

SÍNTESE DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS PARA O MANEJO ALTERNATIVO DA FERRUGEM DO CAFÉ: UMA BREVE REVISÃO

Camila Luiz Sena¹, Mariana Belizario 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/Departamento Química, 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

O café é uma das principais culturas agrícolas no mundo, sendo fundamental para a economia de muitos países, como o Brasil. No entanto, essa cultura pode ser acometida por alguns problemas fitossanitários como a ferrugem, causada pelo fungo *Hemileia vastatrix*, que pode ocasionar perdas significativas na produção e qualidade dos grãos, impactando negativamente na economia de um país. O uso prolongado e indiscriminado de fungicidas sistêmicos pode acarretar no desenvolvimento de resistência pelo fungo, reduzindo a eficácia dos defensivos químicos. Desse modo, o objetivo deste trabalho foi realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a síntese de novos 1,2,3-triazóis para o manejo alternativo da ferrugem no cafeeiro. Contudo, não foram encontrados trabalhos na literatura que avaliassem a síntese de compostos triazólicos para o manejo específico de *H. vastatrix* na cultura do café. Portanto, essa breve revisão de literatura fornece uma compreensão abrangente sobre o potencial fungicida de compostos derivados de 1,2,3-triazóis e possibilita estudos adicionais sobre uma nova alternativa para o manejo desta doença.

Palavras-chave: Heterociclos nitrogenados. *Hemileia vastatrix*. Atividade fungicida. Cafeicultura.

Área do Conhecimento: Exatas e da Terra – Química.

Introdução

O cafeeiro pertencente à família *Rubiaceae* e ao gênero *Coffea*, é caracterizado como um arbusto de grande porte de folhas perenes, originário da África e amplamente cultivado mundialmente (Guimarães *et al.*, 2019). A cultura do café é socioeconomicamente vital para mais de 76 países e é a segunda *commodity* mais visada globalmente, ficando atrás apenas do petróleo (OIC, 2022). As espécies *Coffea arabica* (café arábica) e *Coffea canephora* (café conilon e robusta) dominam a produção mundial, sendo o café arábica valorizado por sua suavidade, aroma e qualidade de bebida, enquanto o café conilon possui maior quantidade de cafeína, sendo amplamente utilizado na fabricação de cafés solúveis e blends (Ferrão *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2020).

O Brasil é o maior produtor e exportador de café no mundo, com uma produção que representa 36,8% do total mundial (OIC, 2022; USDA, 2023). A produção nacional está concentrada principalmente na região Sudeste, com destaque para os estados de Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo. O Espírito Santo, em particular, é o maior produtor de café conilon do Brasil, correspondendo com cerca de 70% da produção nacional dessa variedade, sendo uma atividade crucial para a economia capixaba (CONAB, 2024; INCAPER, 2024). No entanto, a expansão da cafeicultura trouxe novos desafios fitossanitários, com destaque para a ferrugem do café, uma doença causada pelo fungo *Hemileia vastatrix*, que afeta significativamente a produção e qualidade dos grãos (Sera *et al.*, 2022).

A ferrugem do cafeeiro é uma doença que atinge as plantações em escala global, resultando em perdas significativas na produção devido à queda precoce de folhas e ao ressecamento dos ramos. A doença se manifesta por manchas amareladas nas folhas que evoluem para pústulas alaranjadas, com esporos que se dispersam facilmente pelo vento e água da chuva (Silva *et al.*, 2022). Uma das técnicas de manejo dessa doença é o controle químico, devido ao baixo custo e facilidade de uso nas lavouras. Geralmente são utilizados fungicidas de contato à base de cobre (oxicloreto de cobre e hidróxido de cobre) e fungicidas sistêmicos à base de grupo de triazóis e estrobilurina (Salazar-Navarro *et al.*, 2024). Todavia, o uso intenso e indiscriminado de produtos agroquímicos na cafeicultura impacta negativamente nas exportações de café e no custo, podendo causar também danos à saúde humana e ao meio ambiente (Cabral *et al.*, 2022).

Além disso, a resistência do fungo aos fungicidas disponíveis é uma preocupação crescente, tornando importante a pesquisa por novos agentes químicos com atividade fungicida (Koutouleas *et al.*, 2023). A utilização de produtos naturais, como substâncias produzidas por plantas, animais e outros organismos, oferece uma abordagem promissora, devido à sua diversidade química, atividade biológica cientificamente comprovada e potencial para desenvolver novos produtos com mecanismos de ação únicos e específicos, bem como mais resistentes e seguros (Mihaylova; Popova, 2023). Uma outra alternativa promissora é o desenvolvimento de novos compostos contendo fragmento 1,2,3-triazólico, devido à versatilidade e bioatividade que apresentam (Gazolla, 2020). Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma breve revisão bibliográfica sobre a síntese de novos triazóis para o manejo alternativo do fungo *Hemileia vastatrix* 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 fungicida de 1,2,3-triazóis no controle de diferentes patógenos.

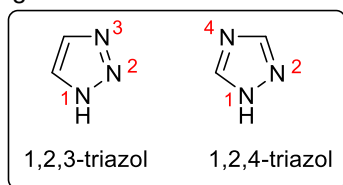
Na busca desses trabalhos, foi utilizado o filtro limitado ao período dos últimos cinco anos. Os descritores explorados foram “triazóis”, “*Hemileia vastatrix*”, “atividade fungicida” e “café”, em português e em inglês. Foram selecionados os trabalhos que atendessem ao objetivo da pesquisa e referências clássicas e indispensáveis sobre o assunto abordado.

Resultados e Discussão

Os compostos heterocíclicos são abundantes na natureza e desempenham papéis fundamentais em substâncias como vitaminas, ácidos nucleicos, medicamentos, corantes e agroquímicos, como fungicidas a base de triazóis. As principais classes de heterocíclicos contêm oxigênio, enxofre e nitrogênio em sua composição (Vaishnani *et al.*, 2024).

Os triazóis são compostos *N*-heterocíclicos aromáticos de cinco membros que contêm duas ligações duplas e três átomos de nitrogênio em sua estrutura, são cristais de coloração variável entre brancos a amarelo-claros com um odor fraco e ponto de fusão entre 120 °C e 260 °C (Forezi *et al.*, 2021; Ulloora *et al.*, 2013). Esses átomos de nitrogênio podem ser arrançados resultando em duas formas isoméricas: 1,2,3-triazol e 1,2,4-triazol (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura dos triazóis.



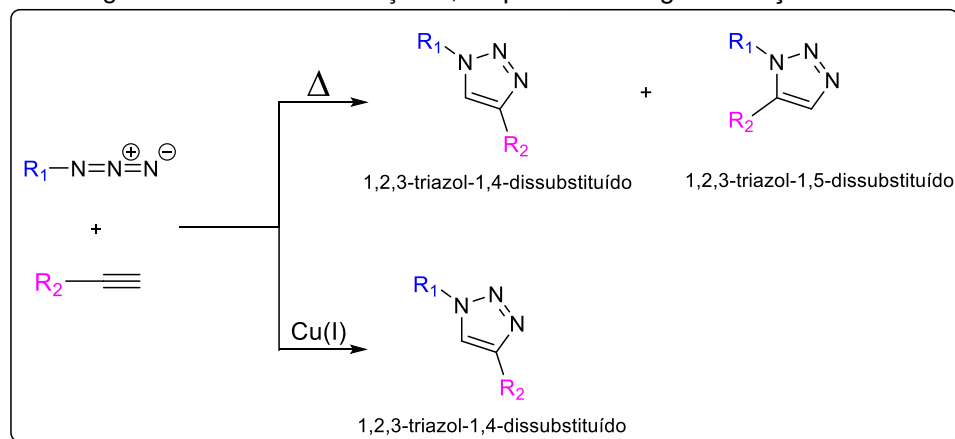
Fonte: Os autores.

Os triazóis possuem alta estabilidade em condições de oxidação e redução, além do seu potencial de formar ligações de hidrogênio e interações dipolo-dipolo, na qual aumenta sua solubilidade e interação com alvos biomoleculares, como vitaminas e ácidos nucleicos (Vaishnani *et al.*, 2024). Essas características contribuem para ampla utilização desses compostos nas áreas da agricultura, farmacêutica, química e ciência de materiais, devido à suas diversas atividades biológicas como anti-inflamatórios, antioxidantes, antidiabéticos, antibacterianos, antifúngicos, anticoagulantes, entre outros (Kumar; Khokra; Yadav, 2021; Matin *et al.*, 2022).

Em relação à síntese de triazóis, os 1,2,3-triazóis são de origem exclusivamente sintética e atraem grande interesse na química de compostos heterocíclicos, devido ao seu vasto potencial biológico e de interação com diferentes organismos-alvo (Forezi *et al.*, 2021; Vaishnani *et al.*, 2024). Um dos métodos clássicos para obtenção de 1,2,3-triazóis é a reação concertada de cicloadição 1,3-dipolar, que envolve azidas orgânicas e alcinos terminais, desenvolvida inicialmente por Huisgen em 1967. Essa reação apresenta diversas desvantagens, como temperaturas elevadas e formação de regioisômeros 1,4 e 1,5-dissubstituídos (Figura 2) (Agrahari *et al.*, 2021; Forezi *et al.*, 2018; Freitas *et al.*, 2011).

Estudos posteriores realizados Sharpless e Meldal em 2002 revelaram que a presença de Cu(I) como catalisador acelerava a reação das azidas com alcinos terminais sem a necessidade de aquecimento, produzindo exclusivamente o 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. Esse método foi popularizado como cicloadição alcino-azida catalisada por cobre (CuAAC), também conhecida como reação “click” (Figura 2), caracterizada por ser rápida, estereoespecífica, e por utilizar reagentes simples e solventes que não causam impactos ao meio ambiente (Freitas *et al.*, 2011; Gazolla, 2020; Singh *et al.*, 2016).

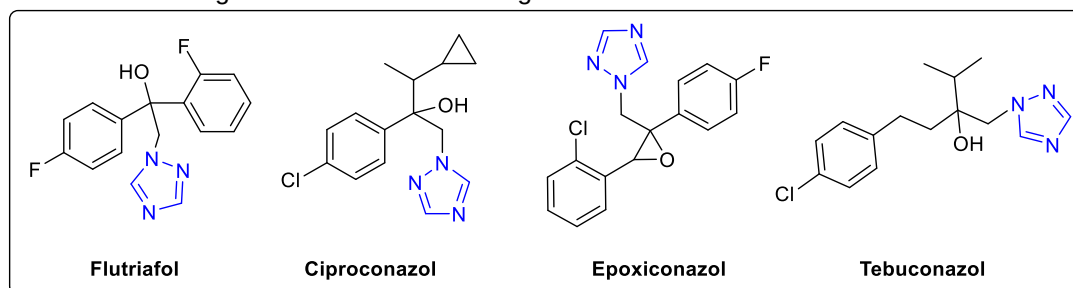
Figura 2 – Regioisômeros da Cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen e reação “click” ou CuAAC.



Fonte: Os autores.

Os triazóis com aplicação na agricultura, são fungicidas orgânicos, criados pela adição de diversos radicais químicos aos seus dois isômeros (Gazolla *et al.*, 2023). Possuem alta fungitoxicidade, rápida penetração e movimento dentro do tecido vegetal. Na ferrugem do café funcionam como protetores ou curativos, impedindo a germinação de esporos. O mecanismo de ação consiste na inibição da biossíntese de esterol, especificamente do ergosterol, através da demetilação do C14. Os principais fungicidas deste grupo são flutriafol, ciproconazol, epoxiconazol e tebuconazol, demonstrados na Figura 3 (Souza *et al.*, 2021; Ehr; Kemmitt, 2002).

Figura 3 - Estruturas de fungicidas triazólicos comerciais.



Fonte: Os autores.

Diversos estudos científicos investigaram a síntese de novos compostos 1,2,3-triazóis e suas propriedades biológicas, incluindo seu potencial fungicida. Esses trabalhos abordam a eficácia desses compostos no combate a uma ampla variedade de fungos patogênicos, analisando seu percentual de inibição ao crescimento do fungo e seus mecanismos de ação.

Lima *et al.* (2024) realizaram a síntese de novos 1,2,3-triazóis, derivados do eugenol, e investigaram o potencial antifúngico frente ao crescimento de *Colletotrichum gloeosporioides*, agente causador da antracnose do mamão. Quatro derivados triazólicos demonstraram elevada eficiência em baixas dosagens, alcançando redução superior a 80% ao crescimento micelial do patógeno. Os autores associam a eficiência dos compostos triazóis à inibição da enzima lanosterol 14 α -desmetilase (CYP51), através de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas com o alvo biológico.

Han *et al.* (2024) descreveram a síntese de novos derivados triazólicos do ácido acrilopimárico e também avaliaram sua atividade antifúngica *in vitro* sobre *Rhizoctonia solani*, associado à podridão radicular de diferentes culturas. Um dos compostos exibiu potencial significativo contra *R. solani*, com valor de EC₅₀ de 1,527 mg L⁻¹, sendo comparável aos fungicidas comerciais fluconazol, epoxiconazol e propiconazol, com valores de EC₅₀ de 1,441, 0,815 e 1,173 mg L⁻¹. Posteriormente, os autores realizaram estudos *in vivo* e observaram os efeitos protetores e curativos significativos desse composto sobre o fungo, tornando-o promissor para a prevenção e controle dessa doença.

No estudo desenvolvido por Yin *et al.* (2023), foram sintetizados e avaliados vinte e sete derivados 1,2,3-triazólicos, utilizando a anilina como material de partida. A atividade antifúngica foi testada contra o fungo fitopatogênico *Botryosphaeria dothidea*, responsável por causar a podridão branca em macieiras (*Malus domestica*). Entre os compostos testados, doze derivados foram superiores ao controle positivo utilizado (himexazol - EC₅₀ de 64 mg L⁻¹) no controle de *B. dothidea*, com valores de EC₅₀ variando entre 0,90 e 8,70 mg L⁻¹. Os estudos preliminares sobre o mecanismo de ação sugerem que esses compostos podem ser capazes de inibir a síntese de ergosterol, alterando a morfologia e estrutura do micélio do fungo.

A análise das publicações já existentes sobre o assunto, proporciona uma compreensão abrangente sobre o potencial dos 1,2,3-triazóis como agentes antifúngicos promissores. Todavia, não foram encontrados trabalhos que avaliassem a síntese de novos triazóis para o manejo de *Hemileia vastatrix* na cultura do café, sendo necessária a realização de investigações com enfoque no desenvolvimento de novas estratégias para o controle de doenças fúngicas, com compostos mais sustentáveis, seguros à saúde humana e com menores impactos ambientais.

Conclusão

O cafeeiro possui grande relevância socioeconômica mundial, no entanto, a expansão da cafeicultura acarretou em novos desafios fitossanitários, com destaque para a ferrugem do café, causada pelo fungo *Hemileia vastatrix*, que prejudica significativamente a produção e qualidade dos grãos. O controle químico tem sido uma estratégia amplamente utilizada para o manejo, embora a resistência do fungo aos fungicidas comerciais e o impacto ambiental devido ao uso indiscriminado de agroquímicos sejam preocupações importantes.

Nesse contexto, a busca por novos agentes químicos, como os compostos 1,2,3-triazóis, apresenta-se como uma abordagem promissora. Esses compostos têm mostrado potencial para o desenvolvimento de fungicidas mais eficazes e seguros, como relatado em diversos trabalhos científicos encontrados na literatura. A pesquisa e a síntese de novos triazóis para o manejo da

ferrugem do café são essenciais para proporcionar alternativas eficazes no controle da doença, contribuindo na sustentabilidade da cultura e segurança alimentar.

Referências

AGRAHARI, A. K. *et al.* Cu (I)-catalyzed click chemistry in glycoscience and their diverse applications. **Chem. Rev.**, v. 121, n. 13, p. 7638-7956, 2021.

CABRAL, S. A. C. Management of coffee leaf rust using L-glutamic acid biofertilizer combined with fungicide. **Coffee Science**. 2022. Disponível em: <https://coffeescience.ufla.br/index.php/Coffeescience/article/view/2049/2384>. Acesso em: 07 jun.2024.

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

EHR, R. J.; KEMMITT, G. Periodic table of the fungicides. **Indianapolis: Dow Agrosiences**, v. 1, 2002.

FERRÃO, R.G. *et al.* **Café Conilon**. 2ª Ed. Vitória: INCAPER, 2017. 783p.

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.

FOREZI, L. S. M. *et al.* Bioactive 1,2,3-triazoles: an account on their synthesis, structural diversity and biological applications. **Chem. Rec.**, v. 21, p. 1-27, 2021.

FREITAS, L. B. D. O. *et al.* The "click" reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles: Chemical aspects and applications. **Quím. Nova**, v. 34, p. 1791-1804, 2011.

GAZOLLA, P. A. R. **Síntese e avaliação das atividades leishmanicida, citotóxica, fungicida e inseticida de derivados da vanilina contendo o núcleo 1, 2, 3-triazólico e obtenção de novos derivados 1, 2, 3-triazólicos do eugenol**. 2020. 503 f. Tese (Doutorado em Química) – Programa de Pós Graduação em Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2020.

GUIMARÃES, R. J. *et al.* Coffee growing and post-harvest processing. In Farah, A. **Coffee Production, Quality and Chemistry**. The Royal Society of Chemistry: London, UK, 2019, p. 150-178.

HAN, X.*et al.* Discovery of novel acrylopimaric acid triazole derivatives as promising antifungal agents. **Pest Manag. Sci.**, v. 80, n. 8, p. 3988-3996, 2024.

INCAPER - Instituto Capixaba de Pesquisa, Assistência Técnica e Extensão Rural. **Cafeicultura**. Disponível em: <<https://incaper.es.gov.br/cafeicultura>>. Acesso em: 07 jun. 2024.

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.

KOUTOULEAS, A. *et al.* Alternative plant protection strategies for tomorrow's coffee. **Plant Pathol.**, v. 72, n. 3, p. 409-429, 2023.

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.

MATIN, M. M. *et al.* Triazoles and their derivatives: Chemistry, synthesis, and therapeutic applications. **Front. Mol. Biosci.**, v. 9, p. 864286, 2022.

MIHAYLOVA, D.; POPOVA, A. Phytochemicals of natural products: Analysis and biological activities. **Hortic.**, v. 9, n. 2, p. 167, 2023.

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: 07 jun. 2024.

SALAZAR-NAVARRO, A. *et al.* Coffee leaf rust (*Hemileia vastatrix*) disease in coffee plants and perspectives by the disease control. **Phyton**, v. 93, n. 5, p. 1-27, 2024.

SANTOS, W. W. V. *et al.* Influência das condições de torra e do processo extrativo em blends de café. **Braz. J. Dev.**, v. 6, n. 5, p. 25079-25092, 2020.

SERA, G. H. *et al.* Coffee leaf rust in Brazil: Historical events, current situation, and control measures. **Agron.**, v. 12, n. 2, p. 496, 2022.

SILVA, M. C. *et al.* An overview of the mechanisms involved in Coffee-*Hemileia vastatrix* interactions: Plant and pathogen perspectives. **Agron.**, v. 12, n. 2, p. 326, 2022.

SINGH, M. S. *et al.* Advances of azide-alkyne cycloaddition-click chemistry over the recent decade. **Tetrahedron**, v. 72, n. 35, p. 5257-5283, 2016.

SOUZA, H. de *et al.* Antecipação do controle da ferrugem-do-cafeeiro (*Hemileia vastatrix*) com diferentes fungicidas. **Rev. Bras. Eng. Biosistemas**, v. 15, n. 3, p. 454-496, 2021.

ULLOORA, S. *et al.* Facile synthesis of new imidazol [1, 2-a]-pyridines carrying 1,2,3-triazoles via click chemistry and their antiepileptic studies. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 23, n. 11, p. 3368-3372, 2013.

USDA, United States Department of Agriculture. **Coffee: World Markets and Trade**. 2023. Disponível em: <<https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/coffee.pdf>>. Acesso: 06 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.

YIN, X. *et al.* Design, synthesis, and antifungal activity of novel 2-Ar-1,2,3-triazole derivatives. **J. Agric. Food Chem.**, v. 71, n. 43, p. 15963-15970, 2023.

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.