

# Síntesis de hidrotalcitas de Co, Ni y Cu y su uso en la preparación de 4-fenil-1,2,3-triazol con un fragmento carbohidrato

Jiménez Aquino Nora Lilia, Vergara Arenas Blanca Ivonne, Lomas Romero Leticia\*, Corona Sánchez Ricardo, Gutiérrez Carrillo Atilano, Lara Corona Víctor Hugo

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Secc., Ciudad de México, C.P. 09340 México.

\*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

ORCID : 0000-0002-0056-2105

## Recibido:

30/junio/2022

## Aceptado:

28/septiembre/2022

## Palabras clave:

Triazol,  
glucofuranosa,  
hidrotalcitas

## Keywords:

Triazole,  
glucofuranose,  
hydrotalcites

## RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis, caracterización y evaluación catalítica de las hidrotalcitas de Co(II), Ni(II) y Cu(II) en la preparación de 4-fenil-1,2,3-triazol derivado de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- $\beta$ -D-glucofuranosa. Las hidrotalcitas empleadas en este trabajo fueron sintetizadas por el método de coprecipitación empleando una relación 3:1 de las sales de nitrato de Co, Ni o Cu con respecto al nitrato de aluminio. Dichas hidrotalcitas fueron secadas, calcinadas y caracterizadas por difracción de rayos X de polvos para posteriormente utilizarlas como catalizadores heterogéneos en la síntesis del triazol mencionado en condiciones de calentamiento por microondas. Los resultados indican que de las hidrotalcitas utilizadas, la de Cu/Al es la más eficiente para realizar esta transformación.

## ABSTRACT

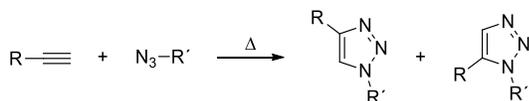
In this work, the synthesis, characterization and catalytic evaluation of Co(II), Ni(II) and Cu(II) hydrotalcites in the preparation of 4-phenyl-1,2,3-triazole derivative of 3-azide-1,2:5,6-diisopropylidene- $\beta$ -D-glucofuranose is presented. The hydrotalcites used in this work were synthesized by the coprecipitation method using a 2:1 ratio of Co, Ni or Cu nitrate with respect to aluminum nitrate. These hydrotalcites were dried, calcined, and characterized by powder X-ray diffraction to subsequently use them as heterogeneous catalysts in the synthesis of the mentioned triazole under microwave heating conditions. The results indicate that of the hydrotalcites used, Cu/Al is the most efficient to carry out this transformation.

## Introducción

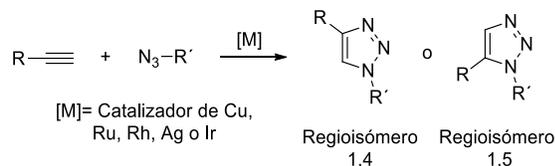
La síntesis de compuestos biológicamente activos es un área de gran relevancia para la comunidad científica y que tiene un gran impacto en la sociedad, por lo que mucha de la investigación actual se ha enfocado en la búsqueda de nuevas metodologías que resulten selectivas y eficientes para la obtención de moléculas bioactivas (Lauria et al., 2014). Los 1,2,3-triazoles son uno de los heterociclos nitrogenados de cinco miembros con mayor relevancia, pues tienen una amplia gama de aplicaciones en química supramolecular, síntesis orgánica, química medicinal, etc. (Matin et al., 2022). Los compuestos que contienen un fragmento de 1,2,3-triazol son de gran importancia por sus características estructurales que le brindan una gran estabilidad química, un gran momento dipolar y una alta capacidad para formar puentes de hidrógeno, por lo que se han utilizado como anticancerígenos, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, entre otros (Ankit et al., 2019). También en el ámbito industrial estas moléculas se consideran buenos inhibidores de la corrosión. (Phadke et al., 2017).

Debido a sus aplicaciones y versatilidad, la síntesis de 1,2,3-triazoles ha sido objeto de una extensa investigación y se han reportado diferentes metodologías para la preparación de estos heterociclos, donde es posible resaltar la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen y la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por metales de transición (Esquema 1).

### 1) Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen



### 2) Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por metales

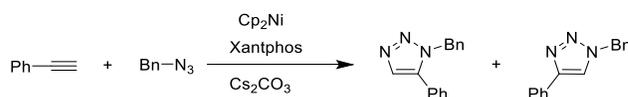


## Esquema 1. Estrategias para la síntesis de 1,2,3-triazoles

La reacción de Huisgen, es el método más directo para la preparación de triazoles que se basa en la reacción a altas temperaturas entre un alquino terminal y un azida orgánica, sin embargo, esta reacción presenta una baja regioselectividad pues en estas condiciones se forma una mezcla de los regioisómeros del triazol 1,4 y 1,5 disustituidos.

Sharpless (Rostovtsev et al., 2002) y Meldal (Tornøe et al., 2002) eliminaron los inconvenientes de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen al realizar la cicloadición de azida-alquino a temperatura ambiente utilizando sulfato de cobre como catalizador y ascorbato de sodio como agente reductor, para obtener de manera regioselectiva el 1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

Los catalizadores de Cu(I) representan sin lugar a duda un papel protagónico en este tipo de reacciones "click" y hasta la fecha, la cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I) (CuAAC por sus siglas en inglés) es una estrategia rápida y accesible para la síntesis de un gran número de compuestos. Además del cobre, otros catalizadores con metales como Ru, Rh, Ag, Ni e Ir también se han utilizado en la preparación de triazoles. Un ejemplo relevante, es la obtención de triazoles 1,5-disustituidos (Woo et al., 2017) utilizando Cp<sub>2</sub>Ni/Xantphos como sistema catalítico (Esquema 2).



## Esquema 2. Síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4- y 1,5-disustituidos empleando catalizadores de Ni.

Actualmente la síntesis de triazoles 1,4-disustituidos utilizando catalizadores heterogéneos, se ha convertido en un área de estudio versátil desde el punto de vista de la química verde y por las ventajas inherentes del uso de sistemas heterogéneos sobre los sistemas homogéneos (Dervaux et al., 2012). Por su parte, los carbohidratos representan una fuente invaluable de moléculas enantioméricamente puras debido a su naturaleza intrínseca de quiralidad.

Como consecuencia son valiosos bloques constructores en síntesis dada su abundancia, bajo costo y fácil funcionalización. En este sentido, nuestro grupo de trabajo (Corona et al., 2020) reportó recientemente el uso de un óxido mixto de Cu/Al como parte de un sistema catalítico heterogéneo para la síntesis multicomponente de 1,2,3-triazoles con un fragmento de glucofuranosa y alofuranosa.

Con la finalidad de continuar con el estudio del uso de óxidos mixtos para su uso en la preparación de triazoles, en este trabajo se muestra la síntesis, caracterización y evaluación catalítica de las hidrotalcitas de Co(II), Ni(II) y Cu(II) en la preparación de 4-fenil-1,2,3-triazol derivado de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden-β-D-glucofuranosa.

## Metodología

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó gel de sílice Merck (tipo 60, 0,063-0,200 mm) para la cromatografía en columna. Todos los compuestos se caracterizaron mediante espectros de IR, realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Las temperaturas de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia.

Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron usando un microondas Anton Paar Monowave 400. La difracción de rayos X de polvo (XRD) se realizó utilizando el equipo Philips X'Pert con radiación Cu-K $\alpha$  (45 kV, 40 mA).

### Síntesis de hidrotalcita de Cu/Al y su óxido mixto

Se colocaron en un vaso de precipitado de 500 ml 11.6 g de nitrato de cobre ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ ) y 9.37g de nitrato de aluminio ( $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ ) disueltos en 90 ml de agua desionizada. Por separado se preparó 100 ml de una solución de carbonato de sodio 0.5 M. La primera solución, se agrega a la segunda solución a 40°C, la adición debe ser lenta aproximadamente durante 2-3 horas. Se obtiene un gel de color azul. Se deja agitar el gel a 40°C, hasta que se observe el gel color verde.

El gel obtenido, se lavó 5 veces con agua desionizada y se secó en una estufa a 120°C durante 18 horas. El sólido obtenido es de color verde y fue calcinado a 540 °C por 6 horas.

### Síntesis de hidrotalcita de Ni/Al y su óxido mixto

Se preparó una solución de 21.8 g de  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  y 9.37 g de  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$  en 30 ml de agua desionizada, la solución fue adicionada gota a gota durante 3 horas a una solución acuosa de 7g de NaOH y 3.67g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 35 ml de agua desionizada, agitando vigorosamente hasta obtener un gel de color gris-azul. El gel obtenido se colocó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas, se dejó enfriar y se efectuaron lavados con agua desionizada hasta pH=7, secando en una estufa durante 18 horas a 120°C.

La muestra se calcinó a 550 °C durante 6 horas, con flujo de  $\text{N}_2$  y rampa de 120°C por hora.

### Síntesis de hidrotalcita de Co/Al y su óxido mixto

Se preparó una solución de 21.8 g  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$  y 9.37 g de  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$  en 30 ml de agua desionizada, la cual fue adicionada gota a gota durante 3 horas a una solución acuosa de 7g de NaOH y 3.67g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 35 ml de agua desionizada, agitando vigorosamente hasta obtener un gel de color gris-azul. El gel obtenido, se colocó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas, se dejó enfriar y se efectuaron lavados con agua desionizada hasta pH=7, secando en una estufa durante 18 horas a 120°C. La muestra se calcinó a 550 °C durante 6 horas, con flujo de  $\text{N}_2$  y rampa de 120 °C por hora.

### Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene- $\alpha$ -D-glucofuranosa (3)

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropilidene- $\alpha$ -D-glucofuranosa (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 mL) y piridina (1 ml), la mezcla de reacción se llevó a -10°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido triflico (1.4 ml, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Se realizó la extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , obteniendo un sólido naranja. Éste triflato intermediario **4** se disolvió en DMF (25ml) y posteriormente se adicionó azida de sodio ( $\text{NaN}_3$ ) (9.84 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante toda la noche. Transcurrido este tiempo, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio.

Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

### Síntesis de triazol 5

**Método A:** En un tubo de microondas de vidrio de 10 ml se colocó la azida **3** (70 mg, 1 eq.) y fenilacetileno (26 mg, 1 eq.) y se disolvieron en 4 ml de una mezcla de EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ . A dicha solución se adicionaron yoduro de cobre ( $\text{CuI}$ ) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 ml, 0.4 eq). La mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. Al termino de este tiempo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por una columna corta de sílica y el disolvente se evaporó a sequedad.

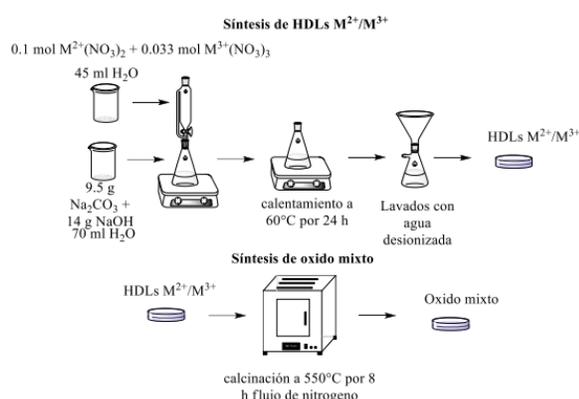
La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN- $^1\text{H}$  de los crudos de reacción.

**Método B:** En un tubo de microondas de vidrio de 10 ml se colocó la azida **3** (70 mg, 1 eq) y fenilacetileno (26 mg, 1 eq) y se disolvieron en 4 ml de una mezcla de EtOH-H<sub>2</sub>O. A dicha solución se adicionaron 10 mg de la correspondiente hidrotalcita calcinada y 10 mg de ascorbato de sodio. La mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. Al término de este tiempo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por una columna corta de sílica y el disolvente se evaporó a sequedad. La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción.

Sólido blanco Pf: 152-154 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (s, 1H), 7.82 – 7.85 (m, 2H), 7.39 – 7.44 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 5.99 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 2H), 4.45 – 4.53 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 5.3 Hz, dH), 4.21-4.26 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 131.0, 129.0, 128.2, 126.0, 121.1, 110.1, 109.3, 96.5, 71.4, 71.0, 70.6, 67.5, 50.8, 26.2, 26.2, 25.1, 24.6.

## Resultados y discusión

Los hidróxidos dobles laminares (HDL) de Co/Al y Ni/Al se sintetizaron por el método de coprecipitación, el cual es un método fácil y eficiente para la obtención de este tipo de materiales. Para esto, se realizaron dos disoluciones: una disolución básica (NaOH/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y una disolución de sales de metales (sal metal divalente/sal metal trivalente, 3:1). La primera disolución se agrega lentamente a la segunda, para obtener un gel el cual se dejó envejecer a 60°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, el sólido obtenido se lavó varias veces hasta alcanzar un pH=7 y posteriormente se secó en una estufa a 100°C. Para la síntesis del óxido mixto, el HDL seco se calcina a 550°C con flujo de nitrógeno, durante 6 horas (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis de HDL y óxidos mixtos de Co/Al y Ni/Al.

Para la preparación del HDL de Cu/Al se siguió un procedimiento ligeramente diferente a la síntesis de los otros HDLs.

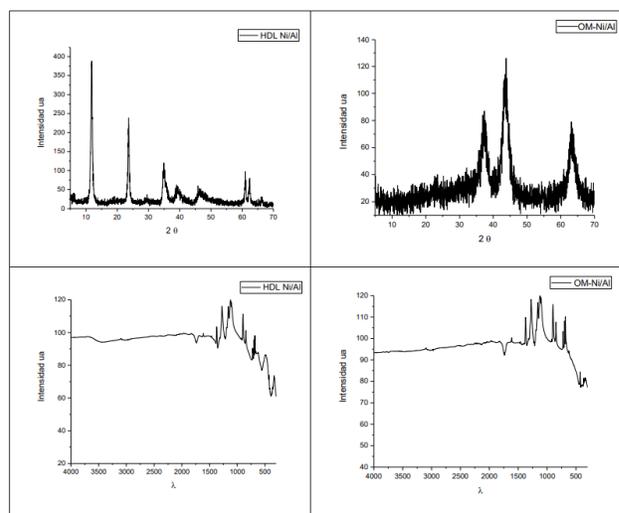
Es importante notar que cuando dicho material se prepara en un medio muy básico (pH>10) se forma principalmente la tenorita (CuO), por lo que fue necesario realizar ligeros cambios en el procedimiento.

La síntesis del HDL de Cu/Al también se llevó a cabo por el método de coprecipitación, sin embargo, fue necesario controlar adecuadamente la basicidad del medio.

Para este propósito, se prepararon dos disoluciones, la primera de carbonato de sodio (0.5 M), y la segunda de nitrato de cobre y nitrato de aluminio (3:1), se adicionó lentamente la segunda disolución a la primera a 40°C, obteniéndose, un gel color azul, el cual se dejó en agitación a 40°C, hasta obtener un cambio de color a verde.

Posteriormente se lava el material hasta alcanzar un pH=7 y se seca en una estufa a 100°C. Para obtener el óxido mixto Cu/Al, se calcinó el HDL Cu/Al a 550°C, durante 6 horas con flujo de nitrógeno.

La identificación de la formación de los HDL y óxidos mixtos preparados por este método se realizó utilizando la técnica de difracción de rayos x de polvo y espectroscopía de infrarrojo los cuales se muestran en las figuras 1-3.



**Figura 1.** Caracterización de HDL-Ni/Al y OM-Ni/Al.

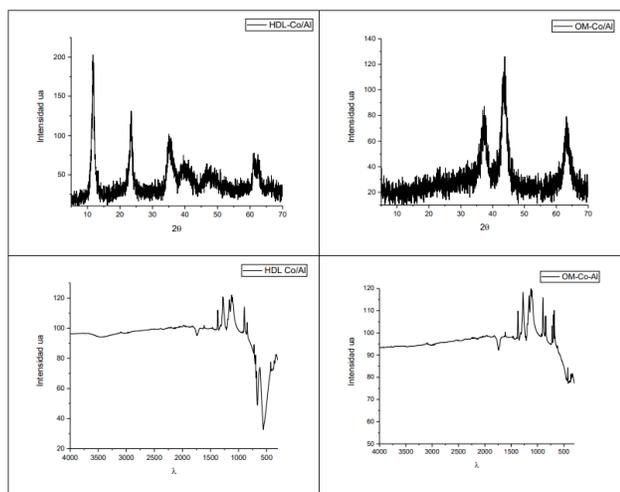


Figura 2. Caracterización de HDL-Co/Al y OM-Co/Al.

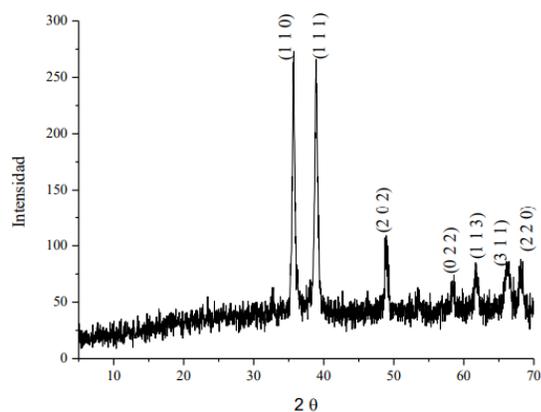


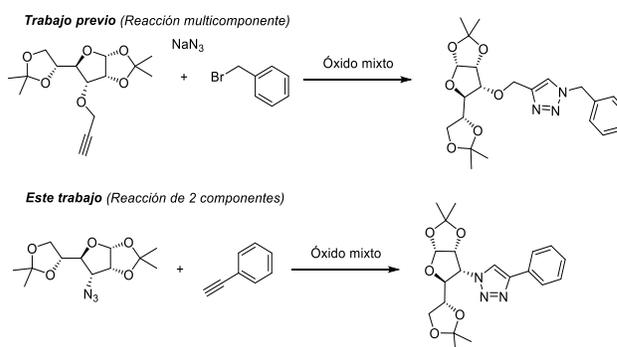
Figura 3. Difractograma de rayos X del óxido Mixto Cu/Al.

En todos los casos se observan las reflexiones características de los hidróxidos dobles laminares o de sus respectivos óxidos mixtos. Por ejemplo, el Esquema 6 muestra el difractograma de rayos X del óxido mixto de Cu/Al donde se observa el patrón característico de una estructura tipo periclasa con los planos de reflexión (110), (111), (202), (022), (113), (311) y (220) que son consistentes con lo reportado previamente.

Una vez calcinadas la hidrotalcitas, estas se utilizaron como catalizadores heterogéneos en la reacción para la obtención de 4-fenil-1,2,3-triazol con un fragmento carbohidrato. Como se mencionó previamente, en nuestro grupo de trabajo se ha utilizado el óxido mixto de Cu/Al para preparar 1,2,3-triazoles con un fragmento de gluco- y alofuranosa a través de una reacción multicomponente entre los alquinos terminales derivados de dichos carbohidratos, azida de sodio y diferentes bromuros de bencilo.

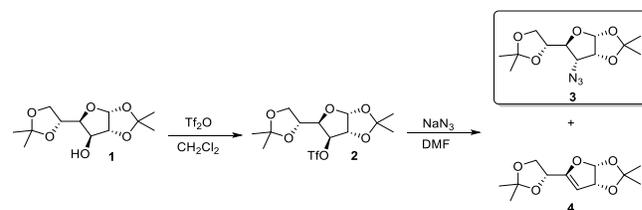
La reacción resulta eficiente y selectiva para la obtención de diferentes glicoconjugados. Sin embargo, en muchas ocasiones la formación de la azida utilizada en este tipo de cicloadiciones requiere una secuencia multipasos para su obtención, por lo que la reacción multicomponente no puede operar en todas las ocasiones.

Es por lo anterior que en este trabajo se buscó extrapolar el uso del óxido mixto de Cu/Al a la reacción de cicloadición alquino-azida catalizada por Cu(I) entre la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden-β-D-glucofuranosa **3** y fenilacetileno **4**, además de analizar el posible uso de sus análogos, los óxidos mixtos de Ni/Al y de Co/Al.



Esquema 4. Uso de óxidos mixtos en la preparación de triazoles con un fragmento carbohidrato.

Para este propósito, se preparó en primera instancia la glucosilazida **3** (3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden-β-D-glucofuranosa), que se escogió como modelo para probar la evaluación catalítica de dichos materiales. El primer paso para la obtención de dicha glucosilazida consistió en trifilar el alcohol de la glucofuranosa **1** empleando anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano a -10 °C (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden-β-D-glucofuranosa **3**.

Después de 30 minutos de reacción y con el posterior tratamiento de la reacción fue posible obtener un aceite de color naranja correspondiente al triflato **2**, el cual fue inmediatamente disuelto en DMF y la solución resultante se hizo reaccionar con 2 equivalentes de azida de sodio a 50 °C durante toda la noche.

Al término de este tiempo y después de su purificación por cromatografía en columna es posible aislar la azida **3** como un aceite amarillo claro en un 38 % de rendimiento (Figura 4). Es importante resaltar que el compuesto **3** (proveniente de la glucofuranosa) se obtiene en bajos rendimientos debido a que, en la reacción, además de la azida esperada, se observa la formación del producto de eliminación **4** del triflato intermediario **2** que, en algunos intentos, se obtuvo incluso en mayor cantidad que la respectiva azida.

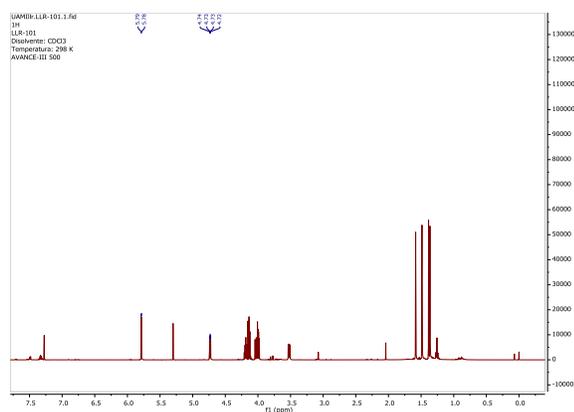
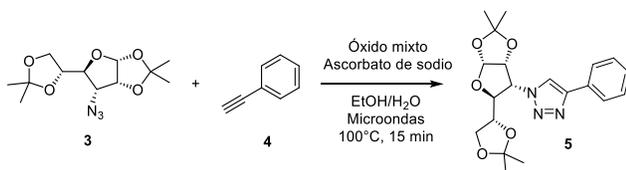


Figura 4. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del azida **3**.

Una vez preparada la glucosilazida **3**, se continuó con la evaluación del potencial de las hidrotalcitas calcinadas en la formación del 4-fenil-1,2,3-triazol con un fragmento de glucofuranosa. La síntesis del triazol **5** se realizó empleando como catalizador heterogéneo el correspondiente óxido mixto, ascorbato de sodio como agente reductor, una mezcla de etanol/agua (3:1) como disolvente y empleando microondas como fuente de calentamiento. Después de calentar la reacción 15 minutos a 100°C, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad. La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN-<sup>1</sup>H de los crudos de reacción (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis del 4-fenil-1,2,3-triazol con un fragmento de glucofuranosa catalizada por óxidos mixtos.



Entrada	Catalizador	Azida <b>3</b>	Triazol <b>5</b>
1	Óxido mixto Co/Al	100 %	0 %
2	Óxido mixto Ni/Al	96 %	4 %
3	Óxido mixto Cu/Al	20 %	80 %
4	CuI/DIPEA	0 %	100%

\*Conversiones determinadas por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción

El análisis de espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN muestra que es posible determinar la conversión de la reacción a través de la integración de la señal doble correspondiente al protón anomérico que se localiza en 5.79 ppm para la azida **3** y en 5.99 ppm en el triazol **5** (Figura 5). Se encontró que la hidrotalcita calcinada de Co/Al no resultó activa para la formación del triazol **5**, mientras que el óxido mixto de Ni/Al presenta una actividad muy baja.

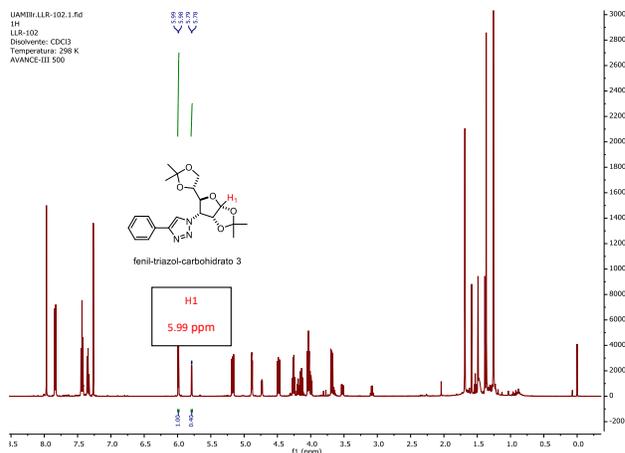


Figura 5. Crudo de reacción de la cicloadición alquino-azida catalizada por la hidrotalcita calcinada de Cu/Al.

A diferencia de estos dos materiales, el óxido mixto de Cu/Al es el material que presenta la mejor actividad pues después de 15 min es posible obtener un 80 % de conversión del triazol esperado con la presencia de cantidades importantes del azida de partida. Como es de esperarse, si se incrementa el tiempo de reacción se puede tener una conversión del 100% del compuesto **5**.

La falta de actividad de los óxidos mixtos de Co/Al y Ni/Al puede deberse a la baja estabilidad del acetiluro metálico que se forma como intermediario en el ciclo catalítico para la formación del triazol.

A modo de comparación, la reacción se realizó empleando como catalizador las condiciones clásicas de CuI/DIPEA empleando el mismo disolvente y temperatura, resultando en un sistema catalítico más eficiente para obtener el triazol **5**, pues en solo 15 min se obtiene una conversión del 100%. Esto demuestra que la formación del triazol **5** procede de mejor manera cuando se emplean sales de CuI como catalizador.

Basados en estos resultados y los encontrados previamente en nuestro grupo de trabajo, es probable que estos materiales sean más eficientes en la preparación de triazoles por medio de reacciones multicomponentes.

## Conclusiones

Se prepararon y caracterizaron tres hidrotalcitas calcinadas de Co/Al, Ni/Al y Cu/Al por el método de coprecipitación y se utilizaron como catalizadores heterogéneos en la reacción de cicloadición alquino-azida para la obtención de 4-fenil-1,2,3-triazol con un de glucofuranosa. La hidrotalcita calcinada de Cu/Al es el material más activo como catalizador en dicha reacción "click" aunque las condiciones homogéneas con CuI representan una mejor alternativa para la síntesis del triazol objetivo.

## Agradecimientos

A los laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear, Difracción de rayos X de polvos y Espectrometría de masas de la UAM-Iztapalapa.

## Referencias

- Ankit J., Poonam P. (2019). Exploring the Chemistry and Therapeutic Potential of Triazoles: A Comprehensive Literature Review. *Mini Rev Med Chem*, 19, 1298-1368.
- Corona-Sánchez R, Sánchez-Eleuterio A, Negrón-Lomas C, Ruiz Almazan Y, Lomas-Romero L, Negrón-Silva GE, Rodríguez-Sánchez AC. (2020). Cu-Al mixed oxide-catalysed multi-component synthesis of gluco-andallofuranose-linked 1,2,3-triazole derivatives. *R. Soc. Open Sci.* 7: 200290.
- Dervaux B, Du Prez FE. (2012). Heterogeneous azide-alkyne click chemistry: towards metal-free end products. *Chem. Sci.* 3, 959-966.
- Lauria A, Delisi R, Mingoia F, Terenzi A, Martorana A, Barone G, Almerico AM. (2014). 1,2,3-Triazole in heterocyclic compounds with biological activity, through 1,3-dipolar cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* 3289-3306.
- Matin M. M., Matin P., Rahman R., Ben H. T., Almalki F. A., Mahmud S., Ghoneim M. M., Alruwaily M., Alshehri S. (2022) Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications. *Front. Mol. Biosci.* 9, 1-8.
- Phadke S., Alva V.D.P. Samshuddin S.A. (2017). Review on 1,2,4-Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors. *J Bio Tribo Corros* 3, 42.
- Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalysed regioselective 'ligation' of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem.* 114, 2708-2711.
- Tornøe CW, Christensen C, Meldal MJ. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalysed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Org. Chem.* 67, 3057-3062.
- Woo G. K., Mi E. K., Jae B. L., Min H. J., Sungmin L., Jungha L., Bongseo C., Pedro M. S. D. C., Sebyung K., Jung-Min K., Gonçalo J. L. B., Jan-Uwe R., Wonyoung C. Sung Y. H. (2017). Nickel-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition to Access 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles in Air and Water. *J. Am. Chem. Soc.* 139, 12121-12124