

# A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

## SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS BROMADOS COM POTENCIAL EFEITO HERBICIDA SOBRE SEMENTES DE ALFACE

**Aidene de Fátima Camilo Faria, Thammyres de Assis Alves, Thayllon de Assis Alves, Mariana Belizario de Oliveira, Vagner Tebaldi de Queiroz, Milene Miranda Praça-Fontes, Adilson Vidal Costa.**

Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde/  
Departamento de Química e Física, Alto Universitário, S/N, Guararema – 29500-000 – Alegre – ES,  
Brasil, aidenecfaria@gmail.com, thammyresalves@gmail.com, thayllonalves@gmail.com,  
belizmary@hotmail.com, vagner.queiroz@ufes.br, milenemiranda@yahoo.com.br,  
avcosta@hotmail.com.

### Resumo

A ocorrência de pragas e doenças em lavouras são um dos maiores problemas enfrentados na agricultura de países com alta produção alimentícia como o Brasil. Com isso, a pesquisa por métodos alternativos de controle se tornou imprescindível, e os 1,2,3-triazóis passaram a ser explorados devido as suas diversas atividades biológicas. Diante disso, objetivou-se a síntese de novos 1,2,3-triazóis bromados (**4d-4f**) derivados do glicerol, um subproduto do biodiesel, e a avaliação de sua atividade fitotóxica frente às sementes da *Lactuca sativa*. Os triazóis recém-sintetizados via reação "click" foram obtidos com rendimentos de 83%, 62% e 69%, e caracterizados por métodos espectroscópicos no infravermelho, ressonância magnética de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e por espectrometria de massas. Os bioensaios foram realizados em sementes de alface, em que o controle positivo utilizado foi o herbicida comercial glifosato. Os compostos **4e** e **4f** apresentaram potencial indutor do crescimento radicular da alface.

**Palavras-chave:** Fitotóxico. *Lactuca sativa*. Glicerol.

**Área do Conhecimento:** Ciências Exatas e da Terra (Química).

### Introdução

O Brasil está entre os maiores produtores de alimentos do mundo. Devido as atividades do setor agropecuário que, em 2021, o colocaram em terceiro lugar entre os países com maior participação das exportações do setor agropecuário, estando à frente apenas os Estados Unidos e a Holanda, em primeiro e segundo lugar, respectivamente. De acordo com a Embrapa, no ano de 2016, o país possuía uma área total cultivada de 65.913.738 hectares, e entre as principais culturas cultivadas nessas áreas estão: a soja, o milho, cana-de-açúcar, algodão, café, arroz, laranja e o feijão (SOUZA; VIEIRA FILHO e GASQUES 2023).

Visto que a produção alimentícia é essencial para a economia brasileira, o uso de agroquímicos é fundamental, principalmente devido ao clima tropical característico do país, que favorece os riscos de ocorrência e danos causados por pragas que possuem maior sobrevivência neste tipo de clima, como patógenos e plantas daninhas (LANA e CASIMIRO, 2022). Uma das estratégias utilizadas para o controle de pragas é o uso de pesticidas, e entre as classes de pesticidas mais empregados mundialmente, os herbicidas se destacam e são os mais comercializados, correspondendo a 60% dos pesticidas utilizados no Brasil, uma vez que desempenham um papel crucial no controle de pragas (HORN, 2021).

Entretanto, um dos maiores desafios do setor agropecuário é a resistência de pragas aos herbicidas, principalmente as plantas daninhas. Por ser uma característica transmitida geneticamente, o emprego de um mesmo herbicida repetidamente como único método de controle resulta na seleção de mutantes e no aumento da frequência da resistência na região (MARKUS, 2021). Dessa forma, é imprescindível buscar outros métodos de controle para que a produção alimentícia se mantenha.

Uma classe de heterocíclicos que vem ganhando destaque para a pesquisa são os triazóis, compostos nitrogenados de cinco membros, que possuem ampla variedade de atividades biológicas que os tornam tão promissores, como antibacteriana, herbicida e antifúngica (COSTA *et al.*, 2017, 2020; DHEER; SINGH; SHANKAR, 2017; MERMER; KELES; SIRIN, 2021).

# A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Com o propósito de analisar o potencial herbicida desses compostos, ensaios biológicos são realizados com o objetivo de avaliar sua capacidade de inibir a evolução de diversos organismos. Nestes bioensaios, são utilizadas espécies modelos, como a *Lactuca sativa* (alface) (ALVES *et al.* 2018; ALVES *et al.* 2021). A escolha dessa espécie é fundamentada na rapidez de sua resposta e sua sensibilidade, mesmo em baixos níveis de toxicidade possuir abundância de sementes, disponibilidade em mercados locais para aquisição, além de sua germinação de forma padronizada e em poucas horas (PINHEIRO *et al.*, 2015).

Nestes ensaios são analisados indicadores do estágio inicial de desenvolvimento das plântulas, assim como elementos associados à germinação e ao crescimento (VASCONCELOS *et al.*, 2022). Esses indicadores permitem a avaliação do potencial herbicida das substâncias em teste e sugere possíveis aplicações no controle pré e/ou pós-emergente das plantas, direcionando o curso e definindo etapas de pesquisas futuras (VALENTE *et al.*, 2022).

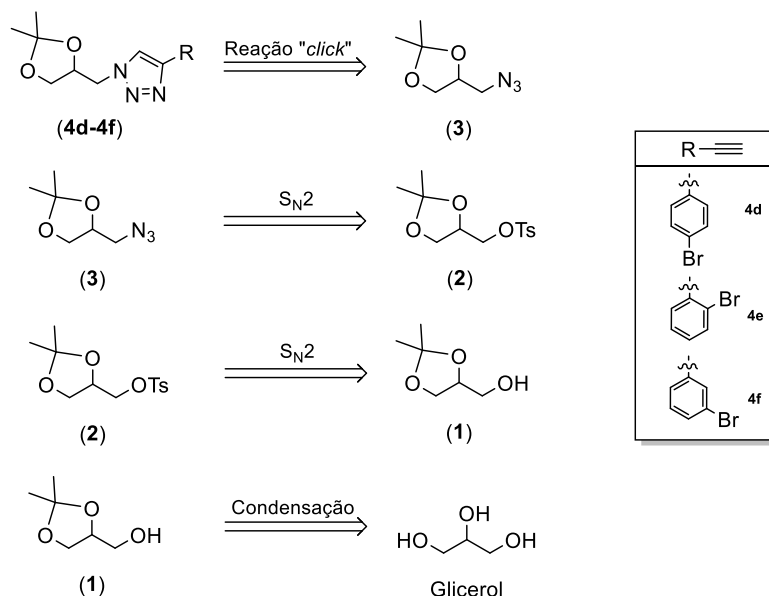
Com base no exposto, o propósito deste estudo foi sintetizar e avaliar o potencial herbicida de três novos 1,2,3-triazóis bromados, derivados do glicerol, no controle pré e/ou pós-emergente de plantas.

## Metodologia

### Síntese dos triazóis

A síntese dos três 1,2,3-triazóis (**4d-4f**) foi realizada a partir de uma rota sintética em apenas quatro etapas, utilizando como material de partida o glicerol (Figura 1), conforme descrito na literatura por Costa *et al.*, 2020.

Figura 1 – Análise retrossintética para obtenção dos 1,2,3-triazóis derivados do glicerol (**4d-4f**).



Fonte: Próprio autor.

## Ensaio Biológico

Após sua síntese e caracterização, os três derivados triazólicos foram submetidos aos ensaios biológicos para avaliação de sua atividade fitotóxica frente as sementes comerciais da espécie modelo (*Lactuca sativa*). Os compostos foram diluídos em diclorometano (DCM) nas concentrações de 300, 150, 75, 50 e 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , como controle negativo foram usados a água destilada e o solvente DCM, e como controle positivo foi utilizado o herbicida comercial glifosato (0,1%), na concentração recomendada pelo fabricante.

# A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

A germinação das sementes foi realizada como descrito na literatura por Vasconcelos *et al.* (2022), com os tratamentos dispostos em placas de petri e acondicionados em câmara de germinação (BOD) à 24 °C. O experimento foi realizado seguindo o método de aplicação contínua das soluções teste, em quadruplicatas, sendo constituído por quatro repetições com 25 sementes cada, totalizando 100 sementes por tratamento (ALVES *et al.*, 2021). Para a avaliação do índice de velocidade de germinação (IVG), porcentagem de germinação (%G) e crescimento radicular (CR), a germinação das sementes foi analisada em intervalos de 8 em 8 horas até 48 h de tratamento.

Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e as médias obtidas foram comparadas pelo teste de Dunnett a 5% de significância (VASCONCELOS *et al.*, 2022). As análises estatísticas foram todas realizadas no programa GENES (CRUZ, 2013).

## Resultados

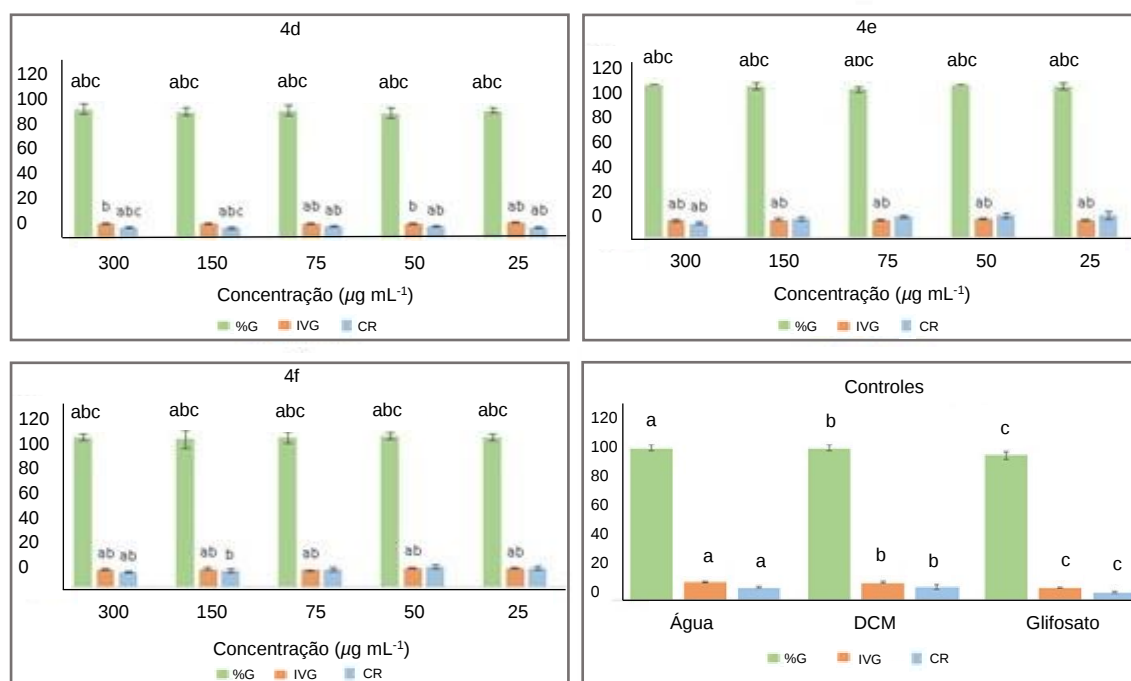
### Caracterização dos triazóis

O preparo dos 1,2,3-triazóis (**4d-4f**) ocorreu em apenas quatro etapas, de acordo com a rota sintética apresentada na Figura 1, empregando-se o glicerol, um subproduto do biodiesel, como material de partida. A etapa principal para a síntese se deu através do emprego da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre uma azida orgânica e um alcino terminal catalisada por cobre (Cu(I)), que levou à obtenção dos 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos bromados de interesse (**4d**, **4e** e **4f**) com rendimentos satisfatórios de 83%, 62% e 69%, respectivamente. Após sintetizados, todos os compostos foram caracterizados por métodos espectroscópicos no infravermelho, ressonância magnética de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C e por espectrometria de massas (COSTA *et al.*, 2017).

### Ensaio biológico

Os compostos triazólicos **4d-4f** apresentados na Figura 2 foram avaliados quanto a atividade fitotóxica frente as sementes da planta modelo *Lactuca sativa* (alface).

Figura 2 - Parâmetros germinativos de sementes de *Lactuca sativa* após 48 h de exposição às moléculas **4d**, **4e** e **4f** (300, 150, 75, 50 e 25 µg mL<sup>-1</sup>) e aos controles.



# A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

\*As médias seguidas pela letra *a* se igualaram com controle negativo água, as médias seguidas pela letra *b* se igualaram ao controle negativo diclorometano (DCM) e as médias seguidas pela letra *c* se igualaram ao controle positivo glifosato, de acordo com teste de Dunnett ( $p > 0,05$ ). Onde: %G - representa a porcentagem de sementes germinadas após 48 h; IVG - representa o índice de velocidade de germinação avaliado de 8/8 h por 48 h; CR - representa as médias do crescimento radicular (cm) das plântulas após 48 h de exposição.

Fonte: Próprio autor.

Em relação à variável %G, todos os tratamentos se igualaram estatisticamente (Figura 2). Já o IVG foi inibido nas sementes tratadas com a molécula **4d** na concentração de  $150 \mu\text{g mL}^{-1}$ . O parâmetro CR foi estimulado significativamente nas raízes tratadas com a molécula **4e** ( $150, 75, 50$  e  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e com a molécula **4f** ( $75, 50$  e  $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ ).

## Discussão

As transformações químicas decorridas durante as etapas da rota sintética, levaram a obtenção dos intermediários (**1**), (**2**) e (**3**) com ótimos rendimentos equivalentes a 63%, 75% e 93%, respectivamente, conforme descrito previamente na literatura (COSTA *et al.*, 2017; COSTA *et al.*, 2020). Já o preparo dos derivados triazólicos **4d**, **4e** e **4f**, ocorreu através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre a azida (**3**) e três alcinos terminais distintos, utilizando-se álcool *t*-butílico e água como solvente, sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) como catalisador e ascorbato de sódio como agente redutor (responsável por reduzir as espécies de Cu(II) a Cu(I) durante a reação).

Dentre as diversas metodologias disponíveis para o preparo e obtenção de derivados 1,2,3-triazólicos, a reação de cicloadição inserida no conceito de reação “click” é a mais empregada, devido a sua seletividade para a formação de triazóis 1,4-dissubstituídos, de maneira rápida, fácil e com altos rendimentos (LIMA, 2020; ZAVARISE, 2021). Essas características estão associadas ao emprego de sais de cobre (I) ou (II) na reação, uma vez que este catalisador é responsável por acelerar as transformações decorridas numa escala de  $10^7$  vezes. Sendo assim, diversos estudos decritos na literatura, juntamente com o presente trabalho, demonstram o potencial promissor deste tipo de reação para obtenção de 1,2,3-triazóis.

A análise fisiológica pode ser agrupada em parâmetros germinativos, englobando %G e IVG; e em parâmetro de crescimento (CR). Essa divisão ocorre por conta dos hormônios vegetais envolvidos em cada etapa do desenvolvimento da planta e a etapa de interferência que a substância-teste está envolvida (BARCELOS *et al.*, 2023). Esse tipo de separação é encorajado, também, por possibilitar a melhor avaliação dos compostos quanto ao potencial herbicida: pré-emergente, ou seja, antes da emissão da radícula; e, pós-emergente, ou seja, após a emissão da parte radicular da plântula (BARCELOS *et al.*, 2023).

Embora haja relatado do potencial herbicida de outros triazóis, os triazóis bromados estudados apresentaram efeito indutor do crescimento radicular das plântulas (BARCELOS *et al.*, 2023). Tal resultado também foi relatado por Costa *et al.* (2017) e Costa *et al.* (2020), que investigando o potencial herbicida de moléculas de 1,2,3-triazóis derivadas do glicerol observaram atividade indutora do crescimento em algumas moléculas.

Considerando o potencial fungicida que 1,2,3-triazóis apresentam, atrelado a baixada toxicidade vegetal que as moléculas estudadas na presente pesquisa apresentaram, indica-se os 1,2,3-triazóis derivados do glicerol bromados para avaliações de potencial fungicida (COSTA *et al.* 2017).

## Conclusão

A síntese dos três 1,2,3-triazóis (**4d-4f**) contendo a porção 1,4-dissubstituída foram sintetizados a partir do glicerol, em que a utilização da reação “click” foi uma etapa chave, sendo obtidos com rendimentos satisfatórios, e posteriormente foram caracterizados por análise de IV, Massas e RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Isso indica a eficácia da abordagem sintética adotada e a realização bem-sucedida das transformações promovidas, viabilizando sua aplicação na síntese de novos compostos. As moléculas estudadas **4e** e **4f** apresentaram potencial indutor do crescimento radicular da alface, não sendo tóxica para o desenvolvimento inicial vegetal. Dessa maneira, as moléculas são indicadas para estudos de potencial fungicida.

# A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

## Referências

- ALVES, T. A. *et al.* Toxicity of thymol, carvacrol and their respective phenoxy acetic acids in *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. **Industrial Crops and Products**, v. 114, p. 59-67, 2018.
- ALVES, T. A. *et al.* Phytotoxic and cyto-genotoxic activity of essential oil from leaf residues of *Eucalyptus urophylla* and the hybrid *E. urophylla* x *E. camaldulensis* on *Lactuca sativa* and *Sorghum bicolor*. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e242101119646-e242101119646, 2021.
- BARCELOS, F. F. *et al.* Synthesis of novel glycerol-fluorinated triazole derivatives and evaluation of their phytotoxic and cytogenotoxic activities. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 95, n. 1, p. 1-15, 2023.
- COSTA, A. V. *et al.* Synthesis of novel glycerol-derived 1,2,3-triazoles and evaluation of their fungicide, phytotoxic and cytotoxic activities. **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1666-1681, 2017.
- COSTA, A. V. *et al.* Synthesis of glycerol-derived 4-alkyl-substituted 1,2,3-triazoles and evaluation of their fungicidal, phytotoxic, and antiproliferative activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, p. 821-832, 2020.
- CRUZ, C. D. Genes: A software package for analysis in experimental statistics and quantitative genetics. **Acta Scientiarum Agronomy**, v. 35, p. 271-276, 2013.
- DHEER, D.; SINGH, V.; SHANKAR, R. Medicinal attributes of 1, 2, 3-triazoles: Current developments. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 30-54, 2017.
- HORN, T. K. *et al.* O uso dos herbicidas no Brasil: estudo comparativo com a União Europeia. In: SIMPÓSIO SOBRE SISTEMAS SUSTENTÁVEIS, 6, 2021, Toledo. **Anais: Artigos Publicados como Resumos**. Toledo: Editora GFM, 2021. p. 118-123.
- LANA, E. K. R. de; CASIMIRO, L. F. C. O uso de defensivos agrícolas e o direito à alimentação: De que modo aplicação dos defensivos agrícolas impacta na produção de alimentos? **Revista Nativa Americana de Ciências, Tecnologia & Inovação**, v. 3, n. 2, p. 75-83, 2022.
- LIMA, L. E. B. de. “Click chemistry”: síntese, relação estrutura-atividade e avaliação in vitro de compostos híbridos inéditos de derivados de 1, 2, 3-triazol contra *Trypanosoma cruzi*. 2020. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.
- MARKUS, C. *et al.* Resistência de plantas daninhas aos herbicidas. **Matologia: Estudos sobre plantas daninhas**. Editora Fábrica da Palavra, Jaboticabal, p. 324-364, 2021.
- MERMER, A.; KELES, T.; SIRIN, Y. Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. **Bioorganic Chemistry**, v. 114, p. 105076, 2021.
- PINHEIRO, P. F. *et al.* Phytotoxicity and cytotoxicity of essential oil from leaves of *Plectranthus amboinicus*, carvacrol and thymol in plant bioassays. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 41, p. 8981-8990, 2015.
- SOUZA, J. L. de *et al.* Principais ingredientes ativos dos agroquímicos: comercialização e uso no Brasil. **GeSec: Revista de Gestão e Secretariado**, v. 14, n. 6, p. 9842-9863, 2023.
- VASCONCELOS, L. C. *et al.* Phytochemical screening and phytocytotoxic effects of the tropical *Myrcia vittoriana* (Myrtaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 94, p. 1-20, 2022.

## A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

VIEIRA FILHO, J. E. R.; GASQUES, J. G. **Agropecuária Brasileira: evolução, resiliência e oportunidades**. Rio de Janeiro: Ipea, 2023. 292 p.

ZAVARISE, B. R. **Obtenção de 1,2,3-triazóis por meio da reação “click”, catalisada por Cu/SAC**. 2021. 37 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química) – Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

### Agradecimentos

Os autores do presente trabalho agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), ao Grupo de Estudo Aplicado em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por todo apoio.