Metodologia para a obtenção do derivado 1,2,3-1*H*-triazol.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Após o término da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, extraída com diclorometano (DCM) (15 mL), a fase orgânica será lavada com sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro, e o solvente foi removido utilizando um evaporador rotativo, e o solvente residual foi removido com auxílio de uma bomba de alto vácuo. Seguidamente, como no seio reacional ocorreu a formação de subprodutos orgânicos, foi necessário o emprego de uma técnica de separação e purificação como a Cromatografia em coluna de sílica gel utilizando um sistema hexano-acetato de etila como sistema eluente, promovendo a obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico puro para a realização dos ensaios toxicológicos e de atividade antimicrobiana. Para a avaliação da influência dos parâmetros utilizados no processo de obtenção do 1,2,3-1*H*-triazol, serão variados os parâmetros:

- Quantidade e tipo de solvente utilizado;
- Temperatura;
- Tipo de energia (térmica ou irradiação de ultrassom); ➤ Quantidade de reagentes empregados.

Após selecionado o melhor sistema de solventes e espécie básica, foi avaliado a influência da temperatura será ajustado esse parâmetro na chapa de agitação magnética, e para temperaturas inferiores a 25°C será utilizado o banho de gelo, mantendo as espécies reativas o álcool propágico e azida ftalimídica. Seguidamente, as espécies reativas foram submetidas a irradiação ultrassônica para avaliação da influência do tipo de energia, mantendo-se as espécies reativas, espécie básica e sistema de solventes; para uma possível otimização da metodologia.

4.5 Avaliação toxicológica frente às larvas da *Artemia salina*

O híbrido ftalimídico-triazólico foi submetido ao ensaio de toxicidade com as larvas da *Artemia salina*, através do procedimento descrito por Meyer *et al.* (1982) com algumas modificações. Inicialmente, foi preparado a solução salina a partir de 38 g de sal marinho

Marinex® em 1 L de água destilada e, seguidamente a partir dessa solução foi preparada a solução mãe utilizando 20 mg do composto e 0,2 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), obtendo uma concentração de 2000 ppm.

Para o preparo do controle negativo foi adicionado 0,1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) em um balão de 10 mL, que foi preenchido com solução salina até o menisco do balão volumétrico. No controle positivo foi utilizado 10 mg de benzoamidoxima (composto tido 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.

Após a eclosão dos cistos de *Artemia salina*, foram transferidos 10 organismos para cada tubo e, inicialmente para triagem inicial, desta solução mãe, foram retiradas alíquotas para a realização de diluições, obtendo-se de início as concentrações de 1000, 500, 250 e 100 ppm da solução do composto híbrido ftalimídico-triazólico, no qual foram transferidas para os tubos de ensaios e o volume final de 2,5 mL de cada tubo foi completado com solução salina. Seguidamente, as amostras foram submetidas à iluminação artificial por 24 horas, concomitantemente foi realizado os controles positivos e negativos para avaliar a resistência e viabilidade das artêmias. Posteriormente, após esse tempo foi estimado a quantidade de organismos vivos e mortos mediante mortalidade ou perda de motilidade, e foram estabelecidas novas concentrações mais específicas, a citar como exemplo: 200, 160, 140, 120, 90, 80, 70, 60, 50, 45, 40, 35 ppm. Seguidamente esses dados foram introduzidos no *software* POLO-PC para aquisição da concentração letal para matar 50% das larvas (CL₅₀).

4.6 Atividade antimicrobiana

4.6.1 Procedimento para o preparo da solução e cepas fúngicas

As soluções do híbrido ftalimídico-triazólico que foi submetida nos testes da atividade antifúngica foram preparadas de acordo com as normas estabelecidas pelo Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica conforme preconiza o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI,

2008) utilizando o dimetilsulfóxido (DMSO) para auxiliar na solubilização dos compostos em água. Soluções com as mesmas concentrações de DMSO aplicadas nos testes são utilizadas como controles negativo, e como controle positivo o Fluconazol.

Foram utilizadas diferentes cepas fúngicas, abarcando desde espécies leveduriformes até espécies filamentosas. No experimento de sensibilidade aos antifúngicos é empregado um inóculo compreendendo, aproximadamente, $1-5 \times 10^6$ UFC/mL, com turvação correspondente ao tubo 0,5 da escala de McFarland.

4.6.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

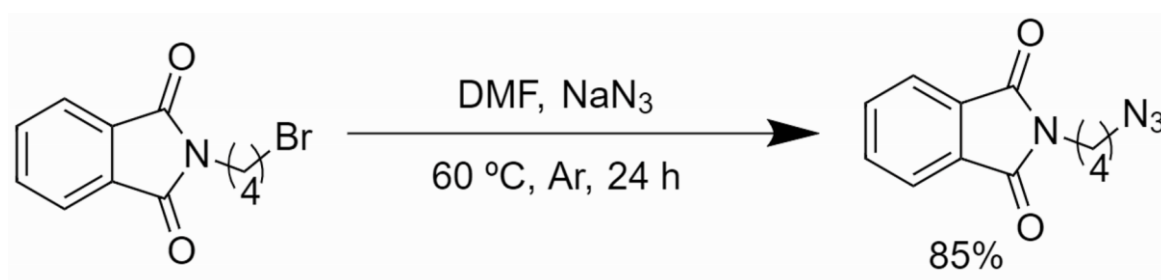
A CIM foi determinada a partir da técnica de microdiluição em caldo, estabelecida conforme o Método de Referência para Testes de Diluição em Caldo para Determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica (CLSI, 2008). Foram utilizadas placas plásticas estéreis transparentes contendo 96 poços com o meio de cultura líquido RPMI-1640. As concentrações testadas do 1,2,3-triazol foram de 1024 µg/mL a 1 µg/mL em diluições seriadas 1:2, sendo o experimento conduzido com um inóculo de concentração final entre $1-5 \times 10^5$ UFC/mL em cada cavidade. Todos os testes foram realizados em triplicata.

Posteriormente, as placas foram incubadas em estufa a 35 °C por 24-48 horas, sendo considerada como CIM, a menor concentração da substância capaz de inibir o crescimento visual das cepas utilizadas nos testes de sensibilidade (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese da *N*-(4-azidobutil)ftalimida foi realizada empregando como reagentes a *N*-(4-bromobutil)ftalimida e a azida de sódio em meio aprótico e polar, submetido a um sistema de refluxo sob atmosfera inerte utilizando o argônio, conforme descrito no Esquema 3.

Esquema 3. Reação de Azidação da *N*-(4-bromobutil)ftalimida.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Cabe salientar que a reação de azidação é do tipo substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) e requer o emprego de solventes polares apróticos como a *N,N*-dimetilformamida (DMF), uma vez que esses tipos de solventes não são capazes de doar hidrogênios assim como apresentam carga parcial negativa na superfície molecular solvatando o cátion presente no meio reacional deixando o ânion azida (N_3^-) mais disponível para reagir e, conseqüentemente realizar o ataque nucleofílico. Além disso, solventes polares e próticos realizam ligações de hidrogênio com o nucleófilo, e como resultado o íon não fica facilmente disponível retardando a reação (SAMUNUAL, BERGBREITER, 2018; SILVA, 2020).

A *N*-(4-azidobutil)ftalimida foi obtida na forma de um sólido branco com um rendimento de 85%, sem a necessidade de purificações adicionais. Cabe destacar que o rendimento obtido foi superior ao obtido por Assis *et al.* (2019), que relataram obter essa azida ftalimídica com um rendimento de 80%, empregando brometo de ftalimida, azida de sódio e DMF à 60 °C por 1 hora.

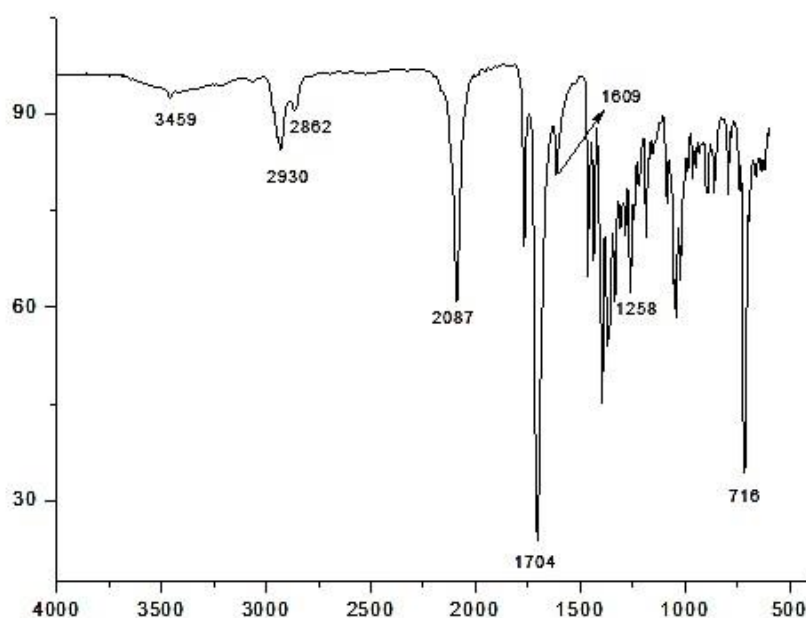
Similarmente, Ostrowski e colaboradores (2022) descreveram a síntese de azidas ftalimídicas empregando brometo de Ftalimida e azida de sódio dissolvidos em acetonitrila (solvente polar e aprótico) e água, no qual essa mistura reacional foi submetida a agitação magnética por 72 horas fornecendo um rendimento que variou de 40 e 95%. Embora, tal procedimento tenha fornecido o produto desejado com elevado rendimento empregando condições reacionais simples, necessitou de um maior tempo (OSTROWSKI *et al.*, 2022), o que, de certa forma, inviabiliza o *scale up* para o setor industrial devido a necessidade de uma demanda maior de energia (YANG *et al.*, 2018).

Nejma *et al.* (2018) também demonstraram a síntese de derivados *N*-(azidometil)ftalimida a partir de *N*-clorometilftalimida e azida de sódio (NaN_3) empregando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente reacional à temperatura de 19 °C por 24 horas através de uma reação de substituição nucleofílica do halogênio (neste caso, especificamente é o íon cloreto). Em seguida, foi realizada redução dos grupos carbonila através do trietil borohidreto de lítio (chamado de super hidreto de lítio - LiEt_3BH) em diclorometano anidro (DCM) a -80 °C resultando na formação do derivado *N*-acilimínio hidroxilactama, que foi posteriormente acetilado. Seguidamente, as hidroxilactamas foram submetidas a ciclização de Friedel-Crafts empregando o trifluorometanossulfonato de bismuto (III) $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ em quantidade catalítica (5 mol%) tornando o método economicamente e ecologicamente viável, levando a formação de derivados *N*-(azidometil)Ftalimida (4 compostos, com rendimentos entre 42 e 48%) com rendimentos moderados necessários para o emprego na síntese de análogos triazólicos.

A síntese de derivados ftalimídicos também pode ser influenciada pelos substituintes presentes nas espécies reativas, como foi demonstrado no estudo realizado por Paveliev que descreveram a síntese de derivados oximas de *O*-ftalimídicos provenientes de vinil azidas com diferentes substituintes e *N*-hidroxiftalimida, utilizando o nitrato de amônio cério (IV) como agente oxidante. Os resultados apontaram que as condições reacionais foram otimizadas com substituinte alquila (grupo fracamente doador de elétrons) promovendo a formação da oxima *O*-Ftalimida com elevado rendimento (88%) em um menor tempo; já as reações conduzidas por substituintes retiradores de elétrons (-F) ou fortemente doadores de elétrons (MeO-) resultaram em um menor rendimento de respectivamente, 75% e 54%, que retardaram a adição ao átomo de carbono terminal da ligação $\text{C}=\text{C}$ da vinil azida (PAVELIEV *et al.*, 2020b).

Uma vez sintetizada, a *N*-(4-azidobutil)Ftalimida foi caracterizado através do infravermelho (IV) (Figura 37), em que foi possível observar uma banda assimétrica em torno de 2087 cm^{-1} típica do grupo azida (N_3) (LI *et al.*, 2021).

Figura 37 - Espectro de Infravermelho da *N*-(4-azidobutil)ftalimida.



Fonte: Própria autoria, 2022.

Além disso, foi possível constatar um estiramento simétrico em 1258 cm^{-1} equivalente à presença do grupo azida na molécula (LIEBER *et al.*, 1963). Além disso, nota-se uma absorção de elevada intensidade em 1704 cm^{-1} referente ao grupo carbonila, em razão do elevado momento dipolar desse grupo, já o sinal em 1609 cm^{-1} corresponde a presença de carbonos sp^2 de anel aromático.

Além disso, a *N*-(4-azidobutil)ftalimida foi caracterizada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN ^{13}C) conforme mostram as figuras 38 e 39.

Figura 38 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-azidobutil)ftalimida.

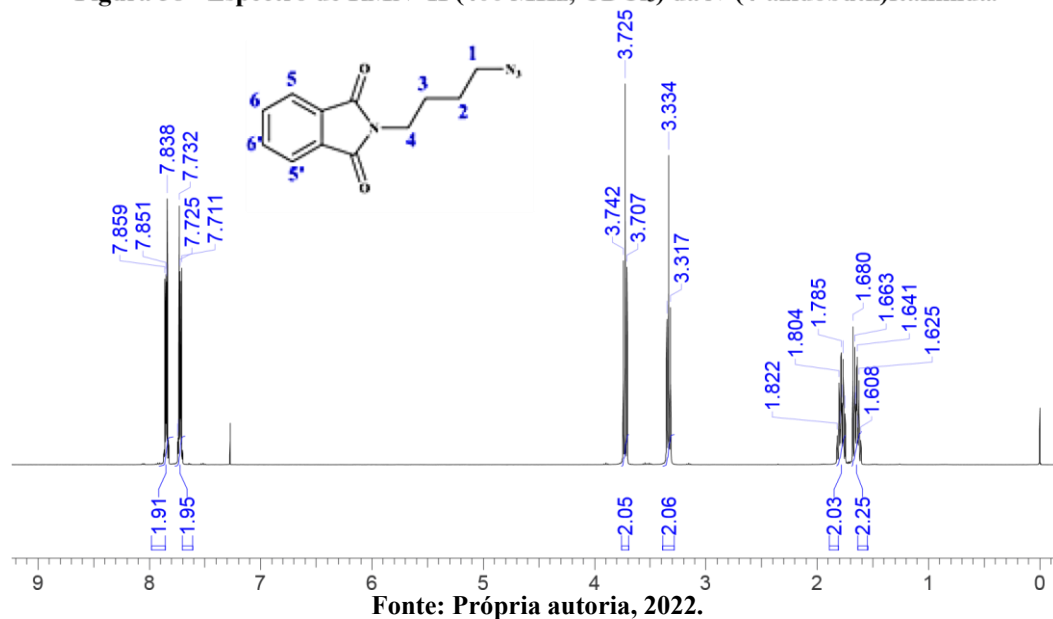
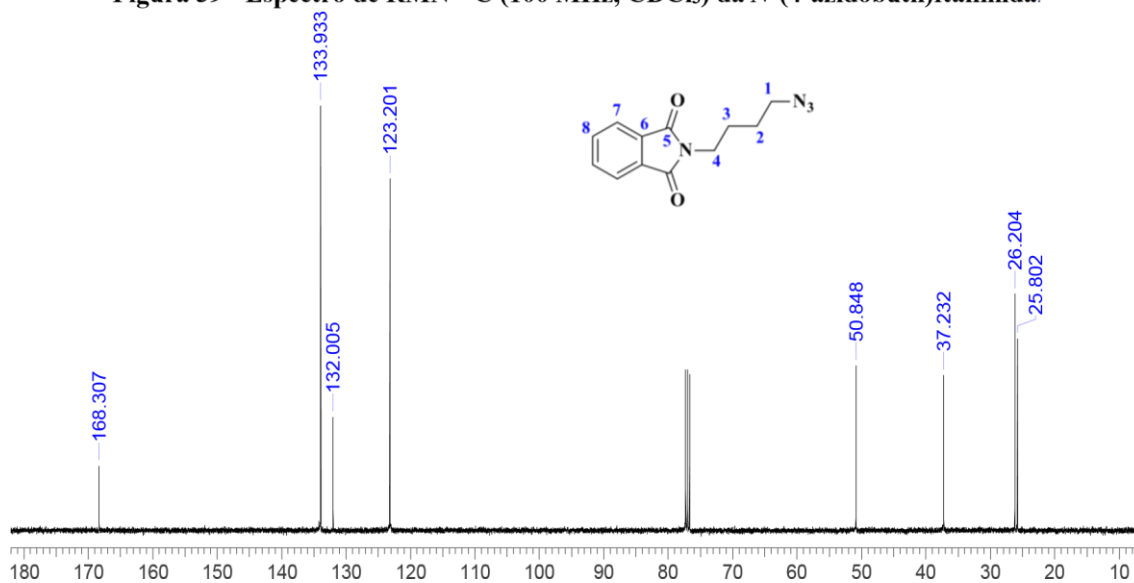


Figura 39 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-azidobutil)ftalimida.



No espectro de RMN ^1H (Figura 38) foi possível observar que o somatório das integrais é igual a 12, sendo este valor correspondente à quantidade de hidrogênios que a molécula apresenta. Além disso, é possível notar sinais entre 7 a 8 ppm referentes a hidrogênios 6 e 5 ligados ao anel aromático, que são desblindados pela anisotropia diamagnética proveniente dos elétrons π do anel aromático, apresentando um maior deslocamento químico. Além disso, é possível notar a presença de dois tripletos na região entre 4 e 3 ppm referentes aos hidrogênios H-4 e H-1, em que o sinal em aproximadamente 3,73 ppm corresponde ao hidrogênio H-4 que é desblindado pelo nitrogênio ftalimídico que realiza ressonância com as carbonilas vizinhos

proporcionando um maior deslocamento químico comparado ao hidrogênio H-1, já o sinal em 3,32 ppm se refere ao hidrogênio H-1 desblindado pela proximidade ao grupo azida. Os sinais entre 2,0 e 1,5 ppm correspondem aos hidrogênios H-2 e H-3, que são os mais blindados da *N*-(4-azidobutil)ftalimida sintetizada.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 39) foi possível constatar a presença de 8 carbonos quimicamente diferentes. O sinal em 168,3 ppm foi atribuído ao carbono C-5, o qual sofre o efeito anisotrópico e da eletronegatividade do átomo de oxigênio gerando um sinal em campo baixo. Os sinais em 133,9; 132,0 e 123,2 ppm foram atribuídos respectivamente, aos carbonos C-8, C-6 e C-7, devido sua intensidade e desblindagem ocasionada pelos elétrons π do anel aromático; enquanto que o sinal em 50,8 ppm foi atribuído ao carbono C-1 que é desblindado pela proximidade ao grupo azido e o sinal em 37,2 ppm se refere ao carbono C-4 que está próximo ao grupo Ftalimida. Finalmente, os sinais em 26,2 e 25,8 ppm representam os carbonos C-3 e C-2 que são mais blindados, possuindo um menor deslocamento químico comparado aos outros carbonos presentes na molécula.

Seguidamente, após a síntese e caracterização da *N*-(4-azidobutil)ftalimida, essa azida foi empregada no estudo das condições reacionais para a obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico. Dessa forma, visando a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico foi avaliado a influência do solvente nessa metodologia, no qual foi preconizado o emprego de solventes polares próticos, uma vez que além de apresentarem momento dipolar, possuem a capacidade realizar ligações de hidrogênio e promovem solvatação das espécies iônicas, corroborando para uma dissolução mais efetiva das espécies reativas (HU *et al.*, 2018).

Constatou-se que o aumento da polaridade do solvente proporcionou o aumento do tempo reacional como, por exemplo, o emprego de apenas água resultou em um tempo reacional de 1,5 horas (Tabela 2, experimento 1), possivelmente devido à baixa solubilidade dos compostos orgânicos em água; assim como, o emprego do sistema hidroalcólico água:metanol por apresentar uma elevada polaridade resultou no aumento do tempo reacional (Tabela 2, experimento 2). Além disso, uma redução drástica na polaridade empregando os sistemas água:*i*-propanol e água:*t*-butanol (Tabela ¹, experimentos 5 e 6) resultou em um tempo reacional semelhante ao obtido utilizando apenas água como solvente. No entanto, apesar da literatura relatar a eficiência do emprego do sistema hidroalcólico de baixa polaridade água:*t*butanol para as reações de CuAAC, os estudos retratam sobre a necessidade de elevadas temperaturas de

¹ H₂O (100%) 1,5 77%

aproximadamente 60°C para a dissolução efetiva dos reagentes (KADAMBAR *et al.*, 2021); já a presente metodologia empregou a temperatura ambiente (25^{±12} °C), inferior à preconizada por esses estudos.

Tabela 2 - Influência do tipo e proporção do solvente no tempo reacional empregado na reação de obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico.

N=[N+]#NCCCC1C(=O)c2ccccc2C1=O + CC#CCO
 $\xrightarrow[\text{solvente, } 25\pm 2^\circ\text{C}]{\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, \text{Na}_2\text{CO}_3, \text{HAsc}}$
N=[N+]#N1C=CC(C1)N(CCCC2C(=O)c3ccccc3C2=O)C

N-(4-azidobutil)ftalimida 2-propinol 1,2,3-1*H*-triazol

Experimentos	Solvente (Proporção)	Tempo (h)	Rendimento (%)
4	H ₂ O (50%) : <i>n</i> -PrOH (50%)	1,0	85%
5	H ₂ O (50%) : <i>i</i> -PrOH (50%)	1,5	79%
6	H ₂ O (50%) : <i>t</i> -BuOH (50%)	1,5	78%

Fonte: Própria autoria, 2022.

As condições reacionais foram otimizadas através da aplicação dos sistemas hidroalcoólicos água:etanol e água:*n*-propanol, uma vez que esse sistema de solventes apresenta uma polaridade intermediária promovendo tempos reacionais equivalentes de 1,0 hora (Tabela 2, entradas 3 e 4), porém como o rendimento foi um pouco superior utilizando o sistema água:*n*propanol (Tabela 2, entrada 4) foi preconizado o emprego desse sistema alcóolico. Cabe salientar que o rendimento empregando o sistema H₂O : *n*-PrOH foi de 85%, superior ao obtido por Queiroz *et al.* (2019) que foi de 56% quando foi empregado um sistema hidroalcoólico como solvente reacional.

Moratille *et al.* (2022) também retrataram a eficiência do emprego de um sistema hidroalcoólico para a síntese de híbridos 1,2,3-*1H*-triazol-cresol, empregando a α -metoxi- ω azidoetoxi-poli e polímero reticulado com micropartículas (μ Ps) funcionalizados com alcino em condições hidroalcoólicas H₂O:EtOH e sulfato de cobre (CuSO₄) e ascorbato como sistema catalítico, permitindo a formação do produto desejado com excelente rendimento e seletividade, assim como essas condições reacionais principalmente o sistema de solventes empregado possibilitaram modificações químicas na superfície das μ Ps, proporcionando uma interação mais

¹ H₂O (50%) : MeOH (50%) 1,25 79%

² H₂O (50%) : EtOH (50%) 1,0 80%

eficiente entre as espécies reativas e, conseqüentemente ocorreu a formação do composto triazólico com rendimento satisfatório.

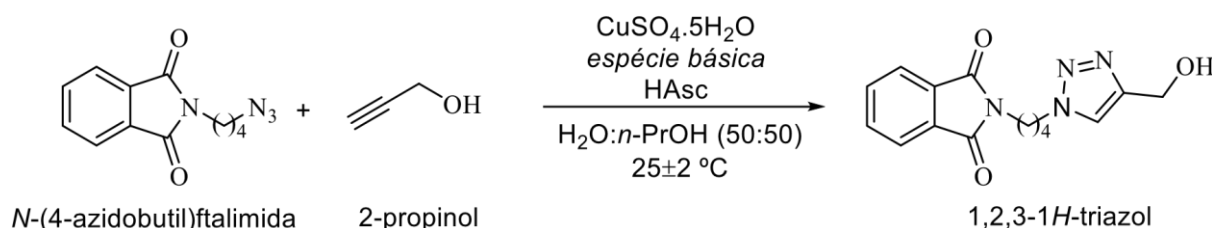
Siuki e colaboradores (2019) avaliaram a influência de diferentes solventes na síntese de 1,2,3-*1H*-triazóis empregando nanopartículas de cobre (Cu) imobilizadas em zeólita magnética, azida e um alcino terminal; em que foi avaliado a interferência dos solventes água, metanol, etanol, n-hexano e mistura dos solventes hidroalcoólicos. Os resultados apontaram que a reação conduzida por solventes polares e próticos apresentou excelentes resultados, comparados aos solventes apolares; no qual as condições reacionais foram otimizadas empregando o sistema hidroalcoólico H₂O:EtOH em razão do elevado momento dipolar e capacidade de realizar ligações de hidrogênio que favoreceu as condições reacionais para a formação do composto 1,2,3-*1H*-triazólico (SIUKI *et al.*, 2019).

Ghadamyari e colaboradores (2020) relataram a eficiência dos solventes próticos como H₂O, MeOH e EtOH na síntese de derivados 1,2,3-*1H*-triazólicos utilizando complexo organometálico nano heterogêneo, no qual a reação conduzida utilizando os solventes próticos promoveu um maior rendimento do composto desejado em um menor tempo, justificado pela capacidade desses solventes realizarem ligações de hidrogênio; além disso, foi notado que a reação conduzida empregando DMF, Tetraidrofurano (THF) e Acetonitrila (MeCN) não promoveu resultados satisfatórios. Em suma, foi possível observar que o tipo de solvente influenciou drasticamente o meio reacional e a importância do zinco como catalisador para que a reação ocorra efetivamente (GHADAMYARI *et al.*, 2020).

Seguidamente, foi avaliada a espécie básica mais eficiente para promover a reação de CuAAC, em que essa espécie básica é de suma importância uma vez que reage com o ácido ascórbico proporcionando a formação ascorbato de sódio, que atua como agente redutor do Cu²⁺ ao Cu⁺, a espécie catalítica do meio reacional (RAJABI-MOGHADDAM; NAIMI-JAMAL; TAJBAKHS, 2021).

Observou-se que o tempo reacional variou de acordo com o pH e grau de solvatação dos íons das espécies básicas empregadas como, por exemplo, as espécies de carbonato (Tabela 3, entrada 1) e bicarbonato (Tabela 3, entrada 3) de sódio, enquanto o emprego do carbonato de sódio (Na₂CO₃) resultou em um tempo de 0,75 h, o bicarbonato de sódio (NaHCO₃) promoveu um aumento do tempo para 1 h, ou seja, o aumento do pH promoveu uma redução do tempo reacional.

Tabela 3 - Avaliação do tipo de espécie básica empregado na reação de obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico.



Experimento	Espécie Básica	pH (100 mM)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Na ₂ CO ₃	11,26	0,75	85%
2	K ₂ CO ₃	11,36	0,5	90%
3	NaHCO ₃	8,02	1	87%
4	NaOH	12,88	1	84%
5	CH ₃ COONa	8,75	1,5	82%

Legenda: pH: potencial hidrogeniônico.

Fonte: Própria autoria, 2022.

Entretanto, a aplicação do hidróxido de sódio (Tabela 3, experimento 4), espécie básica com elevado pH (em torno de 12,88) não proporcionou uma redução significativa do tempo reacional, justificado pela forte interação dos ânions hidroxilas com os cátions cobre (II) retardando o processo de redução dessa espécie de cobre a cobre(I), promovendo a formação do composto desejado em um maior tempo; além da promoção da formação de subprodutos. Semelhantemente, Song *et al.* (2020) também constataram que o emprego da espécie básica hidróxido de sódio (NaOH) também não favoreceu a síntese de 1,2,3-1*H*-triazol, promovendo a formação de subprodutos e redução do rendimento reacional.

O melhor resultado foi obtido utilizando o carbonato de potássio (K₂CO₃), sendo isto justificado pela teoria de ácido-base de Pearson. Essa teoria leva em consideração a dureza e moleza das espécies ácidas e básicas. Dessa forma, uma vez que o carbonato de sódio (Na₂CO₃) é uma base mais dura que o K₂CO₃, sua interação com o ácido ascórbico é menos favorecida, pois, de acordo com a teoria de Pearson, um ácido duro interage preferencialmente com uma base dura, logo o ácido ascórbico é um ácido mais mole. Esta interação mais favorável, entre o K₂CO₃ e o ácido ascórbico, leva a formação mais rápida do ascorbato de sódio, uma vez formado *in situ* promove a redução do Cu²⁺ para Cu⁺, que rege com o alcino formando do acetileto de cobre dinuclear. Em seguida há a coordenação do nitrogênio substituído da azida orgânica ao acetileto de cobre, levando a formação do complexo azido-acetileto de cobre, o qual rearranja formando o metalociclo de seis membros. Posteriormente, há a formação do triazoíla de cobre, em seguida, esse intermediário é protonado levando a formação do 1,2,3-1*H*triazol desejado (KALRA *et al.*, 2021).

Cabe salientar que, quando foi empregado o acetato de sódio (CH_3COONa) um sal orgânico básico com pH em torno de 8,02 promoveu a formação do derivado ftalimídico-triazólico em 1,5 h, em razão da capacidade desse sal tamponar a mistura reacional, dificultando a formação do ascorbato de sódio que é imprescindível para essa metodologia.

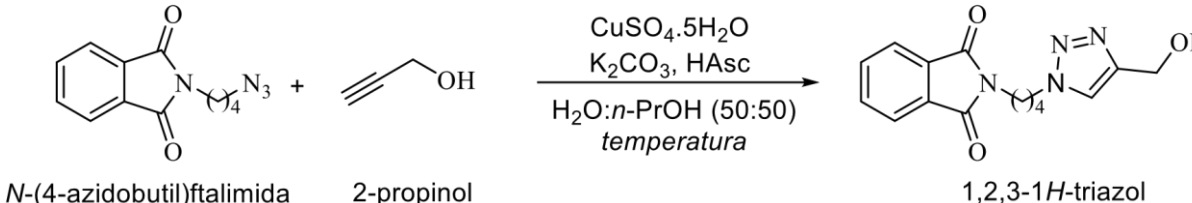
Figuerola e colaboradores (2022) demonstraram a importância do emprego do carbonato de potássio (K_2CO_3) como base para a síntese de derivados 1,2,3-1*H*-triazol provenientes do Paeonol, no qual a metodologia compreendeu a utilização do paeonol, haleto orgânico, carbonato de potássio, DMF como solvente reacional, em que essa mistura foi submetida a agitação e banho de gelo. Os resultados apontaram a eficiência do carbonato de potássio nesse protocolo, promovendo um meio reacional fracamente básico favorecendo a obtenção do catalisador Cu (I) *in situ*, proporcionando a obtenção do composto triazólico em um menor tempo com excelente rendimento (FIGUEROA *et al.*, 2022).

Semelhantemente, Zhang *et al.* (2020) desenvolveram a síntese de 1,2,3-1*H*-triazóis provenientes de reações de anulação de *N*-acetil-hidrazonas com reagentes amino bifuncionais, analisando as condições reacionais para a obtenção do composto triazólico. Em suma, foi observado que o tipo de base e solvente interferiu nos resultados obtidos, em que as bases orgânicas como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) ou Trietilamina (Et_3N) promoveram resultados ineficientes, assim como o metanol (solvente com elevada polaridade) não favoreceu a formação do produto desejado; no entanto, o emprego do carbonato de potássio (K_2CO_3) como base e Tetraidrofurano (THF) como solvente proporcionou a otimização da metodologia fornecendo resultados satisfatórios, uma vez que essa base favoreceu a interação entre as espécies reativas e auxilia na formação do intermediário necessário para a ciclização intramolecular provendo a formação de ligações *N-N* e, conseqüentemente a aquisição do composto 1,2,3-triazólico.

Uma vez determinado o melhor sistema de solventes e espécie básica na reação de CuAAC, a próxima etapa da pesquisa foi a avaliação da influência da temperatura na síntese do derivado ftalimídico-triazólico. De acordo com os resultados, constatou-se que a redução da temperatura para 0 °C (Tabela 4, entrada 1) resultou no aumento do tempo reacional, em razão da amplificação da viscosidade da mistura reacional, impossibilitando a agitação da solução e, conseqüentemente promovendo a formação do composto ftalimídico-triazólico em um maior tempo. Além disso, esses resultados também podem ser justificados pela equação de Arrhenius, no qual a velocidade da reação está diretamente relacionada a energia e frequência de colisões das moléculas no seio reacional; em que esse resultado foi comprovado pelo estudo de Kantaria e colaboradores (2018) que relataram que o aumento da temperatura promove o aumento da

energia e, consequentemente uma solubilização mais efetiva das espécies reativas, promovendo o aumento da velocidade da reação (KANTARIA *et al.*, 2018).

Tabela 4 - Influência da variação de temperatura na síntese do híbrido ftalimídico-triazólico.

			
<i>N</i> -(4-azidobutyl)ftalimida	2-propinol		1,2,3-1 <i>H</i> -triazol
Experimento	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0	1,25	83%
2	25 ± 2	0,5	90%
3	50 ± 2	0,5	88%

Fonte: Própria autoria, 2022.

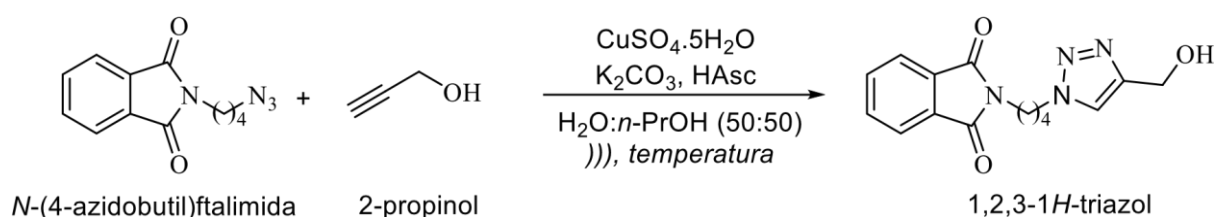
Embora a literatura demonstre a eficiência da síntese de 1,2,3-triazóis conduzidas por temperaturas elevadas (GUO; LIU; WAN, 2022), no presente estudo foi demonstrado que o aumento da temperatura de 25 para 50 °C não resultou em uma redução significativa do tempo reacional (Tabela 4), à vista disso, visando manter a simplicidade da metodologia, foi preconizado o emprego da temperatura ambiente para a otimização das condições reacionais para a obtenção do composto ftalimídico-triazólico. Cabe salientar que o rendimento obtido por essa metodologia a temperatura de 25 °C foi de 90%, superior ao rendimento de El Azab *et al.* (2021) que foi de 85% após 5 horas a uma temperatura de 60 a 70 °C.

Gour *et al.* (2019) também demonstraram a eficiência da temperatura ambiente na síntese de derivados indol e pirrol[1,4]diazepinas fundidas com 1,2,3-triazol, empregando 1(prop-2-in-1-il)-1*H*-indole-2-carbaldeído e 2-azido-1-feniletan-1-ona na presença de carbonato de cério (Cs₂CO₃) em etanol; no qual foi demonstrado que elevadas temperaturas promoveram um menor rendimento e aumento do tempo reacional, devido a degradação das espécies reativas que dificultou a formação do composto triazólico desejado. No entanto, quando a reação foi conduzida à temperatura ambiente proporcionou resultados satisfatórios, proporcionando uma dissolução efetiva das espécies reativas e não promoveu degradação dos reagentes e, em consequência a isso o produto foi obtido com elevado rendimento em um curto tempo, tornando essa metodologia economicamente viável uma vez que não envolve o gasto de energia para a sua execução.

Schlagintweit e colaboradores (2019) também relataram o benefício do emprego da temperatura ambiente para a síntese do híbrido tetradentado NHC/1,2,3-triazol através de duas etapas, no qual inicialmente o imidazol reage com brometo de propagil para formação do sal imidazólico com duas porções propagila livres, 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 proporcionando a obtenção do composto triazólico em um menor tempo com rendimento satisfatório; ao passo que elevadas temperaturas ocasionaram diminuição do rendimento em razão da formação de produtos de decomposição dos reagentes (SCHLAGINTWEIT *et al.*, 2019).

Em seguida, foi avaliado a eficiência do tipo de energia empregado no sistema, no qual foi avaliado a influência da aplicação da energia ultrassônica para uma possível otimização da metodologia. Foi possível observar que a aplicação do ultrassom a temperatura de 50 °C (Tabela 5, entrada 2) ocasionou um menor tempo com rendimento satisfatório, justificado devido ao efeito de cavitação acústica favorecendo a dissolução efetiva das espécies reativas e, conseqüentemente as interações intermoleculares, facilitando a transferência de massa entre os compostos, proporcionando o aumento da taxa de reação e, logo após promovendo a formação do híbrido ftalimídico-triazólico em um menor tempo com elevado rendimento (LAHIRI *et al.*, 2020).

Tabela 5 - Avaliação do emprego da energia ultrassônica a diferentes temperaturas para a síntese do híbrido ftalimídico-triazólico.



Experimento	))) Temperatura	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	25 ± 2 °C	0,5	96%
2	50 ± 2 °C	0,3	94%

Legenda:))) : ultrassom.

Fonte: Própria autoria, 2022.

Adicionalmente, a sonoquímica também fornece inúmeras vantagens para a reação de CuAAC, uma vez que essas reações são catalisadas por metais, o ultrassom favorece a despassivação mecânica do metal beneficiando a metodologia, além de facilitar transferência de massa eficiente do metal para o aceitador orgânico, e como o ultrassom acelera a taxa de reação promove um menor gasto energético bem como de reagentes e solventes tóxicos, tornase uma alternativa ecologica e economicamente favorável para a química sintética (MOKARIYA *et al.*, 2021).

Através disso, visando estabelecer uma metodologia que forneça um elevado rendimento do composto triazólico num curto período de tempo, almejando a aplicação desse protocolo em larga escala industrial foi preconizado o emprego da energia ultrassônica com a temperatura de 50 °C.

Soror *et al.* (2022) também descreveram a importância da energia ultrasônica pra otimização das condições reacionais na síntese de derivados bis-1,4-fenileno-1*H*-1,2,3-triazóis, no qual foi demonstrado a eficiência da energia ultrassônica para esse procedimento em razão desse tipo de energia promover o processo de cavitação acústica aumentando a taxa de velocidade da reação proporcionando um maior rendimento do produto desejado, assim como o emprego do ultrassom oferece inúmeros benefícios tais como uso de reagentes e solventes ecologicamente agradáveis, emprego de compostos com baixa toxicidade, aumento da seletividade reacional, reutilização de materiais, dentre outros.

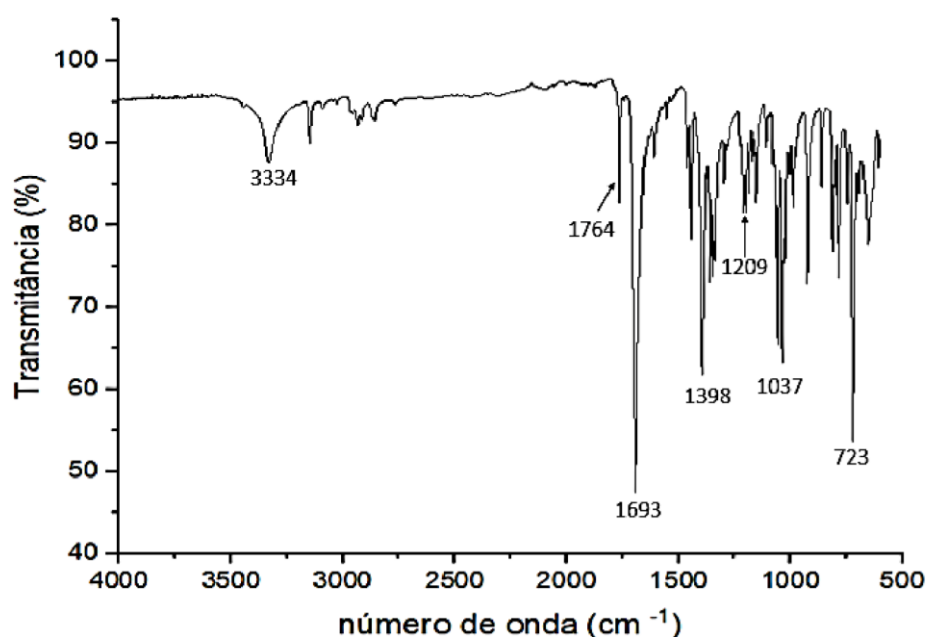
Similarmente, Khare e colaboradores (2019) também relataram o benefício do emprego da energia ultrassônica para a síntese de derivados tetrahidrobenzo-pirano ligados a 1,2,3triazol através da reação entre o triazolilaldeído, dimedona e malononitrila, empregando tetrabutyl brometo de amônio (TBAB) como catalisador e água como solvente reacional. Os resultados apontaram a eficiência da energia ultrassônica na síntese de derivados triazólicos, justificado pelos efeitos sonoquímicos através do fenômeno de cavitação acústica que compreende a formação e colapso de bolhas, acarretando uma elevada temperatura e pressão aumentando a taxa reacional e, por conseguinte proporciona a formação do derivado 1,2,3triazólico em um curto tempo e rendimento satisfatório (KHARE *et al.*, 2019).

Abiraman *et al.* (2020) também descreveram a vantagem do emprego da energia ultrassônica para a síntese de compostos 1,2,3-triazólicos através de nanopartículas de cobre cobertas com poli(ácido acrílico) como catalisador, empregando como reagentes azida e acetileno dissolvidos numa mistura de THF e H₂O, e ascorbato de sódio com uma base fraca para redução do Cu (II) para Cu (I). Os resultados apontaram a eficiência do método conduzido por ultrassom, uma vez que as reações que empregam a energia ultrassônica promovem a

cavitação acústica, que promove tanto a redução efetiva do catalisador Cu (II) para Cu (0) utilizado nessa metodologia, assim como acarreta dissolução mais eficiente das espécies reativas no seio reacional favorecendo a obtenção do derivado triazólico.

Cabe ressaltar que o híbrido ftalimídico-triazólico foi obtido com um rendimento de 87% na forma de um sólido branco. Uma vez purificado, esse composto foi caracterizado por Infravermelho (IV) (Figura 40), no qual é possível observar um sinal em 1764 e 1696 cm^{-1} correspondente as duas carbonilas características do grupo Ftalimida; assim como a ausência da banda em 2087 cm^{-1} , indicando a troca do grupo azida pelo anel triazólico. Assim como, sinal em 1398 cm^{-1} referentes ao álcool (C-OH) presente na molécula, frequentemente mascarado pelos dobramentos CH, comprovando que ocorreu a união entre o alcino e a azida. Além disso, é possível observar sinais entre 1250 e 1300 cm^{-1} aproximadamente, referentes à ligação C-N de aromáticos, relacionadas aos anéis triazólicos (SILVA, 2019).

Figura 40– Espectro de Infravermelho do híbrido ftalimídico-triazólico.



Fonte: Própria autoria, 2022.

Seguidamente, o composto foi caracterizado por RMN ^1H e RMN ^{13}C . De acordo com o espectro de RMN ^1H foi possível notar que o somatório das integrais de cada sinal é igual a 16 (Figura 41), que corresponde a quantidade de hidrogênios que a molécula possui, em que esse é o primeiro indicativo que obtivemos o composto de interesse. Além disso, constatou-se a presença de dois multipletos na região de 8,00 a 7,30 ppm correspondendo aos hidrogênios aromáticos H-13, H-14, H-15 e H-16, desblindados pela anisotropia do anel aromático possuindo um maior deslocamento químico; assim como observa-se um simpleto nessa região

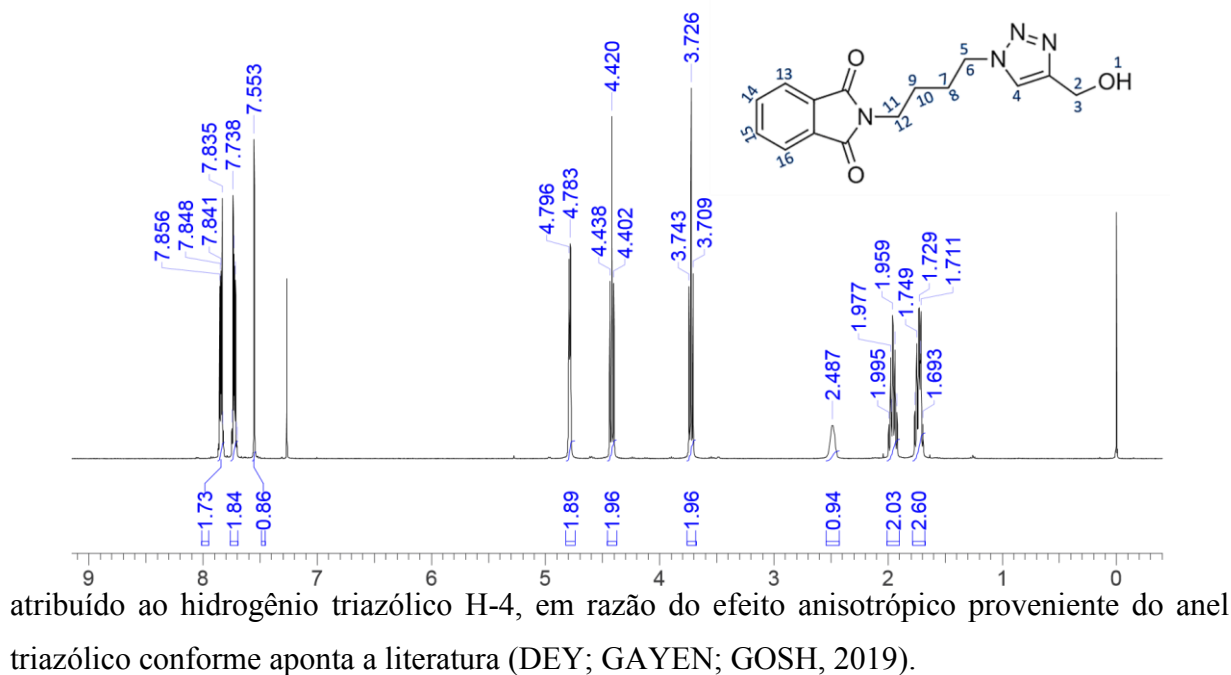
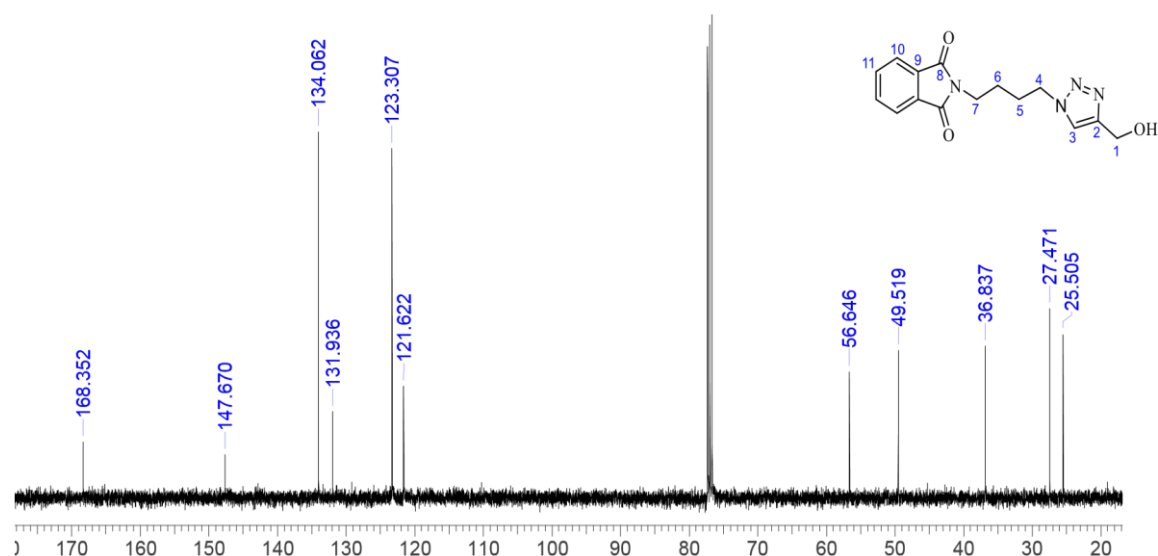


Figura 41 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do híbrido ftalimídico-triazólico.
Fonte: Própria autoria, 2022.

Ademais, também foi possível notar sinal do tipo duplete entre 5,00 e 3,50 ppm referente ao hidrogênio H-2 e H-3, desblindado pela proximidade ao átomo de oxigênio da hidroxila, bem como nessa região observa-se dois sinais do tipo tripleto equivalente ao hidrogênios H-5, H-6, H-11 e H-12 e, entre esses dois sinais visualiza-se o sinal referente ao hidrogênio H-5 e H-6 que aparece em campos mais baixos que o hidrogênio H-11 e H-12 em razão da desblindagem promovida pelo núcleo triazólico mostrar-se mais efetiva que o efeito do grupo ftalimida, conforme demonstrado por outros pesquisadores (ASSIS, *et al.* 2019). No mais, pode-se observar a presença de um simpleto alargado na região entre 2,80 e 1,50 ppm, característico de hidrogênios hidroxílicos correspondendo ao hidrogênio H-1 presente na molécula, já os outros sinais do tipo multiplete entre 1,50 e 2,00 ppm se referem aos hidrogênios mais blindados H-7, H-8, H-9 e H-10.

Foi realizado o RMN ^{13}C do híbrido ftalimídico-triazólico obtido, neste caso observase a presença de 11 carbonos quimicamente equivalentes (Figura 42), em que observando a estrutura do composto também é possível notar a presença de 11 carbonos quimicamente equivalentes. Desse modo, observamos no espectro os sinais relativos aos carbonos do tipo sp^3 , que vão de 20 a 60 ppm, e os carbonos do tipo sp^2 , que vão de 120 a 169 ppm.

Figura 42 - Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do híbrido ftalimídico-triazólico.



Fonte: Própria autoria, 2022.

Além disso, foi possível notar o sinal mais desblindado em 166,35 ppm referente ao carbono carbonílico (C-8), desblindado pela anisotropia da ligação C=O, assim como pode-se observar que os sinais em 134,1; 131,9 e 123,3 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos C-9, C-10 e C-11. Ademais, é possível observar os sinais com elevada desblindagem em 147,7 e 121,6 ppm referentes aos carbonos C-3 e C-2 do anel triazólico, que são desblindados pelo efeito anisotrópico desse anel. Ademais, é possível notar um sinal em 56,65 ppm equivalente ao carbono C-1, que é desblindado pela proximidade ao oxigênio da hidroxila; já o sinal 49,52 ppm equivale ao carbono C-4 próximo ao anel triazólico que apresenta um maior deslocamento químico que o carbono C-7 sinal em 36,84 ppm que se encontra próximo ao núcleo ftalimídico, uma vez que o campo anisotrópico do núcleo triazólico promove uma maior desblindagem comparado a Ftalimida. Por fim, os sinais em 27,47 e 35,50 ppm correspondem, respectivamente, aos carbonos mais blindados C-5 e C-6.

Seguidamente, foi realizado o bioensaio toxicológico frente às larvas de *Artemia salina*, almejando a obtenção da concentração letal capaz de matar 50% das larvas (CL₅₀), em que a triagem inicialmente foi feita com as concentrações de 10, 100 e 1000 ppm e, posteriormente foram determinadas novas concentrações para a obtenção da CL₅₀. Os testes foram realizados com concentrações que variaram de 1000 a 30 ppm da solução do híbrido ftalimídico-triazólico, com o propósito de obter concentrações capazes de matar 5% e 95% dos indivíduos testados, além de concentrações situadas entre estes dois pontos. Após 24 horas da exposição dos náuplios nas diferentes concentrações do composto, foi realizada a contagem do número de artêmias vivas e mortas em cada tubo, esses valores foram introduzidos no *software* POLO – PC adequado que

identificou que o valor estimado da concentração letal para matar 50% das artêmias é 100,68 ppm, com base nível de confiabilidade de 95%, com limite inferior de 97,57 ppm e limite superior de 103,8 ppm.

De acordo Merino *et al.* (2015) o composto foi classificado como moderadamente tóxico; uma vez que compostos que apresentam CL_{50} inferiores 100 $\mu\text{g/mL}$ são considerados altamente tóxicas, valores entre 100 e 500 $\mu\text{g/mL}$ são moderadamente tóxicas, entre 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ são suavemente tóxicas e acima de 1000 $\mu\text{g/mL}$ são atóxicas. Através disso, o composto ftalimídico-triazólico apresentou uma toxicidade relevante, uma vez que a literatura relata a correlação entre o ensaio toxicológico e a atividade antimicrobiana e, segundo esses estudos em uma menor dose o composto poderá ocasionar a morte de uma célula microbiana patogênica (ANACONA *et al.*, 2021).

Semelhantemente, Montes-Ávila e colaboradores (2016) evidenciaram a toxicidade de derivados 1-benzil-1,2,3-triazol empregando a *Artemia salina* como organismo-teste; no qual o derivado que apresentava o grupo formil foi considerado como moderadamente tóxico no bioensaio toxicológico ($100 < CL_{50} < 1000 \mu\text{g/mL}$), promovendo uma maior capacidade doadora de hidrogênio com o radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), proporcionando uma notória propriedade antioxidante.

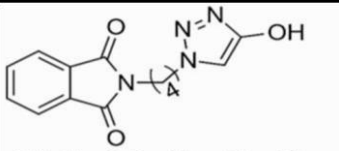
Dos Santos e colaboradores (2021) demonstraram que os compostos derivados do ácido benzoico o benzoato de quinazolinila e a N-4-imidazolfenilbenzamida, que foram consideradas, respectivamente, como moderadamente e fracamente tóxico frente às larvas da *Artemia salina*, no qual essas substâncias podem ter seu uso relativamente seguro, uma vez que apresentam menor probabilidade de ocasionar reações indesejadas e/ou tóxicas nos sistemas biológicos, comparado a outros compostos que são considerados tóxicos nesse ensaio. Além disso, os pesquisadores demonstraram a correlação entre esse ensaio toxicológico e a atividade antioxidante dos compostos, em razão dos derivados que apresentaram toxicidade moderada, exibiram uma notável propriedade antioxidante, justificado pela presença de grupos polares ligados à anéis aromáticos que funcionam como doadores de ligação de hidrogênio (DOS SANTOS *et al.*, 2021).

Omeregíe *et al.* (2022) relataram a atividade citotóxica frente às larvas da *Artemia salina* e antimicrobiana de complexos de cobre (II) com tienoiltrifluoroacetato apresentando ligantes de nitrogênio, em que o ensaio citotóxico revelou que os compostos sintetizados foram considerados moderadamente tóxicos devido sua natureza quelante e presença de ligantes aniônicos; no qual os compostos apresentaram uma notória propriedade antimicrobiana contra

cepas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Salmonella entérica*; justificado pela presença do complexo de cobre (II) que promove o aumento da lipofilicidade, favorecendo a transferência da molécula através da membrana lipídica do microrganismo.

Em seguida, foi avaliado a atividade antifúngica do híbrido ftalimídico-triazólico frente às cepas de *Candida albicans* e *Candida tropicalis* para a determinação da sua Concentração inibitória mínima (CIM); em que os resultados apontaram que o híbrido ftalimídico-triazólico apresentou uma notória atividade antimicrobiana contra as cepas de *Candida albicans* (CIM = 64 µg/ml) (Tabela 6) comparado ao fármaco de referência Fluconazol (CIM = 512 µg/ml) um antifúngico amplamente empregado na terapêutica para a terapia de diversas infecções fúngicas, ou seja, em uma menor concentração o híbrido ftalimídico-triazólico promove a morte da célula microbiana patogênica tornando-se uma molécula potencial contra essa cepa microbiana.

Tabela 6 - Concentração inibitória mínima (CIM) do híbrido ftalimídico-triazólico.

COMPOSTO	<i>Candida albicans</i> ATCC-76485	<i>Candida tropicalis</i> LM-12
 Híbrido ftalimídico-triazólico	64 µg/ml	128 µg/ml
FLUCONAZOL	512 µg/ml	+

Legenda: (+): Crescimento do microrganismo.

Fonte: Própria autoria, 2022.

Além disso, foi possível notar que o híbrido ftalimídico-triazólico exibiu uma excelente atividade contra cepas de *Candida tropicalis* comparado ao fármaco de referência que não inibiu o crescimento desse microrganismo; tornando o composto sintetizado um importante protótipo sintético para o desenvolvimento de novas classes de agentes antimicrobianos, funcionando como alternativa à resistência antimicrobiana que é uma problemática de saúde pública mundial

que dificulta a terapêutica promovendo o aumento da morbimortalidade em indivíduos acometidos por essas infecções microbianas.

Cabe salientar que, a *Candida tropicalis* já está apresentando resistência frente vários fármacos antifúngicos azólicos presentes na terapêutica, em que destaca-se a mutação do gene ERG11 que codifica a enzima lanosterol 14 α -desmetilase, responsável pela síntese do

Ergosterol importante colesterol presente na membrana celular fúngica; no qual essa enzima é o alvo farmacológico dos antifúngicos azólicos, promovendo a eficácia terapêutica do fármaco frente inúmeras infecções fúngicas (FAN *et al.*, 2019). Além disso, a superexpressão de genes MDR1 e CDR1 ligados a formação de bombas de efluxo também promovem a resistência da *Candida tropicalis* aos inúmeros antifúngicos azólicos, limitando as opções terapêuticas disponíveis, além do aumento de internações hospitalares, óbitos e patologias; tornando necessário o desenvolvimento de novas bibliotecas antifúngicas contra esses microrganismos resistentes (PANDEY *et al.*, 2020).

Inúmeros estudos disponíveis na literatura relatam sobre a notória propriedade antifúngica de derivados 1,2,3-1*H*-triazóis (SOROR *et al.*, 2022). Nesse cenário, Gondru e colaboradores (2021) apresentaram a atividade antifúngica de híbridos 1,2,3-1*H*-triazoltiazólicos contra as cepas de *Candida* spp, empregando como fármaco de referência o Miconazol; em que os resultados demonstraram que os compostos que apresentaram o grupo nitro (CIM = 6,1 μ M) e metóxi (CIM = 5,9 μ M) foram ativos contra as cepas testadas, apresentando um melhor resultado comparado ao padrão (CIM = 18,7 μ M). Ademais, o derivado que possuía o grupo metóxi em sua estrutura foi considerado o mais potente e seletivo contra a maioria das espécies de *Candida* spp, de todas as moléculas testadas comparado ao fármaco de referência, tornando essa molécula um potente protótipo sintético para o desenvolvimento de uma nova classe de drogas contra infecções fúngicas (GONDRU *et al.*, 2021).

Suárez-García *et al.* (2021) realizaram a síntese e atividade antifúngica de análogos de 1-(2-benziloxi-2-feniletil)-1,2,3-triazol miconazol contra diversas cepas fúngicas utilizando o Itraconazol como fármaco de referência; no qual foi observado que o composto que apresentava o grupo CH₂O(4-Cl)C₆H₄ (CIM 1,0 μ g/mL) exibiu uma atividade seletiva e específica contra *Rhizopus oryzae* equivalente ao padrão Itraconazol (CIM 1,0 μ g/mL), promovendo resultados interessantes devido essa cepa apresentar resistência ao Miconazol, assim como a existência de escassas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento dessa espécie fúngica. No mais, os autores reforçaram a necessidade de ensaios biológicos adicionais para o emprego desse composto na prática clínica.

6 CONCLUSÃO

A síntese da *N*-(4-bromobutil)ftalimída foi bem sucedida através da substituição nucleofílica bimolecular em meio aprótico e polar sob atmosfera de argônio, a qual foi obtida com um rendimento de 85% na forma de um sólido branco. Uma vez sintetizada, a azida ftalimidica foi caracterizada por RMN e IV e foi confirmada a obtenção do composto através dessa metodologia.

Uma vez sintetizada, azida ftalimidica foi empregada para o estudo das condições reacionais para a obtenção do híbrido ftalimídico-triazólico, através da Cicloadição de AlcinoAzida catalisada por Cobre (I); no qual no presente trabalho foi demonstrado a eficiência do emprego do sistema hidro alcoólico água:*n*-propanol nessa metodologia, visto que possuem uma polaridade intermediária; assim como, foi observado que a melhor espécie básica foi o carbonato de potássio justificado pela teoria ácido-base de Pearson; porém os parâmetros foram otimizados aplicando energia ultrassônica a 50°C ao meio reacional, uma vez que os efeitos de cavitação acústica favorecem o protocolo devido promover uma solubilização efetiva das espécies reativas. Seguidamente, foi realizado a purificação do composto por cromatografia em coluna, o qual foi obtido com um rendimento de 87% na forma de um sólido branco.

Através das análises espectrométricas de RMN e IV foi possível observar que o composto desejado foi obtido através do procedimento sintético. Através da análise toxicológica do composto frente às larvas da *Artemia salina* foi obtido que o valor estimado da concentração letal para matar 50% das artêmias igual a 100,68 ppm, com base nível de confiabilidade de 95%, classificando esse composto como moderadamente tóxico.

Os resultados da atividade antifúngica mostraram que o composto foi excelente, uma vez que o mesmo apresentou uma CIM de 64 µg/mL para *Candida albicans* e uma CIM de 128 µg/mL para *Candida tropicalis*, valores esses menores a CIM do medicamento de referência Fluconazol para a cepa de *Candida albicans*. Além disso, o fármaco de referência não inibiu o crescimento das cepas de *Candida tropicalis*, enquanto o híbrido ftalimídico-triazólico exibiu uma excelente atividade; demonstrando o elevado potencial terapêutico desse composto, tornando-o um promissor protótipo antimicrobiano em alternativa a resistência antimicrobiana,

um grave problema de saúde pública mundial que acarreta um grave impacto em todos os pilares da sociedade.

REFERÊNCIAS

- AARJANE, M.; SLASSI, S.; AMINE, A. Synthesis, antibacterial evaluation and computational studies of new acridone-1,2,3-triazole hybrids. **Journal of Molecular Structure**, v. 1241, p. 130636, 2021.
- ABDULRAHMAN, H. S.; MOHAMMED, M. H.; AL-ANI, L. A.; AHMAD, M. H.; HASHIM, N. M.; YEHYE, W. A. Synthesis of Phthalimide Imine Derivatives as a Potential Anticancer Agent. **Journal of Chemistry**, v. 2020, 2020.
- ABIRAMAN, T.; RAJAVELU, K.; RAJAKUMAR, P.; BALASUBRAMANIAN, S. Sub 1 nm Poly(acrylic acid)-Capped Copper Nanoparticles for the Synthesis of 1,2,3-Triazole Compounds. **ACS Omega**, v. 5, n. 14, p. 7815-7822, 2020.
- ADAM, G.; RAMPÁŠEK, L.; SAFIKHANI, Z.; SMIRNOV, P.; HAIBE-KAINS, B.; GOLDENBERG, A. Machine learning approaches to drug response prediction: challenges and recent progress. **NPJ Precision Oncology**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2020.
- AFRIANA, N.; FRIMAYANTI, N.; ZAMRI, A.; JASRIL, J. Microwave-assisted synthesis, antioxidant and toxicological evaluation of a hydrazone, 1-(4-chlorobenzylidene)-2phenylhydrazine. **Journal of Physics**, v. 1655, n. 1, p. 12036, 2020.
- ALMALKI, A. S.; NAZREEN, S.; MALEBARI, A. M.; ALI, N. M.; ELHENAWY, A. A.; ALGHAMDI, A. A.; AHMED, A.; ALFAIFI, S. Y. M.; ALSHARIF, M. A.; ALAM, M. M. Synthesis and biological evaluation of 1, 2, 3-triazole tethered thymol-1, 3, 4-oxadiazole derivatives as anticancer and antimicrobial agents. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, p. 866, 2021.
- ALMASHAL, F. A. K.; AL-HUJAJ, H. H.; JASSEM, A. M.; AL-MASOUDI, N. A. A Click Synthesis, Molecular Docking, Cytotoxicity on Breast Cancer (MDA-MB 231) and Anti-HIV Activities of New 1,4-Disubstituted-1,2,3-Triazole Thymine Derivatives. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 360–370, 2020.
- ALMEIDA, M. L.; OLIVEIRA, M. C.; PITTA, I. R.; PITTA, M. G. Advances in synthesis and medicinal applications of compounds derived from phthalimide. **Current Organic Synthesis**, v. 17, n. 4, p. 252-270, 2020.

- ANACONA, J. R.; SANTAELLA, J.; AL-SHEMARY, R. K. R.; AMENTA, J.; OTERO, A.; RAMOS, C.; CELIS, F. Ceftriaxone-based Schiff base transition metal (II) complexes. Synthesis, characterization, bacterial toxicity, and DFT calculations. Enhanced antibacterial activity of a novel Zn (II) complex against *S. aureus* and *E. coli*. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 223, p. 111519, 2021.
- ANDRADE, C. H.; KÜMMERLE, A. E.; GUIDO, R. V. Perspectivas da química medicinal para o século XXI: desafios e oportunidades. **Química Nova**, v. 41, p. 476-483, 2018.
- ANTONI, P. W.; REITZ, J.; HANSMANN, M. M. N₂/CO Exchange at a Vinylidene Carbon Center: Stable Alkylidene Ketenes and Alkylidene Thioketenes from 1, 2, 3-Triazole Derived Diazoalkenes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 32, p. 12878-12885, 2021.
- ARASTEHFAR, A.; GABALDÓN, T.; GARCIA-RUBIO, R.; JENKS, J. D.; HOENIGL, M.; SALZER, H. J.; ILKIT, M.; FLORL, C. L.; PERLIN, D. S. Drug-resistant fungi: an emerging challenge threatening our limited antifungal armamentarium. **Antibiotics**, v. 9, n. 12, p. 877, 2020.
- ARIF, R.; NAYAB, P. S.; ANSARI, I. A.; SHAHID, M.; IRFAN, M.; ALAM, S.; ABID, M.; RAHISUDDIN. Synthesis, molecular docking and DNA binding studies of phthalimide-based copper(II) complex: In vitro antibacterial, hemolytic and antioxidant assessment. **Journal of Molecular Structure**, v. 160, p. 142–153, 2018.
- ASADOLLAHI, A.; ASADI, M.; HOSSEINI, F. S.; EKHTIARI, Z.; BIGLAR, M.; AMANLOU, M. Synthesis, molecular docking, and antiepileptic activity of novel phthalimide derivatives bearing amino acid conjugated anilines. Research in **Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 6, p. 534, 2019.
- 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.
- BADOUD, F.; ERNEST, M.; HAMMEL, Y.A; HUERTAS-PÉREZ, J.F. Quantificação controlada por artefato de folpet e Ftalimida em alimentos por cromatografia líquidaespectrometria de massa de alta resolução. **Food Control**, v. 91, p. 412-420, 2018.
- BANSAL, M.; UPADHYAY, C.; KUMAR, S.; RATHI, B. Phthalimide analogs for antimalarial drug discovery. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 11, p. 1854-1867, 2021.
- BERA, S.; MONDAL, D. Insights of synthetic analogues of anti-leprosy agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 13, p. 2689-2717, 2019.

BHAT, M. A.; AL-OMAR, M. A.; NAGLAH, A. M.; AL-DHFYAN, A. Biginelli Synthesis of Novel Dihydropyrimidinone Derivatives Containing Phthalimide Moiety. **Journal of Chemistry**, v. 2020, p. 1–5, 2020.

BHOSALE, M.; YADAV, A.; MAGDUM, C.; MOHITE, S. Molecular Docking Studies, Synthesis, Toxicological Evaluation using Brine Shrimp (*Artemia salina* L.) Model and Antiinflammatory Activity of Some N-(substituted)-5-phenyl-1, 3, 4-thiadiazol-2-amine Derivatives. **International Journal of Scientific & Technology Research**, v. 7, n. 5, p. 5162, 2020.

BONANDI, E.; CHRISTODOULOU, M. S.; FUMAGALLI, 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.

BUKETOV, A.; SHARKO, A.; CHERNIAVSKA, T.; IVCHENKO, T.; YATSYUK, V.; OKIPNYI, I. Study of heat resistance of epoxy matrix modified by phthalimide for protection of vehicles. Вісник тернопільського **National Technical University**, v. 99, n. 3, p. 93-101, 2020.

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-Didesoxia-D-Eritro-Hex-2-Enopiranosídeo. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 5551255519, 2020.

CHELUCCI, R. C.; DE OLIVEIRA, I. J.; BARBIERI, K. P.; LOPES-PIRES, M. E.; POLESI, M. C.; CHIBA, D. E.; CARLOS, I. Z.; MARCONDES, S.; SANTOS, J. L.; CHUNG, M. Antiplatelet activity and TNF- α release inhibition of phthalimide derivatives useful to treat sickle cell anemia. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 8, p. 1264–1271, 2019.

CHEMAT, F. Towards the rehabilitation of the Mathews' "dry" hydrolysis reaction using microwave technology. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 32, p. 5555–5557, 2002. CHI, C. L.; XU, L.; LI, J. J.; LIU, Y.; CHEN, B. Q. Synthesis, antiproliferative, and antimicrobial properties of novel phthalimide derivatives. **Medicinal Chemistry Research**, v. 31, n. 1, p. 120-131, 2022.

CHIRIAC, C. I.; NECHIFOR, M.; TANASA, F.; MARIOARA, N. Formamide, a novel challenging reagent for the direct synthesis of non-N-substituted cyclic imides. **Revue Roumaine de Chimie**, v. 52, p. 883-886, 2007.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **M27-A3: reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; approved standard**. 3 ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

COGOLLO, E. E.; PIRO, O. E.; ECHEVERRÍA, G. A.; TUTTOLOMONDO, M. E.; PEREZ, H.; JIOS, J. L.; ULIC, S. E. Hydrogen bonding interactions in fluorinated 1, 2, 3-triazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 44, n. 37, p. 16006-16019, 2020.

CORONA-SÁNCHEZ, R.; SÁNCHEZ-ELEUTERIO, A.; NEGRÓN-LOMAS, C.; RUIZ ALMAZAN, Y.; LOMAS-ROMERO, L.; NEGRÓN-SILVA, G. E.; RODRÍGUEZ-

SÁNCHEZ, Á. C. Cu–Al mixed oxide-catalysed multi-component synthesis of gluco-and allofuranose-linked 1, 2, 3-triazole derivatives. **Royal Society Open Science**, v. 7, n. 7, p. 200290, 2020.

CUTRIM, T. A. S. **Avaliação da atividade antifúngica de novos compostos triazólicos derivados do timol**. 2020. 70 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Vila Velha, Vila Velha, 2020.

DA SILVA, W. V.; DA SILVA, W. V.; HOLANDA, V. N. Estudo in silício do potencial de fármacos azólicos sobre sars-cov-2: uma abordagem química-medicinal. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 8, n. 3, p. 636-648, 2020a.

DA SILVA, W. A.; MOUSINHO, K. C.; BANDEIRA, M. A. M.; DA COSTA, M. A. S.; SOBREIRA, R. C. B.; SILVA, T. M. S.; SILVA, J. A. G.; SOUSA, R. S.; LIMA, L. S.; LEITE, S. P. Perfil fitoquímico e avaliação toxicológica *Croton Heliotropiifolius* frente à *Artemia salina* Leach. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10580-10590, 2020b.

DA SILVA, M. G.; FURTADO, M. M.; OSÓRIO, A. T.; MORAIS, I. C. P. A S.; DO AMARAL, M. P. M.; COELHO, A. G.; 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, 2021a.

DA SILVA, N. M.; GENTZ, C. B.; REGINATTO, P.; FERNANDES, T. H. M.; KAMINSKI, T. F. A.; LOPES, W.; QUATRIN, P. M.; VAINSTEIN, M. H.; ABEGG, M. A.; LOPES, M. S.; FUENTEFRIA, A. M.; DE ANDRADE, S. F. 8-Hydroxyquinoline 1,2,3triazole derivatives with promising and selective antifungal activity. **Medical Mycology**, v. 59, n. 5, p. 431-440, 2021b.

DE MEDEIROS, J. P.; SILVA, R. R. S.; DE BRITO, L. P.; DA COSTA, M. A. S.; FALCÃO, D. M. S.; DA SILVA, M. E.; TENÓRIO, F. C. A. M.; TENÓRIO, B. M.; MAIA, C. S.; MAIA, L. M. S. S.; NETO, J. E. Aspectos toxicológicos da ivermectina: um estudo dos efeitos na morfologia do fígado de ratas prenhas. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e25410111693-e25410111693, 2021.

DE OLIVEIRA, M. C. V.; VIANA, D. C.; SILVA, A. A.; PEREIRA, M. C.; DUARTE, F. S.; PITTA, M. G.; PITTA, I. R.; PITTA, M. G. Synthesis of novel thiazolidinic-phthalimide derivatives evaluated as new multi-target antiepileptic agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 119, p. 105548, 2022.

DEY, K. K.; GAYEN, S.; GHOSH, M. Investigation of the detailed internal structure and dynamics of itraconazole by solid-state NMR measurements. **ACS Omega**, v. 4, n. 25, p. 21627-21635, 2019.

DIAO, Q.; GUO, H.; WANG, G. Design, Synthesis, and In Vitro Anticancer Activities of Diethylene Glycol Tethered Isatin-1,2,3-triazole-coumarin Hybrids. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 5, p. 1667-1671, 2019.

DONARSKA, B.; ŚWITALSKA, M.; PŁAZIŃSKI, W.; WIETRZYK, J.; ŁĄCZKOWSKI, K. Z. Effect of the dichloro-substitution on antiproliferative activity of phthalimide-thiazole derivatives. Rational design, synthesis, elastase, caspase 3/7, and EGFR tyrosine kinase activity and molecular modeling study. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p. 104819, 2021.

DOS SANTOS, A. R. S.; DE MEDEIROS, H. I. R.; SANTOS, J. A. M.; DE SOUSA

OLIVEIRA, F.; RUFINO, J. C. Avaliação toxicológica frente as larvas da *Artemia salina* LEACH do 1, 2: 3, 4-di-o-isopropilideno-alfa-d-galactopiranosose. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 5, n. 1, p. 14, 2018.

DOS SANTOS, J. G.; DA SILVA, A.; JUNIOR, J. M.; BATALINI, C. Green process in benzoic acid derivatives synthesis. **Brazilian Applied Science Review**, v. 5, n. 5, p. 20162028, 2021.

DUGONI, G. C.; BAGGIOLI, A.; FAMULARI, A.; SACCHETTI, A.; MARTÍ-RUJAS, J.; MARIANI, M.; MACERATA, E.; MOSSINI, E.; MELE, A. (2020). Structural properties of the chelating agent 2, 6-bis (1-(3-hydroxypropyl)-1, 2, 3-triazol-4-yl) pyridine: a combined XRD and DFT structural study. **RSC Advances**, v. 10, n. 33, p. 19629-19635, 2020.

EFTEKHAR, M.; RAOUFI, F. Synthesis, characterization and first application of graphene oxide functionalized Cu (II) complex for the synthesis of 1, 2, 3-triazole derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, p. 1-13, 2021.

EL AZAB, I. H.; EL-SHESHTAWY, H. S.; BAKR, R. B.; ELKANZI, N. A. A. New 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Antitumor Candidates: Design, Click Reaction Synthesis, DFT Calculations, and Molecular Docking Study. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 708, 2021.

EL MALAH, T.; NOUR, H. F.; SATTI, A. A. E.; HEMDAN, B. A.; EL-SAYED, W. A. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activities of 1,2,3-Triazole Glycoside Clickamers. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 790, 2020.

EPPLÉ, S.; MODI, A.; BAKER, Y. R.; WĘGRZYN, E.; TRAORÉ, D.; WANAT, P.; TYBUM, A. E. S.; SHIVALINGAM, A.; TAEMAITREE, L.; SAGHEER, A. H.; BROWN, T. A New 1, 5-Disubstituted Triazole DNA Backbone Mimic with Enhanced Polymerase Compatibility. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 39, p. 16293-16301, 2021.

ESPITIA, E.; PIRO, O. E.; ECHEVERRÍA, G. A.; TUTTOLOMONDO, M. E.; PEREZ, H.; JIOS, J. L.; ULIC, S. E. Solid-state hydrogen bonding interactions in fluorinated 1,2,3-triazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 44, p. 16006-16019, 2020.

FAN, X.; XIAO, M.; ZHANG, D.; HUANG, J.-J.; WANG, H.; HOU, X.; ZHANG, L.; KONG, F.; CHEN, S. C. A.; TONG, Z. H.; XU, Y.-C. Molecular mechanisms of azole resistance in *Candida tropicalis* isolates causing invasive candidiasis in China. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 885-891, 2019.

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.

FOREZI, L. S. M.; LIMA, C. G. S.; AMARAL, A. A. P.; FERREIRA, P. G.; SOUZA, M. C. B. V.; CUNHA, A. C.; DA SILVA, F. C.; FERREIRA, V. F. 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.

FRECH, S.; MOLLE, E.; HUB, C.; THEATO, P. Decarboxylation of Poly [N-(acryloyloxy) phthalimide] as a Versatile Tool for Postpolymerization Modification. **Macromolecular Rapid Communications**, p. 2200068, 2022.

- FREIRES, M. S.; JUNIOR, O. M. R. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a COVID-19: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e31611125035-e31611125035, 2022.
- FREITAS, J. C. R.; FILHO, J. R. F.; DE FREITAS, J. J. R.; SILVA, M. C.; DE SOUSA MATA, M. M.; DE FREITAS, J. R.; BARBOSS, M. V. S.; ACIOLI, B. M. M. G.; BEZERRA, G. B. Síntese, caracterização, avaliação citotóxica e antimicrobiana de 2-(3-Aril-1, 2, 4-oxadiazol-5-il)-etanotiol. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 6, p. 1330-1337, 2021.
- GANDOLFI, R. C.; PEREIRA, M. A. A.; LIMA, R. Y.; SILVA, E. F.; MARTINS, J. V. T. B.; DE CARVALHO, R. G.; JUNIOR, A. G. F.; FERRAZ, R. R. N.; MENEZES-RODRIGUES, F. S. A importância da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência no isolamento do fármaco enantiômero puro esomeprazol. **International Journal of Health Management Review**, v. 6, n. 1, p. 1-12, 2020.
- GARCÍA-MONROY, R.; GONZÁLEZ-CALDERÓN, D.; RAMÍREZ-VILLALVA, A.; MASTACHI-LOZA, S.; PAZ, J. G. A.; FUENTES-BENÍTES, A.; GONZÁLEZ-ROMERO, C. Synthesis of novel benzylic 1, 2, 3-triazole-4-carboxamides and their in vitro activity against clinically common fungal species. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 65, n. 2, p. 202-213, 2021.
- GHADAMYARI, Z.; KHOJASTEHNEZHAD, A.; SEYEDI, S. M.; TAGHAVI, F.; SHIRI, A. 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.
- GHAREHNAGHADEH, S.; SALEHI, P.; BARARJANIAN, M.; PECIO, L.; BABANEZHAD-HARIKANDEI, K.; KHORAMJOUY, M.; SHAHHOSSEIN, S.; FAIZI, M. Novel Triazole-Tethered Derivatives of Nor-codeine: Synthesis, Radioligand Binding Assay, Docking Study and Evaluation of Their Analgesic Properties. **ChemistrySelect**, v. 5, n. 46, p. 14753–14758, 2020.
- GHASEMALI, S.; FARAJNIA, S.; BARZEGAR, A.; RAHMATI-YAMCHI, M.; BAGHBAN, R.; RAHBARNIA, L.; NODEH, H. R. New developments in anti-angiogenic therapy of cancer, review and update. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 21, n. 1, p. 3-19, 2021.
- GOMES, P. A. T. M.; CARDOSO, M. V. O.; SANTOS, I. R.; SOUSA, F. A.; CONCEIÇÃO, J. M.; SILVA, V. G. M.; DUARTE, D.; PEREIRA, R.; OLIVEIRA, R.; NOGUEIRA, F.; ALVES, L. C.; BRAYNER, F. A.; SANTOS, A. C. S.; PEREIRA, V. R. A.; LEITE, A. C. L. Dual Parasitocidal Activities of Phthalimides: Synthesis and Biological Profile against *Trypanosoma cruzi* and *Plasmodium falciparum*. **ChemMedChem**, v. 15, n. 22, p. 2164–2175, 2020.
- GONDRU, R.; KANUGALA, S.; RAJ, S.; KUMAR, C. 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.
- GONZÁLEZ-CALDERÓN, D.; SANTILLÁN-INIESTA, I.; GONZÁLEZ-GONZÁLEZ, C. A.; FUENTES-BENÍTES, A.; GONZÁLEZ-ROMERO, C. A novel and facile synthesis of

1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from benzylic alcohols through a one-pot, three-component system. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 3, p. 514–516, 2015.

GORLENKO, C. L.; KISELEV, H. Y.; BUDANOVA, E. V.; ZAMYATNIN J. R. A. A.; IKRYANNIKOVA, L. N. Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drugresistant bacteria: new heroes or worse clones of antibiotics? **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 170, 2020.

GOUR, J.; GATADI, S.; POOLADANDA, V.; GHOUSE, S. M.; MALASALA, S.; MADHAVI, Y. V.; GODUGU, C.; NANDURI, S. Facile synthesis of 1,2,3-triazole-fused Indolo- and Pyrrolo[1,4]diazepines, DNA-binding and evaluation of their anticancer activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 93, p. 103306, 2019.

GRAEBE, C.; RÉE, A. LIV.—Some compounds obtained by the aid of β -sulphophthalic acid. **Journal of the Chemical Society, Transactions**, v. 49, p. 522-532, 1886.

GUEDES, W. R. C. A.; RAMALHO, J. A.; RAMALHO, I. G.S.; LINHARES, T. S. T.; SOUZA, M. D. F. V.; DO EGYPTO, R. D. C. R.; LIMA, C. M. B. L.; DINIZ, M. D. F. F. M. Avaliação da toxicidade não-clínica do suco, da geleia e do iogurte da polpa de *Pilosocereus gounellei*. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8477-e8477, 2021.

GULYAEV, D. A.; KLENOV, M. S.; CHURAKOV, A. M.; STRELENKO, Y. A.; FEDYANIN, I. V.; LEMPERT, D. B.; KOSAREVA, E. K.; KONKOVA, T. S.; MATYUSHIN, Y. N.; TARTAKOVSKY, V. A. [(3-Nitro-1 H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-NNOazoxy] furazans: energetic materials containing an N (O)[double bond, length as m-dash] N–N fragment. **RSC Advances**, v. 11, n. 39, p. 24013-24021, 2021.

GUO, Y.; LIU, Y.; WAN, J. P. Amine-catalyzed synthesis of N2-sulfonyl 1, 2, 3-triazole in water and the tunable N2-H 1, 2, 3-triazole synthesis in DMSO via metal-free enamine annulation. **Chinese Chemical Letters**, v. 33, n. 2, p. 855-858, 2022.

HANDAYANI, S. N.; BAWONO, L. C.; AYU, D. P.; PRATIWI, H. N. Isolasi senyawa polifenol black garlic dan uji toksisitasnya terhadap larva udang (*Artemia salina* Leach). **Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia**, v. 16, n. 2, p. 145-149, 2018.

HOLANDA, V. N.; SILVA, W. V.; NASCIMENTO, P. H.; SILVA, S. R. B.; FILHO, P. E. C.; ASSIS, S. P. O.; SILVA, C. A.; LIVEIRA, R. N.; FIGUEREDO, R. C. B. Q.; LIMA, V. L. DE M. Antileishmanial activity of 4-phenyl-1-[2-(phthalimido-2-yl)ethyl]-1H-1,2,3triazole (PT4) derivative on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania braziliensis*: In silico ADMET, in vitro activity, docking and molecular dynamic simulations. **Bioorganic Chemistry**, v. 105, p. 104437, 2020.

HOUSŤ, J.; SPÍŽEK, J.; HAVLÍČEK, V. Antifungal Drugs. **Metabolites**, v. 10, n. 3, p. 106, 2020.

HS, N. P.; ANANDA, A. P.; AMOGH, P. M.; GAONKAR, N. P.; JAYANTH, H. S.; SUMATHI, S.; MALLU, P. Design, synthesis, and anti-bacterial activities of piperazine based phthalimide derivatives against superbug-MRSA. **Research Square**, v. 1, p. 1-20, 2022.

HSU, C. S.; CHANG, C.-C.; YEH, Y.-M.; HUANG, C.-H.; PENG, S.-H. Synthesis of Novel Conjugated Polymers Based on Benzo[1,2-d:4,5-d']-bis([1,2,3]triazole) for Applications in Organic Field-Effect Transistors. **Polymer Chemistry**, v. 10, n. 12, p. 1471-1479, 2019.

HU, Z.; TAN, S.; MI, R.; LI, X.; LI, D.; YANG, B. Reatividade controlada por solvente de Au/CeO₂ para hidrogenação de *p*-cloronitrobenzeno. **Catalysis Letters**, v. 148, n. 5, p. 14901498, 2018.

- HUANG, Y.; LIAO, J.; WANG, W.; LIU, H.; GUO, H. Synthesis of heterocyclic compounds through nucleophilic phosphine catalysis. **Chemical Communications**, v. 56, n. 97, p. 1523515281, 2020.
- HUISGEN, R. Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 2, n. 11, p. 633-645, 1963.
- JALAJA, R.; LEELA, S. G.; VALMIKI, P. K.; SALFEENA, C. T. F.; ASHITHA, K. T.; RAO, V. R. D. K.; NAIR, M. S.; GOLAPAN, R. K.; SOMAPPA, S. B. Discovery of Natural Product Derived Labdane Appended Triazoles as Potent Pancreatic Lipase Inhibitors. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 9, n. 7, p. 662–666, 2018.
- JAMEL, N. M.; AL-HAMMED, K. A.; J AHMED, B. Methods of Synthesis Phthalimide Derivatives and Biological Activity-Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 11, n. 9, p. 3348-3354, 2019.
- 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.
- KANTARIA, K.; KANTARIA, T.; TITVINIDZE, G.; OTINASHVILI, G.; KUPATADZE, N.; ZAVRADASHVILI, N.; TUGUSHI, D.; KATSARAVA, R. New 1,2,3-Triazole Containing Polyesters via Click Step-Growth Polymerization and Nanoparticles Made of Them. **International Journal of Polymer Science**, v. 2018, p. 1–14, 2018.
- KALRA, P.; KAUR, R.; SINGH, G.; SINGH, H.; SINGH, G.; PAWAN, KAUR, G.; SINGH, J. Metals as “Click” catalysts for alkyne-azide cycloaddition reactions: An overview. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 944, p. 121846, 2021.
- KHARE, S. P.; DESHMUKH, T. R.; AKOLKAR, S. V.; SANGSHETTI, J. N.; KHEDKAR, V. M.; SHINGATE, B. B. New 1,2,3-triazole-linked tetrahydrobenzo[b]pyran derivatives: Facile synthesis, biological evaluation and molecular docking study. **Research on Chemical Intermediates**, v. 45, n. 10, p. 5159-5182, 2019.
- 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.
- KRYSHCHYSHYN, A.; KAMINSKY, D.; KARPENKO, O.; GZELLA, A.; GRELLIER, P.; LESYK, R. Thiazolidinone/thiazole based hybrids–New class of antitrypanosomal agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 174, p. 292-308, 2019.
- KUMAR, R.; VATS, L.; BUA, S.; SUPURAN, C. T.; SHARMA, P. K. Design and synthesis of novel benzenesulfonamide containing 1,2,3-triazoles as potent human carbonic anhydrase isoforms I, II, IV and IX inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 155, p. 545–551, 2018.
- KUSHWAHA, N.; KAUSHIK, D. Recent advances and future prospects of phthalimide derivatives. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 3, p. 159-171, 2016.
- LAHIRI, S.; BHARDWAJ, R. L.; MANDAL, D.; GOGATE, P. R. Intensified dissolution of uranium from graphite substrate using ultrasound. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 65, p. 105066, 2020.

LAI, Q.; FEI, T.; YIN, P.; SHREEVE, J. M. 1,2,3-Triazole with linear and branched catenated nitrogen chains – The role of regiochemistry in energetic materials. **Chemical Engineering Journal**, v. 410, p. 128148, 2021.

LATINI, J. T. P.; DUDUS, M. M.; SOUTO, M. M.; VILELA, I. G. O.; OLIVEIRA, I. J. P.; HERDY, R. F. S.; WU, X.; DE ALMEIDA, K. C. L. Ação toxicológica da cantaxantina sobre a morfologia de rins e fígados da prole de camundongas que consumiram truta salmonada. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 20850-20866, 2020.

LESSA, R. C. S. Núcleos 1, 2, 3-triazólicos como uma versátil ferramenta para a obtenção de novos compostos bioativos: uma visão geral. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 1, p. 116, 2021.

LEITE, A. C. L.; ESPÍNDOLA, J. W.; CARDOSO, M. V. O.; FILHO, G. B. O. Privileged structures in the design of potential drug candidates for neglected diseases. **Current Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 23, p. 4323-4354, 2019.

LI, J.; DING, G.; NIU, Y.; WU, L.; FENG, H.; HE, W. The structural properties of 5-methyl-2-phenyl-2 H -1,2,3-triazole-4- carboxylic acid and chromogenic mechanism on its rhodamine B derivatives to Hg 2+ ions. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 200, p. 127–135, 2018.

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.

LIEBER, E.; RAO, C. N. R.; THOMAS, A. E.; OFTEDAHL, E.; MINNIS, R.; NAMBURY, C. V. N. Infrared spectra of acid azides, carbamyl azides and other azido derivatives. **Spectrochimica Acta**, v. 19, n. 7, p. 1135–1144, 1963.

LIMA, J. A. C.; SILVA, J. F.; CAIANA, R. R. A.; JÚNIOR, J. P. S.; OLIVEIRA, W. A.; FREITAS, J. C. R. Síntese, atividade antifúngica e docking molecular de derivados do eugenol. **Scientia Plena**, v. 16, n. 5, p. 57201, 2020.

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.

LIU, L.; ZHANG, H. Y.; YIN, G.; ZHANG, Y.; ZHAO, J. Synthesis of N-unsubstituted cyclic imides from anhydride with urea in deep eutectic solvent (DES) choline chloride/urea. **Chemical Papers**, v. 74, n. 4, p. 1351-1357, 2020.

LUO, H.; LV, Y.-F.; ZHANG, H.; HU, J.-M.; LI, H.-M.; LIU, S.-J. Synthesis and Antitumor Activity of 1-Substituted 1,2,3-Triazole-Mollugin Derivatives. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3249, 2021.

MAGNI, M.; DALL'ANGELO, S.; BALDOLI, C.; LICANDRO, E.; FALCIOLA, L.; MUSSINI, P. R. Metal-free phthalimide-labeled peptide nucleic acids for electrochemical biosensing applications. **Electrochemical Science Advances**, p. e2100164, 2022.

MAHFOUZ, N.; GHADA, F. A.; EL HAJJ, Z.; DIAB, M.; FLOQUET, S.; MEHDI, A.; NAOUFAL, D. Recent Achievements on Functionalization within closo-Decahydrodecaborate [B₁₀H₁₀] 2- Clusters. **Chemistry Select**, v. 7, n. 21, p. e202200770, 2022.

MAHLOOJI, I.; SHOKRI, M.; MANOOCHERI, R.; MAHBOUBI-RABBANI, M.; REZAEI, E.; TABATABAI, S. A. Discovery of phthalimide derivatives as novel inhibitors of a soluble epoxide hydrolase. **Archiv Der Pharmazie**, v. 353, n. 8, p. 2000052, 2020.

MAHMOUDI, Y.; BADALI, H.; HASHEMI, S. M.; ANSARI, M.; FAKHIM, H.; FALLAH, M.; SHOKRZADEH, M.; EMAMI, S. New potent antifungal triazole alcohols containing Nbenzylpiperazine carbodithioate moiety: Synthesis, in vitro evaluation and in silico study. **Bioorganic Chemistry**, v. 90, p. 103060, 2019.

MALIK, M. S.; AHMED, S. A.; ALTHAGAFI, I. I.; ANSARI, M. A.; KAMAL, A. Application of triazoles as bioisosteres and linkers in the development of microtubule targeting agents. **RSC Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 327-348, 2020.

MARLIZA, H.; NURLIYASMAN, N.; HARYANI, R.; LESTARI, V. Pre-Eliminary Studi Aktivitas Sitotoksik Biota Laut Pantai Sekilak Batam Terhadap Larva Udang (*Artemia salina* Leach). **Jurnal Katalisator**, v. 7, n. 1, p. 115-124, 2022.

MARTHA, R. D.; MUADIFAH, A.; MANGGARA, A. B. Anti-Cancer Activity Testing of Cumin (*Plectranthus Amboinicus*) Ethanol Extract Against *Artemia salina* Leach by Using Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) Method. **Walisongo Journal of Chemistry**, v. 1, p. 1928, 2022.

MARZI, M.; FARJAM, M.; KAZEMINEJAD, Z.; SHIROUDI, A.; KOUHPAYEH, A.; ZARENEZHAD, 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. 50, 2022.

MELDAL, M.; DINESS, F. Recent fascinating aspects of the CuAAC click reaction. **Trends in Chemistry**, v. 2, n. 6, p. 569-584, 2020.

MELO, E. R. D., SILVA, J. G., DO NASCIMENTO, E. R., DA SILVA FRAGA, G. G. A., SANTOS, M. L. S., DE ASSIS, P. V., SILVA, S. M. F.; CORDEIRO, R. P. Avaliação toxicológica através do bioensaio com *Artemia salina* Leach e determinação da fragilidade osmótica eritrocitária de espécimes vegetais pertencentes à Caatinga. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 71959-71976, 2021.

MERCURIO, A.; SHARPLES, L.; CORBO, F.; FRANCHINI, C.; VACCA, A.; CATALANO, A.; CAROCCI, A.; KAMM, R. D.; PAVESI, A.; ADRIANI, G. (2019). Phthalimide Derivative Shows Anti-angiogenic Activity in a 3D Microfluidic Model and No Teratogenicity in Zebrafish Embryos. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 349, 2019.

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.

- 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.
- MESQUITA, K. D. S. M.; FEITOSA, B. D. S.; CRUZ, J. N.; FERREIRA, O. O.; FRANCO, C. D. J. P.; CASCAES, M. M.; ANDRADE, E. H. D. A. Chemical composition and preliminary toxicity evaluation of the essential oil from *Peperomia circinnata* link var. *circinnata*. (Piperaceae) in *Artemia salina* leach. **Molecules**, v. 26, n. 23, p. 7359, 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.
- MICHAEL, A. Ueber die einwirkung von diazobenzolimid auf acetylendicarbonsäuremethylester. **Journal für Praktische Chemie**, v. 48, p. 94-95, 1893.
- MIKOVSKI, D.; BASSO, J.; DA SILVA, P.; RIBAS, J. L. C. Química Medicinal E A Sua Importância No Desenvolvimento De Novos Fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 13, p. 29-43, 2018.
- MIRANDA, G. M. **Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória de derivados Ftalimidas conjugados com 1, 2, 3-triazol**. 2019. 17f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, Juazeiro do Norte, 2019.
- MOKARIYA, J. A.; KALOLA, A. G.; PRASAD, P.; PATEL, M. P. Simultaneous ultrasound- and microwave-assisted one-pot “click” synthesis of 3-formyl-indole clubbed 1,2,3-triazole derivatives and their biological evaluation. **Molecular Diversity**, v. 26, n. 2, p. 963-979, 2022.
- MONTES-ÁVILA, J.; SARMIENTO-SÁNCHEZ, J. I.; DELGADO-VARGAS, F.; RIVERO, I. A.; DÍAZ-CAMACHO, S. P.; URIBE-BELTRÁN, M. Antioxidant activity and antimicrobial evaluation of 1-benzyl-1, 2, 3-triazole. **Acta universitaria**, v. 26, n. 3, p. 63-67, 2016.
- MORATILLE, Y.; ARSHAD, M.; COHEN, C.; MAALI, A.; LEMAIRE, E.; ZYDOWICZ, N. S.; DROCKENMULLER, E. Cross-linked polymer microparticles with tunable surface properties by the combination of suspension free radical copolymerization and Click chemistry. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 607, p. 1687–1698, 2022.
- MOURAD, A. A. E.; KHODIR, A. E.; SABER, S.; MOURAD, M. A. E. Novel Potent and Selective DPP-4 Inhibitors: Design, Synthesis and Molecular Docking Study of Dihydropyrimidine Phthalimide Hybrids. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 2, p. 144, 2021.
- MUELLER, M.; LEWIS, D. J. Implementation of a Pregnancy Prevention Programme (PPP) with a Controlled Distribution System (CDS) for the Generic Teratogenic Phthalimides Thalidomide, Lenalidomide and Pomalidomide. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science**, v. 55, n. 6, p. 1155-1164, 2021.
- NAHI, R. J.; IMRAN, N. H. Synthesis, characterization and thermal stability study of new heterocyclic compounds containing 1, 2, 3-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole rings. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 35, n. 1, p. 234, 2019.
- NALAWADE, J.; SHINDE, A.; CHAVAN, A.; PATIL, S.; SURYAVANSHI, M.; MODAK, M.; CHOUDHARI, P.; BOBADE, V. D.; MHASKE, P. C. Synthesis of new thiazolylypyrazolyl-1, 2, 3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 649-659, 2019.
- 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.
- OLADUNJOYE, I. O.; TAJUDEEN, Y. A.; OLADIPO, H. J.; EL-SHERBINI, M. S. Planetary Health and Traditional Medicine: A Potential Synergistic Approach to Tackle Antimicrobial Resistance. **Challenges**, v. 13, n. 1, p. 24, 2022.
- OLIVEIRA, W. A.; PEREIRA, F. O.; LUNA, G. C. D. G.; LIMA, I. O.; WANDERLEY, P. A.; LIMA, R. B.; LIMA, E. O. Antifungal activity of *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor against *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, n. 2, p. 433-441, 2011.
- O'NEILL, J. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations**, p. 1-81, 2016.
- OMOREGIE, H. O.; OLOBA-WHENU, O. A.; OLOWU, O. J.; FASINA, T. M.; FRIEDRICH, A.; HAEHNEL, M.; MARDER, T. B. Mixed-ligand complexes of copper (ii) with thienoyltrifluoroacetate and nitrogen containing ligands: synthesis, structures, antimicrobial activity, cytotoxicity, hirshfeld surface analysis and dft studies. **RSC Advances**, v. 2, n. 36, p. 23513-23526, 2022.
- OTHMAN, I. M.; GAD-ELKAREEM, M. A.; EL-NAGGAR, M.; NOSSIER, E. S.; AMR, A. E. G. E. Novel phthalimide based analogues: Design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 1, p. 1259-1270, 2019.
- OSTROWSKI, K.; SIERAKOWSKA, A.; BERDZIK, N.; JASIEWICZ, B. Click chemistry as a tool for the synthesis of new caffeine derivatives. **The Book of Articles**, p. 46, 2022.
- PANDEY, N.; TRIPATHI, M.; GUPTA, M. K.; TILAK, R. Overexpression of efflux pump transporter genes and mutations in ERG11 pave the way to fluconazole resistance in *Candida tropicalis*: A study from a North India region. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 374-378, 2020.
- PARADA, L. K. L.; MÉNDEZ, L. Y. V.; KOUZNETSOV, V. V. Quinoline-substituted 1, 2, 3-triazole-based molecules, as promising conjugated hybrids in biomedical research. **Organic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 2, p. 1-10, 2018.
- PATIL, S. A.; HERAS-MARTINEZ, H. M.; LEWIS, A. M.; PATIL, S. A.; BUGARIN, A. Synthesis, structural diversity, and applications of mesoionic 1, 2, 3-triazol-5-ylidene metal complexes, an update (2017–2020). **Polyhedron**, v. 194, p. 114935, 2021.
- PAVELIEV, S. A.; CHURAKOV, A. I.; ALIMKHANOVA, L. S.; SEGIDA, O. O.; NIKISHIN, G.; TARENT'EV, A. (2020). Electrochemical Synthesis of O-Phthalimide Oximes from Vinyl Azides via Radical Sequence: Generation, Addition and Recombination of Imide-N-Oxyl and Iminyl Radicals with C-O / N-O Bonds Formation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 362, n. 18, p. 3864-3871, 2020a.
- PAVELIEV, S. A.; ALIMKHANOVA, L. S.; SERGEEVA, A. V.; TARENT'EV, A. O. Cerium(IV) ammonium nitrate promoted synthesis of O-phthalimide oximes from vinyl azides and N-hydroxyphthalimide. **Tetrahedron Letters**, v. 61, n. 47, p. 152533, 2020b.
- PEREZ, C. C.; BENATTI, F. R.; MARTINS, D. P. M.; SILVA, A. A. L. A versatilidade de derivados de silício na descoberta de novos fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 13, n. 4, p. 981-992, 2021.
- PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, Pergamon Press: Oxford, 1996.

- PERVEEN, S.; ORFALI, R. L-Proline-Catalyzed Synthesis of Phthalimide Derivatives and Evaluation of Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Lipoygenase Inhibition Activities. **Journal of Chemistry**, v. 2018, p. 1–6, 2018.
- PETERS, M. C. C.; DE OLIVEIRA, I. F.; MACHADO, M. G. M.; FERREIRA, D. C.; ZANIN, M. H. A.; BOU-CHACRA, N. The glucocorticoid derivative with the phthalimide group cationic nanocrystal for ophthalmic application: a design space development approach. **Materials Today Chemistry**, v. 19, p. 100396, 2021.
- PHATAK, P. S.; BAKALE, R. D.; DHUMAL, S. T.; DAHIWADE, L. K.; CHOUDHARI, P. B.; KRISHNA, V. S.; SRIRAM, D.; HAVAL, K. P. Synthesis, antitubercular evaluation and molecular docking studies of phthalimide bearing 1, 2, 3-triazoles. **Synthetic communications**, v. 49, n. 16, p. 2017-2028, 2019.
- PISKORZ, J.; DLUGASZEWSKA, J.; POROLNIK, W.; TEUBERT, A.; MIELCAREK, J. Boron-dipyrromethene derivatives bearing N-alkyl phthalimide and amine substituents of potential application in the photoinactivation of bacteria. **Dyes and Pigments**, v. 178, p. 108322, 2020.
- PHILOPPES, J. N.; LAMIE, P. F. Design and synthesis of new benzoxazole/benzothiazolephthalimide hybrids as antitumor-apoptotic agents. **Bioorganic Chemistry**, v. 89, p. 102978, 2019.
- QUEIROZ, T. M.; OROZCO, E. V. M.; SILVA, V. R.; SANTOS, L. S.; SOARES, M. B. P.; BEZERRA, D. P.; PORTO, A. L. M. Semi-synthesis of β -keto-1,2,3-triazole derivatives from ethinylestradiol and evaluation of the cytotoxic activity. **Heliyon**, v. 5, n. 9, p. e02408, 2019.
- RAFIEL, L. S. T.; ASADI, M.; HOSSEINI, F. S.; AMANLOU, A.; BIGLAR, M.; AMANLOU, M. Synthesis and evaluation of anti-epileptic properties of new phthalimide-4, 5-dihydrothiazole-amide derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 1-11, 2022.
- RAJABI-MOGHADDAM, H.; NAIMI-JAMAL, M. R.; TAJBAKHSH, M. Fabrication of copper (II)-coated magnetic core-shell nanoparticles $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -2-aminobenzohydrazide and investigation of its catalytic application in the synthesis of 1, 2, 3-triazole compounds. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-14, 2021.
- RAO, L.; TIAN, R.; CHEN, X. Cell-Membrane-Mimicking Nanodecoys against Infectious Diseases. **ACS Nano**, v. 14, p. 2569–2574, 2020.
- RASTEGARI, A.; NADRI, H.; MAHDAVI, M.; MORADI, A.; MIRFAZLI, S. S.; EDRAKI, N.; MOGHADAM, F. H.; LARIJANI, B.; AKBARZADEH, T.; SAEEDI, M. (2018). Design, synthesis and anti-Alzheimer's activity of novel 1,2,3-triazole-chromenone carboxamide derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 83, p. 391-401, 2019.
- RODRIGUES, R. C. E.; DA SILVA, G. F.; JUNIOR, S. D.; ALBUQUERQUE, P. M. Estudo da resistência bacteriana frente ao líquido da castanha de caju (*Anacardium occidentale*). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 18076-18094, 2020.
- ROHR, J. R.; BARRETT, C. B.; CIVITELLO, D. J.; CRAFT, M. E.; DELIUS, B.; DELEO, G. A.; HUDSON, P. J.; JOUANARD, N.; NGUGYEN, K. H.; OSTFELD, R. S.; REMAIS, J. V.; RIVEAU, G.; SOKOLOW, S.H.; TILMAN, D. Emerging human infectious diseases and the links to global food production. **Nature Sustainability**, v. 2, n. 6, p. 445–456, 2019.
- ROMEIRO, C. F. R.; PANTOJA, L. V. P. S.; DE ANDRADE, M. A. Compostos bioativos identificados em *Ayapana triplinervis*: Uma revisão sobre mecanismos antitumorais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, p. e0811628478-e0811628478, 2022.

- ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. **Angewandte Chemie**, v. 114, n. 14, p. 2708-2711, 2002. SAEEDI, M.; MOHAMMADI-KHANAPOSHTANI, M.; POURRABIA, P.; RAZZAGHI, N.; GHADIMI, R.; IMANPARAST, S.; FARAMARZI, M. A.; BANDARIAN, F.; ESFAHANI, E. N.; SAFAVI, M.; RASTEGAR, H.; LARIJANI, B.; MAHDAVI, M.; AKBARZADEH, T. Design and synthesis of novel quinazolinone-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: in vitro α -glucosidase inhibition, kinetic, and docking study. **Bioorganic Chemistry**, v. 83, p. 161-169, 2019.
- SAINAS, S.; PIPPIONE, A. C.; GIRAUDO, A.; MARTINA, K.; BOSCA, F.; ROLANDO, B.; BARGE, A.; DUCIME, A.; FEDERICO, A.; GROSSERT, S. J.; WHITE, R. L.; BOSCHI, D.; LOLLI, M. L. Regioselective N-Alkylation of Ethyl 4-Benzoyloxy-1,2,3-triazolecarboxylate: A Useful Tool for the Synthesis of Carboxylic Acid Bioisosteres. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 501-519, 2019.
- SAINZ-ESCUADERO, L.; LÓPEZ-ESTRADA, E. K.; RODRÍGUEZ-FLORES, P. C.; GARCÍA-PARÍS, M. Brine shrimps adrift: historical species turnover in Western Mediterranean *Artemia* (Anostraca). **Biological Invasions**, v. 401, p. 1-22, 2022.
- SAMUNUAL, P.; BERGBREITER, D. E. SN_2 reactions in hydrocarbon solvents using ammonium-terminated polyisobutylene oligomers as phase-solubilizing agents and catalysts. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 18, p. 11101-11107, 2018.
- SANKHE, S. S.; CHINDARKAR, N. R. Synthesis, characterization and biological activity evaluation of new 3-methyl and 4-fluoro isoindoline-1, 3-dione/phthalimide analogues. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 98, n. 3, p. 100027, 2021.
- SANTOS, R. F.; DOS SANTOS, A. P.; DE OLIVEIRA, L. B.; FERREIRA, T. C. Propriedades antimicrobianas de extratos da casca de jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) Antimicrobial properties of jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (wild.) poir.) pear extracts. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 16915-16930, 2022.
- SANTOS, D. C. P.; GOMES, P. D. B.; LEITE, D. S.; NOVA, B. G. V.; ALVES, M. B.; VIANA, P. R. S.; RODRIGUES, J. A.; GUARALDI, A. L. M.; SABBADINI, P. S.; FIRMO, W. D. C. A. Bioprospecção das atividades antioxidante, antibacteriana e antibiofilme contra *Corynebacterium ulcerans* e toxicidade de *Stryphnodendron coriaceum* Benth. **Scientia Plena**, v. 16, n. 10, p. 104501, 2020.
- SCHLAGINTWEIT, J. F.; NGUYEN, L.; DYCKHOFF, F.; KAISER, F.; REICH, R. M.; KÜHN, F. E. Exploring different coordination modes of the first tetradentate NHC/1,2,3triazole hybrid ligand for group 10 complexes. **Dalton Transactions**, v. 48, n. 39, p. 1482014828, 2019.
- SESTILI, P.; ISMAIL, T.; CALCABRINI, C.; GUESCINI, M.; CATANZARO, E.; TURRINI, E.; FIMOGNARI, C. The potential effects of *Ocimum basilicum* on health: a review of pharmacological and toxicological studies. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 14, n. 7, p. 679–692, 2018.
- SILVA, L P. **Síntese de novos derivados triazólicos e avaliação de suas atividades antifúngicas**. 2019. 106 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.
- SILVA, S. L. **Desenvolvimento de catálise de transferência de fase para fluoração nucleofílica utilizando éteres coroa, álcoois volumosos e dióis baseado em simulações**

computacionais. 2020. 95 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, 2020.

SIMÕES, L. K. R. **Avaliação da qualidade de água do córrego Coromandel na mesorregião do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, Minas Gerais**. 2018. 19 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Fundação Carmelitana Mário Palmério, Monte Carmelo, 2018.

SIMS, N.; KASPRZYK-HORDERN, B. Future perspectives of wastewater-based epidemiology: Monitoring infectious disease spread and resistance to the community level. **Environment International**, v. 139, p. 105689, 2020.

SIUKI, M. M. K.; BAKAVOLI, M.; ESHGHI, H. Cu nanoparticles immobilized on modified magnetic zeolite for the synthesis of 1,2,3-triazoles under ultrasonic conditions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 4, p. e4774, 2019.

SMITH, K. M.; MACHALABA, C. C.; SEIFMAN, R.; FEFERHOLTZ, Y.; KARESH, W. B. Infectious disease and economics: The case for considering multi-sectoral impacts. **One Health**, v. 7, p. 100080, 2019.

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.

SONG, C.; NIE, J.; MA, C.; LU, C.; WANG, F.; YANG, G. 1,2,3-Triazole-based conjugated porous polymers for visible light induced oxidative organic transformations. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 287, p. 119984, 2021.

SOROR, S.; FAHIM, A. M.; ELABBADY, S.; NASSAR, E.; ABOELNAGA, A. Synthesis, antimicrobial activities, docking studies and computational calculations of new bis-1,4-phenylene -1H-1,2,3-triazole derivatives utilized ultrasonic energy. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1–18, 2022.

SOUSA, S. M. R. D.; TEIXEIRA, R. R.; COSTA, A. V.; AGUIAR, A. R. D.; FONSECA, V. D. R.; LACERDA, V. L.; ROMÃO, W.; OLIVEIRA, L. A. M.; RIBEIRO, I. M. L.; NOGUEIRA, K. O. P. C.; NASCIMENTO, C. J.; JUNKER, J. Síntese de novos 1, 2, 3-triazóis inspirados no srpin340 e avaliação de seus efeitos em linhagem celular de glioblastoma humano. **Química Nova**, v. 44, n. 10 1268-1279, 2021.

SRINIVASAN, N.; MURALI, R.; SIVAKRISHNAN, S. Sida cordifolia-an Update on Its Traditional Use, Phytochemistry, and Pharmacological Importance. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**, v. 11, n. 1, p. 74-86, 2022.

SRINIVAS, B.; KUMAR, P. V.; REDDY, P. N.; VENU, S.; SHYAM, P.; KRUPADANAM, G. L. D. Design, Synthesis, Antioxidant and Antibacterial Activities of Novel 2-((1-Benzyl-1H-1,2,3-Triazol-4-yl)methyl)-5-(2H-Chromen-3-yl)-2H-Tetrazoles. **Russian Journal of Bioorganic Chemistry**, v. 44, n. 2, p. 4–251, 2018.

SUÁREZ-GARCÍA, J.; CANO-HERRERA, M.-A.; RAMÍREZ-VILLALVA, A.; FUENTESBENITES, A.; ZAVALA-SEGOVIA, N.; GARCÍA-ELENO, M. A.; UNNAMATLA, M. V.

B.; CUEVAS-YAÑEZ, E. Synthesis and Antifungal Activity Evaluation of 1-(2-Benzoyloxy-2-Phenylethyl)-1,2,3-Triazole Miconazole Analogs. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 55, n. 5, p. 436–440, 2021.

TANIMU, A.; JILLANI, S. M. S.; ALLUHAIDAN, A. A.; GANIYU, S. A.; ALHOOSHANI,

- K. (2019). 4-phenyl-1, 2, 3-triazole functionalized mesoporous silica SBA-15 as sorbent in an efficient stir bar-supported micro-solid-phase extraction strategy for highly to moderately polar phenols. **Talanta**, v. 194, p. 377-384, 2019.
- TORNØE, C. W.; CHRISTENSEN, C.; MELDAL, M. Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 3057-3064, 2002.
- TRIPOLSZKY, A.; TÓTH, E.; SZABÓ, P. T.; HACKLER JR, L.; KARI, B.; PUSKÁS, L. G.; BÁLINT, E. Synthesis and in vitro cytotoxicity and antibacterial activity of novel 1, 2, 3-triazol-5-yl-phosphonates. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2643, 2020.
- VALDEZ-ARCOS, O.; VARELA-PALMA, J.; RAMÍREZ-VILLALVA, A.; FUENTESBENITES, A.; GARCÍA-ELENO, M. A.; UNNAMATLA, M. V.; CUEVAS-YAÑEZ, E. Synthesis and Antifungal Activity of 1, 3-bis-1, 2, 3-Triazol-1-yl-Propan-2-ol Based Compounds. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 55, n. 4, p. 361-364, 2021.
- VENKATAGIRI, N.; KRISHNA, T.; THIRUPATHI, P.; BHAVANI, K.; REDDY, C. K. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of a Series of 2-(5-Phenyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)-N-[(1-aryl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl) methyl] anilines Using Click Chemistry. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 88, n. 7, p. 1488-1494, 2018.
- VIEIRA, P. J. L.; DE FREITAS, L. T. Atuação do farmacêutico na dispensação de antimicrobianos com foco na resistência bacteriana. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 48234-48244, 2021.
- WAZZAN, N. A. A DFT/TDDFT investigation on the efficiency of novel dyes with orthofluorophenyl units (A1) and incorporating benzotriazole/benzothiadiazole/phthalimide units (A2) as organic photosensitizers with D-A2- π -A1 configuration for solar cell applications. **Journal of Computational Electronics**, v. 18, n. 2, p. 375-395, 2019.
- WEI, L.; SUI, H.; ZHANG, J.; GUO, Z. Synthesis and antioxidant activity of the inulin derivative bearing 1,2,3-triazole and diphenyl phosphate. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 186, p. 47-53, 2021.
- WOLFE, R. M. W.; REYNOLDS, J. R. Direct Imide Formation from Thiophene Dicarboxylic Acids Gives Expanded Side-Chain Selection in Thienopyrrolediones. **Organic Letters**, v. 19, n. 5, p. 996-999, 2017.
- WOLFF, L. Ueber Diazoanhydride. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, v. 325, n. 2, p. 129-195, 1902.
- WU, H.; WU, J.; ZHANG, W.; LI, Z.; FANG, J.; LIAN, X.; QIN, T.; HAO, J.; ZHOU, Q.; WU, S. Discovery and Structure-activity relationship study of phthalimide-phenylpyridine conjugate as inhibitor of Wnt pathway. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 7, p. 870-872, 2019.
- XU, R.; WANG, J.; HAN, S.; DU, C.; MENG, L.; ZHAO, H. Solubility modelling and thermodynamic dissolution functions of phthalimide in ten organic solvents. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 94, p. 160-168, 2016.

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.

YANG, Z.; SHAO, S.; YANG, L.; MIAO, Z. Improvement pathway of energy consumption structure in China's industrial sector: from the perspective of directed technical change. **Energy Economics**, v. 72, p. 166-176, 2018.

YAO, W.; XUE, Y.; QIAN, L.; YANG, H.; CHENG, G. Combination of 1, 2, 3-triazole and 1, 2, 4-triazole frameworks for new high-energy and low-sensitivity compounds. **Energetic Materials Frontiers**, v. 2, n. 2, p. 131-138, 2021.

ZANDA, M. EDIÇÃO SYNFORM 2022/11. **Synthesis**, v. 54, n. 21, p. A167-A182, 2022.

ZHANG, T.Y.; LI, C.-S.; CAO, L.-T.; BAI, X.-Q.; ZHAO, D.-H.; SUN, S.-M. (2021). New ursolic acid derivatives bearing 1,2,3-triazole moieties: design, synthesis and antiinflammatory activity in vitro and in vivo. **Molecular Diversity**, v. 26, n. 2, p. 1129-1139, 2022.

ZHANG, L.; LI, M.; HU, T. P.; WANG, Y. F.; SHEN, Y. F.; YI, Y. P.; LU, H. Y.; GAO, Q. Y.; CHEN, C. F. Phthalimide-based “D–N–A” emitters with thermally activated delayed fluorescence and isomer-dependent room-temperature phosphorescence properties. **Chemical Communications**, v. 55, n. 81, p. 12172-12175, 2019.

ZHANG, X.; PAN, Y.; WANG, H.; LIANG, C.; MA, X.; JIAO, W.; SHAO, H. Strategy to Construct 1,2,3-Triazoles by K₂CO₃-Mediated [4+1] Annulation Reactions of N -Acetyl Hydrazones with Bifunctional Amino Reagents. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 363, n. 2, p. 459–463, 2020.

ZHAO, Z. H.; ZHANG, X. X.; JIN, L. L.; YANG, S.; LEI, P. S. Synthesis and antibacterial activity of novel ketolides with 11, 12-quinoylalkyl side chains. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 28, n. 14, p. 2358-2363, 2018.