

SÍNTESE DE CALCOGENOPIRAZÓIS POR ATIVAÇÃO C–H CATALISADA POR COBRE E AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO FRENTE A *BIPOLARIS ORYZAE*

EMILI RODEGHIERO ALDRIGHI¹; HECTOR CEZAR RIBEIRO²;
NATHALIA DALLA CORTE BERNARDI³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴;
DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – emili.aldrighi@ufpel.edu.br

² Universidade Federal de Pelotas – hector.ribeiro@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – nathaliadcbernardi@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – raquel.jacob@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Doenças fúngicas e pragas comprometem significativamente a produção mundial das principais culturas alimentares, sendo o arroz uma das mais afetadas, com estimativas de perda de rendimento próximas a 30% (SAVARY *et al.*, 2019). Entre as doenças que acometem essa cultura, destaca-se a mancha-parda, causada pelo fungo fitopatogênico *Bipolaris oryzae*, reconhecida como uma das principais limitações à produtividade orizícola em nível mundial (BARNWAL *et al.*, 2013). O controle dessas doenças depende amplamente de fungicidas comerciais, cujo uso contínuo tem selecionado populações fúngicas resistentes por mecanismos moleculares cada vez mais diversificados, reforçando a necessidade de moléculas com mecanismos de ação distintos dos já existentes (LUCAS; HAWKINS; FRAAIJE, 2015).

Neste contexto, os pirazóis se destacam como um dos núcleos heterocíclicos nitrogenados mais versáteis da química medicinal e agroquímica, sendo amplamente associados a atividades farmacológicas e biológicas, incluindo potencial antifúngico (ANSARI *et al.*, 2017).

Outra classe de moléculas que desperta crescente interesse científico são os organocalcogênios, especialmente aqueles contendo selênio ou enxofre em sua estrutura. Quando associados a heterociclos nitrogenados, esses compostos costumam apresentar propriedades biológicas relevantes e promissoras para o desenvolvimento de novos agroquímicos (JACOB *et al.*, 2022).

Sendo assim, o objetivo deste trabalho é funcionalizar o núcleo 1*H*-pirazol, derivado de acilidrazidas, com espécies de organoselênio ou organoenxofre, via catálise com brometo de cobre, visando à obtenção de híbridos moleculares inéditos os 4-arilcalcogenil-1*H*-pirazóis (Esquema 1) e avaliar seu potencial antifúngico frente ao isolado de *Bipolaris oryzae*.

2. ANÁLISE DE MERCADO

O foco desta inovação está em empresas e instituições com interesse no desenvolvimento de novos agroquímicos, especialmente fungicidas com mecanismos de ação inovadores para o manejo de doenças fúngicas em culturas de relevância econômica, como o arroz.

A característica que diferencia este projeto dos demais grupos que também trabalham com moléculas bioativas é a combinação, em uma única estrutura, do

núcleo pirazólico, que é amplamente reconhecido na literatura por suas atividades biológicas (ANSARI *et al.*, 2017), com grupos organocalcogênio, cuja incorporação a diferentes grupos funcionais é classicamente associada à potencialização de propriedades farmacológicas e biológicas relevantes (NOGUEIRA; ZENI; ROCHA, 2004).

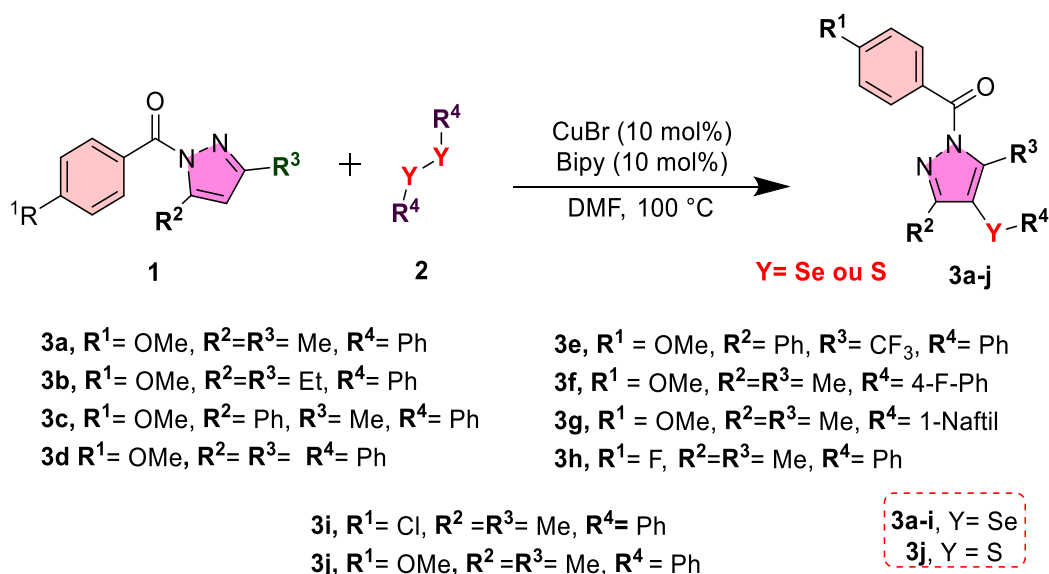
3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O desenvolvimento desta inovação iniciou-se pela síntese dos materiais de partida, obtidos por ciclocondensação entre 1,3-dicetonas e acilidrazidas substituídas. Em seguida, procedeu-se à funcionalização do núcleo pirazólico com grupos organocalcogênio por ativação da ligação C–H catalisada por brometo de cobre, em metodologia adaptada de Hartwig *et al.* (2015). Com os calcogenopirazóis **3a-j** devidamente caracterizados estruturalmente, o foco passou à validação de sua atividade biológica: avaliaram-se os derivados **3a**, **3e** e **3h**, funcionalizados com selênio ou enxofre, bem como os pirazóis de partida **1a** e **1e** (estruturalmente idênticos a **3a** e **3e**, porém sem o grupo organocalcogênico), todos representados na Figura 1, frente ao isolado *Bipolaris oryzae* obtido de sementes de arroz, em parceria com o Laboratório de Sementes Fitopatogênicas da UFPel. Os compostos, solubilizados em DMSO e incorporados ao meio BDA na concentração de 500 µg/mL, foram avaliados quanto à porcentagem de inibição do crescimento micelial (PIC) e à esporulação do patógeno, em quadruplicata ao longo de 15 dias de incubação a 25 °C. Além disso, realizou-se a caracterização fenotípica das colônias fúngicas (forma, margem, elevação e coloração), complementar à interpretação dos efeitos dos tratamentos.

Até o presente momento, a inovação encontra-se em nível de maturidade tecnológica 3 (TRL 3). Isso significa que os experimentos de prova de conceito e os testes de validação biológica em condições laboratoriais controladas estão sendo realizados, avaliando-se a atividade antifúngica dos compostos frente ao isolado de *Bipolaris oryzae*, em parceria com o Laboratório de Sementes Fitopatogênica da UFPel.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Após a síntese dos materiais de partida (1*H*-pirazóis), foi possível promover a funcionalização do núcleo pirazólico a partir da condição reacional otimizada, a qual se caracteriza pelo emprego de quantidades equivalentes dos substratos, utilizando-se DMF como solvente, CuBr (10 mol%) como catalisador e bipyridina (10 mol%) como ligante, sob temperatura de 100 °C durante 2 horas. Tal condição foi empregada mediante a variação de substituintes doadores e retiradores de elétrons presentes nos dicalcogenetos de diorganoíla, no núcleo pirazólico e no anel aromático derivado da hidrazida. Dessa forma, tornou-se possível a obtenção dos produtos **3a-3j**, os quais apresentaram rendimentos que variaram de moderados a excelentes.



Esquema 2. Condições reacionais empregadas na síntese dos compostos **3a-j**.

A avaliação biológica revelou um padrão de resposta distinto entre os parâmetros analisados. Em relação à porcentagem de inibição do crescimento micelial (PIC), calculada em comparação com a testemunha, meio de cultura BDA sem adição dos compostos, os calcogenopirazóis **3a** e **3h** não apresentaram efeito inibitório relevante. O composto **3a**, inclusive, promoveu um estímulo de 25% no crescimento micelial em relação à testemunha, enquanto o composto **3h** não diferiu significativamente do controle.

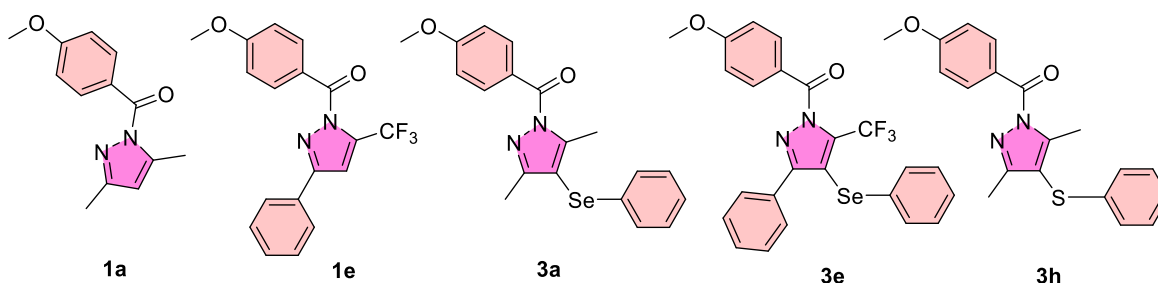


Figura 1. Estrutura química dos compostos **1a**, **1e**, **3a**, **3e** e **3h**, avaliados quanto à atividade antifúngica frente ao *Bipolaris oryzae*.

Por outro lado, quando avaliada a esporulação, parâmetro particularmente relevante para a dispersão do patógeno em campo, os compostos **3a** e **3h**, funcionalizados com selênio e enxofre, respectivamente, apresentaram os efeitos mais expressivos do estudo. Ambos promoveram uma redução de até 92% na produção de esporos em relação à testemunha, mesmo sem apresentarem inibição relevante do crescimento micelial. Esse resultado demonstra que a esporulação pode ser um indicador mais sensível do potencial fungicida desses compostos do que a avaliação isolada do crescimento vegetativo, evidenciando o potencial dos calcogenopirazóis **3a** e **3h** como candidatos promissores ao desenvolvimento de novos agentes fungicidas.

Para a simulação do cálculo de custos de produção, utilizando as quantidades de reagentes empregadas na síntese dos compostos serão realizadas cotações junto ao site da Sigma-Aldrich. Ressalta-se que não serão considerados

os gastos relacionados à energia, ao espaço físico e a equipamentos. A simulação do custo para a produção de 90% de rendimento do composto **3a** foi em média de R\$ 21,831. Para os compostos com melhor desempenho antifúngico e contendo o grupo organocalcogênio (**3a** e **3h**), o valor médio foi de R\$ 27,97. Os valores podem sofrer alterações de acordo com a quantidade adquirida, mês, marca e pureza dos reagentes.

5. CONCLUSÕES

A metodologia de ativação da ligação C–H catalisada por cobre mostrou-se eficiente para a síntese de nove derivados inéditos de calcogenopirazóis, com rendimentos moderados a excelentes. Mais importante, a avaliação biológica comprovou o potencial desses híbridos moleculares como novos agentes fungicidas: os compostos **3a** e **3h** reduziram em até 92% a esporulação de *Bipolaris oryzae*, mesmo sem inibir de forma relevante o crescimento micelial. Isso indica um mecanismo de ação diferente dos fungicidas convencionais e mostra que avaliar a esporulação, e não só o crescimento micelial, pode ser importante na busca por novos candidatos a fungicida.

O projeto prosseguirá em seu desenvolvimento com foco na aplicação antifúngica dos compostos já sintetizados, ampliando a avaliação biológica dos calcogenopirazóis **3b-3j** frente ao isolado de *Bipolaris oryzae* e a outros fitopatógenos de relevância agrícola, além do aprofundamento das relações estrutura-atividade observadas para os compostos já testados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSARI, A.; ALI, A.; ASIF, M.; SHAMSUZZAMAN. Review: biologically active pyrazole derivatives. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 1, p. 16–41, 2017.

BARNWAL, M. K.; KOTASTHANE, A.; MAGCULIA, N.; MUKHERJEE, P. K.; SAVARY, S.; SHARMA, A. K. *et al.* A review on crop losses, epidemiology and disease management of rice brown spot to identify research priorities and knowledge gaps. **European Journal of Plant Pathology**, v. 136, p. 443–457, 2013.

HARTWIG, D. O. *et al.* Direct Synthesis of 4-Organyselanylpyrazoles by Copper-Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 18, p. 4041–4049, 2015.

JACOB, R. G. *et al.* Sequential one-pot synthesis and antioxidant evaluation of 5-amino-4-(arylselanyl)-1*H*-pyrazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 103, n. 153992, 2022.

LUCAS, J. A.; HAWKINS, N. J.; FRAAIJE, B. A. The evolution of fungicide resistance. **Advances in Applied Microbiology**, v. 90, p. 29–92, 2015.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255–6286, 2004.

SAVARY, S.; WILLOCQUET, L.; PETHYBRIDGE, S. J.; ESKER, P.; MCROBERTS, N.; NELSON, A. The global burden of pathogens and pests on major food crops. **Nature Ecology & Evolution**, v. 3, n. 3, p. 430–439, 2019.