

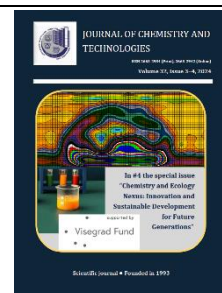


Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online).

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>

editorial e-mail: chem.dnu@gmail.com



UDC 547.788+547.791

ALKYLTHIOBENZOTIAZOLES DECORATED WITH 1,2,3-TRIAZOLE

Olha V. Haleha¹, Yaroslav O. Chuchvera^{2,3}, Eugeniy M. Ostapchuk^{2,3}, Mykhaylo Yu. Onysko¹

¹State University «Uzhhorod National University», Uzhhorod, 88000, Ukraine

²Enamine Ltd., Kyiv, 02094, Ukraine

³Kyiv National University, Kyiv, 01033, Ukraine

Received 30 November 2024; accepted 12 December 2024; available online 25 January 2025

Abstract

Triazole and its hybrid derivatives exhibit a range of biological activities, that is why the synthesis of hybrid heterocycles that contain triazole and benzothiazole rings is relevant. The aim of the current study is the investigation of the use of terminal butynyl and pentynyl thioethers of benzothiazole in the copper catalytic reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of azides. 2-(but-1-yn-4-ylthio)- and 2-(pent-1-yn-5-ylthio)-benzothiazoles were synthesized for the first time in high yields via alkylation of 2-mercaptobenzothiazole with terminal butynyl and pentynyl bromides. Long-chain alkynyl thioethers of benzothiazole were used in copper catalytic reactions of 1,3-dipolar cycloaddition with aromatic and aliphatic azides. Based on experimental data, it was established that when using butynyl thioether in the reaction with phenylazide, the most effective solvent was a mixture of tetrahydrofuran and water. While the cycloaddition of pentynyl thioether with phenyl and benzyl azides was carried out in a dimethylformamide-water mixture. As a result, the new hybrid 1,2,3-triazolylthiobenzothiazoles, which can potentially exhibit high bioactivity, were synthesized in high yields and separated by two or three methylene spacers. **Keywords:** 2-(but-1-yn-4-ylthio)benzothiazole; 2-(pent-1-yn-5-ylthio)benzothiazole; cycloaddition; click-reaction; 1,2,3-triazole; hybrid heterocycle.

АЛКІЛТІОБЕНЗОТІАЗОЛИ ДЕКОРОВАНІ 1,2,3-ТРИАЗОЛОМ

Ольга В. Галега¹, Ярослав О. Чучвера^{2,3}, Євген М. Остапчук^{2,3}, Михайло Ю. Онисько¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, 88000, Україна

²Enamine Ltd., м. Київ, 02094, Україна

³Київський національний університет, м. Київ, 01033, Україна

Анотація

Триазол та його гібридні похідні проявляють цілий ряд біологічних активностей, тому синтез гібридних гетероциклів з триазольним та бензотіазольним циклами є безперечно актуальним. Метою роботи є використання термінальних бутінільного та пентінільного тіоетерів бензотіазолу в купрум каталітичній реакції 1,3-дипольного циклоприєднання азидів. Алкілуванням 2-меркаптобензотіазолу термінальними бутініл- та пентініл-бромідом вперше з високими виходами синтезовано 2-(бут-1-ін-4-ілтіо)- та 2-(пент-1-ін-5-ілтіо)-бензотіазоли. Довголанцюгові алкінільні тіоетери бензотіазолу використані в купрум каталітичних реакціях 1,3-дипольного циклоприєднання ароматичними та аліфатичними азидами. На основі експериментальних даних встановлено, що при використанні бутінільного тіоетеру в реакції з фенілазидом найбільш ефективним розчинником виявилася суміш тетрагідрофурану з водою. Натомість, циклоприєднання пентінільного тіоетеру з феніл- та бензилазидом проводили в суміші диметилформамід-вода. В результаті з високими виходами синтезовано нові гібридні 1,2,3-триазолілтіобензотіазоли, розділені двома чи трьома метиленовими спейсерами, які потенційно можуть проявляти високу біоактивність. **Ключові слова:** 2-(бут-1-ін-4-ілтіо)бензотіазол; 2-(пент-1-ін-5-ілтіо)бензотіазол; циклоприєднання; клік-реакція; 1,2,3-триазол; гібридний гетероцикл.

*Corresponding author: e-mail: haleha.olha@student.uzhnu.edu.ua

© 2024 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v32i4.316457

Вступ

1,2,3-Триазол та його гібридні похідні проявляють цілий ряд біологічних активностей [1–2], зокрема мають антибактеріальну [3–8], антифунгіцидну [9], антиоксидантну [10], протипухлинну [11–13], протитуберкульозну [14; 15] властивості. Тому синтез гібридних гетероциклів з триазольним та бензотіазольним циклами є безперечно актуальним. Раніше [16; 17] було вказано, що алкілненасичені похідні 2-меркаптобензотіазолу є доступними та зарекомендували себе як скафолди для синтезу конденсованих трициклічних солей, що проявляють антимікробну активність. Однак відомості про використання алкінільних тіоетерів бензотіазолу в клік-реакції з азидами обмежуються тільки 2-пропаргілтіобензотіазолом [18–21]. Синтезованим триазолілметилентіобензотіазолам притамані антимікробна, протизапальна, протитуберкульозна активності. Використання в клік-реакціях довголанцюгових алкінільних тіоетерів бензотіазолу може привести до синтезу гібридних гетероциклів, розділених декількома метиленовими спейсерами. Тому метою даної роботи є використання термінальних бутінільного та пентінільного тіоетерів бензотіазолу в купрум-каталітичній реакції 1,3-диполярного приєднання азидів.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H (400 МГц) та ^{13}C (100 МГц) отримано на спектрометрі Mercury-400 відносно ТМС. Мас-спектри виміряні на Agilent 1100 LCMSD SL instrument (хімічна іонізація (APCI)). Температури топлення визначені на приладі Stuart SMP30. Усі реагенти та каптакс **1** були отримані від комерційних постачальників і використані без додаткового очищення.

Методика синтезу 2-алкінілтіобензотіазолів (2, 3).

До 30 ммоль бензотіазол-2-тіону **1** додають етанольний розчин етилату натрію (30 ммоль натрію в 45 мл етанолу) до повного розчинення. До утвореного розчину додають 30 ммоль алкініл (бутініл, пентініл) броміду і перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційну суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать Na_2SO_4 , розчинник випарюють.

Тіоетери виділяють у вигляді темно-коричневих олій.

2-(Бут-1-ін-4-ілтіо)бензотіазол (2).

Вихід 92 %. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 2.73 (2H, т, CH_2), 2.97 (1H, с, $\equiv\text{CH}$), 3.52 (2H, т, SCH_2), 7.36 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.46 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.86 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.99 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 18.8, 31.8, 72.7, 82.3, 120.9, 121.6, 124.3, 126.7, 134.6, 152.4, 166.4.

2-(Пент-1-ін-5-ілтіо)бензотіазол (3).

Вихід 93 %. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 1.96 (2H, м, CH_2), 2.35 (2H, м, CH_2), 2.86 (1H, с, $\equiv\text{CH}$), 3.43 (2H, т, SCH_2), 7.37 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.47 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.85 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.00 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$). ^{13}C ЯМР-спектр (100 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 17.2, 28.1, 32.1, 72.6, 83.9, 121.9, 122.3, 124.9, 126.7, 135.1, 153.2, 167.1.

Методика синтезу триазолілбензотіазолів (4–6)

Метод А. До 1.05 ммоль азиду в 10 мл суміші ТГФ:вода–4:1 при перемішуванні додавали 1 ммоль 2-бутінілтіобензотіазолу **2**, 0.4 ммоль натрій аскорбату та 0.2 ммоль $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$. Реакційну суміш перемішували 24 год за кімнатної температури, утворений осад фільтрували, до фільтрату додавали 10 мл води, екстрагували EtOAc , промивали насиченим розчином NaCl, сушили Na_2SO_4 , випарювали.

2-{{2-(1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)етил}сульфаніл}-1,3-триазол (4).

Вихід 74 %. $T_{\text{топл}}$ 105–107 °C. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 3.27 (2H, т, CH_2), 3.74 (2H, т, SCH_2), 7.36 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.47 (2H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.58 (2H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.87 (2H, м, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.00 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.70 (1H, с, $\text{CH}_{\text{піразол}}$). Мас-спектр, m/z : 339 [$M + H$] $^+$.

Метод Б. До 1.05 ммоль азиду в 10 мл суміші ДМФА:вода–2:1 при перемішуванні додавали 1 ммоль 2-пентінілтіобензотіазолу **3**, 0.4 ммоль натрій аскорбату та 0.2 ммоль $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$. Реакційну суміш перемішували 14–18 год pf 60 °C, доводили до кімнатної температури, виливали у воду, екстрагували EtOAc , промивали насиченим розчином NaCl, сушили Na_2SO_4 , випарювали.

2-{{2-(1-Феніл-1H-1,2,3-триазол-5-іл)пропіл}сульфаніл}-1,3-триазол (5). Вихід 77 %. $T_{\text{топл}}$ 75–77 °C. ^1H ЯМР-спектр (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м.ч.: 2.20 (2H, м, CH_2), 2.90 (2H, м, CH_2), 3.47 (2H, т, SCH_2), 7.36 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.30 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.46 (1H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.58 (2H, т, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.83 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 7.87 (2H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.00 (1H, д, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 8.64 (1H, с, $\text{CH}_{\text{піразол}}$). ^{13}C ЯМР-

спектр (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 24.0; 28.5; 32.3; 119.8; 120.4; 121.1; 121.7; 124.4; 126.3; 128.3; 129.8; 134.5; 136.8; 146.9; 152.7; 166.5. Мас-спектр, m/z: 353 [M + H]⁺.

2-{{2-(1-Бензил-1H-1,2,3-триазол-5-іл)пропіл}сульфаніл}-1,3-триазол (6).

Вихід 73 %. T_{топл.} 87–88 °С. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 2.10 (2H, м, CH₂), 2.79 (2H, т, CH₂), 3.39 (2H, т, SCH₂), 5.54 (2H, с, CH₂Ph), 7.29 (2H, м, CH_{аром}), 7.35 (4H, м, CH_{аром}), 7.45 (1H, м, CH_{аром}), 7.82 (1H, д, CH_{аром}), 7.97 (2H, м, CH_{аром} + CH_{піразол}). ¹³C ЯМР-спектр (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 24.0; 28.6; 32.3; 52.7; 121.7; 122.2; 124.4; 126.3; 127.8; 128.0; 128.7; 134.5; 136.2; 146.0; 152.7; 166.5. Мас-спектр, m/z: 367 [M + H]⁺.

Результати та їх обговорення

Для дослідження реакції циклоприєднання алкінів з азидами нами вперше синтезовано термінальні бутінільний **2** та пентінільний **3** тіоетери бензотіазолу. Синтез тіоетерів **2**, **3** проводили дією алкеніл галогенідів в присутності етилату натрію на 2-меркаптобензотіазол **1** аналогічно методиці [16; 22]. Слід відмітити, що тіоетери виділені з високими виходами у вигляді темно-коричневих олій, які спектрально ідентифіковані. В спектрі ЯМР ¹H сполук **2**, **3** наявні сигнали алкінільного замісника у вигляді сигналів метиленових протонів, метінового протону та протонів п-феніленового кільця.

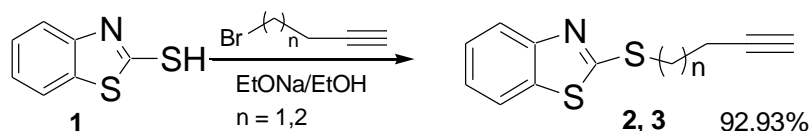


Схема 1. Синтез тіоетерів **2**, **3**
Scheme 1. Synthesis of thioethers **2**, **3**

Проведення клік-реакцій проводять з використанням різних каталізаторів та розчинників [23–32]. Під час використання пропаргільного тіоетеру бензотіазолу в реакції купрум-каталізованого 1,3-дипольного циклоприєднання з азидами використовували розчинник трет-бутильний спирт-вода чи диметилформамід-вода в присутності аскорбату натрію [21]. Ми проводили реакцію тіоетерів **2**, **3** з феніл- та бензилазидом з аскорбатом натрію та купрум (II) сульфатом. Як довели експериментальні

дослідження, під часри використання бутінільного тіоетеру **2** в реакції з фенілазидом найбільш ефективним розчинником виявилася суміш тетрагідрофурану з водою. Натомість циклоприєднання пентінільного тіоетеру **3** з феніл- та бензилазидом проводили в суміші диметилформамід-вода. В результаті з високими виходами синтезовано гібридні 1,2,3-триазолітбіозотіазолу, розділені двома чи трьома метиленовими спейсерами.

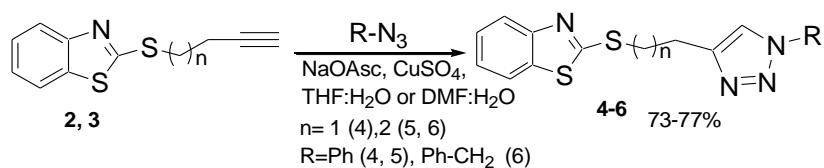


Схема 2. Синтез триазолітбіозотіазолів **4-6**
Scheme 2. Synthesis of triazolylbenzothiazoles **4-6**

Будову синтезованих сполук **4-6** доведено спектрами ЯМР ¹H та ¹³C та хроматомас-спектрометрією. В ЯМР ¹H спектрі видно сигнали протонів метиленових спейсерів і, у випадку сполуки **6**, синглет протону NCH₂ групи при 5.54 м.ч. Сигнал протону триазольного кільця проявляється у вигляді синглету в слабкому полі в при 8.64 і 8.70 м.ч. у випадку фенілзаміщених триазолів **4,5** та

7.97 м.ч. для бензилзаміщеного гібриду **6**. Дані хроматомас-спектрометрії вказують на високу чистоту продуктів з відповідними молекулярними піками.

Висновки

Таким чином, вперше синтезовані довголанцюгові алкінільні тіоетери бензотіазолу, які ефективно вступають в

реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання з ароматичними та аліфатичними азидами. Синтезовані гібридні триазолітїо-бензотіазоли, розділені декількома метиленовими спейсерами, є перспективними для дослідження їх біологічної активності.

References

- [1] Salma, U., Ahmad, S., Alam, M. Z., Khan, S. A. (2024). Synthetic approaches and biological applications of triazole derivatives. *Mol. Struct.*, 1301(137240). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137240>
- [2] Fan, Y. L., Ke, X., Liu, M. (2018). Coumarin-triazole hybrids and their biological activities. *J. Heterocycl. Chem.*, 55(4), 791–802. <https://doi.org/10.1002/jhet.3112>
- [3] Phatak, P. S., Sathe, B. P., Dhupal, S. T., Rehman, N. N., Dixit, P. P., Khedkar, V. M., Haval, K. P. (2019). Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Docking Studies of Substituted Acetylphenoxymethyl-triazolyl-N-phenylacetamides. *J. Heterocycl. Chem.*, 56(7), 1928–1938. <https://doi.org/10.1002/jhet.3568>
- [4] Jadhav, R. P., Raundal, H. N., Patil, A. A., Bobade, V. D. (2017). Synthesis and biological evaluation of a series of 1, 4-disubstituted 1, 2, 3-triazole derivatives as possible antimicrobial agents. *J. Saudi Chem. Soc.*, 21(2), 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2015.03.003>
- [5] Yadav, A., Kaushik, C. P. (2022). Synthesis and antibacterial evaluation of sulfonamide bridged disubstituted 1, 2, 3-triazoles. *Synth. Commun.*, 52(24), 2261–2275. <https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2141126>
- [6] Bo Zhang (2019). Comprehensive review on the antibacterial activity of 1,2,3-triazole hybrids. *Eur. J. Med. Chem.*, 168, 357–372. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.02.055>
- [7] Marinescu, M. (2023). Benzimidazole-triazole hybrids as antimicrobial and antiviral agents: A systematic review. *Antibiotics*, 12(7), 1220. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12071220>
- [8] Dwivedi, B., Bhardwaj, D., Choudhary, D. (2024). Green design and synthesis of some novel thiazolidinone appended benzothiazole-triazole hybrids as antimicrobial agents. *RSC advances*, 14(12), 8341–8352. <https://doi.org/10.1039/D4RA00990H>
- [9] Marzi, M., Farjam, M., Kazeminejad, Z., Shiroudi, A., Kouhpayeh, A., Zarenezhad, E. (2022). 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*, 2022(1), 7884316. <https://doi.org/10.1155/2022/7884316>
- [10] Subhashini, N. J. P., Kumar, E. P., Gurrupu, N., Yerragunta, V. (2019). Design and synthesis of imidazolo-1, 2, 3-triazoles hybrid compounds by microwave-assisted method: Evaluation as an antioxidant and antimicrobial agents and molecular docking studies. *J. Mol. Struct.*, 1180, 618–628. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.029>
- [11] Chavan, P. V., Desai, U. V., Wadgaonkar, P. P., Tapase, S. R., Kodam, K. M., Choudhari, A., Sarkar, D. (2019). Click chemistry based multicomponent approach in the synthesis of spirochromenocarbazole tethered 1, 2, 3-triazoles as potential anticancer agents. *Bioorg. Chem.*, 85, 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.070>
- [12] Çeşme, M., Onur, S., Aksakal, E. Tümer, F. (2024). Novel hybrid structures based on 4-Chlorobenzenesulfonyl and 1,2,3-triazoles: Synthesis, in vitro biological activities and in silico studies. *J. Mol. Liq.*, 409, 125501. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125501>
- [13] El Azab, I.H., El-Sheshtawy, H.S., Bakr, R.B., Elkanzi N.A.A. (2021). New 1,2,3-Triazole-Containing Hybrids as Antitumor Candidates: Design, Click Reaction Synthesis, DFT Calculations, and Molecular Docking Study. *Molecules*, 26(3), 708. <https://doi.org/10.3390/molecules26030708>
- [14] Menendez, C., Gau, S., Lherbet, C., Rodriguez, F., Inard, C., Pasca, M. R., Baltas, M. (2011). Synthesis and biological activities of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 46(11), 5524–5531. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.013>
- [15] Zhang, S., Xu, Z., Gao, C., Ren, Q. C., Chang, L., Lv, Z. S., Feng, L. S. (2017). Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.06.051>
- [16] Haleha, O. V., Povidachyk, M. V., Svalyavin, O. V., Ostapchuk, E. M., Onysko, M. Y. (2023). [Synthesis and conversion of thiazinobenzothiazolium salts]. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 2, 61–66. (in Ukrainian). <http://dx.doi.org/10.32434/0321-4095-2023-147-2-61-66>
- [17] Haleha, O. V., Povidachyk, M. V., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., Onysko, M. Y., Sukharev S. M. [Synthesis and antimicrobial activity of seleno(mercury)halogen-containing benzothiazole derivatives]. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.*, 49(1), 39–44. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.24144/2414-0260.2023.1.39-44>
- [18] Shafi, S., Alam, M. M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., Alam, M. S. (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1, 2, 3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 49, 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.032>
- [19] Mir, F., Shafi, S., Zaman, M. S., Kalia, N. P., Rajput, V. S., Mulakayala, C., Alam, M. S. (2014). Sulfur rich 2-

Подяка

Дослідження проводились за грантової підтримки НФДУ (проект № 216/0176).

- mercaptobenzothiazole and 1, 2, 3-triazole conjugates as novel antitubercular agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 76, 274–283.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.017>
- [20] Kuribayashi, S., Shida, N., Inagi, S., Fuchigami, T. (2016). Synthesis of fluorinated triazole and isoxazole derivatives by electrochemical fluorination. *Tetrahedron*, 72(35), 5343–5349.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.07.016>
- [21] Gong, Z., Peng, Y., Qiu, J., Cao, A., Wang, G., Peng, Z. (2017). Synthesis, In Vitro α -Inhibitory Activity and Molecular Docking Studies of Novel Benzothiazole-Triazole Derivatives. *Molecules*, 22(9), 1555.
<https://doi.org/10.3390/molecules22091555>
- [22] Fizer, M., Slivka, M.; Baumer, V.; Slivka, M.; Fizer, O. (2019). Alkylation of 2-oxo(thioxo)-thieno[2,3-d]pyrimidine-4-ones: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, 1198, 126858.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.105>
- [23] Jaiswal, S., Devi, M., Sharma, N., Rath, K., Dwivedi, J., Sharma, S. (2022). Emerging approaches for synthesis of 1, 2, 3-triazole derivatives. a review. *Organic Preparations and Procedures International*, 54(5), 387–422.
<https://doi.org/10.1080/00304948.2022.2069456>
- [24] Reddy, G. S., Reddy, L. M., Kumar, A. S., Ramachary, D. B. (2020). Organocatalytic Selective [3+ 2] Cycloadditions: Synthesis of Functionalized 5-Arylthiomethyl-1, 2, 3-triazoles and 4-Arylthio-1, 2, 3-triazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(23), 15488–15501.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02247>
- [25] Kumar, S., Lal, B., Tittal, R. K. (2024). Green Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles: A Sustainable Approach. *Green Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/D3GC04346>
- [26] Hu, H., Ohno, A., Sato, T., Mase, T., Uozumi, Y., Yamada, Y. M. (2019). Self-assembled polymeric pyridine copper catalysts for Huisgen cycloaddition with alkynes and acetylene gas: application in synthesis of tazobactam. *Org. Process Res. Dev.*, 23(4), 493–498.
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00429>
- [27] Trujillo, M., Hull-Crew, C., Outlaw, A., Stewart, K., Taylor, L., George, L., Schoffstall, A. (2019). Green methodologies for copper (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions: a comparative study. *Molecules*, 24(5), 973. <https://doi.org/10.3390/molecules24050973>
- [28] Rzonsowska, M., Kozakiewicz, K., Mituła, K., Duszczyk, J., Kubicki, M., Dudzic, B. (2021). Synthesis of silsesquioxanes with substituted triazole ring functionalities and their coordination ability. *Molecules*, 26(2), 439.
<https://doi.org/10.3390/molecules26020439>
- [29] Mittersteiner, M., Aquino, E. C., Budragchaa, T., Wessjohann, L. A., Bonacorso, H. G., Martins, M. A., Zanatta, N. (2022). Synthesis of Methylene-Bridged Trifluoromethyl Azoles Using 5-(1, 2, 3-Triazol-1-yl) enones. *Synthesis*, 54(02), 439–450.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1719837>
- [30] Bagra, N., Jain, R. (2022). Synthesis of 4-(1, 2, 3-triazol-1-yl)-L-phenylalanines. *Synthetic Communications*, 52(8), 1176–1183.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2022.2077114>
- [31] Nural, Y., Ozdemir, S., Doluca, O., Demir, B., Yalcin, M. S., Atabey, H., Seferoglu, Z. (2020). Synthesis, biological properties, and acid dissociation constant of novel naphthoquinone-triazole hybrids. *Bioorganic Chemistry*, 105, 104441.
<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104441>
- [32] Igual, M. O., Nunes, P. S., da Costa, R. M., Mantoani, S. P., Tostes, R. C., Carvalho, I. (2019). Novel glucopyranoside C2-derived 1, 2, 3-triazoles displaying selective inhibition of O-GlcNAcase (OGA). *Carbohydrate research*, 471, 43–55.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2018.10.007>