

HETEROCICLOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS: HISTÓRICO, MÉTODOS DE PREPARAÇÃO, APLICAÇÕES E ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Júlio O. F. Melo

Centro Universitário de Patos de Minas, Universidade Estadual de Minas Gerais, R. Júlio Bruno, 140, 38702-086 Patos de Minas - MG, Brasil

Claudio Luis Donnici* e Rodinei Augusti

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, CP 702, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

Vitor F. Ferreira, Maria Cecília B. V. de Souza, Maria Lourdes G. Ferreira e Anna C. Cunha

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Outeiro de São João Batista, s/n, 24020-150 Niterói - RJ, Brasil

Recebido em 7/4/05; aceito em 21/7/05; publicado na web em 16/2/06

1,2,3-TRIAZOLIC HETEROCYCLES: HISTORY, PREPARATIONS, APPLICATIONS AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES. The 1,2,3-triazole, known since the end of 19th century, is a very widely used heterocyclic system present in many synthetic substances and commercial pharmaceutical compounds. In fact, 1,2,3-triazoles show several applications in many areas especially as medicines against many diseases like cancer, AIDS, Parkinson and Alzheimer. Nowadays there is a large variety of known methods to obtain these heterocyclic compounds comprising mainly three synthetic routes. Nevertheless, there is no article that gives an objective overview of the synthetic methods for obtaining these kinds of azoheterocycles. This paper presents a brief history of this class of compounds, and a synthetic discussion concerning the main synthetic methods for its preparation, such as cyclization through hydrazones, concerted cycloaddition [2+3] and pseudopericyclic cyclization - and some others of restricted application, but also important. Finally, this paper also provides a brief overview on pharmacological applications of some 1,2,3-triazoles.

Keywords: 1,2,3-triazoles; synthesis; applications

INTRODUÇÃO

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos^{1,2}. Para se ter uma idéia da importância desta classe de substâncias uma pesquisa, por ex., no “Web of Science”, a ferramenta de busca científica mais importante da internet³, indicou mais de 43.450 citações entre 1945 até 2004 para a palavra-chave “heterocycle” e, entre 2003 e 2004, mais de 4.620 trabalhos foram publicados sobre substâncias desta natureza. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva (losartan, **1**); antiviral (ribavirina, **2**); antitumoral (carbamato de fluorouracila, **3**); antifúngica (fluconazol, **4**); antiinflamatória e analgésica (dipirona, **5**); antiprotozoária (metronidazol, **6**); inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica, **7**) e antimicrobiana (benzilpenicilina, **8**) (Figura 1)^{1,2}.

Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol (**9**); mesmo os compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol⁴ (**10**) e oxazol (**11**). Na Figura 2 destacamos os membros mais simples da classe^{5,6}: pirazol (**12**), imidazol (**13**), 1,2,3-triazol (**14**), 1,2,4-triazol (**15**), tetrazol (**16**) e pentazol (**17**).

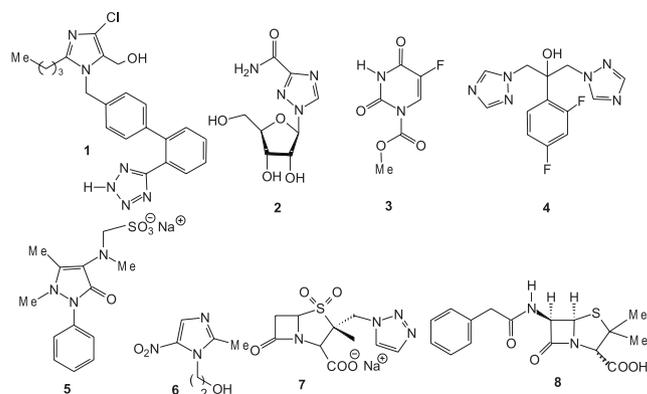


Figura 1. Exemplos de heterociclos nitrogenados farmacologicamente ativos

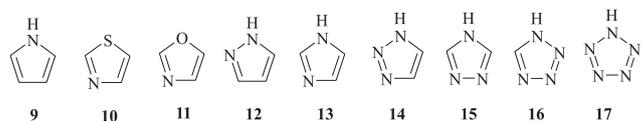


Figura 2. Diversos heterociclos aromáticos azólicos

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos^{3,6,7}. Até o ano de 2003 fo-

*e-mail: cdonnici@dedalus.lcc.ufmg.br

ram publicados mais de 10.500 artigos sobre a química dos triazóis³, sendo que destes 4.200 (40%) versavam sobre síntese e mais de 2.400 (22,8%) sobre atividade biológica. Desde o começo do século XX e até o fim da 2ª Guerra Mundial não havia grande interesse quanto ao estudo desta classe de heterocíclicos, que veio a surgir após a descoberta, no início da década de 50, de diversas de suas aplicações, como as já mencionadas, resultando na evolução dos estudos referentes aos diversos sistemas triazólicos, condensados ou não. Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterocíclicos possam ser encontrados na natureza^{5,6}. Os triazóis são substâncias hetero-aromáticas, apresentando seis elétrons π , sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas. As estruturas protonadas no carbono, isotriazóis, não são aromáticas e raramente são mencionadas na literatura^{7,8}. As medidas de momento de dipolo indicam que, para o 1,2,3-triazol, 83% do equilíbrio está na direção do triazol simétrico 1,2,3-2*H*-triazol⁹. Para o 1,2,4-triazol os cálculos teóricos e experimentais indicam preferência pelo 1,2,4-4*H*-triazol (Figura 3)^{10,11}. Os triazóis são subclassificados como vicinais (1,2,3-triazóis) ou como triazóis simétricos (1,2,4-triazóis, Figura 3)⁷, sendo que os últimos são os mais investigados³. Até 2004 haviam cerca de 1.600 citações referentes a 1,2,3-triazóis e mais de 7.000 citações relativas a derivados 1,2,4-triazólicos. Contudo, devido às descobertas mais recentes de métodos de obtenção mais eficientes e de diversas atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, este interesse relativo vem aumentando, como será mostrado no decorrer deste artigo. Este trabalho pretende mostrar, de forma didática, os aspectos mais relevantes da química, atividades farmacológicas e das metodologias sintéticas relacionadas à classe dos heterocíclicos de cinco membros contendo três átomos de nitrogênios vicinais, a dos 1,2,3-triazóis (14).

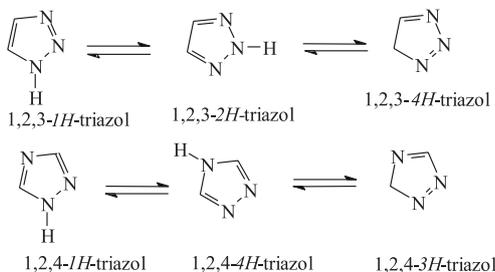


Figura 3. Equilíbrio tautomérico em 1,2,3- e 1,2,4-triazóis

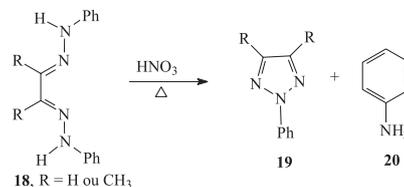
METODOLOGIAS SINTÉTICAS DE PREPARAÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas clássicas ou mais recentes, que serão destacadas a seguir.

A síntese pioneira de 1,2,3-triazóis foi a preparação de 2-aryl-1,2,3-2*H*-triazóis desenvolvida por Pechmann, em 1888, que tratou a *bis*-fenil-hidrazonas derivadas de compostos 1,2-dicarbonílicos com ácido nítrico^{12,13}. Pechmann também relatou a utilização de derivados carbonílicos mistos de *bis*-oxima e fenil-hidrazona, para preparação de 1,2,3-triazóis com substituintes arílicos no nitrogênio *N*-2¹⁴ (Esquema 1).

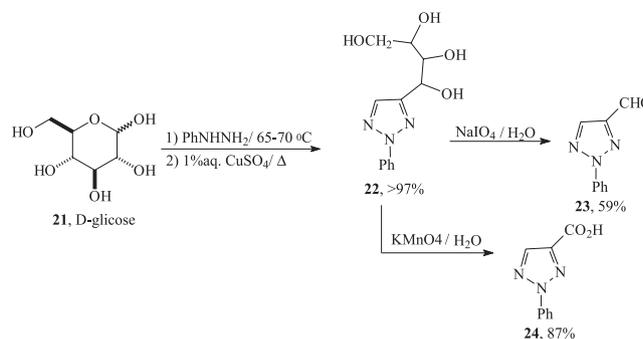
METODOLOGIA VIA OSAZONA

A preparação de triazóis a partir de carboidratos foi idealizada com base em estudos de Emil Fischer, que recebeu o prêmio Nobel em 1901 por ter desenvolvido a preparação de diversas fenil-osa-



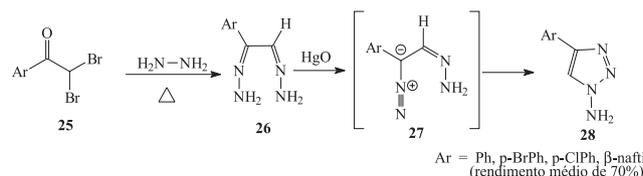
Esquema 1. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de bis-fenil-hidrazona

zonas para elucidação da estereoquímica relativa dos monossacarídeos. A glicose (21) na presença de fenil-hidrazina leva transformada na 1,2-*bis*-hidrazona correspondente, a glucosazona, a qual por oxidação com sulfato de cobre em solução aquosa fornece o derivado 1,2,3-triazólico 22 (Esquema 2)¹⁵, em alto rendimento. Hudson e Hann descobriram, em 1944, que como a reação ocorre através da oxidação da hidrazona até *bis*-azobenzeno, vários oxidantes poderiam ser utilizados para obtenção de 22, como por ex., $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, HgO , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, FeCl_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, CuSO_4 , NiO_2 e MnO_2 ¹⁶. Atualmente, a formação de fenil-osazonas, além de representar um teste químico para caracterizar aldoses (ex. 21), constitui-se em processo industrial de fácil execução e baixo custo para produção de vários derivados triazólicos¹⁷. El Khadem e colaboradores¹⁸ prepararam dezenas de triazóis por este método, para posterior utilização na obtenção de corantes para celulose e na preparação de derivados da sulfá. Posteriormente, Riebsomer e Sumrell¹⁹ ampliaram a abrangência desta reação, clivando a parte glicídica, levando à produção dos triazóis 23 ou 24 (Esquema 2). El Khadem²⁰, estudando o mecanismo desta reação, mostrou que as osazonas formam um complexo osazona-Cu(II) o qual, quando submetido à oxidação e redução, fornece como produtos anilina, cobre metálico e osotriazol 22.



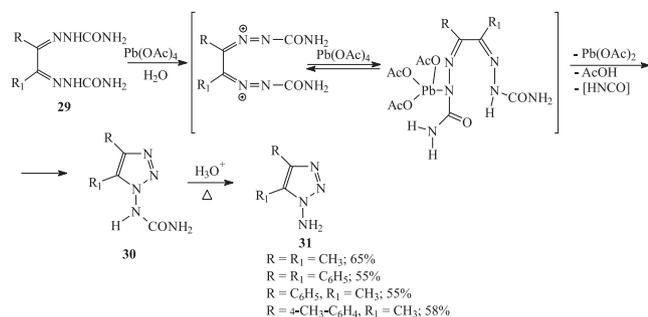
Esquema 2. Conversão da *D*-glicose, através da glucosazona, em 1,2,3-triazóis

No exemplo a seguir, aril-glioxal-*bis*-hidrazonas (26) foram preparadas, em rendimentos em torno de 70%, a partir de α,α' -dibromoacetofenonas (25) por tratamento com hidrazina. Posteriormente, a oxidação de 26 com óxido mercúrico (HgO) leva à formação do diazocomposto mais estável 27 que, então, por ciclicação seletiva produz os triazóis correspondentes 28 (Esquema 3)²¹.



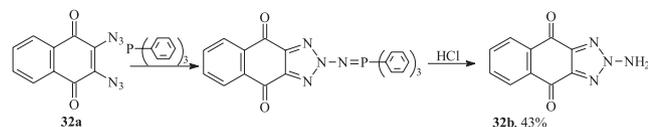
Esquema 3. Síntese de *N*-aminotriazóis 28 a partir de α,α' -dibromoacetofenonas

O uso de osazonas derivadas de bis-semicarbazidas (ex. **29**) também é ideal para preparação de 1-amino-1,2,3-2H-triazóis (**30**) contendo substituintes nos carbonos C-4 e C-5, pois a carboxiamida intermediária é hidrolizada com facilidade (Esquema 4)²². Esta metodologia foi adotada, por ex., para sínteses de vários nucleosídeos acíclicos e C-nucleosídeos²³.



Esquema 4. Conversão de osazonas derivadas de semicarbazidas em N-aminotriazóis

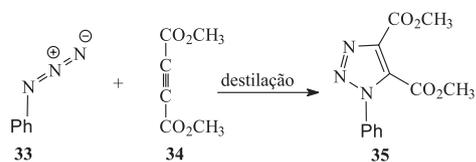
Uma variação do método de ciclização de bis-hidrazonas é a redução da bis-azida correspondente. Assim, 2-amino-1,2,3-triazóis (**32b**) condensados ao sistema naftoquinônico podem ser obtidos pela redução da naftoquinonadiazida (**32a**) com trifetilfosfina, seguida de ciclização intramolecular e de posterior hidrólise ácida (Esquema 5)²⁴.



Esquema 5. Preparação de 2-aminotriazol através da redução de naftoquinonadiazida

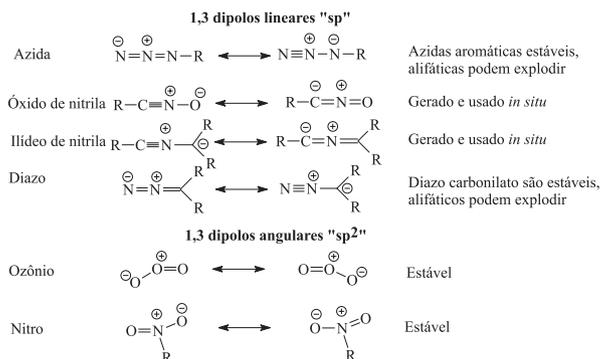
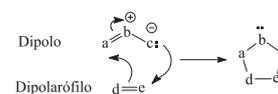
METODOLOGIA VIA CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

As reações de cicloadição 1,3-dipolares entre azidas e substâncias contendo ligações duplas ou triplas são conhecidas e têm sido estudadas desde 1893. A primeira reação deste tipo foi realizada por Arthur Michael, que isolou por destilação o produto formado pela reação entre a fenil-azida **33** (preparada em 1893) e o acetileno dicarboxilato de etila (**34**) (Esquema 6)²⁵.



Esquema 6. Primeira reação de cicloadição entre fenilazida e alcino substituído

Esta cicloadição é um caso particular das reações de cicloadições 1,3-dipolares envolvendo seis elétrons. O esquema geral que se segue mostra que substâncias classificadas como 1,3-dipolos (**dipolo**) e um sistema π (**dipolarófilo**) reagem entre si em um processo concertado, envolvendo um estado de transição de seis elétrons, formando um ciclo-aduto. Entre os dipolos mais conhecidos estão azida, óxido de nitrila, ílideo de nitrila, grupo nitro e ozônio (Esquema 7)^{26,27}.



Esquema 7. Esquema geral de cicloadições 1,3-dipolares e exemplos de dipolos

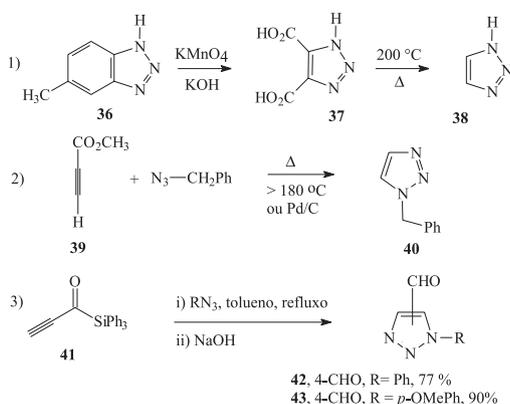
Sobre o mecanismo desta cicloadição, vários dados experimentais são conhecidos: a adição é reversível; a velocidade da reação depende da concentração de ambos componentes; a reação é de segunda ordem com pequena influência do tipo solvente; as adições às olefinas *cis*- ou *trans*- são estereoespecíficas, sugerindo um mecanismo concertado, mas não necessariamente sincronizado e, a entropia da reação é fortemente negativa. Estes fatos se enquadram melhor em um mecanismo no qual a geometria do estado de transição coloca o **dipolo** e o **dipolarófilo** em planos paralelos, deixando os orbitais perpendiculares, em posição favorável à formação das novas ligações tipo sigma. Na verdade, esta interação pode ocorrer através de duas formas orbitais moleculares: $\text{HOMO}_{\text{Dipolo}} - \text{LUMO}_{\text{Polarófilo}}$ (tipo I) e $\text{LUMO}_{\text{Dipolo}} - \text{HOMO}_{\text{Polarófilo}}$ (tipo III) ou, ainda, uma interação denominada "tipo II", na qual ambas as combinações têm energias similares e ambas são importantes^{26,27}.

De modo geral, as cicloadições entre azidas e acetilenos ocorrem rapidamente, sendo um dos métodos mais versáteis para preparação de 1,2,3-triazóis. O uso de acetilenos simétricos, de fácil obtenção, é o ponto de partida para preparação de muitos outros derivados triazólicos. Normalmente, o derivado acetilênico simplesmente é aquecido juntamente com a azida, com ou sem solvente. Contudo, são necessários cuidados na execução deste tipo reação, pois vários casos de explosão estão relatados na literatura^{26,28}. A desvantagem desta reação é que o uso de acetilenos não-simétricos^{5,7} com azidas leva à mistura de dois 1,2,3-triazóis isoméricos, uma vez que a regioselectividade é baixa ou inexistente. Na Tabela 1 encontram-se alguns exemplos de rendimentos destes tipos de reações^{5,7}.

Tabela 1. Reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e acetilenos não-simétricos

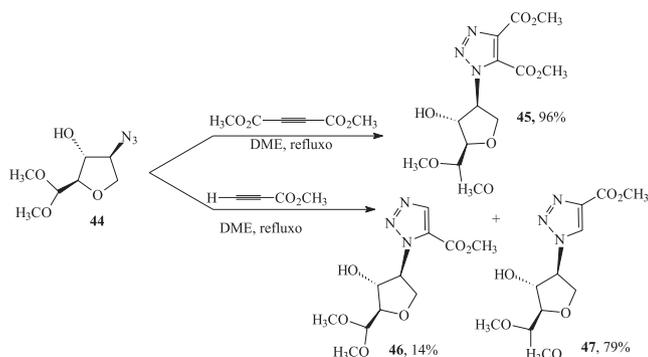
Azida	Alcino	A%	B%
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_3$	$\text{Ph}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	50	50
$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}_3$	$\text{H}_3\text{COOCH}_2\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	30	70
PhN_3	$\text{HOC}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	75	25
PhN_3	$\text{EtO}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	13	87
TsN_3	$\text{Ph}_2\text{N}-\text{C} \equiv \text{C}-\text{H}$	26	74

As reações com acetilenos simétricos produzem apenas um isômero, em alto rendimento, com condições experimentais simples. Os produtos destas reações podem, então, ser usados como material de partida para obtenção de outros triazóis cuja preparação direta é de difícil execução. Em 1893, Bladin mostrou que o anel benzênico de benzotriazol assim obtido pode ser clivado para produzir o 1,2,3-1*H*-triazol (**38**) (Esquema 8). Várias outras reações de cicloadição seguidas de descarboxilação estão descritas na literatura, como por ex., a da preparação do 1*H*-benzil-triazol (**40**)^{30,31}. A maioria destes procedimentos é bem antiga, mas ainda continuam sendo uma opção interessante e simples para preparação de diversos triazóis (Esquema 8). Em um exemplo mais recente, a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre acilsilanos α,β -insaturados (**41**) e azidas levou à obtenção de 1,2,3-triazóis apropriadamente funcionalizados, em bons rendimentos. Porém, nestas reações obteve-se uma mistura de 1,2,3-triazóis 1-substituídos (**42** e **43**) contendo grupo acilsilano nas posições 4 ou 5 do anel (Esquema 8)³².



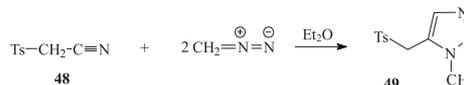
Esquema 8. Preparação de 1,2,3-triazóis a partir de outros triazóis

Uma vez que a cicloadição 1,3-dipolar é um procedimento de fácil execução, foi utilizado para preparação de cerca de 150 pseudo-nucleosídeos com potencial atividade anti HIV-1 (ex. **45**, **46** e **47**). Nesta metodologia, a construção do anel triazólico foi realizada diretamente sobre a azida presente como substituinte na cadeia do carboidrato. Como exemplo tem-se a substância **44**, um carboidrato no qual o grupo azida encontra-se na posição anomérica do anel. As reações com acetilenos simétricos levam à formação de apenas um produto, como **45**, mas usando-se acetilenos não-simétricos formam-se misturas de regioisômeros, por ex. **46** e **47** (Esquema 9)³³.



Esquema 9. Preparação de pseudo-nucleosídeos derivados do sistema 1,2,3-triazólico

Um outro tipo de reação de cicloadição 1,3-dipolar a ser destacado utiliza diazocompostos como dipolarófilos, e não azidas, foi descrito inicialmente por Arndt e Scholz³⁴, em 1936. Neste processo, nitrilas e derivados reagem com diazometano para obtenção de triazóis-1,5-dissubstituídos. Em termos de metodologia, classifica-se esta reação como sendo [2N+1N]. Um mol adicional de diazometano é utilizado para metilação do nitrogênio do anel triazólico formado (Esquema 10).

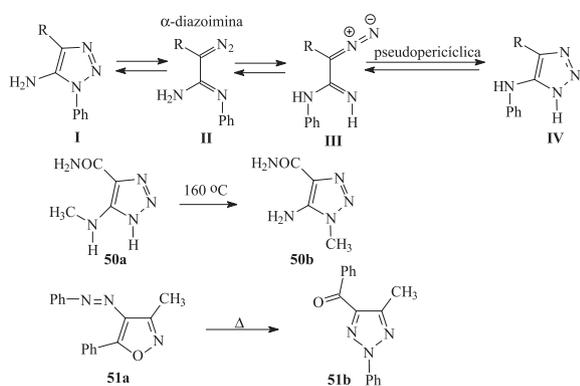


Esquema 10. Cicloadição 1,3-dipolar entre uma nitrila e diazometano

METODOLOGIA VIA CICLIZAÇÃO [2N + 1N]

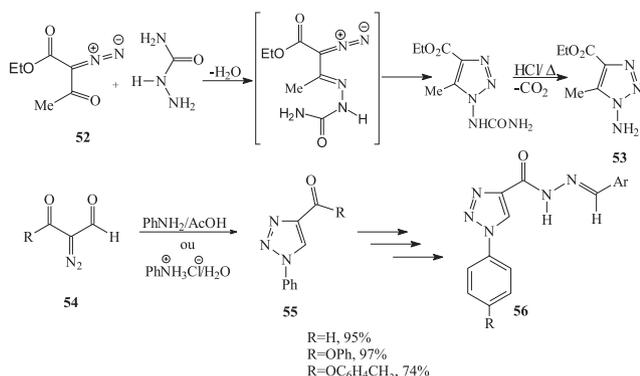
A metodologia denominada [2N + 1N] consiste em se combinar um reagente contendo dois átomos de nitrogênio com outro que possui um átomo de nitrogênio. Esta abordagem se baseia no fato de que existe um equilíbrio tautomérico anelar (Esquema 11) entre o anel 1,2,3-triazólico (**I**) e sua estrutura acíclica diazoimina (**II**). O equilíbrio tautomérico é sensível à temperatura³⁵ e ao tipo de solvente³⁶. Em baixas temperatura a forma cíclica é a mais estável. Cabe destacar que apenas iminodiazometanos possuindo grupos fortemente atratores de elétrons (ex. nitrila) já foram isolados em sua forma pura³⁷. Este equilíbrio tautomérico, que produz um rearranjo no anel 1,2,3-triazólico, é conhecido até hoje como Dimroth^{38,39}, em homenagem ao pesquisador que primeiramente o estudou. Adicionalmente, observou-se que anéis 1,2,3-triazóis substituídos na posição 5 por um grupo amino, ao sofrerem ruptura, podem se transformar em outros triazóis. O mecanismo desta isomerização envolve a clivagem do anel triazólico (Esquema 11, R = Me, Et) **I**, formando a α -diazoinina **II**. Em seguida, há transferência de um próton **III** e reciclagem da imina **IV**³⁶. Através de cálculos teóricos por MINDO/3, Bakulev e Grishakov⁴⁰ demonstraram que, nesta ciclização, a formação da nova ligação se faz através do par de elétrons do nitrogênio do grupo imino. Por ex., o 4-carboxiamida-5-metilamino-1,2,3-triazol (**50a**) quando aquecido a 160 °C rearranja-se, produzindo 5-amino-4-carboxiamida-1-metil-1,2,3-triazol (**50b**) (Esquema 11)⁴¹. Recentemente, Fabian e Bakulev⁴² utilizando cálculos teóricos confirmaram a proposta de que ocorre uma ciclização pseudopericíclica. Muitos outros trabalhos mostraram que este rearranjo também ocorre em triazóis contendo os substituintes diazometil⁴³, amino⁴³⁻⁴⁵, hidrazino^{44,46} e hidroxila⁴⁷. Sasaki e colaboradores⁴⁸ relataram que, de forma similar aos triazóis, os isoxazóis substituídos, como é o caso do γ,δ -azoisoxazol **51a**, quando aquecidos, também apresentam equilíbrio tautomérico anelar e, conseqüentemente, sofrem o rearranjo de Dimroth para formarem os triazóis correspondentes, o que já havia sido relatado antes por Wittig⁴⁹ (Esquema 11).

A primeira reação do tipo [2N + 1N] para obtenção de 1,2,3-triazóis foi descrita em 1902, por Wolff⁵⁰. Nela, o diazo acetoacetato de etila, α,α' -diazocarbonílico, e uma semicarbazida reagem, levando à formação de 1,2,3-triazóis em bom rendimento (Esquema 12). A semicarbazona formada inicialmente nesta reação cicliza rapidamente, formando o ureído triazólico que pode ser hidrolisado e descarboxilado produzindo o 1-aminotriazol com substituinte no carbono-5 (Esquema 12). Vários autores ampliaram a metodologia desenvolvida por Wolff, como por ex. Arnold e colaboradores⁵² que prepararam vários α -formildiazoésteres ou cetonas (**54**) e transformaram-nos em triazóis (ex. **55**) por reações com aminas (Esquema



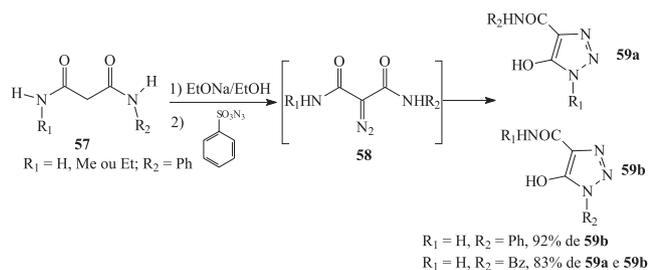
Esquema 11. Equilíbrio tautomérico anelar seguido de rearranjo de Dimroth

12)⁵¹. Utilizando-se este método, α -formildiazoésteres foram aplicados na síntese de antibióticos triazólicos⁵³ e de novos possíveis intermediários para sua obtenção⁵⁴. Mais recentemente, Barreiro e colaboradores⁵⁵ utilizaram esta metodologia para síntese de uma série de acil-hidrazonas triazólicas (ex. **56**), produtos que apresentaram expressiva atividade anti-agregante plaquetária, além de discretas atividades antiinflamatória e analgésica.



Esquema 12. Síntese de 1,2,3-triazóis a partir de formil-diazo compostos

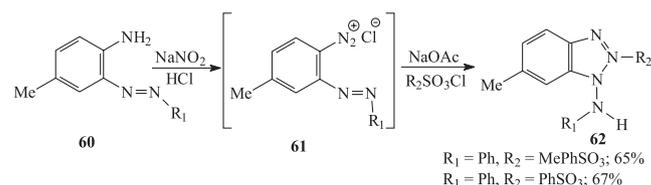
Bakulev e colaboradores⁵⁶ estudaram a reação entre malonamida (57) com benzenossulfonazida, que forma 5-hidroxi-1,2,3-triazóis via ciclização do intermediário diazo-bis-malonamida (58). Os autores demonstraram que esta reação não é regioselectiva e o isômero **59b** é formado majoritariamente quando o grupo R_2 tem maior propriedade eletronegativa que R_1 (ex. $R_1 = H$, alquila; $R_2 = Ph$). Quando R_1 e R_2 têm propriedades equivalentes (ex. $R_1 = H$, alquila; $R_2 = Bn$) forma-se mistura dos isômeros (**59a**) e (**59b**).



Esquema 13. Conversão de diazo malonilamidas em 1,2,3-triazóis

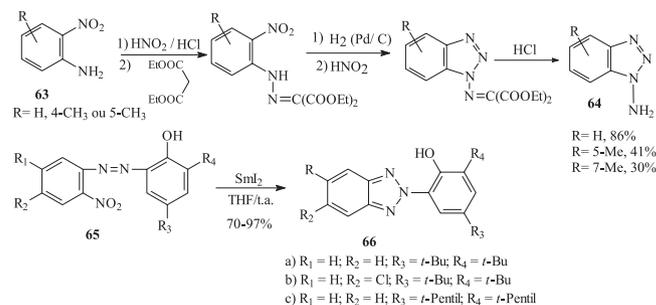
Uma variação importante desta metodologia [2N + 1N] foi de-

envolvida por Zincke e Lawson⁵⁷ em 1886, mas, na época, eles não interpretaram corretamente os resultados obtidos. Esta reação foi reexaminada por Katritzky⁵⁸ que identificou corretamente o produto como sendo resultante da reação de diazotação de uma amina aromática contendo um grupo azo-alquila na posição *orto* (**60**). Houve formação do produto benzotriazol (ex. **62**). Esta reação é interessante, pois o grupo diazônio vizinho ao azobenzeno pode ser gerado a partir de aminas que, por sua vez, podem ser obtidas a partir de um grupo nitro por redução (Esquema 14).



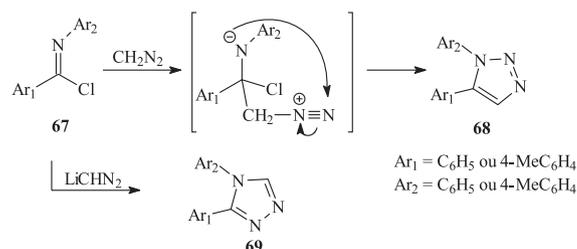
Esquema 14. Síntese de benzotriazóis via diazotação de orto-amino alquilazobenzeno

Rees e Campbell⁵⁹ modificaram este método, utilizando substâncias contendo grupos nitro- e *orto*-hidrazona (ex. **63**). O método é muito prático e utiliza reagentes bastante acessíveis, sendo que em vários casos obtém-se os triazóis (ex. **64**) em bons rendimentos (Esquema 15). Recentemente, foi utilizado dióxido de samário em THF como agente redutor do grupo nitro, à temperatura ambiente, em *o*-nitroazofenóis obtendo-se benzotriazóis (ex. **66**). Estes benzotriazóis têm sido utilizados como protetores contra radiação solar⁶⁰.



Esquema 15. Síntese de triazóis por geração de orto-amino fenil-hidrazonas

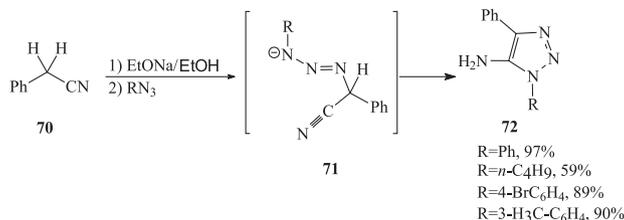
Prosseguindo nesta metodologia [2N + 1N], tem-se que cloretos de imidas (ex. **67**) reagem com diazometano produzindo diretamente, em bons rendimentos, 1,2,3-triazóis 1,5-dissubstituídos (Esquema 16)⁶¹. Entretanto, reações do diazometil lítio ($LiCHN_2$) com estes cloretos de imidas produzem 1,2,4-triazóis-4,5-dissubstituídos e não 1,2,3-triazóis. Como o diazometano e seus derivados são substâncias 1,3-dipolares, nestes casos o ataque ao cloreto ocorre via nitrogênio do grupo diazo⁶².



Esquema 16. Preparação de triazóis a partir de cloretos de imidas

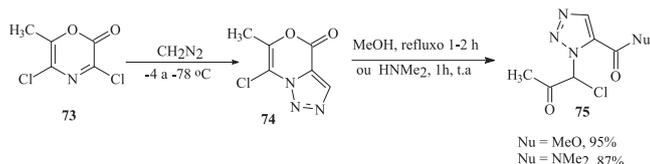
Uma metodologia bastante útil e versátil para preparação de 5-

amino-1,2,3-1*H*-triazóis envolve a reação entre nitrilas contendo metileno ativado (ex. **70**) e alquil- ou aril- azidas, em meio básico. Neste caso, o carbânion em posição alfa ao grupo nitrila é adicionado ao nitrogênio terminal do grupo azida e, assim, no intermediário **71** formado ocorre o ataque do nitrogênio mais nucleofílico ao carbono do grupamento nitrila, gerando uma imina que se tautomeriza até triazol **72** (Esquema 17)⁶³.



Esquema 17. Preparação de 5-amino-1,2,3-1*H*-triazóis a partir de nitrilas

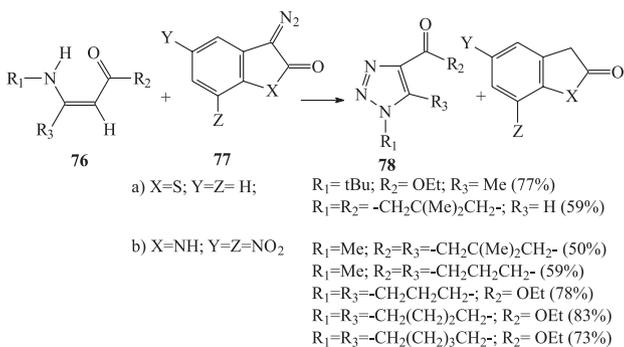
Recentemente, Medaer e colaboradores⁶⁴ desenvolveram uma rota sintética alternativa para obtenção de 1,2,3-triazóis através da reação entre oxazinona diclorada **73**, também chamada de benzoxazinona, e um diazocomposto alifático, como o diazometano (Esquema 18). A clivagem do anel da lactona intermediária pode ser realizada com diferentes nucleófilos, tais como álcoois e amins (87%), produzindo 1,2,3-triazóis que são caracterizados pelos substituintes α -cloro-cetona ou *o*-hidroxifenil na posição *N*-1, e um grupamento derivado de ácido carboxílico, respectivamente éster (Nu=OMe; 95% de rendimento) e amida (Nu=NMe₂; 87%) na posição 5 (Esquema 18).



Esquema 18. Preparação de 1,2,3-triazóis via oxazinonas dicloradas

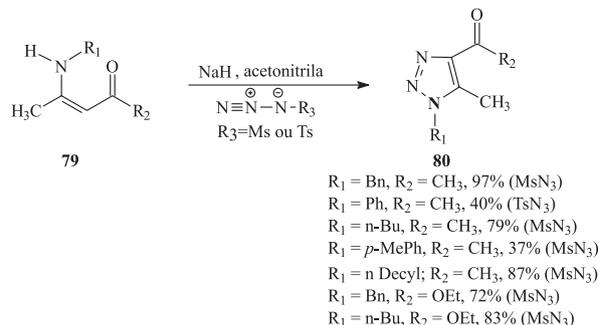
Kascheres e Augusti⁶⁵ desenvolveram uma nova metodologia, elegante e abrangente, para síntese de 1,2,3-triazóis monocíclicos e bicíclicos baseada na transferência de grupo diazo (N₂) de compostos diazocarbonílicos para enamionas diversas (ex. **76**), como mostrado no Esquema 19. Neste método, o agente transferidor de diazo **77** é obtido diretamente de derivados da isatina que se mostraram mais reativos quando nitrados, por serem mais eletrofílicos e mais eficientes.

Como extensão desta metodologia do tipo [2N + 1N] envolvendo enamionas previamente formadas (**79**), Ferreira e colabo-



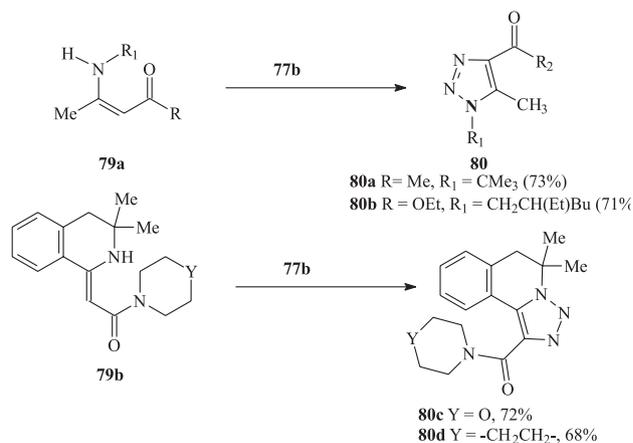
Esquema 19. Preparação de 1,2,3-triazóis a partir de enamionas por transferência de diazo

radore⁶⁶ recentemente prepararam diversos triazóis 3-carbonilados **80**, utilizando outros agentes transferidores de diazo, como tosila-zida e mesilazida, sendo que a mesilazida se mostrou superior para esta finalidade em termos de rendimento (Esquema 20).



Esquema 20. Preparação de 1,2,3-triazóis a partir de enamionas por transferência de diazo com tosila-zida e mesilazida

Mais recentemente, Donnici e colaboradores⁶⁷ estudaram comparativamente a eficiência de dois agentes comuns de transferência de grupo diazo, mesilazida e diazoisatina (**77**), e observaram que o primeiro leva a produtos com melhores rendimentos (até 92%) mas, que o uso de **77** se constitui em um método geral para obtenção de quaisquer 1,2,3-triazóis mesmo os substituídos por grupos volumosos e policíclicos (50-81%). Reações entre diazo isatinas (**77**)⁶⁸ e diversas enamionas levaram à obtenção, em bons rendimentos, de triazóis impedidos estericamente (**80**, 71-73%) e polifuncionalizados (**80c,d**, 68-72%) (Esquema 21).



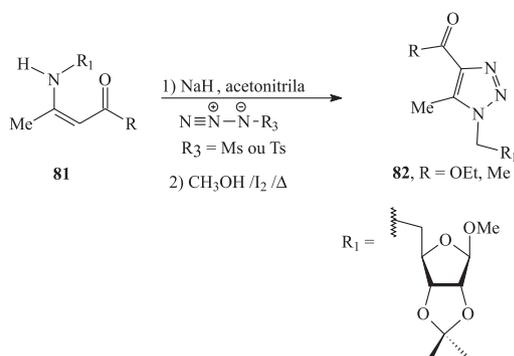
Esquema 21. Obtenção de 1,2,3-triazóis impedidos e de difícil acesso

A diazotização de enamionas pela mesilazida foi aplicada por Ferreira e colaboradores⁶⁹ na síntese de nucleosídeos reversos triazólicos, como **82**, conforme ilustrado no Esquema 22. A inovação deste trabalho reside no fato de que os nucleosídeos foram obtidos pela construção do anel triazólico a partir do carboidrato contendo o grupo amina.

OUTROS MÉTODOS SINTÉTICOS PARA OBTENÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS

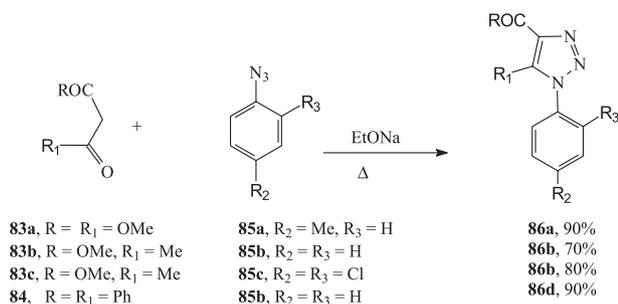
Adição de enolatos em azidas

Dimroth mostrou que arilazidas reagem com substâncias contendo hidrogênios metilênicos ácidos (α -carbonílicos), adicionan-



Esquema 22. Preparação de nucleosídeos reversos derivados do sistema 1,2,3-triazólico

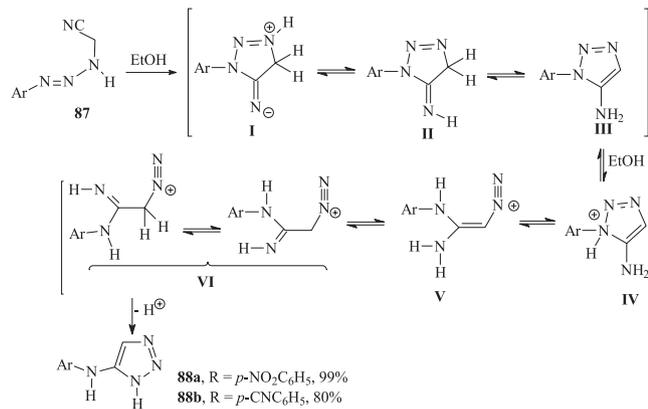
do diretamente três átomos de nitrogênio ao enolato. Esta reação não se trata de uma cicloadição 1,3-dipolar como se pensava anteriormente^{38,39} (Esquema 12). No Esquema 23 verifica-se que ésteres malônicos **83a** ou β-cetoésteres **83b** e β-dicetonas **84** reagem com arilazidas **85** em presença de base forte formando triazóis funcionalizados **86**, em excelentes rendimentos.



Esquema 23. Preparação de triazóis por adição de enolatos em azidas

Ciclização de triazinas

1-aryl-3-(cianometil)-triazinas (**87**) ciclizam-se quando em solvente polar prótico, produzindo amino-*N*-aryl-1,2,3-triazóis. O mecanismo da reação proposto por Vaughan e colaboradores⁷⁰ baseia-se no equilíbrio tautomérico anelar. Ocorre clivagem do anel 5-amino triazólico **IV**, levando à diazomina **VI** que, por ciclização, gera os 5-amino-1-aryl-1,2,3-triazóis **88a** e **88b** (Esquema 24).



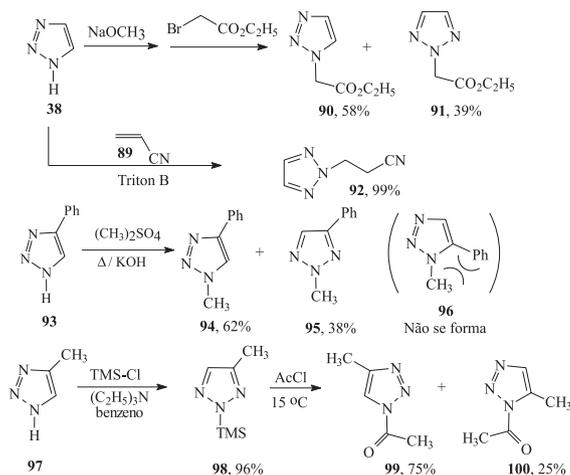
Esquema 24. Ciclização de ariltriazinas fornecendo amino-*N*-aryl-triazóis

Devido à alta especificidade e à estreita abrangência de diversos outros métodos de síntese de 1,2,3-triazóis, estes não puderam

ser incluídos neste trabalho. Porém, alguns, mesmo muito específicos merecem destaque, tais como as preparações de 1-fenil-4-benzil-triazol (70%) a partir da reação entre iodeto de metiltio-hidrazônio e fenil-hidrazina, na presença de piridina⁷¹ e triazóis 1-metil-4-substituídos, a partir de reação de nitrosaminas α-litiadas com nitrilas⁷².

Modificações no sistema triazólico por reação nos átomos de nitrogênio

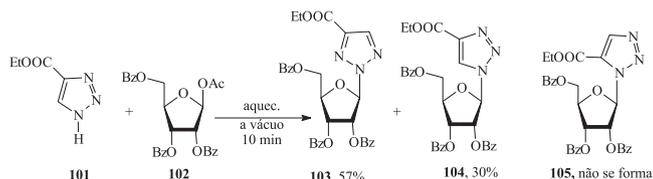
O uso direto de 1,2,3-triazóis, não substituídos no nitrogênio, para obtenção de 1*H*- ou 2*H*-triazóis *N*-substituídos, por alquilação direta, é uma alternativa sintética atraente, haja visto que muitos triazóis podem ser obtidos facilmente em apenas uma etapa. Entretanto, esta abordagem possui problemas de regioespecificidade, uma vez que as reações de alquilação produzem misturas de regioisômeros. Na maioria dos casos, o produto principal é o isômero 1*H*-alquilado⁷³. Esta especificidade na alquilação pode ser influenciada pela natureza do substituinte, por condições reacionais e pela própria estrutura do triazol de partida. Por ex., o triazol **38** quando reage com α-bromoacetato de etila leva ao produto 1*H*-alquilado **90** como substância majoritária. Porém, a alquilação de **38** via adição de Michael à acrilonitrila (**89**), catalisada por TRITON-B (hidróxido de *N*-benzil trimetil amônio), fornece exclusivamente o produto cinético 2*H*-alquilado **92** (Esquema 25)⁷⁴. A alquilação do 4-fenil-1,2,3-1*H*-triazol (**93**) por dimetilsulfato produz mistura de 1*H*- (**94**) e 2*H*-triazóis (**95**). O outro regioisômero 1*H* (1,5-dissubstituído) **96** não se forma devido ao impedimento estérico exercido pelo grupo fenila. Uma alternativa para aumentar a regioesletividade em reações de *N*-acilação de triazóis é o uso de derivados sililados, como é o caso da substância **98** (Esquema 25)⁷⁵. O uso de derivados sililados no nitrogênio para aumentar a regioesletividade tem sido uma estratégia muito útil para preparação de nucleosídeos⁷⁵.



Esquema 25. Estudos de alquilação de 1,2,3-triazóis

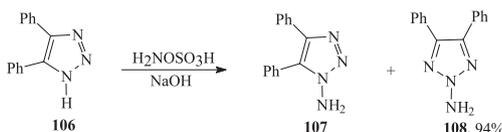
A reação de alquilação de triazóis tem sido muito explorada e usada na preparação de nucleosídeos triazólicos, método que é considerado clássico nesta área, não só para o sistema triazólico, como também para muito outros sistemas heterocíclicos. No exemplo ilustrativo, a seguir, a formação da ligação *N*-glicosídica em **101** foi realizada por fusão à vácuo com um derivado D-ribosila-monoacetilado no carbono anomérico **102**. Como esperado, foram obtidos, em rendimentos de 80 a 90%, apenas os dois regioisômeros β-furanosil-1,2,3-triazólicos **103** e **104**, na razão de 2:1, respectiva-

mente. O isômero **105** contendo o grupo R vicinal à unidade glicosídica, não se forma devido ao impedimento estérico (Esquema 26)⁷⁶.



Esquema 26. Estudos de alquilação de 1,2,3-triazóis para formação de ligação N-glicosídica

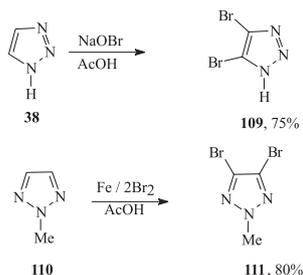
Os N-amino-triazóis são substâncias importantes por suas atividades farmacológicas⁷⁷. Existem várias metodologias sintéticas descritas na literatura para a sua preparação. Um exemplo é a reação de N-aminação direta de triazóis usando-se “+NH₂”, gerado a partir da O-hidroxiamina do ácido sulfônico (NH₂-O-SO₃H)⁷⁷. Estas reações com **106** ocorrem em altos rendimentos, mas com baixa regioselectividade entre os isômeros N₁- **107** e N₂-aminados **108** (Esquema 27)⁷⁸.



Esquema 27. N-Aminação direta de 1,2,3-triazóis

MODIFICAÇÕES NO SISTEMA TRIAZÓLICO

A funcionalização do anel 1,2,3-triazólico é uma outra alternativa para obtenção de novos derivados a partir dos 1,2,3-triazóis não substituídos com maior potencialidade sintética. Uma alternativa muito estudada é realizar reações de substituição eletrofílica aromática. Assim, a bromação em derivados 1,2,3-1H (**38**) e 1,2,3-2H-triazóis (**110**) produz derivados dibromados, em altos rendimentos. Devido à reatividade do anel triazólico, mesmo em condições reacionais mais brandas, há dificuldades em se obter derivados monobromados. Nos exemplos descritos no Esquema 28, os produtos **109** e **111** são aqueles obtidos preferencialmente⁷⁹.

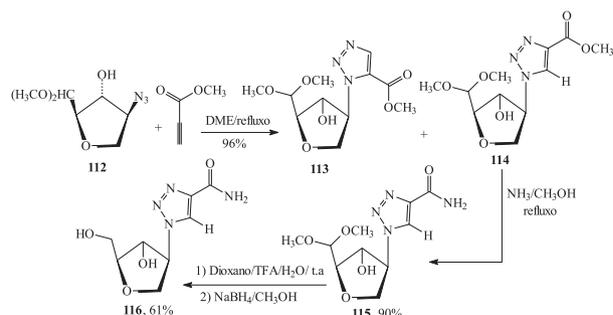


Esquema 28. Bromação de 1,2,3-triazóis

Heterocíclicos 1,2,3-triazólicos com atividades farmacológicas

O interesse em derivados 1,2,3-triazólicos pela área farmacológica deve-se ao fato destes compostos serem bioisômeros dos anéis heterocíclicos imidazólico, 1,2,4-triazólico e tetrazólico, encontrados em substâncias com atividades farmacológicas diversas, como antifúngica, antidepressiva, antiviral, antitumoral e anti-hipertensiva.

Isonucleosídeos 1,2,3-triazólicos foram sintetizados por cicloadição 1,3-dipolar entre azidas derivadas de um carboidrato⁸⁰ e alcinos. Estes isonucleosídeos apresentaram significativa inibição da enzima transcriptase reversa do vírus HIV-1. No Esquema 29 está apresentada a rota sintética para preparação do derivado **116**, exemplificando esta metodologia. Pode-se observar que não houve seletividade da cicloadição 1,3-dipolar sobre a azida **112**, obtendo-se uma mistura de produtos, **113** e **114**, que após esterificação, desproteção e redução produziu **116**.



Esquema 29. Síntese de isonucleosídeos 1,2,3-triazólicos

Outros 1,2,3-triazóis glicosilados⁸¹ (**117**) e acilonucleosídeos triazólicos⁸² (**118**) (Figura 4) foram sintetizados e também apresentaram atividade inibitória do crescimento de linhagens de células tumorais (leucemia, melanoma, câncer de útero, de ovário, de próstata, renal, de mama, de cérebro e de células pequenas de pulmão) em concentração de até 10⁻⁴ mol/L.

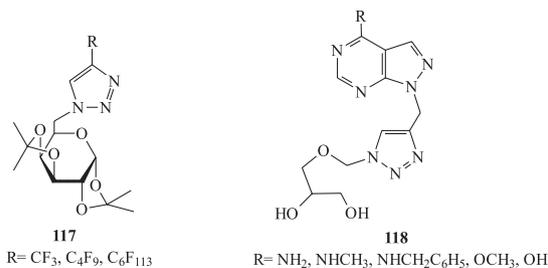


Figura 4. Glicosídeos triazólicos e acilonucleosídeos com atividade antitumoral

Outros derivados triazólicos como **119-120** (Figura 5) são ativadores dos canais de potássio e estão entre as substâncias emergentes para terapia de vários distúrbios cardiovasculares e respiratórios⁸³.

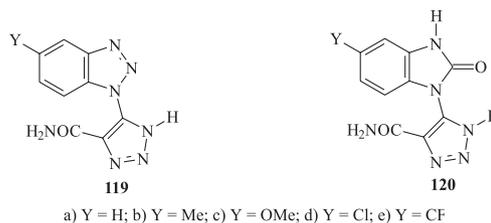
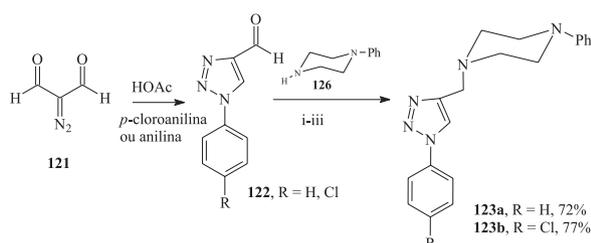


Figura 5. Benzotriazóis ativadores de subtipos de canais de potássio

Recentemente, uma nova família de compostos triazólicos contendo a subunidade N-arilpiperazínica **123**, sintetizados a partir da rota descrita no Esquema 30, que foram planejados racionalmente por pesquisadores brasileiros, do LASSBio na UFRJ, como novos

candidatos a protótipos de agentes neuroativos, mostraram-se ligantes seletivos para receptor dopaminérgico do subtipo D2⁸⁴.



- (i) 1,1,3,3-tetrametoxipropano (1 eq.), conc. HCl, refluxo, 1 h, 86%;
 (ii) POCl₃ (4 eq.), DMF (4 eq.), 70 °C, 12 h, 78%;
 (iii) N-fenilpiperazina **130** (1 eq.), AcOH/acetic MeOH, NaCNBH₃ (5,7 eq.), 4h.

Esquema 30. Preparação de triazóis N-aryl-piperazínicos

A atividade dos 1,2,3-triazóis contra fungos e bactérias é geralmente bem mais modesta que a dos 1,2,4-triazóis. Contudo, Dzhruev e colaboradores⁸⁵ prepararam diversos 1,2,3-1*H*-triazóis que foram testados como bactericidas, sendo que alguns apresentaram pronunciada atividade. Por ex., o derivado triazólico dibromado **124** (Figura 6) é cinco vezes mais potente que a penicilina, o cloranfenicol e a polimixina contra o *Staphylococcus aureus* 209. Apesar da introdução na clínica médica de novos antibióticos β-lactâmicos com maior espectro de atividade antibacteriana, a resistência a bactérias patogênicas continua sendo um grande problema. Um recente avanço nesta área foi a síntese do triazol BRL-42,715 (**125**), que é um potente inibidor da maioria das enzimas β-lactamases de bactérias, incluindo da classe I das cefalosporinas e penicilinas. O anel triazólico neste derivado confere-lhe uma significativa atividade sinérgica com amoxicilina, *in vivo* e *in vitro*, atividade esta comparável à do ácido clavulínico e do sulbactam, conhecidos inibidores de enzimas β-lactamases⁸⁶.

Compostos 1,2,3-triazólicos com outras atividades, como anti-histamínica, antiinflamatória, analgésica e sedativa, são relatados na literatura e a vários deles, como os derivados **126-129**, são atribuídas atividades *in vitro* contra herpes e sarampo (Figura 6)⁸⁷.

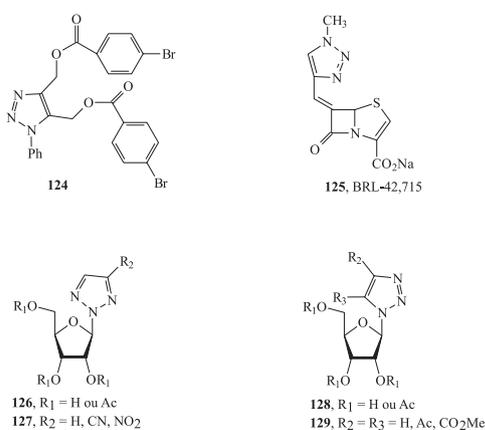


Figura 6. Exemplos de outros derivados triazólicos farmacologicamente ativos

Cabe também destacar a atividade inibitória de esteróides ligados a 1,2,3-triazóis **130**⁸⁸ (Figura 7) em cultura de células humanas de câncer de próstata. Finalmente, tem-se o exemplo recente da síntese, por metodologia já descrita neste texto^{67,68}, de novos 1,2,3-triazóis cetoxo- e carboxi-substituídos, propostos após planejamento racional por métodos quimiométricos e que apresentaram atividade

de anti-tumoral com alta seletividade, para células neoplásicas, e que se encontram em fase de obtenção de patente pelo grupo de pesquisa NEQUIM da UFMG⁸⁹.

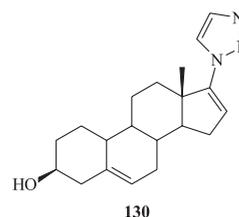


Figura 7. Estrutura de 1,2,3-triazol esteroidal usado para câncer de próstata

OUTRAS APLICAÇÕES

Os triazóis são excelentes ligantes para ferro e para outros metais⁹⁰ e têm sido utilizados com sucesso como inibidores de corrosão em radiadores e em sistemas de refrigeração⁹¹. Polímeros contendo o 2-(2-hidroxi)-benzo-2*H*-1,2,3-triazol são usados como estabilizantes contra radiação ultravioleta⁹². Estes produtos foram desenvolvidos comercialmente desde a década de 70 e continuam tendo aplicações até hoje⁹³. Da mesma forma, algumas resinas contendo a unidade triazólica inserida no polímero foram utilizadas para complexação e extração de metais pesados⁹⁴. Nos últimos anos, vários corantes contendo núcleo triazólico foram introduzidos no mercado⁹⁵. Estes corantes, em sua maioria, são derivados do estilbeno⁹⁶. Sua principal característica é a capacidade de realçar a cor em fibras, como poliacrilonitrila, acetato de celulose, polietileno-tereftalato, etc⁹⁷. Eles podem também ser utilizados em determinações espectrofotométricas da presença de metais, como por ex., a de zinco em fármacos⁹⁸.

CONCLUSÕES

As rotas sintéticas existentes para preparação de 1,2,3-triazóis usualmente são eficientes, envolvendo a utilização de reagentes sem grande complexidade. Neste artigo ficou demonstrado que há possibilidade de obtenção de triazóis funcionalizados com uma grande variedade de substituintes e possuindo diversos padrões estruturais (mono-, bis- e poli-cíclicos). Pelo exposto, os estudos visando a síntese de novos derivados 1,2,3-triazólicos estão em evolução, bem como a avaliação das potenciais aplicações farmacológicas e tecnológicas dos novos compostos desta classe. Como também pôde ser visto, os 1,2,3-triazóis são heterociclos de grande importância, por sua atividade biológica diversificada, destacando-se como potenciais fármacos de alta eficácia contra doenças de impacto social crescente, como AIDS, câncer e males de Alzheimer e Parkinson.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq pelas bolsas de produtividade e ao apoio financeiro do CNPq, da CAPES, da FAPERJ e da FAPEMIG.

REFERÊNCIAS

- Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Anti-infecciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.
- Gilman, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

3. <http://www.periodicos.capes.gov.br>; <http://isi3.isiknowledge.com/portal.cgi>, acessada em Outubro 2004.
4. de Souza, M. V. N.; Ferreira, S. B.; Mendonça, J. S.; Costa, M.; Rebello, F. R.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 77.
5. Hudson, J.; *The history of chemistry*, Anglia Polytechnic: Cambridge, 1992.
6. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds IVF*; New York: Elsevier, 1986;
7. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: UK, 1979, p. 357.
8. Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Heterociclos Contendo o Núcleo Triazólico: Métodos de Síntese, Reatividade e Atividade Biológica, Cadernos do Instituto de Química-UFRJ*; Pinto, A. C.; Bicca, R. A., eds.; 1999.
9. Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777; Bean, G. P.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2497; Bean, G. P.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2497.
10. Wamhoff, W. Em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., ed.; Academic Press: New York, 1997, p. 318.
11. Potts, K. T.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 87.
12. Dewar, M. J. S.; Morita, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 796; Elguero, J.; Marzin, C.; Roberts, J. D.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 357.
13. Pechmann, H. V.; Weshsarg, K.; *Ber.* **1888**, *21*, 2992.
14. Pechmann, H. V.; Baltazer, O.; *Ann.* **1891**, *262*, 302.
15. Pechmann, H. V.; *Ber.* **1888**, *21*, 2756.
16. Hudson, C. S.; Hann, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 735; Hudson, C. S.; Hann, R. M.; Haskins, W. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 939; Hudson, C. S.; Hann, R. M.; Haskins, W. T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1050.
17. Temple, C. Em *The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Triazoles 1,2,4*; Weissberger, A.; Taylor, E. C.; Montgomery, J. A.; eds.; John Wiley & Sons: New York, 1981, p. 503.
18. El Khadem, H. S.; Meshreki, M. H.; Lalib, G. H.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 2306; Pechmann, H. V.; Jonas, A.; *Ann.* **1891**, *262*, 277.
19. El Khadem, H. S.; El-Shafei, Z. M.; *J. Chem. Soc.* **1958**, 3117; El Khaden, H. S.; El Shafei, Z. M.; Mohammed, Y. S.; *J. Chem. Soc.* **1960**, 3992.
20. Riebsomer, J. L.; Sumrell, D. A.; *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 807.
21. El Khadem, H. S.; *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 255.
22. Hauptman, S.; Wilde, H.; Moser, K.; *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 3295; Sieler, J.; Wilde, H.; Hauptman, S.; *Z. Chem.* **1971**, *11*, 179.
23. Adamopoulos, S.; Alexandrou, N. E.; *Synthesis* **1976**, 482.
24. Miguel, M. G. L. M. V.; Jiménez, J. V.; *Carbohydr. Res.* **1982**, *108*, 51; Hanisch, G.; Henseke, G.; *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2074; El Sekily, M. A.; Mancy, S.; *Arabian J. Sci. Eng.* **1993**, *18*, 405.
25. Yuldasheva, K.; Dzhurayev, A. D.; Makhsumov, A. G.; Amanov, K.; *Khim. Farmatsevt. Zh.* **1991**, *25*, 52; Yuldasheva, K.; Dzhurayev, A. D.; Makhsumov, A. G.; Amanov, N.; *Khim. Farmatsevt. Zh.* **1992**, *26*, 57.
26. Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, *46*, 94.
27. Wolwski, W. L. Em *1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction*; Padwa, A., ed.; John Wiley & Sons: New York, 1984, p. 559; Houk, K. N.; *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
28. Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Reaction*, Wiley: London, 1976.
29. Karimukova, K. M.; Dzhurayev, A. D.; Makhsumov, A. G.; Amanov, N. A.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *4*, 140; Hubert, A. J.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1970**, *79*, 262.
30. Bladin, J. A.; *Ber.* **1893**, *26*, 2736.
31. Curtius, T.; Raschig, K.; *J. Prakt. Chem.* **1930**, *125*, 466.
32. Gold, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *688*, 205.
33. Degl'Innocenti, A.; Scafato, P.; Capperucci, A.; Bartoletti, L.; Mordini, A.; Reginato, G.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9031.
34. Talekar, R. R.; Wightman, R. H.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831.
35. Arndt, F.; Scholz, H.; *Ann.* **1936**, *521*, 95.
36. Hermes, M. E.; Marsh, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4760; Harmon, R. E.; Stanley, F.; Gupta, S. K.; Johnson, J.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3444.
37. L'Abbe, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 627.
38. Regitz, M.; Arnold, B.; Danion D.; Schubert, H.; Fusser, G.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 615.
39. Dimroth, O.; Letsche, E.; *Ber.* **1902**, *35*, 4041.
40. Dimroth, O.; *Ann.* **1904**, *335*, 6; *ibid* **1905**, *338*, 154.
41. Bakulev, V. A.; Grishakov, I. P.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 420.
42. Albert, A.; *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 152.
43. Fabian, W. M. F.; Bakulev, V. A.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5801.
44. L'Abbé, G.; Bruynseels, M.; Delbeke, P.; Toppet, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2021.
45. L'Abbé, G.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 627.
46. L'Abbé, G.; Vandendriessche, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 701.
47. L'Abbé, G.; Gelinne, M.; Toppet, S.; *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1741.
48. Olesen, P. H.; Nielsen, F. E.; Pedersen, E. B.; Becher, J.; *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1603; Buckle, D. R.; James, D.; Rockell, C. J. M.; *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18*, 1117.
49. Sasaki, T.; Yoshioka, T.; Suzuki, Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 185.
50. Wittig, G.; *Ber.* **1928**, *61*, 1140.
51. Wolff, L.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 125.
52. Wolff, L.; Hall, A. H.; *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 3617.
53. Arnold, Z.; Sauliova, J.; Krchnak, V.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, *38*, 2641; Arnold, Z.; Stojanov, F. M.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, *32*, 2155; Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 215.
54. Broom, N. J. P.; Brooks, G.; Coulton, S.; *Eur. Pat.* 131.186 **1989** (CA 111, P232459v).
55. Dabak, K.; Sezer, O.; Akar, A.; Anac, O.; *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 449.
56. Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J.L.M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2051.
57. Kobolov, M. Y.; Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.
58. Zincke, T.; Lawson, A. T.; *Chem. Ber.* **1886**, *19*, 1442.
59. Katritzky, A. R.; Bauer, H.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 4394; Katritzky, A. R.; Bauer, H.; Bedford, G. R.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 751.
60. Rees, C. W.; Storr, R. C.; *J. Chem. Soc.* **1969**, 756; Rees, C. W.; Storr, R. C.; *J. Chem. Soc.* **1969**, 760; Rees, C. W.; Storr, R. C.; *J. Chem. Soc.* **1969**, 765.
61. Kim, B. H.; Kim, S. K.; Lee, Y. S.; Jun, Y. M.; Baik, W.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8303.
62. Regitz, M.; Mass, G.; *Diazo Compounds: Properties and Synthesis*, Academic Press: New York, 1986, p. 488.
63. Böhme, H.; Drechsler, H. J.; *Chem. Ztg.* **1978**, *103*, 188; Kevill, D. N.; Park, M. G. A.; *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4629.
64. Lieber, E.; Chas, T. S.; Rao, C. N. R.; *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 654.
65. Medaer, A.; Aken, K.V.; Hoornaert, G.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9770; Medaer, A.; Aken, K.V.; Hoornaert, G.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8813.
66. Augusti, R.; Kascheres, C.; *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6723; Augusti, R.; Kascheres, C.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7079.
67. Romero, G. A.; Pereira, L. O. R.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5103.
68. Melo, J. O. F.; Augusti, R.; Donnici, C. L.; Ratton, P. M.; *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 369.
69. Melo, J. O. F.; Augusti, R.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P.; Mikhailovski, A. G.; *Heterocycl. Commun.* **2004**, *34*, 369.
70. Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Souza, R. O. P.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1555; Pereira, L. O. P.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Souza, R. O. P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 368; Soares, M. C.; Souza, M. C. V.; Ferreira, V.F.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 206; Ferreira, V. F.; Pereira, L. O. R.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 540.
71. Baines, K. M.; Rourke, T. W.; Vaughan, K.; Hooper, D. L.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 856.
72. Grashey, R.; Baumann, M.; Bauer, H.; *Chem. Ztg.* **1972**, *96*, 225.
73. Seebach, D.; Enders, D.; Dach, R.; *Ber.* **1977**, *110*, 1879.
74. Riebsomer, J. L.; *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 815.
75. Gold, H.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *668*, 205.
76. Birfofer, L.; Stahl, O.; *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 64; Birfofer, L.; Wegner, P.; *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3483; de Oliveira, M. R. P.; Alves, T. R.; Pinto, A. C.; Pereira, H. S.; Ferreira, L. R. L.; Moussatché, N.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2004**, *23*, 735.
77. Kuhl, F. A. L.; Witkowski, J. T.; Robins, R. K.; *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 1195.
78. Kuzmenko, V. V.; Pozharskii, A. F. Em *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R., ed.; Academic Press: New York, 1997, p. 85.
79. Mendoza, J.; Torres, T.; Badia, M. D.; *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 1041.
80. Hüttel, R.; Welzel, G.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1995**, *593*, 207.
81. Talekar, R. R.; Wightman, R. H.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3831.
82. Hager, C.; Miethchen, R.; Reinke, H.; *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 135.
83. Saravanan, N.; Yusuff, K. K. M.; *Transition Met. Chem.* **1996**, *21*, 464.
84. Biagi, G.; Giorgi, I.; Manera, C.; Scartoni, V.; *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, *36*, 1195.
85. Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Pereira, E. F. R.; El-Nabawi, A.; Elde-frawi, A. T.; Albuquerque, E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4807.
86. Dzhuraev, A. D.; Mkhsumov, A. G.; Karimukova, K. M.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1991**, *2*, 140; Yuldasheva, Kh.; Dzhuraev, A. D.; Makhsumov, A. G.; Amanov, N.; *Russ. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, *3*, 99.
87. Coulton, S.; François, I.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3117; Bennet, I.; Broom, N. J. P.; Bruton, N. J. P.; Calvert, S.; Clarke, P. P.; Coleman, K.; Edmondson, R.; Edwards, P.; Jones, D.; Osborne, N. F.; Walker, G.; J.

- Antibiot.* **1991**, *44*, 33; Eby, P.; Cumming, M. D.; Phillips, O. A.; Czajkowski, D. P.; Singh, M. P.; Spevak, P.; Micetich, R. G.; Maiti, S. N.; *Heterocycles* **1995**, *42*, 663.
87. Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'niskii, L. I.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.
88. Böhm, R.; Karov, C.; *Pharmazie* **1981**, *36*, 243; Godovikova, T. I.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'nitskii, L. I.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 113.
89. Melo, J. O. F.; Augusti, R.; Donnici, C. L.; Lopes, M. T. P.; comunicação pessoal.
90. Sharma, R. N.; Kumari, A.; Singh, R. A.; *Asian J. Chem.* **1997**, *9*, 204; Gabryszewski, M.; *Pol. J. Chem.* **1996**, *70*, 1220; Muller, E.; Nazeeruddin, M. K.; Prome, J. C.; *New J. Chem.* **1996**, *20*, 759.
91. Fox, P. G.; Lewis, G.; Boden, P. J.; *Corros. Sci.* **1979**, *19*, 457; Simonenko, V. I.; Pyatnistkii, I. V.; Nizhaya, G. K.; *Ukr. Khim. Zh.* **1980**, *46*, 1099 (CA 94:53670); Abdennabi, A.M.S.; Abdulhadi, A. I.; Saricimen, H.; *Corros. Sci.* **1996**, *38*, 1791; Beschea, T.; Ionescu-Homoriceanu, S. I.; Popescu, R.; Dodon, V.; Oprean, L.; Craciun, M.; *Lucr. Simp. Clim. Biodeterior.* **1982**, *2*, 644; Marsh, J.; Pearson, R.; Strickland, B.; Moore, J.; Raghavan, S.; *Semiconductor Pure Water and Chemicals Conference*, 24th(2005 Proceedings Chemical Track), p. 155-164; Quraishi, M. A.; *Reviews on Corrosion Inhibitor Science and Technology*, Corrosion-2004 Symposium, New Orleans, LA, EUA, vol. 3.
92. Gupta, A.; Scott, G. W.; Klinger, D.; Vogl, O.; *Polymers in Solar Energy Utilization*, ACS Symposium Series vol. 220: Washington DC, 1983.
93. Borsio, E.; Hlouskova, Z.; Szöcs, F.; Hrcckoval, L.; Vogl, O.; *Eur. Polym. J.* **1991**, *27*, 841; Niklayenko, V.V.; Nekrasov, A. V.; Smolyaninov, V. V.; Bodum, G. A.; *Polymers Science USSR* **1989**, *31*, 861; Ali, K. I.; Abd-Alla, M. A.; *Polym. J.* **1992**, *24*, 165.
94. Ban, K.; Namba, Y.; Sekine, Y.; Matsuda, M.; *Ger. Offen.* 1974 DE 2332705 19740110 DE 73-2332705 19730627 **1974** (CA 80:P121773).
95. Siegrist, A. E.; *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 662.
96. Ciba-Geigy; *Ger. Pat.* 2.539.461, **1976** (CA 85:110108).
97. Hoechst; *U.S. Pat.* 4.039.531, **1977** (CA 87:186.088); Hoechst; *Swiss Pat* 615.164, **1980** (CA 93: 73.786); Bayer, G.; *Ger. Pat.* 2.848.670, **1980** (CA 93: 96.810).
98. Zareba, S.; *Microchim. Acta* **1993**, *112*, 119 (CA 120: 173628); Zareba, S.; *Pharmac. Acta Helv.* **1995**, *70*, 195 (CA 123:153059) .