



FUNCIONALIZAÇÃO DO PAEONOL PARA O DESENVOLVIMENTO DE NOVOS DERIVADOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS COM POTENCIAL ANTIFÚNGICO

Gisely Ferreira Moura¹; Poliana A. R. Gazolla¹; Walter C. C. Bigui¹; William dos Santos Belarmino; Mariana B. de Oliveira¹; Quésia Helena Campos Serpa¹; Vagner T. de Queiroz¹; Adilson V. Costa¹.

¹ Departamento de Química e Física, Grupo de Pesquisa de Estudos Aplicados em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS), Universidade Federal do Espírito Santo, Alto Universitário, s/n, 29500-000 Alegre, ES, Brasil.

g.m.ferreira@gmail.com.br

Palavras-Chave: *Carica papaya* L.; cicloadição 1,3-dipolar; *click chemistry*.

Introdução

O mamão (*Carica papaya* L.) está entre as frutas mais cultivadas nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. No Brasil, a cultura apresenta expressiva importância econômica e agrícola, favorecida pelas condições climáticas adequadas ao seu cultivo. O país destaca-se entre os principais produtores e exportadores mundiais de mamão, com os estados da Bahia, Espírito Santo e Ceará apresentando significativa participação na produção nacional (FAO, 2024).

Entre os principais fatores que comprometem a produção e a comercialização do mamão estão as doenças que podem ocasionar perdas econômicas significativas tanto no campo quanto no período pós-colheita. Nesse contexto, a antracnose destaca-se como uma das principais doenças associadas à cultura, sendo causada principalmente por espécies do gênero *Colletotrichum gloesporioides*. (DEAN *et al.*, 2012; ARCHANA *et al.*, 2021).

Entretanto, o uso frequente e indiscriminado de fungicidas convencionais pode acarretar problemas relacionados ao meio ambiente, ao acúmulo de resíduos nos frutos e, principalmente, à seleção de populações de patógenos resistentes. Além disso, muitos fungicidas comerciais atuam sobre um número limitado de alvos moleculares, favorecendo o desenvolvimento de mecanismos de resistência e reforçando a necessidade de buscar novas alternativas para o controle de doenças fitopatogênicas (BAI *et al.*, 2024).

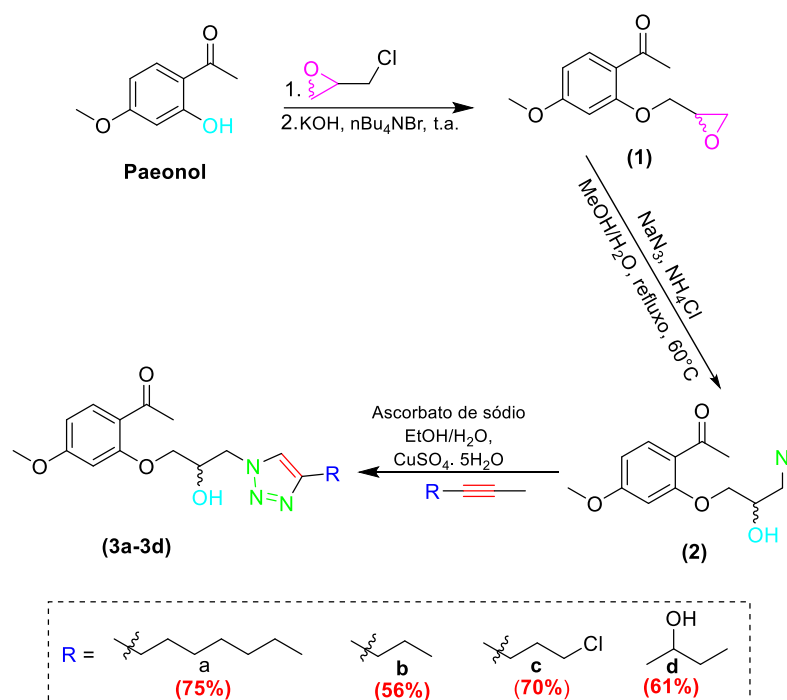
Os triazóis se apresentam como uma alternativa para o desenvolvimento de novos fungicidas e também destacam-se pela ampla atividade antifúngica e pelo amplo espectro de ação, além da capacidade de absorção e translocação sistêmica nas plantas. Esses compostos atuam, principalmente, por meio da inibição da enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51), comprometendo a biossíntese de ergosterol, componente essencial da membrana celular dos fungos (BASHA *et al.*, 2023).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar quatro derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol (**3a–3d**), caracterizá-los por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

(RMN) de ^1H e ^{13}C e avaliar sua atividade antifúngica *in vitro* contra *Colletotrichum gloeosporioides*, agente etiológico da antracnose do mamoeiro.

Material e Métodos

Os derivados triazólicos foram obtidos a partir do paeonol e foram preparados mediante uma sequência sintética composta por três etapas. A estratégia envolveu modificações estruturais sucessivas do material de partida, conduzindo à formação dos compostos contendo o núcleo 1,2,3-triazólico. Entre as transformações realizadas, destaca-se a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a azida orgânica e o alcino terminal, catalisada por sais de cobre (I) (CuAAC), responsável pela construção do núcleo triazólico (COSTA *et al.*, 2026). No esquema 1, estão representadas as reações empregadas em cada etapa da síntese dos compostos de interesse.



Esquema 1 – Etapas envolvidas na síntese dos derivados triazólicos (**3a–3d**) a partir do paeonol.

O intermediário (**1**) foi preparado a partir da reação do paeonol (2,000 g; 12,000 mmol) com epicloridrina (11,140 g; 120,000 mmol), utilizando KOH (3,370 g; 60,160 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (0,770 g; 2,410 mmol) como reagentes auxiliares. A mistura foi mantida sob agitação a 0 °C por 30 min e, posteriormente, à temperatura ambiente por 3 h e 30 min. Em seguida, o intermediário (**1**) foi submetido à reação com azida de sódio (1,580 g; 22,461 mmol), na presença de NH_4Cl (0,601 g; 11,250 mmol), em uma mistura de MeOH/ H_2O (4:1, v/v). A reação foi conduzida sob refluxo a 60 °C por 3 h e monitorada por CCD, fornecendo o intermediário azidoálcool (**2**). A síntese dos compostos **3a–3d** foi desenvolvida



em um balão de fundo redondo (100 mL), posteriormente foi adicionado a azida (2) (1,000 g; 4,010 mmol), o ascorbato de sódio (0,410 g; 2,090 mmol), diclorometano/água na proporção 1:1 (v v⁻¹), o catalisador (CuSO₄·5H₂O) (0,260 g; 1,040 mmol), e o alcino terminal de interesse. A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente por 1h sob agitação constante e monitorada periodicamente por cromatografia em camada delgada (CCD). Após a finalização da reação, os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de EDTA, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, por fim os 1,2,3 triazóis obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel.

Posteriormente os compostos triazólicos, **3a–3d**, foram purificados por cromatografia e tiveram suas estruturas químicas elucidadas por meio de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹³C e ¹H, além de espectrometria de massas. Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios *in vitro* para avaliar a atividade fungicida frente ao fitopatógeno *Colletotrichum gloeosporioides*, causador da antracnose do mamoeiro.

O *C. gloeosporioides* foi obtido a partir de tecidos lesionados de frutos do mamoeiro. As culturas puras foram mantidas em meio de cultura BDA (batata-dextrose-ágar), a 25 °C por 10 dias de incubação. Para avaliar o efeito fungicida dos triazóis **3a–3d** sobre o fungo *C. gloeosporioides*, foram preparadas soluções na concentração de 1000 ppm. Os derivados triazólicos foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO, 3,5% m v⁻¹) e Tween 80 (0,05% m v⁻¹). O controle positivo (CP) utilizado foi o antifúngico tebuconazol (comercial) na concentração de 1000 ppm e o controle negativo (CN) uma solução de DMSO (3,5% m v⁻¹) e Tween 80 (0,05% m v⁻¹).

A atividade antifúngica sobre o *C. gloeosporioides* foi avaliada seguindo metodologia descrita por Edgington *et al.* (1971). Discos miceliais de 9 mm de diâmetro foram transferidos para o centro de placas de Petri contendo meio previamente suplementado com os tratamentos avaliados. As placas foram incubadas em uma câmara de demanda bioquímica de oxigênio (DBO) por 7 dias. Após este período foi realizado a medida do crescimento micelial utilizando paquímetro digital. Posteriormente, o teste de médias de Scott-Knott a 5% de probabilidade foi aplicado para delimitar os grupos mais e menos eficientes.

Resultados e Discussão

As transformações químicas do paeonol resultaram na obtenção de quatro derivados inéditos (**3a–3d**), por meio de uma rota sintética constituída por três etapas reacionais. Os derivados contendo o núcleo 1,2,3-triazólico foram obtidos com rendimentos satisfatórios variando entre 56% e 75%.

A primeira etapa da rota sintética consistiu na reação do paeonol com (±)-epicloridrina, na presença de brometo de tetrabutilamônio ((Bu)₄NBr), seguida da adição de hidróxido de potássio (KOH) ao meio reacional. Essa etapa conduziu à formação do intermediário **1**, por meio de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) (COSTA *et al.*, 2026). Na segunda etapa da rota sintética, o intermediário **2** foi obtido por meio da abertura nucleofílica do anel epóxido com azida de sódio (NaN₃), utilizando cloreto de amônio (NH₄Cl) e metanol como solvente (DE OLIVEIRA *et al.*, 2025). Na terceira e última etapa, foram obtidos os novos

derivados 1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos (**3a–3d**) a partir do intermediário **2** e de quatro diferentes alcinos terminais, por meio da reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre (I) (CuAAC), conhecida como reação *click* (ALVES *et al.*, 2026). Após a obtenção dos derivados 1,2,3-triazólicos, foram realizadas análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C para sua caracterização estrutural. A seguir, são apresentados e discutidos os dados de RMN de ^1H do composto **3a**.

Pela análise de RMN no espectro de ^1H , foi possível observar os sinais atribuídos ao composto **3a**. O sinal observado em δ_{H} 0,86, como um tripleto integrado para três hidrogênios, com constante de acoplamento $J = 7,0$ Hz, foi atribuído ao grupo metila terminal H-19. O sinal observado em δ_{H} 2,56, como um simpleto integrado para três hidrogênios, foi atribuído ao grupo metila mais blindado (CH_3') vizinho à carbonila. Foram evidenciados dois duplos dupletos em δ_{H} 3,98 e 4,11, ambos integrados para um hidrogênio, referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-8ab. O H-8a apresentou constantes de acoplamento $J = 9,5$ Hz e $J = 5,5$ Hz, enquanto o H-8b apresentou valores de $J = 9,8$ Hz e $J = 4,3$ Hz. O multipletto observado na região de δ_{H} 4,42 – 4,46, integrado para um hidrogênio, foi associado ao átomo H-9. Os duplos dupletos observados em δ_{H} 4,53 e 4,63 foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-10ab. O hidrogênio H-10a apresentou constantes de acoplamento $J_1 = 14,0$ Hz e $J_2 = 6,5$ Hz, enquanto o H-10b apresentou valores de $J_1 = 14,0$ Hz e $J_2 = 4,0$ Hz. Por fim, na região de δ_{H} 1,25–1,31, foi observado um multipletto integrado para oito hidrogênios, correspondente aos hidrogênios metilênicos H-15/H-16/H-17/H-18.

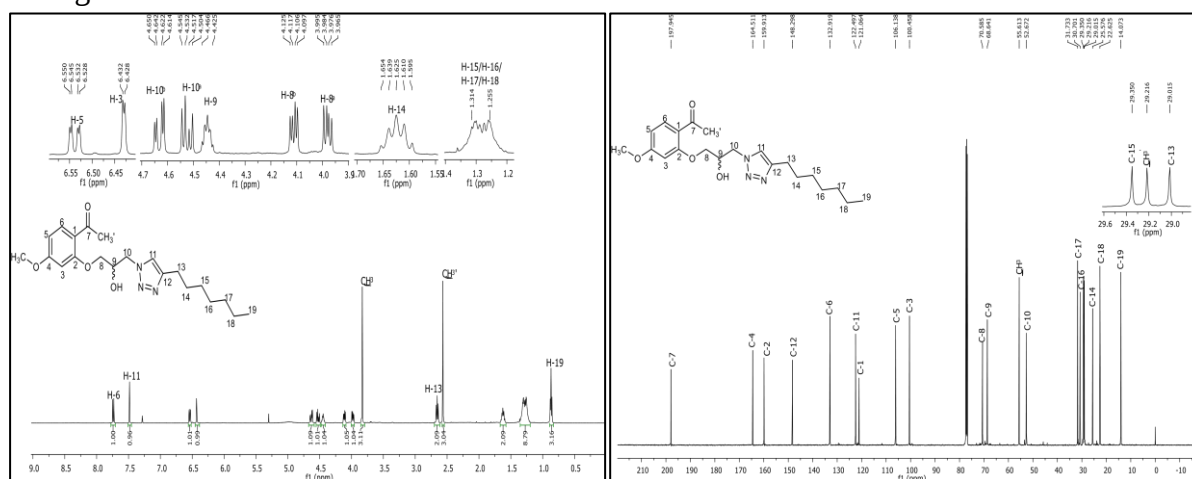


Figura 1: Espectros de RMN de ^1H (esquerda) e ^{13}C (direita) do derivado triazólico (**3a**), com atribuição dos sinais aos respectivos átomos de hidrogênio e carbono da estrutura molecular.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (**3a**), o sinal em δ_{C} 52,6 foi atribuído ao carbono C-10, adjacente ao anel 1,2,3-triazólico, enquanto o sinal em δ_{C} 55,6 corresponde ao carbono do grupo metoxila. Os sinais em δ_{C} 68,6 e 70,5 foram atribuídos aos carbonos C-9 e C-8, respectivamente. Os carbonos C-11 e C-12, pertencentes ao anel triazólico, apresentaram sinais em δ_{C} 122,4 e 148,2, respectivamente corroborando a formação bem-sucedida do composto (**3a**).

O potencial fungicida dos triazóis **3a–3d** foi avaliado quanto a porcentagem de inibição do crescimento micelial de *C. gloeosporioides*. Na Figura 2, observa-se as porcentagens de inibição e todos os tratamentos avaliados na concentração de 1000 ppm.

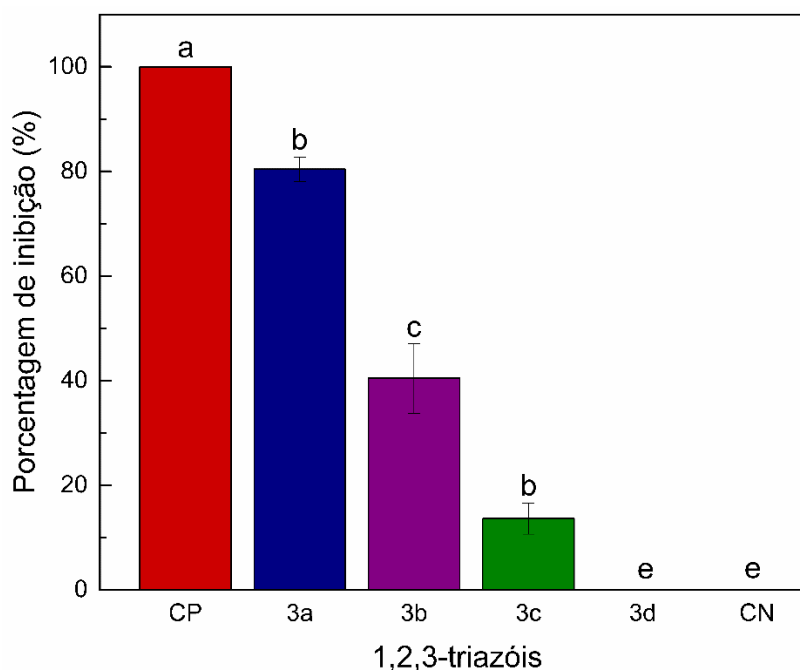


Figura 2: Atividade antifúngica dos derivados triazólicos (**3a–3d**) frente à *Colletotrichum gloeosporioides*, avaliada por meio da inibição do crescimento micelial na concentração de 1000 ppm.

Dentre os tratamentos avaliados, o composto (**3a**) se mostrou mais promissor em relação ao demais derivados triazólicos. O tratamento **3a** evidenciou uma redução expressiva no crescimento fúngico nos tratamentos mais ativos quando comparados aos controles (Tebuconazol e DMSO + Tween 80) capaz de inibir 80% do crescimento fúngico. Em contraste, o tratamento **3d** não apresentou nenhuma inibição do crescimento fúngico, sendo estatisticamente igual ao CN.

Esses resultados sugerem uma possível relação estrutura-atividade, na qual a presença de substituintes alifáticos de cadeia longa contribui significativamente para o aumento da atividade antifúngica. A presença de grupos alifáticos é capaz de aumentar a lipofilicidade molecular, favorecendo a interação com a membrana plasmática fúngica, constituída principalmente em lipídeos que apresentam caráter lipofílico. Esta característica é capaz de favorecer a penetração celular e interação com enzimas envolvidas na biossíntese do ergosterol, como a CYP51. A inibição desta enzima compromete a integridade da membrana fúngica influenciando diretamente no crescimento do fungo.



Conclusões

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que os derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol podem ser obtidos de forma eficiente por meio da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e alcinos terminais, empregando a “*click chemistry*” catalisada por cobre (CuAAC). A estratégia sintética empregada permitiu a obtenção dos derivados propostos, evidenciando a eficiência da metodologia para a funcionalização estrutural do paeonol e para a introdução do núcleo 1,2,3-triazólico.

A caracterização dos compostos por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C possibilitou a confirmação das estruturas químicas propostas, por meio da identificação dos sinais característicos dos grupos funcionais e do núcleo triazólico, corroborando a formação dos produtos sintetizados.

Por meio do ensaio fungicida foi possível observar que o triazol **3a** se mostrou com maior potencial antifúngico em relação aos quatro derivados avaliados com inibição de 80% do crescimento micelial. Esta maior atividade pode estar relacionada a estrutura química do derivado **3a** que possui substituinte alifático de cadeia longa. No entanto, é necessário novos testes em diferentes concentrações, além de estudos enzimáticos e computacionais capazes de constatar que o efeito biológico está relacionado a estrutura química do derivado triazólico.

Agradecimentos

À FAPES, CAPES, CNPq, ao Grupo de Pesquisa em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS-UFES-CNPq).

Referências

- ALVES, T A *et al.* Cytogenotoxic Effects and Physicochemical and Molecular Profiles of Eugenol-Derived Triazoles With Phytotoxic Potential. **Chemistry & Biodiversity**, v. 23, n. 1, p. e03621, 2026.
- ARCHANA, T. Janamatti *et al.* Bacterial volatile mediated suppression of postharvest anthracnose and quality enhancement in mango. **Postharvest Biology and Technology**, v. 177, p. 111525, 2021.
- BAI, Na *et al.* AoMedA has a complex regulatory relationship with AoBrIA, AoAbaA, and AoWetA in conidiation, trap formation, and secondary metabolism in the nematode-trapping fungus *Arthrobotrys oligospora*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 89, n. 9, p. e00983-23, 2024.
- COSTA, A V *et al.* Fungicidal Activity and In Silico Studies of Triazoles Derived From Glycerol Against *Neocosmospora falciformis*, A Causal Agent of Guava Tree Decline. **Chemistry & Biodiversity**, v. 23, n. 6, p. e71389, 2026.
- DE OLIVEIRA, M B *et al.* Design and synthesis of thymol derivatives bearing a 1, 2, 3-triazole moiety for papaya protection against *Fusarium solani*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 73, n. 23, p. 14290-14299, 2025.
- DEAN, R *et al.* The Top 10 fungal pathogens in molecular plant pathology. **Molecular Plant Pathology**, v. 13, n. 4, p. 414-430, 2012.



EDGINGTON, L. V.; KHEW, K. L.; BARRON, G. L. Fungitoxic spectrum of benzimidazoles compounds. **Phytopathology**, v. 61, n. 1, p. 42-44, 1971.