SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA AÇÃO FUNGICIDA DE NOVOS HÍBRIDOS 1,2,3-TRIAZÓLICOS DERIVADOS DO PAEONOL FRENTE À ANTRACNOSE DO MAMOEIRO

William dos Santos Belarmino[1], Gisely Ferreira Moura[1], Quésia Helena Campos Serpa[1], Mariana Belizário de Oliveira[2], Poliana Aparecida Rodrigues Gazolla[1], Adilson Vidal Costa[1], Vagner Teixeira de Queiroz[1].

[1]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, william.belarmino@edu.ufes.br, gisely.moura@edu.ufes.br, quesia.serpa@edu.ufes.br, poligazolla@gmail.com, vagner.queiroz@ufes.br, avcosta@hotmail.com.
[2]Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas/Departamento de Química, Avenida Fernando Ferrari, 29075-910 – Vitória–ES, Brasil, belizmary@hotmail.com.

Resumo
A antracnose do mamoeiro, causada pelo fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, constitui um importante problema fitossanitário, tornando necessária a busca por novas alternativas de controle. Diante disso, o presente trabalho objetivou sintetizar quatro derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol (**2a-2d**) e seus respectivos sais triazólicos (**3a-3d**), empregando a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alcinos catalisada por cobre(I) (CuAAC). Os compostos foram obtidos com bons rendimentos e tiveram suas estruturas confirmadas por espectroscopia no Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear de ^{1}H e ^{13}C (RMN de ^{1}H e ^{13}C). Posteriormente, os derivados foram avaliados quanto à atividade antifúngica *in vitro* frente ao agente causal da antracnose do mamoeiro, buscando identificar compostos promissores com potencial bioativo capazes de inibir o crescimento e o desenvolvimento do patógeno.

Palavras-chave: 1,2,3-triazol.*Click Chemistry*.*Colletotrichum gloeosporioides*.Controle alternativo.Antifúngico.

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

Introdução

A descoberta de novas moléculas bioativas deixou de estar diretamente associada à busca por estruturas químicas inéditas e passou a incorporar estratégias de planejamento molecular capazes de explorar, modificar e combinar funcionalidades de moléculas já conhecidas (GUIDO, ANDRICOPULO, OLIVA, 2010). Essas modificações refletem o fato de que pequenas alterações estruturais podem promover mudanças significativas nas propriedades físico-químicas e biológicas de uma molécula, influenciando parâmetros como estabilidade, solubilidade e interação com alvos biológicos (NOVÁS, MATOS, 2025).

Nesse contexto, moléculas obtidas a partir de produtos naturais destacam-se como arcabouço molecular para o desenvolvimento de novos compostos, uma vez que apresentam uma grande diversidade estrutural e propriedades biológicas consolidadas descritas na literatura (ELSHAFIE, CAMELE, MOHAMED, 2023). Apesar do reconhecido potencial biológico, muitos desses metabólitos apresentam algumas limitações que restringem sua aplicação direta, incluindo baixa biodisponibilidade, estabilidade química reduzida, dentre outras propriedades físico-químicas. A síntese orgânica surge, então, como uma ferramenta para superar essas limitações, permitindo modificações estruturais pela introdução de grupos funcionais específicos ou pela combinação de diferentes estruturas em um único esqueleto molecular (PAPADOPOULOU *et al.,* 2026).

Entre as estratégias mais importantes de modificação estrutural desses compostos, destaca-se a hibridização molecular, que consiste na combinação de fragmentos bioativos diversos com o objetivo de reunir em uma única molécula características funcionais capazes de potencializar a atividade biológica e otimizar propriedades físico-químicas (PINHEIRO *et al*., 2024). Dentre as metodologias utilizadas, destaca-se a cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC), conhecida como *click chemistry*, que possibilita modificações estruturais por meio da obtenção seletiva

de derivados contendo o núcleo 1,2,3-triazólico, um sistema heterocíclico de elevada estabilidade química e versatilidade sintética, com ampla aplicação no desenvolvimento de novos compostos com atividades farmacológicas e agroquímicas (VARALA; BOLLIKOLLA, KURMARAYUNI, 2021).

Nessa perspectiva, o paeonol (1-(2-hidróxi-4-metoxifenil)etan-1-ona), um composto fenólico natural amplamente descrito por suas propriedades biológicas, incluindo atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral (FIGUEROA *et al*., 2023; LIU *et al.,* 2025; CHANG *et al*., 2023), representa um bloco de construção molecular atrativo para obtenção de novos derivados. A incorporação do núcleo 1,2,3-triazólico à estrutura química do paeonol constitui uma estratégia promissora para ampliar seu potencial bioativo e gerar novos compostos candidatos ao desenvolvimento de fármacos e agroquímicos voltados ao manejo de fitopatógenos (WANG *et al*., 2020).

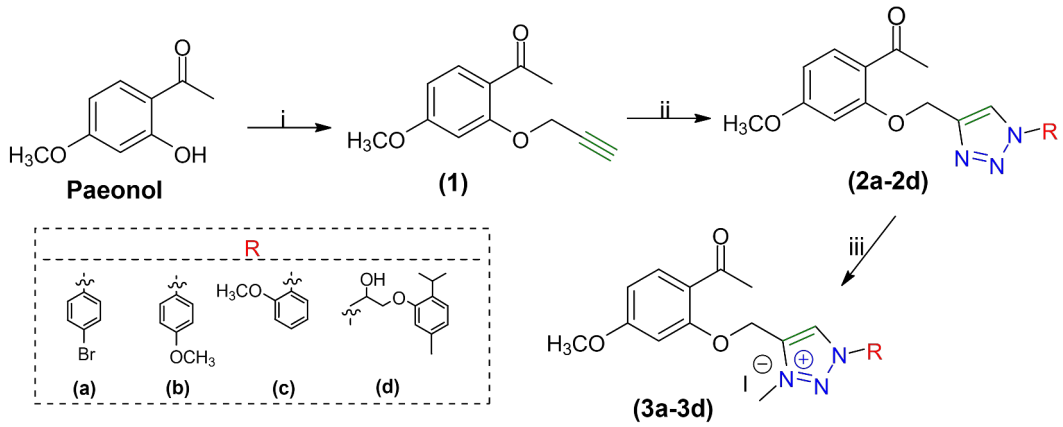
Além da modificação estrutural do paeonol pela incorporação do núcleo 1,2,3-triazólico, a conversão desses derivados em seus respectivos sais triazólicos constitui uma estratégia capaz de modificar propriedades físico-químicas relevantes, como a solubilidade, podendo favorecer sua biodisponibilidade e influenciar sua interação com sistemas biológicos (SONG *et al.,* 2023). Dessa forma, a formação de sais triazólicos pode representar uma abordagem adicional para modular as propriedades dos derivados obtidos e ampliar seu potencial de aplicação.

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar, via "*click chemistry,*" quatro 1,2,3-triazóis derivados do paeonol (**2a-2d**) e seus respectivos sais triazólicos (**3a-3d**), caracterizá-los via IV e RMN ^{1}H e ^{13}C e avaliar sua atividade antifúngica *in vitro* frente ao fitopatógeno *Colletotrichum gloeosporioides*, agente causal da antracnose do mamoeiro, cultura de grande relevância econômica para o estado do Espírito Santo.

Metodologia

A obtenção dos quatro derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol (**2a-2d**) foi realizada por meio de uma rota sintética de duas etapas, tendo como etapa principal a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o alcino terminal (**1**) e diferentes azidas, catalisada por cobre(I) (ALMEIDA *et al.,* 2023). Na sequência, foram obtidos os respectivos sais triazólicos (**3a-3d**) por meio da reação de quaternização entre os derivados 1,2,3-triazólicos e iodeto de metila (Figura 1) (LAWAL, BALA, 2020).

Figura 1 – Esquema reacional para a obtenção dos derivados triazólicos (**2a–2d**) e seus respectivos sais (**3a-3d**) a partir do paeonol.



Condições reacionais: i) brometo de propargila, K_2CO_3, DMF; ii) azida de interesse, ascorbato de sódio, EtOH/H_2O, $CuSO_4.5H_2O$; iii) iodeto de metila, CH_3CN.

Fonte: Próprio autor, 2026.

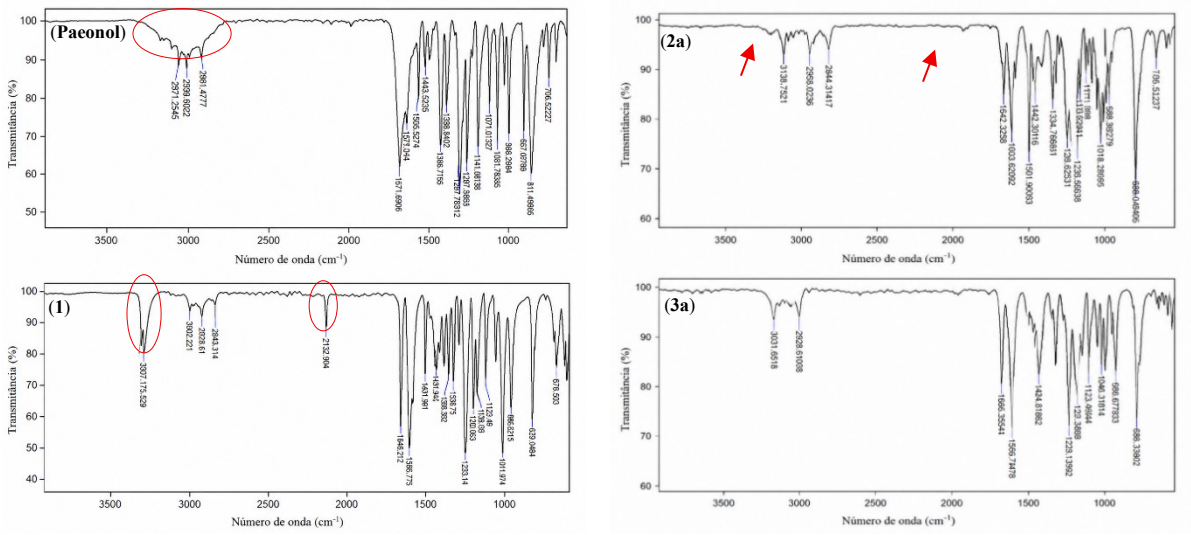
A caracterização estrutural de todas as moléculas sintetizadas foi realizada por meio de técnicas espectroscópicas, como espectroscopia na região do Infravermelho (IV) e espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio e carbono. A análise dos espectros obtidos permitiu a identificação dos principais grupos funcionais e das características estruturais esperadas para cada composto, confirmando a formação dos produtos esperados.

Resultado

As transformações químicas no paeonol resultaram na obtenção de novos derivados contendo fragmentos triazólicos inéditos. A rota sintética proposta foi realizada em duas etapas reacionais, caracterizadas pela simplicidade experimental e viabilidade econômica. Os quatro derivados, **2a-2d**, foram obtidos com sucesso, com rendimentos entre 52 e 89%. Todos os compostos sintetizados tiveram suas estruturas químicas elucidadas e confirmadas por métodos espectroscópicos (IV e RMN de ^{1}H e ^{13}C).

A análise comparativa dos espectros na região do Infravermelho (IV) do paeonol, o alcino (**1**) e o derivado **2a** (Figura 2) evidencia as transformações realizadas ao longo das reações. O espectro do paeonol apresenta uma banda alargada entre 2977 cm^{-1} e 2851 cm^{-1} característica do estiramento O-H. A formação do alcino (1) é confirmada então pela ausência dessa banda e pelo surgimento dos sinais em 3307 cm^{-1} referente ao estiramento C-H de ligação tripla e o sinal em 2132 cm^{-1} referente ao estiramento C≡C, característico de alcino terminal. Já para o composto **2a**, é observado o desparecimento das bandas referentes ao alcino terminal, confirmando a formação do derivado 1,2,3-triazol de interesse, bem como a confirmação do seu respectivo sal (**3a**) (Figura 2).

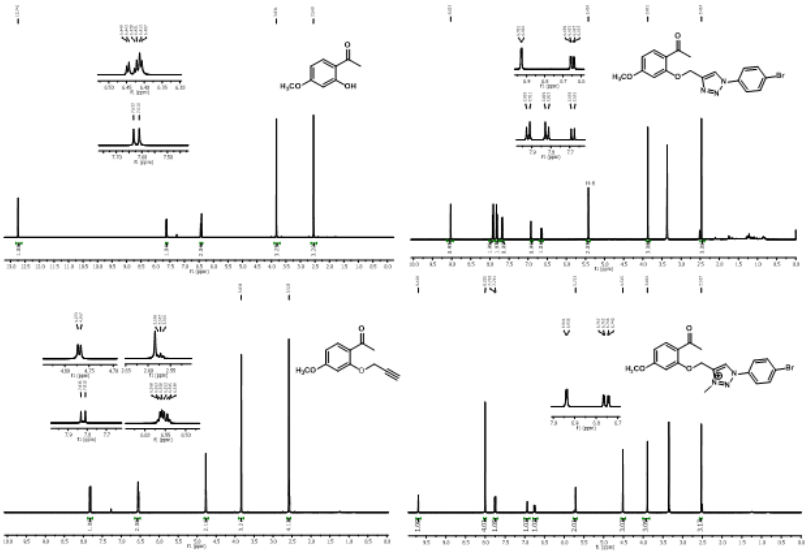
Figura 2 – Espectros de IV e comparação das principais bandas características do paeonol, alcino (**1**), do derivado 1,2,3-triazol (**2a**) e seu respectivo sal (**3a**).



Fonte: Próprio autor, 2026.

Nos espectros de RMN de ^{1}H apresentados na Figura 3, é possível confirmar a obtenção do composto 1, do derivado triazólico (**2a**) e seu respectivo sal (**3a**). No espectro do paeonol, os sinais em δ_H 2,54 e 3,83, atribuídos aos grupos CH_3 e OCH_3, juntamente com os sinais aromáticos em δ_H 6,41 (d), 6,44 (dd) e 7,62 (d) e o simpleto em δ_H 12,67, correspondente à hidroxila fenólica, são compatíveis com a estrutura do composto de partida. Para o composto **1**, a presença de um tripleto em *δH* 2,57, integrado para um átomo de hidrogênio e atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono terminal da tripla-ligação, com *J* = 2,4 Hz, valor de acoplamento típico de alcinos terminais a longa distância, corrobora a formação do alcino. Além disso, o desaparecimento do sinal referente ao hidrogênio da hidroxila evidencia as modificações estruturais no paeonol. No composto **2a**, os sinais confirmam a obtenção da estrutura de interesse. O sinal mais desblindado em δ_H 9,02 corresponde ao H presente no núcleo triazólico, confirmando a formação do anel 1,2,3-triazólico. Por sua vez, no espectro do **3a**, o aparecimento de um simpleto em δ_H 4,51 integrado para três hidrogênios, corresponde ao novo substituinte CH_3'' ligado ao nitrogênio do núcleo triazólico, confirmando a formação do respectivo sal triazólico.

Figura 3 – Comparação dos espectros de RMN de ^1H do paeonol e dos derivados obtidos na síntese: composto 1 (alcino), 1,2,3-triazol **2a** e respectivo sal **3a**.

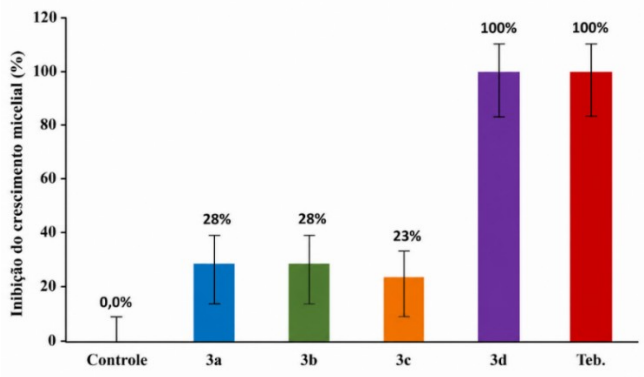


Fonte: Próprio autor, 2026.

Após a síntese e caracterização dos quatro derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol e de seus respectivos sais, todos os compostos foram submetidos a testes *in vitro* a uma concentração de 1 mg/mL, para avaliação do potencial antifúngico frente ao agente causal da antracnose do mamoeiro. Entretanto, devido à baixa solubilidade dos derivados triazólicos nas condições testadas, não foi possível avaliá-los diretamente, sendo os testes conduzidos apenas com seus respectivos sais. Nesse contexto, a conversão dos derivados 1,2,3-triazólicos em seus respectivos sais triazólicos mostrou-se uma estratégia relevante para a modulação de propriedades físico-químicas, especialmente a solubilidade.

Os resultados demonstraram que todos os sais triazólicos apresentaram atividade antifúngica frente a *C. gloeosporioides*, com percentuais de inibição do crescimento micelial variando de 23% a 100%, tendo como referência o controle negativo, constituído pelo meio de cultivo contendo DMSO (1,75%) (Figura 4). Dentre os compostos avaliados, o sal **3d** apresentou o melhor desempenho promovendo 100% de inibição do crescimento micelial, resultado equivalente ao observado para o controle positivo (Tebuconazol). Esse resultado evidencia o potencial antifúngico do composto **3d** e destacando-o como uma molécula de interesse para futuras investigações voltadas ao manejo da antracnose do mamoeiro.

Figura 4 – Percentual de inibição no crescimento micelial do *Colletotrichum gloeosporioides*.



Fonte: Próprio autor, 2026.

Além da avaliação do crescimento micelial, também foi investigado o efeito dos tratamentos sobre a esporulação fúngica, parâmetro importante para avaliar a capacidade de reprodução e disseminação do patógeno. Os resultados corroboraram o desempenho observado para o crescimento micelial, uma vez que o tratamento com o sal **3d** promoveu a inibição completa da esporulação fúngica. Por sua vez, o tratamento com o sal **3a** proporcionou uma redução moderada na produção de esporos, indicando uma atividade intermediária. Dessa forma, os resultados demonstram que, além de interferir no crescimento micelial, os sais triazólicos podem exercer efeito sobre a capacidade de esporulação do fungo, com destaque para o composto **3d**, que apresentou maior atividade entre os compostos avaliados (Tabela 1).

Tabela 1 – Efeito dos sais triazólicos sobre a esporulação de *Colletotrichum gloeosporioides*.

Tratamento	Esporulação (esporos)	Redução da esporulação (%)
Controle	$5{,}91 \times 10^6$	0,0%
3a	$3{,}62 \times 10^6$	38,8%
3b	$5{,}33 \times 10^6$	9,8%
3c	$5{,}33 \times 10^6$	9,9%
3d	0	100,0%
Tebuconazol	0	100,0%

Fonte: Próprio autor, 2026.

Discussão

Os 1,2,3-triazóis constituem uma classe de heterociclos de grande relevância na síntese orgânica e no desenvolvimento de moléculas bioativas, destacando-se pela elevada estabilidade química, versatilidade estrutural e facilidade de obtenção por meio da reação de cicloadição azida-alcino catalisada por cobre(I) (CuAAC) (FREITAS *et al.,* 2011). A incorporação desse núcleo a produtos naturais tem sido amplamente explorada como estratégia de hibridização molecular, possibilitando a combinação de diferentes características farmacofóricas em uma única estrutura e, consequentemente, a modulação de propriedades físico-químicas e biológicas (LIMA *et al.,* 2023). Além disso, a conversão dos derivados 1,2,3-triazólicos em seus respectivos sais pode constituir uma estratégia adicional para modificar propriedades físico-químicas, como a solubilidade, podendo influenciar sua disponibilidade e interação com sistemas biológicos (SONG *et al.,* 2023). A introdução do núcleo 1,2,3-triazólico em moléculas naturais surge como estratégia para a obtenção de derivados com melhor desempenho biológico e de superar limitações apresentadas pelos compostos de origem.

Os sais triazólicos apresentaram atividade antifúngica frente a *C. gloeosporioides*, com percentuais de inibição do crescimento micelial variando de 23 a 100%. Entre os compostos avaliados, o sal **3d** destacou-se por promover inibição completa do crescimento micelial, apresentando desempenho comparável ao do tebuconazol, utilizado como controle positivo. Além disso, o composto **3d** também promoveu a inibição completa da esporulação, sugerindo que sua atividade não se restringe ao crescimento vegetativo do fungo, mas pode também interferir em sua capacidade reprodutiva. Esses resultados são particularmente relevantes, uma vez que derivados contendo o núcleo 1,2,3-triazólico vêm sendo descritos na literatura como estruturas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antifúngicos (OLIVEIRA *et al*., 2025).

A atividade antifúngica observada pode estar relacionada à presença do núcleo triazólico, uma vez que compostos azólicos apresentam reconhecida atividade antifúngica por meio da interferência na biossíntese de ergosterol. Os fungicidas triazólicos clássicos atuam principalmente pela inibição da enzima esterol 14α-desmetilase (CYP51), uma etapa importante da biossíntese do ergosterol (SNELDERS *et al.,* 2012). A inibição dessa enzima reduz a disponibilidade do ergosterol e acumula esteróis tóxicos, alterando a integridade da membrana celular e o crescimento fúngico. Entretanto, a participação dessa via deve ser investigada em estudos posteriores.

Conclusão

Os resultados obtidos comprovam a eficácia da *click chemistry* na obtenção dos novos derivados 1,2,3-triazólicos do paeonol. A etapa de quaternização mostrou-se uma estratégia relevante,

para a modulação das propriedades físico-químicas dos derivados, especialmente da solubilidade, viabilizando a avaliação biológica dos sais obtidos. Dentre os compostos avaliados, o sal **3d** destacou-se por apresentar melhor atividade inibitória, equiparada ao fungicida comercial tebuconazol utilizado como controle positivo. Entretanto, investigações complementares, como ensaios de citotoxicidade, avaliação do mecanismo de ação e teste *in vivo* são necessárias para confirmar o potencial fungicida do composto **3d** e orientar futuras modificações estruturais visando à otimização de suas propriedades biológicas.

Referências

ELSHAFIE, Hazem S.; CAMELE, Ippolito; MOHAMED, Amira A. A comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 4, p. 3266, 2023.

FIGUEROA, Laura Patricia R. *et al*. Synthesis and evaluation of antibacterial activity of 1, 2, 3-triazole and ether derivatives of paeonol. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 34, n. 1, p. 25-35, 2023.

FREITAS, R. P. *et al*. A reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis: aspectos químicos e aplicações. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1791-1804, 2011.

GUIDO, Rafael VC; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

LAWAL, Nasir S.; BALA, Muhammad D. Click synthesis and characterization of 1, 2, 3-triazolium salts. **Journal of Molecular Structure**, v. 1200, p. 127124, 2020.

LIMA, Angela Maria *et al*. Synthesis and fungicide activity on Asperisporium caricae of glycerol derivatives bearing 1, 2, 3-triazole fragments. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 18, p. 6818-6829, 2023.

LIU, Yibo *et al*. Design, synthesis, and anti-oomycete and antifungal activities of novel paeonol derivatives containing a pyrazole ring. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 73, n. 16, p. 9533-9540, 2025.

NOVÁS, Manuel; MATOS, Maria J. The role of trifluoromethyl and trifluoromethoxy groups in medicinal chemistry: Implications for drug design. **Molecules**, v. 30, n. 14, p. 3009, 2025.

OLIVEIRA, Mariana Belizario *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.

PAPADOPOULOU, Sousana K. *et al*. Natural Products in Modern Drug Discovery: Advances, Challenges and Emerging Technologies. **Scientia Pharmaceutica**, v. 94, n. 3, p. 61, 2026.

PINHEIRO, Pedro de Sena Murteira *et al.* Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 19, n. 4, p. 451-470, 2024.

SNELDERS, E. *et al*. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in Aspergillus fumigatus. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e31801, 2012.

SONG, Jia *et al*. Research advances on the bioactivity of 1, 2, 3-triazolium salts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10694, 2023.

VARALA, R.; BOLLIKOLLA, H. B.; KURMARAYUNI, C. M. Synthesis of Pharmacological Relevant 1, 2, 3-Triazole and Its Analogues-A review. **Curr. Org. Synth.** 18(2), 101-124, 2021.

WANG, Jilei *et al.* Paeonol derivatives and pharmacological activities: a review of recent progress. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 466-482, 2020.

Agradecimentos

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