

SÍNTESE DE DERIVADOS DA PIPERINA COM POTENCIAL APLICAÇÃO PARA O CONTROLE DA BROCA DO CAFÉ: UMA BREVE REVISÃO

Camila Luiz Sena¹, Mariana Belizário Oliveira², Walter Cesar Celeri Bigui², Poliana Aparecida Rodrigues Gazolla¹, Luiza Carvalheira Moreira³, Willian Bucker Moraes⁴, Adilson Vidal Costa¹

¹Universidade 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, camila.sena@ufes.br, poligazolla@hotmail.com, avcosta@hotmail.com.

²Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Exatas, Avenida Fernando Ferrari, 29075-910 – Vitória-ES, Brasil. belizmary@hotmail.com, walter.bigui@edu.ufes.br.

³Universidade Federal de Viçosa/Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Av. PH Rolfs, S/N, Campus Universitário - 36570-090 – Viçosa – MG, Brasil, luiza.carvalheira@yahoo.com.br.

⁴Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Agrárias e Engenharias/Departamento de Agronomia, Alto Universitário, S/N, Guararema - 29500-000 – Alegre-ES, Brasil, willian.moraes@ufes.br.

Resumo

A broca-do-café, *Hypothenemus hampei*, é uma das principais pragas que afetam a produção de café mundialmente, sendo de difícil controle por meio de métodos convencionais. Desse modo, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma breve revisão bibliográfica sobre uma forma alternativa de controle de *H. hampei* na cultura do cafeeiro envolvendo a síntese de derivados de piperina e triazóis. Um levantamento bibliográfico foi realizado em bancos de dados online sobre o potencial inseticida destes compostos no manejo de diferentes pragas. Diversos estudos indicam o uso e bioatividade da piperina e de 1,2,3-triazóis no combate a várias espécies de insetos-praga. No entanto, não foram encontrados trabalhos que avaliassem a síntese de derivados de piperina com compostos triazólicos especificamente para o manejo de *H. hampei*. Dessa forma, essa breve revisão de literatura fornece uma compreensão abrangente sobre o potencial da piperina e de 1,2,3-triazóis como agentes inseticidas, oferecendo uma abordagem promissora, inovadora e eficiente na obtenção de novos agentes de controle, promovendo práticas agrícolas mais sustentáveis.

Palavras-chave: Pimenta preta. *Hypothenemus hampei*. Atividade inseticida. Heterociclos.

Área do Conhecimento: Ciências Exatas e da Terra - Química.

Introdução

A broca-do-café, *Hypothenemus hampei* (Ferrari, 1867) (Coleoptera: Curculionidae), é uma das pragas mais devastadoras da cultura do café (*Coffea* L.), causando prejuízos em escala global que chegam a US\$ 500 milhões por ano (Infante *et al.*, 2018; Mendoza-Cervantes *et al.*, 2021). Esse inseto-praga compromete a produção, a qualidade e a exportação do café, ameaçando a posição de liderança ocupada pelo Brasil como o maior produtor e exportador mundial desta commodity, ressaltando a importância de desenvolver novas estratégias eficazes de manejo e controle desta praga (OIC, 2022; USDA, 2023).

Os frutos do cafeeiro são atacados pelas fêmeas da broca-do-café, que perfuram os grãos para formar galerias nas quais são depositados seus ovos. Após a eclosão, os insetos jovens acasalam e procuram novos frutos para repetir o ciclo, perpetuando o dano à plantação. Devido ao fato de o inseto permanecer dentro dos frutos durante grande parte de seu ciclo de vida, existe uma grande dificuldade de controle dessa espécie (Góngora *et al.*, 2020; Infante, 2018). Os principais métodos de controle associados a esta praga são: biológico e químico. O controle biológico é uma alternativa viável que utiliza organismos naturais para combater a praga, como vespas parasitoides que atacam as larvas da broca ou fungos entomopatogênicos, como a *Beauveria bassiana*, que infectam e matam os insetos. Já o controle químico, método mais amplamente utilizado pelos cafeicultores, consiste no uso de

inseticidas sintéticos clorados e fosforados. Apesar de eficientes, o uso desses produtos pode causar resistência da praga e impactos negativos sobre o meio ambiente e a saúde humana. Sendo assim, existe uma crescente demanda para a busca de novas alternativas mais eficientes e sustentáveis para atuar no manejo integrado desta praga (Mendonça; Matiello, 2017; Queiroz; Fanton, 2021; Santiago-Hernandez *et al.*, 2023).

A pimenta preta (*Piper nigrum* L.), popularmente conhecida como pimenta-do-reino, é um dos condimentos mais utilizados no mundo. Além de seu valor culinário, a pimenta-do-reino é rica de um alcaloide chamado piperina, que confere à pimenta seu sabor picante característico. (Alqarni *et al.*, 2021). A piperina possui diversos efeitos terapêuticos, sendo eficaz no tratamento de diversas doenças humanas, além de apresentar potencial herbicida e inseticida comprovados. Entre as suas propriedades biológicas destacam-se as ações anti-inflamatória, antibacteriana, analgésica, antifúngica e antiparasitária. Desse modo, o uso da piperina e de seus derivados, principalmente aqueles contendo fragmentos heterocíclicos, podem ser uma alternativa aos inseticidas comerciais (Ashokkumar *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2020).

Os compostos heterocíclicos são compostos que contêm em suas estruturas átomos como nitrogênio, oxigênio e enxofre, e são fundamentais em diversas aplicações, incluindo a formulação de fármacos e agroquímicos. Dentro desta classe, os compostos heterocíclicos com três átomos de nitrogênio denominados como triazóis, são reconhecidos por possuírem diversas atividades biológicas e por apresentar facilidade em formar ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo com organismos-alvo, como a enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51) encontrada em fungos (Kumar; Khokra; Yadav, 2021; Lima *et al.*, 2024; Vaishnani *et al.*, 2024). Os triazóis são compostos promissores e altamente relevantes no contexto da agroquímica. A junção destes heterociclos nitrogenados com compostos naturais podem originar derivados com propriedades bioativas significativas e potencializadas. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi pesquisar trabalhos científicos em diferentes bancos de dados e realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a síntese de derivados de piperina e triazóis com potencial aplicação no controle de *Hypothenemus hampei* na cultura do cafeeiro, possibilitando assim, suporte para pesquisas futuras.

Metodologia

A metodologia adotada para a elaboração desta revisão de literatura baseou-se em um levantamento bibliográfico de trabalhos científicos disponíveis nos bancos de dados online SciELO (Scientific Eletronic Library Online), Scopus, Google Scholar (Google Acadêmico) e CAPES (Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) sobre o potencial inseticida de derivados da piperina e 1,2,3-triazóis no manejo de diferentes pragas.

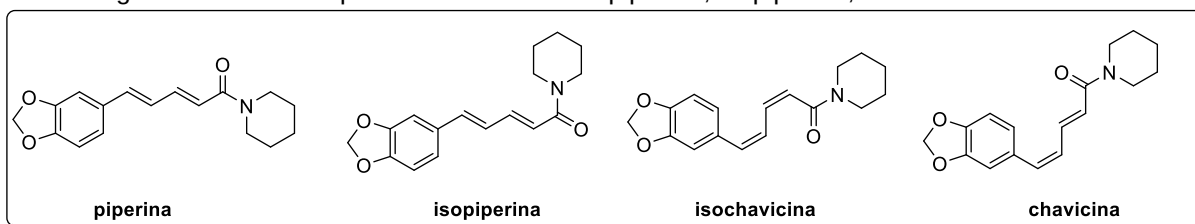
Na busca desses trabalhos, foi utilizado o filtro limitado ao período dos últimos cinco anos. Os descritores selecionados e explorados foram “piperina”, “*Hypothenemus hampei*”, “atividade inseticida”, “broca-do-café” e “triazóis”, em português e em inglês. Foram selecionados os trabalhos que atendessem ao objetivo da pesquisa.

Resultados e Discussão

A pimenta-do-reino (*Piper nigrum* L.), nativa do sul da Índia, é uma planta trepadeira perene pertencente à família Piperaceae e ao gênero Piper, sendo uma das especiarias mais populares e utilizadas no mundo (Ashokkumar *et al.*, 2021). O uso difundido deste produto está associado à combinação harmoniosa de sabor e benefícios à saúde, contribuindo significativamente para seu valor comercial, econômico e medicinal (Yadav, Krishnan e Vohora, 2020). Os principais compostos bioativos da pimenta-do-reino são os alcaloides, óleos voláteis, ácidos orgânicos e compostos fenólicos, destacando os alcalóides e os óleos voláteis, que são fundamentais para o aroma e sabor característicos.

A piperina é um alcaloide nitrogenado e o principal componente bioativo da pimenta-do-reino, cuja quantidade normalmente varia de 2 a 7,4% na especiaria. Também são encontrados outros isômeros deste alcaloide como a isopiperina, isochavicina e chavicina, dentre esses, a piperina se destaca como o mais ativo e amplamente estudado (Figura 1) (Gorgani *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2020).

Figura 1 - Estrutura química dos alcaloides piperina, isopiperina, isochavicina e chavicina.



Fonte: Os autores.

Além da culinária, a piperina é amplamente utilizada por suas propriedades terapêuticas, trazendo benefícios para o tratamento de dores, resfriados, dores musculares, reumatismo e infecções. Diversos estudos relatam que a piperina também possui potencial de regular processos biológicos em organismos e um amplo espectro de atividades biológicas, incluindo atividade inseticida (Ashokkumar *et al.*, 2021; Zou *et al.*, 2024).

Na literatura são encontrados diversos estudos científicos investigando o uso e bioatividade da piperina e de seus derivados. Esses trabalhos relatam o potencial desse alcaloide frente no combate a várias espécies de insetos-praga, analisando seu impacto na mortalidade dos insetos e os mecanismos de ação envolvidos.

Hussain *et al.* (2017) avaliaram a atividade inseticida do extrato de *Piper nigrum* contra *Rhynchophorus ferrugineus*, popularmente conhecido como escaravelho da palmeira, e determinaram que a piperina, principal componente do extrato, aumentou a expressão do gene do citocromo P450, responsável pelo metabolismo que libera toxinas em insetos. Além disso, quando a piperina foi incorporada à dieta das larvas de *R. ferrugineus*, a expressão do citocromo P450 aumentou 35 vezes, resultando na morte larval em seis dias com uma concentração de 500 mg/L de piperina.

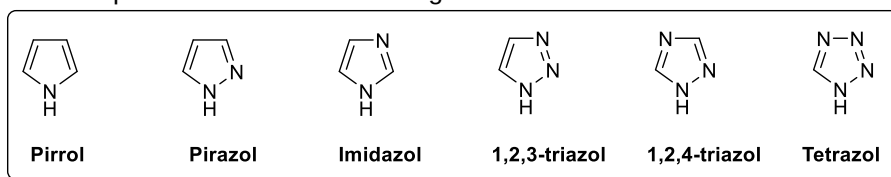
Em relação ao controle da broca-do-café (*Hypothenemus hampei*), foi relatado que extratos de folhas de *Piper hispidum*, planta da mesma família da pimenta-do-reino (Piperaceae), apresentaram eficiência no controle desse inseto-praga, indicando atividade biológica do extrato desta espécie, com ação inseticida (Santos *et al.*, 2010). Soares *et al.* (2022) também avaliaram quatro espécies de plantas da família Piperaceae, *Piper carniconnectivum*, *Piper permucronatum*, *Piper tuberculatum* e *Piper umbellatum*, no controle de *H. hampei*. Os extratos de *P. tuberculatum* e *P. umbellatum* apresentaram 90% e 65% de mortalidade dos insetos, respectivamente, demonstrando um potencial de estratégia de manejo da broca-do-café.

Uma vez extraída da pimenta-do-reino, a piperina pode ser associada com outros núcleos bioativos para tratamento e controle de diferentes doenças e patógenos. Os heterocíclicos são compostos cíclicos com pelo menos um elemento diferente de carbono, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre e são fisiologicamente ativos. Encontrados em fármacos, agroquímicos, enzimas e proteínas, os heterociclos desempenham papel crucial na descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos devido à sua capacidade de interações intermoleculares, além de serem utilizados na produção de diversas substâncias químicas orgânicas (Kabir; Uzzaman, 2022; Qadir *et al.*, 2022).

No recente estudo realizado por Silva *et al.* (2024), foram sintetizados e avaliados a atividade toxicológica de derivados de 1,3-benzodioxolas da piperina contra as larvas de *Aedes aegypti*. Entre os compostos avaliados, o ácido 3,4-(metilenodioxo)cinâmico demonstrou atividade larvicida, com valores de CL₅₀ e CL₉₀ de 28,9 e 162,7 µM, respectivamente, enquanto o controle positivo (Temefós – larvicida comercial), exibiu valores de CL₅₀ e CL₉₀ abaixo de 10,94 µM. Os autores também observaram que esse composto não exibiu citotoxicidade para células do sangue humano, mesmo em concentrações de até 5200 µM, e nenhum sinal de toxicidade em órgãos vitais de camundongos tratados com concentração de 2000 mg kg⁻¹.

Os derivados da piperina contendo porção heterocíclica são promissores para o desenvolvimento de novos defensores agrícolas mais sustentáveis e alternativos aos métodos convencionais utilizados. Dentre os heterocíclicos, existe a classe de substâncias denominada de azóis, exemplificados na Figura 2 pelo pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (HAQUE *et al.*, 2017).

Figura 2 – Exemplos de heterocíclicos nitrogenados aromáticos e seus derivados fundidos.



Fonte: Os autores.

Os triazóis são altamente relevantes devido a suas diversas atividades biológicas e aplicações industriais (Costa *et al.*, 2020; Forezi *et al.*, 2021). Além disso, possuem alta estabilidade em condições de oxirredução, potencial de formar ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo, na qual aumenta sua solubilidade e interação com alvos biomoleculares (Vaishnani *et al.*, 2024). A versatilidade e eficácia dos triazóis torna-os importantes para a química medicinal e agroquímica, permitindo a criação de híbridos bioativos e a melhoria da atividade de substâncias naturais.

Todas essas evidências tornam a piperina e os triazóis um valioso objeto de estudo e promissor para o desenvolvimento de compostos derivados bioativos, destacando-se por suas propriedades biológicas, demonstrando potencial significativo no manejo de pragas agrícolas. No entanto, não foram encontrados trabalhos que avaliassem a síntese de derivados de piperina com compostos triazólicos especificamente para o manejo da broca-do-café (*Hypothenemus hampei*).

Contudo, essa breve revisão de literatura fornece uma compreensão abrangente sobre o potencial da piperina como agente inseticida, destacando sua importância no desenvolvimento de novas estratégias para o controle de pragas na cultura do cafeeiro.

Conclusão

O uso de inseticidas para controle da broca-do-café é uma das principais soluções para reduzir drasticamente as perdas em termos de rendimento das colheitas no cafeeiro. Todavia, as desvantagens exibidas por esses defensivos agrícolas motivam a busca por novos princípios ativos que possam ser cada vez mais seletivos, que causem baixo impacto ambiental e que possam ser aplicados em dosagens cada vez menores.

Desse modo, a realização de estudos acerca da síntese de derivados de piperina com atividade inseticida é essencial, devido à necessidade de métodos alternativos mais eficazes e seguros para a saúde humana e para o meio ambiente. O desenvolvimento de compostos derivados da piperina contendo fragmento 1,2,3-triazólico pode contribuir para futuras pesquisas, além de oferecer uma abordagem promissora, inovadora e eficiente na obtenção de novos agentes de controle, promovendo práticas agrícolas mais sustentáveis.

Referências

ALQARNI, M. H. *et al.* Combining normal/reversed-phase HPTLC with univariate calibration for the piperine quantification with traditional and ultrasound-assisted extracts of various food spices of *Piper nigrum* L. under green analytical chemistry viewpoint. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 732, 2021.

ASHOKKUMAR, K. *et al.* Phytochemistry and therapeutic potential of black pepper [*Piper nigrum* (L.)] essential oil and piperine: A review. **Clin. Phytosci**, v. 7, n. 1, p. 52, 2021.

CONAB - COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. **Acompanhamento da safra brasileira de café**, Brasília, DF, v.11, n. 2 segundo levantamento, maio 2024. Disponível em: <https://www.conab.gov.br/info-agro/safras/cafe>. Acesso em: 20 jun. 2024.

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. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 31, p. 821-832, 2020.

FOREZI, L. S. M. *et al.* Alternative routes to the click method for the synthesis of 1,2,3-triazoles, an important heterocycle in medicinal chemistry. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 18, n. 17, p. 1428-1453, 2018.

GÓNGORA, C. E. *et al.* Evaluation of terpene-volatile compounds repellent to the coffee berry borer, *Hypothenemus hampei* (Ferrari) (Coleoptera: Curculionidae). **J. Chem. Ecol.**, v. 46, n. 9, p. 881-890, 2020.

GORGANI, L. *et al.* Sequential microwave-ultrasound-assisted extraction for isolation of piperine from black pepper (*Piper nigrum* L.). **Food Bioprocess Technol.**, v. 10, p. 2199-2207, 2017.

HUSSAIN, A. *et al.* Toxicidade e mecanismo de desintoxicação da pimenta-do-reino e seu principal constituinte no controle de *Rhynchophorus ferrugineus* Olivier (Curculionidae: Coleoptera). **Neotrop. Entomol.**, v. 46, p. 685-693, 2017.

INFANTE, F. Pest management strategies against the coffee berry borer (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae). **J. Agric. Food Chem.**, v. 66, n. 21, p. 5275-5280, 2018.

KABIR, E.; UZZAMAN, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results Chem.**, v. 4, p. 100606, 2022.

KUMAR, S.; KHOKRA, S. L.; YADAV, A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: A brief review. **Futur. J. Pharm. Sci.**, v. 7, n. 1, p. 106, 2021.

KUMAR, S. *et al.* Role of piperine in chemoresistance. In: **Role of nutraceuticals in cancer chemosensitization**. Academic Press, 2018. p. 259-286, 2018.

LEE, J. G. *et al.* Chemical composition and antioxidant capacity of black pepper pericarp. **Appl. Biol. Chem.**, v. 63, p. 1-9, 2020.

LIMA, A. M. A. *et al.* Design and synthesis of eugenol derivatives bearing a 1,2,3-triazole moiety for papaya protection against *Colletotrichum gloeosporioides*. **J. Agric. Food Chem.**, v. 72, n. 22, p. 12459-12468, 2024.

MENDOZA-CERVANTES, G. *et al.* Manejo de la broca del café, *Hypothenemus hampei* (Ferrari, 1867) (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae), con atrayentes etanólicos en cultivos de café de Coatepec, Veracruz, México. **Rev. Chil. Entomol.**, v. 47, n. 2, p. 265-273, 2021.

OIC – Organização Internacional do Café. **Relatório sobre o mercado do café (2021/2022)** - setembro de 2022. Disponível em: <<https://www.ico.org/documents/cy2021-22/cmr-0922-p.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2024.

OLIVEIRA, K. G. *et al.* Desenvolvimento de um fungicida natural a partir de piperina. **Braz. J. Dev.**, v. 6, n. 7, p. 46433-46447, 2020.

PEREIRA, R. M.; FERREIRA, C. S. Métodos alternativos no controle do *Zabrotes subfaciatus* (Bohemann, 1833) (Coleoptera: Bruchidae) em feijão (*Phaseolus vulgaris* L.) armazenado. **Rev. Agroveterin. Sul Minas**, v. 6, n. 1, p. 123-137, 2024.

QADIR, T. *et al.* A review on medicinally important heterocyclic compounds. **Open J. Med. Chem.**, v. 16, n. 1, p. 1-34, 2022.

QUEIROZ, R. B.; FANTON, C. J. **Café Conilon: Conilon e Robusta no Brasil e no mundo**. 2021. Disponível em: <<https://biblioteca.incaper.es.gov.br/digital/bitstream/123456789/4240/1/brocadocafe-renan.pdf>>. Acesso: 20 jun. 2024.

ROCHA, J. J. L. **Bioatividade de *Piper nigrum* L.(piperaceae) no manejo de *Zabrotes subfasciatus* (Boheman, 1833) (Coleoptera: Chrysomelidae).** 2019. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Agronomia), Universidade Federal de Alagoas - Campus de Ciências Agrárias, Rio Largo, 2019.

SANTIAGO-HERNANDEZ, I. *et al.* Un nuevo sistema de monitoreo para la broca del café *Hypothenemus hampei* Ferrari, 1837 (Coleoptera: Curculionidae: Scolytinae) en México. **Rev. Chil. Entomol.**, v. 49, n. 3, p. 547-555, 2023.

SANTOS, M. R. A. *et al.* Atividade inseticida do extrato das folhas de *Piper hispidum* (Piperaceae) sobre a broca-do-café (*Hypothenemus hampei*). **Braz. J. Bot.**, v. 33, p. 319-324, 2010.

SILVA, M. S. L. *et al.* Avaliação biológica de ácidos 1,3-benzodioxólicos aponta o ácido 3,4-(metilenodioxo)cinâmico como um potencial larvicida contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Exp. Parasitol.**, v. 256, p. 108657, 2024.

SOARES, W. P. *et al.* Atividade inseticida de extratos botânicos sobre a Broca-do-café *Hypothenemus hampei* (Ferrari) (COLEOPTERA: CURCULIONIDAE). **Rev. Agroneg. Meio Ambiente**, v. 15, n. 1, p. 19-29, 2022.

USDA - United States Department of Agriculture. **Coffee: World Markets and Trade.** 2023. Disponível em: <<https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/coffee.pdf>>. Acesso: 16 jun. 2024.

VAISHNAMI, M. J. *et al.* Biological importance and synthesis of 1,2,3-triazole derivatives: A review. **Green Chem. Lett. Rev.**, v. 17, n. 1, p. 2307989, 2024.

YADAV, V.; KRISHNAN, A.; VOHORA, D. A systematic review on *Piper longum* L.: Bridging traditional knowledge and pharmacological evidence for future translational research. **J. Ethnopharmacol.**, v. 247, p. 112255, 2020.

ZOU, R. *et al.* Preparation, pungency and bioactivity transduction of piperine from black pepper (*Piper nigrum* L.): A comprehensive review. **Food Chem.**, v. 456, p. 139980, 2024.

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.