

Estudo químico e biológico da espécie vegetal *Tithonia diversifolia*



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.001-010>

Giulia Stavrakas Miranda

Graduada em Ciências Biológicas Licenciatura – Departamento de Biologia – Universidade Federal do Espírito Santo

Ana Carla Rangel Rosa

Graduada em Ciências Biológicas Licenciatura – Departamento de Biologia – Universidade Federal do Espírito Santo

João Victor Andrade

Graduando em Química Licenciatura – Departamento de Física e Química – Universidade Federal do Espírito Santo

Lara Pinheiro Nunes

Graduanda em Engenharia Florestal – Departamento de Ciências Florestais e da Madeira – Universidade Federal do Espírito Santo

Adriely Valerio de Macedo

Graduanda em Ciências Biológicas Licenciatura – Departamento de Biologia – Universidade Federal do Espírito Santo

Leonardo Bindelli Verly

Graduando em Farmácia – Departamento de Farmácia e Nutrição – Universidade Federal do Espírito Santo

Cecília Fernandes Patta Muller Marques

Graduanda em Farmácia – Departamento de Farmácia e Nutrição – Universidade Federal do Espírito Santo

Maria Eduarda Dan Macedo

Graduanda em Ciências Biológicas Licenciatura – Departamento de Biologia – Universidade Federal do Espírito Santo

Joice Olinda do Couto

Mestranda em Ciências Veterinárias – Departamento de Medicina Veterinária – Universidade Federal do Espírito Santo

Isabelle Lucas Braga Perin

Graduando em Química Licenciatura – Departamento de Física e Química – Universidade Federal do Espírito Santo

Mario Ferreira Conceição Santos

Professor Universitário (Doutor) – Departamento de Química e Física – Universidade Federal do Espírito Santo

RESUMO

Com o avanço da agricultura e a necessidade crescente por formas de controle de pragas, o uso em larga escala de herbicidas sintéticos vem causando problemas, destacando-se a poluição do solo por moléculas herbicidas persistentes, acarretando o surgimento de populações de plantas daninhas resistentes aos métodos de controle. Por isso, muitos estudos estão sendo realizados na busca de novos compostos de fontes naturais que podem apresentar um bom grau de fitotoxicidade e podem ser utilizados como herbicidas menos tóxicos e persistentes no ambiente. A espécie vegetal *Tithonia diversifolia* é amplamente conhecida por seu comportamento invasivo. Diversos relatos na literatura falam sobre seu efeito alelopático em diversas espécies vegetais, causando a inibição do crescimento e da germinação de sementes. Tais efeitos são associados as lactonas sesquiterpênicas, metabólitos secundários característicos da família Asteraceae, à qual *T. diversifolia* pertence. No presente trabalho, foi feito o extrato da lavagem foliar de *T. diversifolia* utilizando diclorometano como solvente, a partir do qual foi isolado e identificado o composto majoritário. O extrato bruto da lavagem foi submetido à bioensaio de fitotoxicidade in vitro com sementes de *Lactuca sativa*. O composto majoritário foi isolado através de fracionamento do extrato em coluna de sílica gel flash e uma série de diluições das frações 1 e 2, e identificado através de ressonância magnética nuclear como sendo a Tagitinina C. Os sinais de deslocamento de hidrogênio e carbono foram confirmados pela comparação com os dados presentes na literatura. Obteve-se um rendimento de 47,26% a partir do extrato bruto. O teste de fitotoxicidade com o extrato bruto da lavagem foliar reduziu o crescimento de plântulas de *L. sativa*, contudo, apresentou menor atividade quando comparado com o herbicida Flumyzin®.

Palavras-chave: Herbicida, Asteraceae, Produtos naturais, Lactonas sesquiterpênicas, Fitotoxicidade.



1 INTRODUÇÃO

Com a demanda crescente pela produção em massa de alimentos, a agricultura se tornou uma das atividades humanas mais importantes. Diversas técnicas foram desenvolvidas com o passar da história, com o objetivo de se produzir cada vez mais alimento para abastecer uma população em ascensão constante. Dito isso, há muito investimento em estudos que buscam otimizar o rendimento da produção de lavouras e minimizar os custos associados a elas. Dentre as adversidades enfrentadas pelos produtores, as ervas daninhas se destacam como a principal causa de perdas em lavouras, excedendo todas as outras formas de praga, como insetos, nematoides, doenças e roedores (ABOUZIENA; HAGGAG, 2016). Estima-se que cerca de 20 a 30% dos gastos com lavouras são destinados ao controle de ervas daninhas (ARANTES, 2007; SANTOS, 2009). As plantas daninhas reduzem a produtividade, dificultam a colheita, e reduzem a qualidade do alimento pela contaminação com sementes e impurezas (ARANTES, 2007), por isso os herbicidas são o tipo de agrotóxico mais consumido no Brasil, representando mais e 50% desse total (SANTOS, 2009; OFOSU *et al.*, 2023).

As pesquisas dedicadas ao estudo de herbicidas entre os anos 1950 e 2000 tiveram foco apenas em herbicidas sintéticos (VYVYAN, 2001). Contudo, o uso em larga escala de herbicidas sintéticos tem apresentado uma série de problemas, tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente. Dentre esses problemas, pode-se destacar o efeito do herbicida em plantas não-alvo, resíduos no solo e na água, toxicidade para organismos não-alvo, surgimento de populações de plantas resistentes e prejuízo para a saúde e segurança humana (ABOUZIENA; HAGGAG, 2016). Dentre tais problemas, destaca-se o surgimento de plantas resistentes, que vem se tornando alvo da atenção de pesquisas relacionadas ao estudo de herbicidas sintéticos. O aparecimento de plantas daninhas resistentes está intimamente ligado ao acúmulo de resíduos de herbicidas sintéticos de difícil degradação. Estas substâncias exercem uma pressão de seleção em populações de plantas, selecionando biótipos que são resistentes.

A resistência à herbicidas é uma característica natural e herdável de alguns biótipos presentes em determinada população, que permite que os indivíduos que possuem tais biótipos consigam crescer e se reproduzir após a exposição à uma dose de um herbicida que seria letal à uma população normal (CHRISTOFFOLETI; LÓPEZ-OVEJERO, 2003). Há cinco mecanismos primários de resistência à herbicidas: 1) Resistência em sítio-alvo, resultado de uma mutação que altera o sítio de ligação do herbicida, frequentemente em uma enzima, prevenindo ou reduzindo a capacidade do herbicida se ligar; 2) Aprimoramento do metabolismo, de forma a aumentar a capacidade da planta de metabolizar o composto herbicida; 3) Diminuição da absorção e/ou translocação, o que pode resultar na restrição do movimento do herbicida em direção ao sítio de ação; 4) Sequestro do composto herbicida para dentro da parede celular ou do vacúolo, reduzindo a concentração de herbicida que chega ao sítio de ação; 5) Amplificação ou superexpressão do gene de produção da enzima alvo, o que gera necessidade de



maiores concentrações de herbicida para causar a morte do vegetal (HEAP, 2014). Segundo Heap (2014), as classes de herbicidas que mais selecionavam biótipos resistentes são os inibidores de acetolactato sintase (ALS), inibidores do fotossistema II, inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACCase), auxinas sintéticas, bipyridilliums e glifosato. Já Ofosu *et al.* (2023) relata casos de resistência à inibidores de 5-enolpiruvilxiquimato-3-fosfato sintase (EPSP) e inibidores de síntese de ácidos graxos, além dos citados acima. Os inibidores de ALS são especialmente causadores de resistência em espécies de plantas daninhas. Eles possuem sítio ativo na enzima acetolactato sintase, que é uma enzima vulnerável a mutações que conferem resistência pelo mecanismo de alteração do sítio alvo (EBERLEIN *et al.*, 1999; HEAP, 2014).

Além do mecanismo de ação, fatores relacionados as características bioecológicas da espécie vegetal também podem definir o potencial de desenvolvimento de resistência a herbicidas. Tais fatores são ciclo de vida curto, elevada produção de sementes, baixa dormência das sementes, diversas gerações reprodutivas por ano, extrema suscetibilidade a um determinado herbicida e grande variedade genética (CHRISTOFFOLETI; LÓPEZ-OVEJERO, 2003).

Muitos dos herbicidas sintéticos, assim como os fármacos, são baseados em compostos naturais. Cerca de 70% dos novos pesticidas registrados possuem ingredientes cuja origem é de pesquisas em produtos naturais. Contudo, apenas 8% dos herbicidas convencionais são derivados de compostos naturais e 7% são compostos naturais (DAYAN; DUKE, 2014). Tais compostos são originados do metabolismo secundário de plantas, que os produzem para proteção contra herbivoria, fungos, bactérias, vírus, nematoides e dão uma vantagem competitiva para a espécie, aumentando a chance de sobrevivência (BALBINOT-JÚNIOR, 2004).

A alelopatia é definida como os efeitos, em geral negativos, exercidos por uma espécie de planta no desenvolvimento de outras espécies. Tais efeitos são causados por metabólitos secundários produzidos pela espécie invasora e liberados no meio ambiente. Os aleloquímicos, como são denominados, podem ser liberados pela planta pelos processos de volatilização, exsudação pelas raízes, lixiviação e decomposição do corpo da planta (MIRANDA *et al.*, 2015). A compreensão das relações alelopáticas entre espécies de plantas é uma grande aliada na determinação de estratégias para combate de plantas invasoras (LOPES, 2016).

Há uma crescente preocupação por novas formulações de herbicidas que sejam mais seguras, tanto para a saúde humana quanto para o meio ambiente, e os aleloquímicos podem representar bons substitutos como herbicidas sintéticos. Em geral, os compostos de origem natural são menos agressivos devido a fácil degradação química e biológica (BALBINOT-JUNIOR, 2004; DAYAN; DUKE, 2014). Sem contar que trabalhar com compostos naturais possui a vantagem de que sua atividade biológica já é estabelecida e, geralmente, possuem uma diversidade de esqueletos de carbono biossintetizados que exibem uma gama de atividades biológicas associadas a eles (DAYAN; ROMAGNI; DUKE, 2000).



Por isso, pesquisa acerca do isolamento e teste de fitotoxicidade de compostos alelopáticos provindos de plantas invasoras tem ganhado espaço, com o objetivo de obter-se novos compostos como potenciais herbicidas naturais e na elucidação de novos mecanismos de ação (DAYAN; DUKE, 2014; MIRANDA *et al.*, 2015).

A espécie vegetal *Tithonia diversifolia*, pertencente à família Asteraceae, tribo Heliantheae, é uma planta invasora que apresenta alta taxa de crescimento (ORSOMANDO *et al.*, 2016). Esta espécie apresenta grande potencial alelopático e é capaz de dominar hectares de terras agrícolas e não-agrícolas, se tornando uma erva daninha e perturbando comunidades vegetais nativas. *T. diversifolia* apresenta potencial alelopático na germinação e crescimento de diversas espécies de plantas (KATO-NOGUCHI, 2020) e, como uma planta invasora, é uma possível fonte de aleloquímicos com potencial fitotóxico (ALVES *et al.*, 2011). O presente trabalho discorre sobre o potencial de produtos naturais derivados da espécie vegetal *T. diversifolia* como agentes fitotóxicos.

1.1 FAMÍLIA ASTERACEAE

A família Asteraceae é a maior família de angiospermas, compreendendo 1.600 gêneros presentes no planeta. No Brasil há cerca de 180 gêneros e 1.900 espécies distribuídas por diferentes biomas (ROQUE; BAUTISTA, 2008; RIBEIRO; SILVA; CASTRO, 2010). Ela representa 10% da flora de angiospermas mundial e vem sendo intensivamente estudada quanto a anatomia, morfologia e ecologia, e também quanto a sua fitoquímica, metabolômica e estrutura macromolecular (NAKAJIMA; SEMIR, 2001). A família é representada por plantas com características muito variadas, que ocupam uma enorme gama de habitats, prevalecendo em áreas de clima tropical. São representadas por plantas de baixo porte, podendo ser herbáceas ou arbustivas, raramente arbóreas (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). Uma marcante característica da família são as inflorescências em capítulo, cujas flores se inserem em um receptáculo largo e arredondado com formato discoide contendo brácteas (SANTOS, 2019). Capa capítulo pode conter de uma a mais de 500 flores cujo ovário encontra-se dentro do receptáculo e é uniovulado (ROQUE; BAUTISTA, 2008; SANTOS, 2019).

Espécies da família Asteraceae são muito estudadas no ponto de vista fitoquímico por apresentarem uma diversa gama de metabólitos secundários biologicamente ativos, já apresentando alguns compostos que proporcionam o desenvolvimento de fármacos, inseticidas e outros produtos naturais (VERDI; BRIGHENTE; PIZZOLATTI, 2005). O uso etnobotânico de espécies de Asteraceae é muito relatado em diversos lugares do globo para diversos fins (HEINRICH *et al.*, 1998; MARTUCCI, 2016). Além do uso terapêutico, também são exploradas na alimentação, produção cosmética e como plantas ornamentais (ROQUE; BAUTISTA, 2008).

Dos compostos terapêuticos associados as plantas da família Asteraceae, pode-se citar flavonoides, poliacetilenos, cumarinas, terpenoides e lactonas sesquiterpênicas (ROQUE; BAUTISTA,



2008; MARTUCCI, 2016; KATO-NOGUCHI, 2020). As lactonas sesquiterpênicas são compostos que apresentam uma diversidade de atividades biológicas, dentre elas apresenta alto potencial fitotóxico. São uma das classes de compostos associadas ao sucesso evolutivo e caráter invasivo das espécies, que desenvolveram um sistema químico de defesa único (ROQUE; BAUTISTA, 2008). Por isso, as lactonas sesquiterpênicas podem ser boas candidatas para o estudo de novos herbicidas baseados em produtos naturais (ARANTES, 2007; SANTOS, 2009; MIRANDA *et al.*, 2015).

1.2 TRIBO HELIANTHEAE

A tribo Heliantheae é a mais diversa e a maior tribo da família Asteraceae, considerado por muitos taxonomistas um dos táxons mais primitivos de Asteraceae (CHRISTENSEN; LAM, 1990; OLIVEIRA; SILVA; BARROS, 2007). As espécies que constituem a tribo são caracterizadas por possuir folhas alternas ou opostas, geralmente trinervadas, com inflorescência terminal que pode ser paniculiformes, corimbiformes ou em capítulo com flores bissexuadas (ALVES; ROQUE, 2016). São encontradas em regiões de clima tropical e subtropical, com poucos representantes em região de clima temperado (OLIVEIRA; SILVA; BARROS, 2007). A tribo é composta por 113 gêneros que compreendem 1.460 espécies espalhadas pelas Américas Central e do Sul, e no Brasil há cerca de 60 gêneros e 374 espécies (OLIVEIRA; SILVA; BARROS, 2007; ALVES; ROQUE, 2016).

As relações entre espécies de Heliantheae, assim como as relações da tribo com outros grupos taxonômicos próximos, foi proposta a partir de estudos quimiotaxonomicos, que revelaram diferentes classes de compostos encontrados na tribo, como flavonoides, acetilenos e lactonas sesquiterpênicas (CHRISTENSEN; LAM, 1990). As lactonas sesquiterpênicas características dessa tribo são produzidas e armazenadas nos tricomas glandulares presentes nas partes aéreas das plantas (ROCHA, 2009, SILVA *et al.*, 2017). Tais compostos ocorrem em espécies da tribo Heliantheae com uma variedade enorme de esqueletos de carbono (STEFANI, 2006), o que abre espaço para diversos estudos sobre produtos naturais que as espécies dessa tribo podem fornecer, tendo em vista a diversidade de atividades biológicas apresentadas por lactonas sesquiterpênicas (SCHMIDT, 2006). Dentre as espécies mais bem estudadas da tribo Heliantheae, o presente trabalho trata da espécie *T. diversifolia*.

1.3 TITHONIA DIVERSIFOLIA

A espécie vegetal *T. diversifolia* é uma planta arbustiva que pode chegar até 4 metros de altura, possui ramos eretos e muito ramificados, folhas alternas, pecioladas, geralmente dividida em 3 a 5 lóbulos. As flores, 12 a 14, se inserem perifericamente em uma inflorescência em capítulo que é rodeada pela corola cujas sépalas lembram pétalas de uma flor simples de cor amarela brilhante (PÉREZ *et al.*, 2009). A inflorescência e as folhas de *T. diversifolia* são mostradas na figura 1.



É a espécie mais bem estudada do gênero *Tithonia*. Apresenta comportamento altamente invasivo e apresenta uma grande taxa de produção de biomassa (ORSOMANDO et al., 2016). Essa planta pode produzir de 80.000 a 160.000 sementes por m², com taxas de germinação entre 18 e 56% à 25°C (AJAO; MOTEETEE, 2017). Contudo, há diversos relatos do uso de *T. diversifolia* para fins agrícolas e terapêuticos. É relatado na literatura a capacidade dessa espécie de se adaptar a solos pobres em nutrientes e de recuperar esses solos (OLABODE et al., 2007), além de ser capaz de crescer e colonizar solos poluídos por metais pesados, sendo capaz de retirar os metais do ambiente e armazená-los em seus tecidos (AYESA; CHUKWUKA; ODEYEMI, 2018). A espécie também possui alto teor de nutrientes como nitrogênio, potássio e fósforo, sendo uma boa alternativa de adubo para manejo do solo (OLABODE et al., 2007). Além disso, o alto teor de nutrientes torna a espécie boa para ser utilizada como forragem para animais (ORSOMANDO et al., 2016; AJAO; MOTEETEE, 2017).

Figura 1 – Espécime de *T. diversifolia*



Fonte: Os autores (2023)

Diversos estudos buscam elucidar os constituintes químicos de *T. diversifolia*. Foi relatada a presença de flavonoides, sesquiterpenoides, diterpenoides e, em menores quantidades, fitoesteróis, xantanas, cumarinas, ceramidas, cromonas e cromenos (CHAGAS-PAULA et al., 2012). Também há relatos da presença de taninos, alcaloides e saponinas (HERRERA; VERDECIA; RAMÍREZ, 2020). Orsomando et al. (2016) identificou 161 compostos voláteis na *T. diversifolia*, destacando-se os monoterpenos, que representaram 46,9% da composição do óleo volátil. Os compostos mais presentes no óleo volátil são α -pineno limoneno e cis-crisantenol (ORSOMANDO et al., 2016). A classe de metabólitos secundários mais representativa da espécie é das lactonas sesquiterpênicas (CHAGAS-PAULA et al., 2012; PASSONI et al., 2013; SILVA et al., 2017). Tais compostos conferem à *T. diversifolia* alto potencial alelopático, que influencia na germinação e crescimento de diversas espécies de plantas (CHAGAS-PAULA et al., 2012). Muitos metabólitos secundários de *T. diversifolia* têm sido

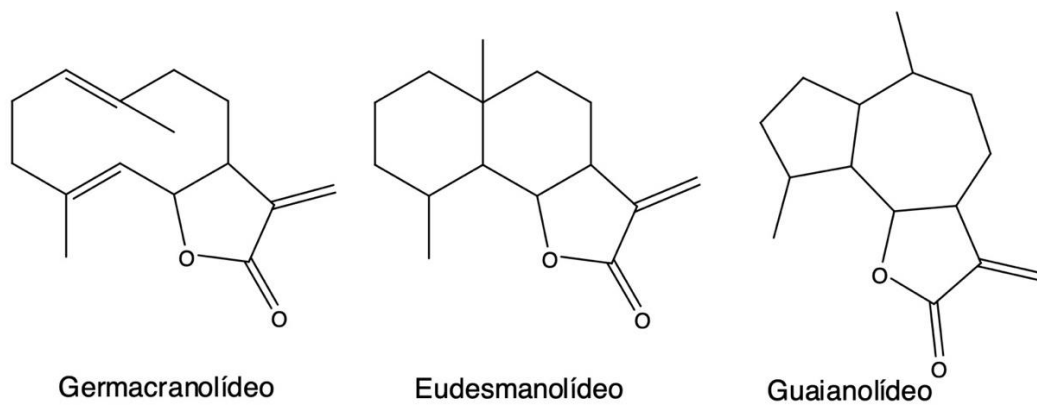


estudados a respeito de suas atividades biológicas e aplicabilidade. Devido à alta produção de biomassa e de metabólitos biologicamente ativos, *T. diversifolia* tem potencial para ser explorada como fonte de produtos naturais para fins terapêuticos e agrícolas (CHAGAS-PAULA *et al.*, 2012). A Tagitinina C é um metabólito secundário de *T. diversifolia*, da classe das lactonas sesquiterpênicas, produzido nos tricomas glandulares das folhas (SILVA *et al.*, 2017).

1.3.1 Lactonas Sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas são metabólitos secundários de plantas altamente distribuídos, que apresentam uma grande diversidade de estruturas e de atividades metabólicas (SCHMIDT, 2006). Esta classe de compostos é característica marcante da família Asteraceae e sua diversidade de estruturas é utilizada como marcadores para estudos quimiotaxonômicos dos grupos pertencentes à esta família (CHAGAS-PAULA *et al.*, 2012). Essa classe de moléculas é caracterizada por possuir um esqueleto de 15 carbonos que é classificado de acordo com seu arranjo. Os principais grupos de STLs são os germacranoídeos, eudesmanolídeos e guaianolídeos, e os subgrupos menores mais representativos são os heliangolídeos e pseudoguaianolídeos (PADILLA-GONZALEZ; SANTOS; DA COSTA, 2016). A figura 2 representa os esqueletos de carbono das principais classes de STLs.

Figura 2 – Esqueletos de carbono das principais classes de lactonas sesquiterpênicas



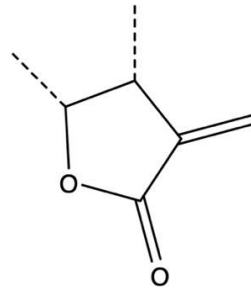
Fonte: Santos (2009)

O anel γ -lactona é presente na grande maioria das STLs, contendo um metileno exocíclico conjugado com uma carbonila (figura 3), e esta parte da molécula é a responsável pela diversidade de atividades biológicas (PADILLA-GONZALEZ; SANTOS; DA COSTA, 2016). As atividades biológicas associadas as STLs frequentemente ocorrem através de um mecanismo de ação baseado na interferência na função de macromoléculas celulares através de ligações covalentes do tipo adição de Michael entre a parte eletrofílica da lactona e o centro nucleofílico dos alvos biológicos, o que leva a alquilação das moléculas biológicas (SCHMIDT, 2006). A figura 3 mostra uma estrutura comum do anel lactônico. Uma das atividades apresentadas pelas STLs é a fitotoxicidade, muitas delas afetam a



germinação e desenvolvimento de algumas espécies de plantas, por isso, elas podem ser exploradas como modelos para novos herbicidas (ARANTES, 2007).

Figura 3 – Estrutura química geral do anel lactônico



Fonte: Santos (2009)

A espécie vegetal *T. diversifolia* produz grandes quantidades das lactonas sesquiterpênicas Tagitininas A e C em seus tricomas glandulares (STEFANI, 2006). Já foi reportado que tais compostos reduzem a germinação de sementes e o crescimento de mudas, sugerindo a possibilidade de estes compostos serem os responsáveis pelo comportamento invasivo e alto potencial alelopático da espécie (MIRANDA et al., 2015; KATO-NOGUCHI, 2020). O presente trabalho visa explorar a atividade fitotóxica dos extratos e compostos de *T. diversifolia*, e avaliar o potencial dessa espécie vegetal como fonte de produtos naturais com finalidade agrícola.

1.4 LACTONAS SESQUITERPÊNICAS DERIVADAS DE *TITHONIA DIVERSIFOLIA* COMO UMA ALTERNATIVA A HERBICIDAS SINTÉTICOS

Os herbicidas são a classe de agrotóxicos mais consumida dentre os agricultores. Em 2019, o mercado global de pesticidas alcançou valores próximos à \$84,5 bilhões, e representa 51,9% das vendas de produtos agrícolas (OFOSU et al., 2023). Contudo, o uso em larga escala de herbicidas sintéticos está levando à uma problemática enfrentada por produtores rurais, que é o surgimento de populações de plantas daninhas resistentes aos produtos comumente utilizados.

Heap (2014) realizou um levantamento de dados através da página na internet chamada “The International Survey of Herbicide-Resistant Weeds”, no qual os usuários registrados e cientistas do mundo inteiro podem registrar casos de resistência à pesticidas ocorrentes na agricultura. Segundo o autor, em 2013, havia 404 casos únicos de relação espécie vegetal x sítio de ação do herbicida. 220 espécies de plantas apresentaram resistência a um ou mais mecanismos de ação de herbicidas, sendo 130 dicotiledôneas e 90 monocotiledôneas. O site apresentava dados de populações resistentes em 61 países, sendo os países com maior registro de ocorrência os Estados Unidos, Canadá, Austrália e França, respectivamente. No ano de publicação do artigo, Heap (2014) verificou que o Brasil ocupava oitavo lugar no ranking de países com mais casos de resistência à herbicidas, apresentando 31 casos.



Em nova busca na página do site realizada pela autora no ano de 2023, uma década após o relatado por Heap (2014), a página contava com 523 casos únicos de relação espécie x sítio de ação do herbicida, constando 269 espécies de plantas que apresentaram resistência à um ou mais mecanismos de ação de herbicidas, sendo 154 dicotiledôneas e 115 monocotiledôneas. Em 2023, o site apresentou casos de populações resistentes em 72 países e, além disso, o Brasil passou a ocupar quarto lugar dos países com maior ocorrência de populações resistentes com 49 casos, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, Canadá e Austrália (<http://www.weedscience.org>). Realizando uma comparação entre os dados apresentados por Heap (2014) e os apresentados pela página após uma década, é possível observar que a problemática de populações resistentes é algo ocorrente em todo o mundo, e há um aumento notável da quantidade de espécies que estão se tornando resistentes aos herbicidas sintéticos comerciais. Isso representa um grande problema para a produção de alimentos no mundo, porque as ervas daninhas competem por espaço e nutrientes com as plantas cultivadas, o que reduz o rendimento e a qualidade da colheita. Segundo Hussein (citado por ABOUZIENA; HAGGAG, 2016), 0,19 kg de matéria seca de ervas daninhas resultam em 1 kg de perda do rendimento de bulbos de cebola, e ao permitir que as ervas daninhas cresçam junto à colheita pode acarretar a remoção de 36,9; 9,6 e 57,0 kg per acre de nitrogênio, fósforo e potássio do solo, respectivamente.

Dito isso, há um grande incentivo à busca de produtos naturais, extraídos de plantas, que podem ser tão eficazes quanto herbicidas sintéticos, porém que apresentem menores danos à saúde ambiental (BALBINOT-JUNIOR, 2004). Os aleloquímicos originados de plantas são uma fonte promissora na busca por novos compostos herbicidas ou novos mecanismos de ação (ARANTES, 2009). O comportamento invasivo e potencial alelopático de *T. diversifolia* torna a espécie alvo de pesquisas a respeito dos seus aleloquímicos e seu potencial como fonte de compostos herbicidas.

2 METODOLOGIA

2.1 COLETA E SECAGEM DO MATERIAL VEGETAL

As folhas de *Tithonia diversifolia* foram coletadas no município de Alegre – ES, Latitude - 20.7633 Longitude -42.5339 (20° 45' 48" Sul e 41° 32' 2" Oeste), e identificadas por pesquisadores da Universidade Federal do Espírito Santo *campus* Alegre. Foram coletados 1,905 Kg de material vegetal. A secagem do material foi feita em estufa à 50°C por 48 horas. Após secagem do material vegetal, as folhas foram levadas para o Laboratório de Química Orgânica e Farmacognosia, localizado na própria UFES *campus* Alegre, para a obtenção do extrato de diclorometano.



2.2 PRODUÇÃO DO EXTRATO E ISOLAMENTO DO COMPOSTO

O extrato foi preparado a partir da lavagem da superfície foliar de *T. diversifolia*, uma vez que na literatura é relatado que as substâncias de interesse, as lactonas sesquiterpênicas, são produzidas e armazenadas nos tricomas glandulares em espécies da tribo Heliantheae (ROCHA, 2009; PAULA *et al.*, 2018). O solvente utilizado foi o diclorometano, fórmula química CH_2Cl_2 . A escolha do solvente se baseou nos estudos de polaridade das lactonas sesquiterpênicas, que apresentam boa solubilidade em solventes apolares, como a acetona, éter e diclorometano (SCHMIDT, 2006; SILVA *et al.*, 2016). O extrato foi obtido através da lavagem da superfície foliar, utilizando 6L de solvente por um período de 3 minutos, até que os tricomas glandulares desaparecessem e, em seguida, foi filtrado e concentrado em rotaevaporador. Após toda a secagem do solvente o extrato bruto estava pronto.

O isolamento dos compostos ocorreu através diversas técnicas cromatográficas em fases estacionárias de sílica e uma série de diluições em solventes com polaridades extremas. Inicialmente o extrato bruto foi analisado por cromatografia em camada delgada (CCD), a fim de analisar a melhor combinação de solventes orgânicos que poderia ser utilizada para a condução do fracionamento do extrato. A combinação de solventes selecionada foi Metanol:Acetato de Etila:Diclorometano acidificado com ácido acético. Após análise por CCD, foi realizada uma coluna de sílica gel flash de fase normal com pressão moderada, seguindo as concentrações descritas na tabela 1. As frações obtidas foram analisadas por CCD, com o intuito de identificar se a fração se tratava de uma mistura ou um composto puro.

Tabela 1 – Concentrações utilizadas no fracionamento do extrato bruto de diclorometano de *T. diversifolia*

Metanol	AcOEt	CH_2Cl_2
*5%	*0%	*95%
5%	0%	95%

Nota: * Fração não acidificada com ácido acético (0,01%).

Fonte: Os autores (2023)

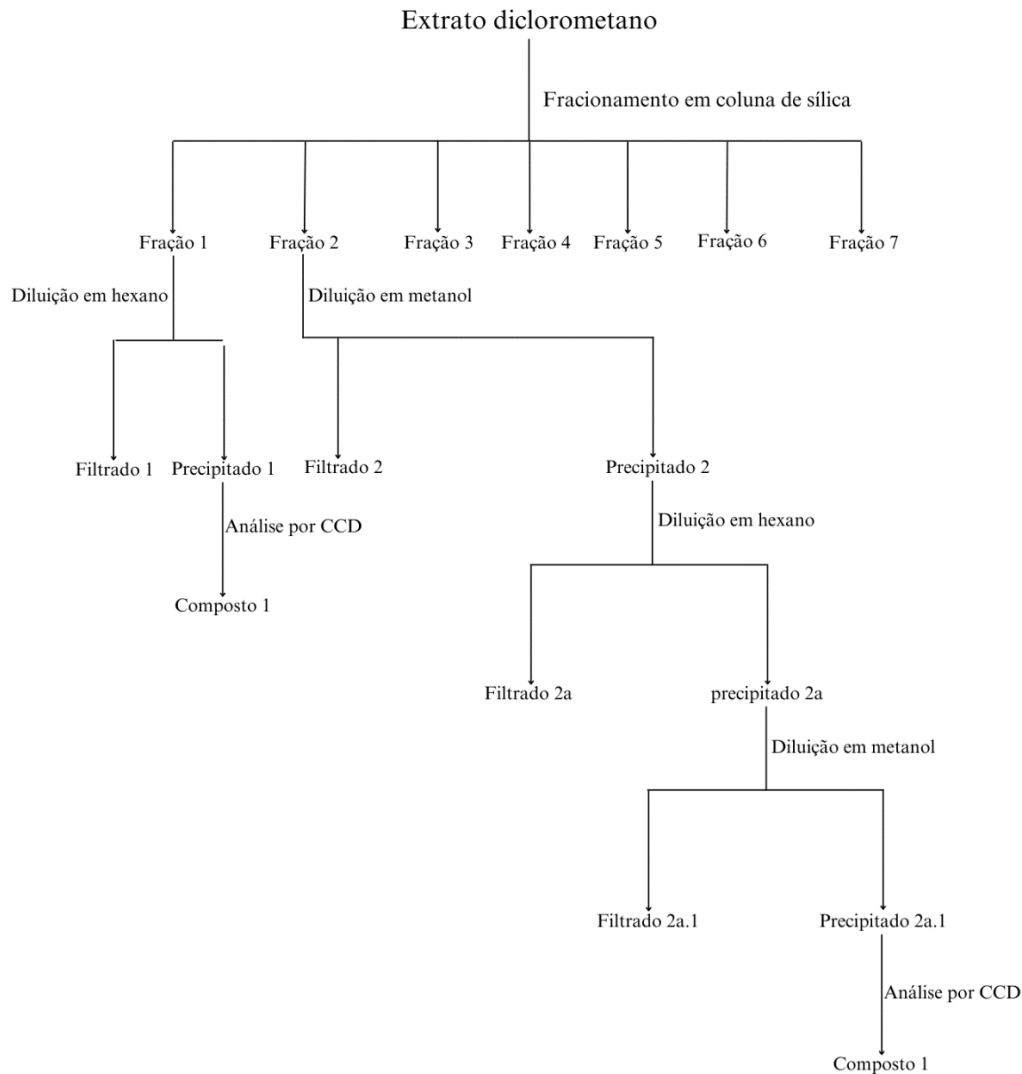
A primeira fração, Metanol: CH_2Cl_2 (5%:95% - sem ácido acético) foi diluída em Hexano formando um precipitado. A fase líquida foi separada do precipitado por filtração com uma pipeta de vidro e algodão. O precipitado foi analisado por CCD revelando o padrão de apenas uma mancha, sendo, portanto, um composto puro.

A segunda fração, Metanol: CH_2Cl_2 (5%:95% - acidificada com ácido acético) formou um precipitado ao ser diluída em Metanol para análise. A fase líquida foi separada do precipitado com pipeta de vidro e algodão, e o precipitado foi submetido a diluição em Hexano, formando um novo precipitado. O novo precipitado foi novamente diluído em Metanol, gerando um terceiro precipitado. Este foi analisado em CCD revelando apenas uma mancha. Em análise comparativa por CCD foi possível observar o mesmo padrão do composto obtido da primeira fração, sendo denominado **composto (1)**. O fluxograma mostrado na figura 4 mostra o caminho percorrido na obtenção do



composto (1). Portanto, as frações do composto 1 foram misturadas e levadas para ser identificadas por métodos físicos de identificação de compostos.

Figura 4 – Fluxograma do caminho percorrido para a obtenção do composto (1)



Fonte: Os autores (2023)

2.3 IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO MAJORITÁRIO

A identificação do composto majoritário isolado através da técnica descrita no item anterior se deu no campus da UNIFAL, na cidade de Alfenas – MG equipamento utilizado foi um espectrômetro Tesla Bruker 7.05, modelo AC-300 localizado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear, operado à 300 MHz na frequência do hidrogênio e 75 MHz na frequência do carbono. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado.



2.4 BIOENSAIO DE FITOTOXICIDADE

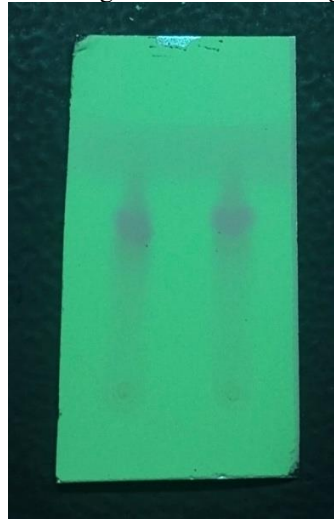
O ensaio de fitotoxicidade foi realizado no Laboratório de Química do Instituto Federal do Espírito Santo, localizado em Rive, município de Alegre. Foram testadas cinco soluções feitas em 70:30, água:diclorometano, com concentrações do extrato bruto de *T. diversifolia* iguais a 3000, 1500, 750, 375 e 187,5 ppm ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) em sementes de *Lactuca sativa* (alface) *in vitro*. Uma solução de água destilada com o solvente diclorometano (70:30) foi utilizada como controle negativo (C-), e o herbicida Flumyazin® foi utilizado como controle positivo (C+) na concentração de uso indicada pelo fabricante. Cada tratamento foi realizado em sementes de *L. sativa* dispostas em placas de Petri forradas com papel filtro umedecido com as soluções do extrato bruto. As placas de Petri foram dispostas em delineamento inteiramente casualizado e depositadas em incubadora BOD à 24°C durante todo do experimento. A porcentagem de sementes germinadas foi observada após 8, 16, 24, 32, 40 e 48 horas de exposição aos tratamentos. O crescimento das raízes e da parte aérea foi determinado após 48 e 96 horas, respectivamente, de exposição as concentrações usadas, com auxílio de um paquímetro digital. A partir dos dados obtidos, as seguintes variáveis foram avaliadas: porcentagem de germinação após 48 horas (%G), índice de velocidade de germinação (IVG) calculado de acordo com Maguire (1962): $IVG = G1/N1 + G2/N2 + \dots + Gn/Nn$, onde G1, G2, Gn= número de plântulas germinadas da primeira até a última contagem e N1, N2, Nn= número de dias desde a primeira até a última contagem.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O composto majoritário foi isolado e identificado como sendo a Tagitinina C, o que corrobora com dados presentes na literatura (ROCHA, 2009; PASSONI *et al.*, 2013; MIRANDA *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2017; KATO-NOGUCHI, 2020). A Tagitinina C foi fornecida pelas primeira e segunda frações provindas do fracionamento do extrato bruto de *Tithonia diversifolia* em coluna de sílica flash com pressão moderada, utilizando como eluente uma solução de 95:5, CH_2Cl_2 :MeOH, sendo a primeira fração sem adição de ácido acético e a segunda com a adição de ácido acético. A Tagitinina C foi identificada como sendo um composto puro através da análise por cromatografia em camada delgada, que revelou apenas uma mancha. Os compostos isolados das frações 1 e 2 foram identificados como o mesmo composto por apresentar o mesmo fator de retenção (figura 5). O eluente utilizado foi 50:30:20 hexano:acetato de etila:diclorometano com adição de ácido acético.



Figura 5 – Placa de cromatografia em camada delgada da Tagitinina C

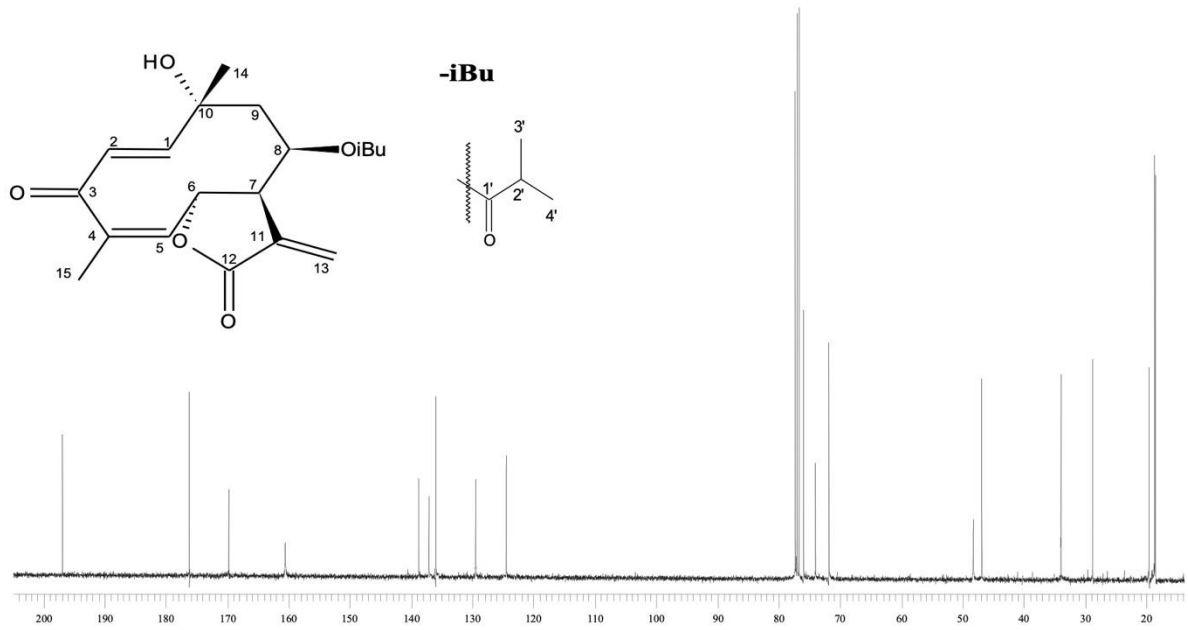


Fonte: Os autores (2023)

A confirmação da estrutura química da Tagitinina C ocorreu através de análise por ressonância magnética nuclear de ^{13}C e ^1H . As figuras 6 e 7 mostram o espectro de ^{13}C e ^1H , respectivamente. O espectro de carbono mostrou os valores de deslocamento dos carbonos das carboxilas na cetona conjugada, ressonando em δ_{C} 197,0 (C-3), no grupo éster, ressonando em δ_{C} 176,2 (C-1') e no anel lactônico, ressonando em δ_{C} 170,0 (C-12). Além deles, também mostrou o carbono quaternário ligado ao grupo metileno no anel lactônico ressonando em δ_{C} 136,0 (C-11), outro carbono quaternário ressonando em δ_{C} 72,0 ligado ao grupo hidroxila e uma metila (C-10), e outro carbono quaternário na ligação dupla. Os carbonos e hidrogênios das ligações duplas apresentaram valores de deslocamento iguais a δ_{C} 160,5/ δ_{H} 5,82 (C-1), δ_{C} 129,5/ δ_{H} 6,25 (C-2) e δ_{C} 137/ δ_{H} 5,42 (C-5), δ_{C} 139,0 (C-4). Os espectros mostram os demais carbonos do anel lactônico ressonando em δ_{C} 76,0/ δ_{H} 6,99 para o carbono ligado ao oxigênio (C-6) e δ_{C} 48,3/ δ_{H} 3,58 para o carbono terciário (C-7). O carbono quiral ligado ao grupo éster possui sinal de carbono e de hidrogênio ressonando em δ_{C} 74,0/ δ_{H} 5,35 (C-8). O centro quiral se encontra ligado a um metileno cujos hidrogênios apresentaram sinais de deslocamento diferentes, ressonando em δ_{C} 47,0/ δ_{H} 2,00 e 1,10 (C-9). O centro quiral também influencia os valores de deslocamento do metileno ligado ao anel lactônico, cujos sinais apresentaram-se em δ_{C} 129,5/ δ_{H} 6,35 e 5,80 (C-13). Os espectros obtidos para o composto (1) foram compatíveis com os dados apresentados na literatura para a Tagitinina C (SANCHÉZ-MENDOZA *et al.*, 2011). Na tabela 2 são mostrados todos os sinais de deslocamento de ^{13}C e ^1H apresentados pelo espectro de ressonância magnética nuclear da Tagitinina C.

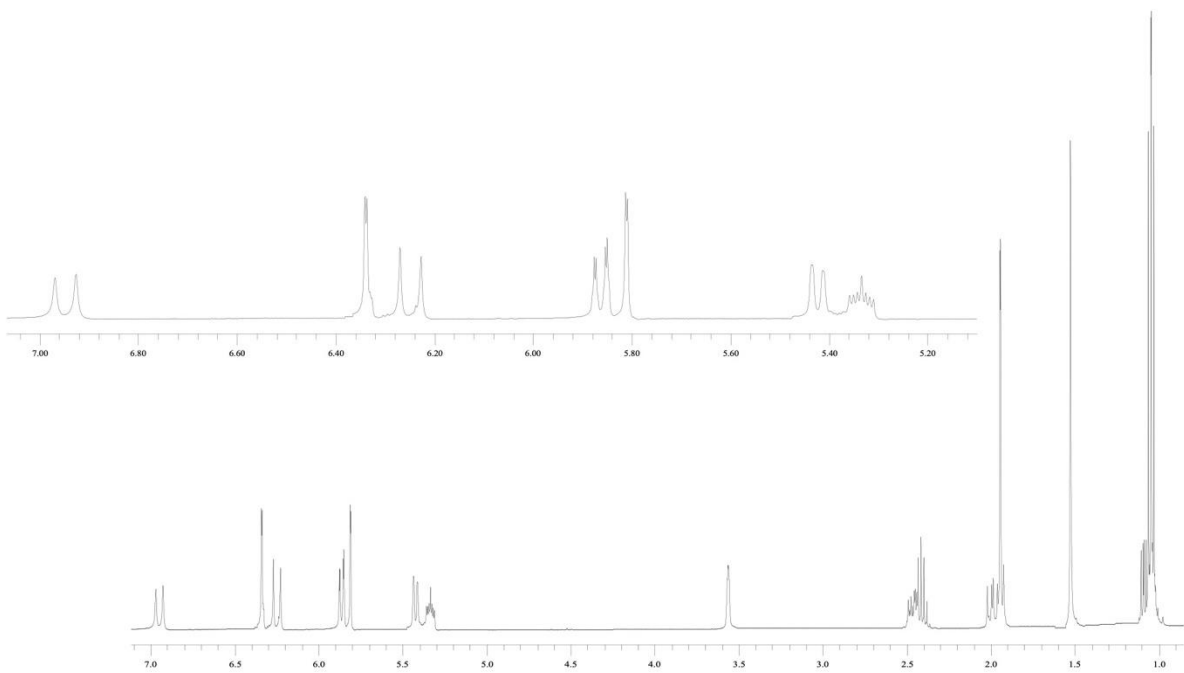


Figura 6 – Estrutura molecular da Tagitinina C e espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C



Fonte: Os autores (2023)

Figura 7 – Espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da Tagitinina C



Fonte: Os autores (2023)

Tabela 2 – Sinais de deslocamento de ^{13}C e ^1H dos espectros de ressonância magnética nuclear da Tagitinina C

Posição	^{13}C (75 Hz)	^{13}C (Lit.)	^1H (300 Hz)	^1H (Lit.)
1	160,5	160,1	5,82 (dd, 15Hz)	6,94 (d, 17.1 Hz)
2	129,5	129,6	6,25 (d, 15Hz)	6,25 (d, 17.1 Hz)
3	197,0	196,7	-	-
4	139,0	138,8	-	-
5	137,0	137,2	5,42 (d, 8Hz)	5,87 (d, 9.0 Hz)
6	76,0	75,9	6,99 (d, 8Hz)	5,41 (d, 9.0 Hz)
7	48,3	47,0	3,58 (quarteto, 3Hz)	3,54 (m)
8	74,0	73,9	5,35 (septeto, 3Hz)	5,30 (m)
9.a	47,0	48,3	2,00 (dd, 16 e 8Hz)	2,42 (dd, 14.1 e 4.2 Hz),
9.b	47,0	48,3	1,10 (dd, 2 e 8Hz)	2,02 (dd, 14.1 e 4.2)
10	72,0	71,9	-	-
11	136,0	136,0	-	-
12	170,0	169,7	-	-
13.a	129,5	124,9	6,35 (dd, 8Hz)	6,35 (d, 1.8)
13.b	129,5	124,9	5,80 (dd, 8Hz)	5,81 (d, 1.8)
14	19,8	19,0	1,51 (s)	1,54 (s,
15	29,0	29,0	1,92 (s)	1,95 (s)
1'	176,2	176,2	-	-
2'	34,0	30,0	2,50 (m, 6Hz)	
3'	18,4	18,8	1,05 (d, 8Hz)	1,05 (d, 6.9)
4'	18,6	18,6	1,05 (d, 8Hz)	1,07 (d, J 6.9 Hz)

Fonte: Os autores (2023)

A Tagitinina C é uma lactona sesquiterpênica do tipo heliangolido (PAULA, 2018) cuja molécula é lipofílica (ROCHA, 2009), o que explica a grande quantidade deste composto em extratos preparados a partir de solventes menos polares, como o diclorometano. Isso é demonstrado no trabalho realizado por Passoni *et al.* (2013) ao realizar a identificação e quantificação das classes de compostos em diferentes extratos de *T. diversifolia*, resultando em uma extração de grande quantidade de Tagitinina C no extrato da lavagem foliar da planta com acetona e, em contrapartida, não houve detecção desse composto no extrato polar. Foi obtida uma massa de 2,5 gramas do composto a partir de 5,29 gramas de extrato bruto, obtendo-se um rendimento de 47,26%, apresentando um rendimento satisfatório.

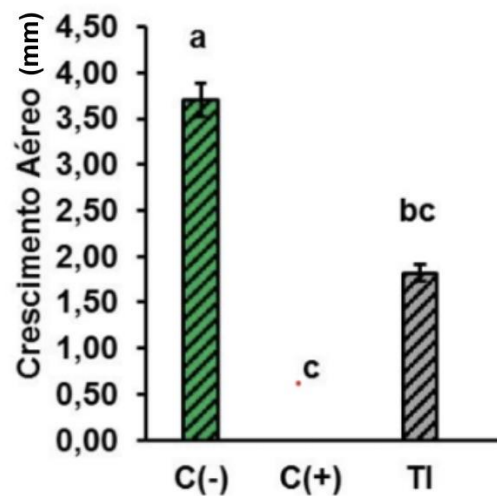
Para o bioensaio de fitotoxicidade, foi utilizado o extrato feito a partir da lavagem da superfície foliar de *T. diversifolia* com diclorometano. Na superfície foliar é onde se encontram os tricomas glandulares, que são as estruturas que produzem e armazenam as lactonas sesquiterpênicas como a Tagitinina C (SILVA *et al.*, 2017), cuja atividade inibitória do desenvolvimento de diversas espécies de plantas é relatada na literatura (MIRANDA *et al.*, 2015; KATO-NOGUSHI, 2020). No presente trabalho foi utilizada a germinação de *Lactuca sativa* (alface) para demonstrar o efeito fitotóxico do extrato. A porcentagem de sementes germinadas foi observada de 8 em 8 horas até completarem as primeiras 48 horas e a mensuração das raízes e partes aéreas ocorreu após 48 e 96 horas de exposição ao tratamento. A figura 8 representa o resultado da inibição da germinação e crescimento de *L. sativa*



pelo extrato bruto de *T. diversifolia* em comparação com o controle negativo (solução água:dicrometano 70:30) e com o controle positivo (herbicida Flumizyn®).

É possível observar que o extrato bruto de *T. diversifolia* apresentou inibição do desenvolvimento das mudas de *L. sativa*. Contudo, a inibição foi cerca de 50% menor quando comparada com o controle positivo, significando que o extrato possui atividade fitotóxica razoável. O estudo foi conduzido durante o desenvolvimento inicial da planta-alvo, por serem mais sensíveis nesse estágio (LOPES, 2016).

Figura 8 – Resultado do bioensaio de fitotoxicidade do extrato de *T. diversifolia* frente ao desenvolvimento de *L. sativa*



Fonte: Os autores (2023)

As lactonas sesquiterpênicas, em geral, são conhecidas pelo seu potencial como agentes fitotóxicos que podem ser explorados como modelos para novos herbicidas (ARANTES, 2007; RIAL *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA, 2020). Santos (2009) investigou a atividade fitotóxica de diversas lactonas sesquiterpênicas sintetizadas sobre o crescimento radicular de *Sorghum bicolor* (sorgo) e de *Cucumis sativus* (pepino), cuja percentagem de inibição chegou a ser superior a 50% para algumas lactonas. Além disso, demonstrou o aumento da eficácia da inibição quando o composto é encapsulado com carreadores, como SO_3Hcx_6 e β -ciclodextrina, cuja lactona encapsulada passou de uma porcentagem de inibição de 24,7% para 62,2% (SANTOS, 2009). Martins (2022) observou uma inibição dose-dependente do crescimento radicular de *Bidens pilosa* (picão-preto) pela lactona sesquiterpênica lapidolídeo extraída de *Lapidia aplicifolia*, uma outra espécie vegetal pertencente à família Asteraceae. Rial *et al.* (2016) testou a fitotoxicidade de diversas lactonas sesquiterpênicas, isoladas dos gêneros *Decachaeta*, *Salvia* e *Podachaenium*, frente ao desenvolvimento de capim-arroz e brachiara, e concluíram que 4 das 5 lactonas sesquiterpênicas que apresentaram melhor inibição foram do tipo heliangolídeo.



Os resultados mostrados no presente trabalho foram obtidos através do experimento guiado no Instituto Federal do Espírito Santo e representam resultados preliminares de uma série de bioensaios a serem realizados, utilizando novas formas de extração e, também, utilizando compostos isolados, como as Tagitininas C, A e F. Através dos resultados obtidos é possível observar que o extrato possui potencial fitotóxico, apesar de ser menor quando comparado ao herbicida. Contudo, na literatura, é possível verificar a diferença do potencial herbicida de diferentes extratos, produzidos a partir de diferentes solventes e formas de extração de *T. diversifolia*. Miranda *et al.* (2015) observou diferenças na atividade fitotóxica de extratos de diferentes partes da planta feitos a partir de acetato de etila e de metanol, constatando que o extrato das folhas produzido com AcOEt apresentou maior fitotoxicidade, o que corrobora com o fato de que os compostos fitotóxicos são produzidos e armazenados nas partes aéreas. Kato-Noguchi (2020) realizou um levantamento no qual foi relatado atividade fitotóxica dos extratos aquosos das folhas e dos brotos de *T. diversifolia* frente ao crescimento e germinação de diversas plantas, como arroz, *B. pilosa*, milho, *Amaranthus cruentus*, cevada, repolho, pepino, cebola, rabanete, tomate, *Sorghum bicolor*, entre outras.

A espécie-alvo selecionada para o bioensaio de fitotoxicidade foi *Lactuca sativa*, que é uma espécie-alvo padrão para esse tipo de experimento. É amplamente relatada atividade inibitória do crescimento de *L. sativa* por extratos de *T. diversifolia* (MIRANDA *et al.* 2015; KATO-NOGUSHI, 2020). Henzel (2022) constatou, através de experimentos, que os extratos aquosos de *T. diversifolia* em diferentes concentrações retardaram a germinação de sementes de *L. sativa*, diminuíram o índice de velocidade de germinação e provocaram alterações morfológicas nas plântulas germinadas. Já Miranda *et al.* (2015) observou uma taxa de inibição igual ao do herbicida Logran® frente à *L. sativa* para os extratos produzidos com metanol e AcOEt de *T. diversifolia*, sendo o extrato de AcOEt mais ativo. Portanto, é possível dizer que os extratos da espécie vegetal *T. diversifolia* possuem potencial herbicida e podem ser explorados como candidatos a produtos naturais com finalidade agrícola.

Diversos fatores relacionados aos procedimentos realizados na produção dos extratos e isolamento de substâncias podem interferir no grau de atividade biológica do produto natural. O processo de extração deve ser pensado de forma a selecionar os metabólitos de interesse, levando em consideração a eficiência de extração, estabilidade das substâncias, disponibilidade dos meios, custos do processo e finalidade do extrato (DE OLIVEIRA, 2020). Silva *et al.* (2017) realizou um estudo comparativo de duas formas de extração da Tagitinina C retirada de *T. diversifolia*, extração assistida por ultrassom e maceração dinâmica, e observou que a extração assistida por ultrassom foi capaz de retirar maiores quantidades de Tagitinina C. Além disso, o solvente utilizado na obtenção do extrato também é peça chave para a determinação do grau de atividade do extrato, como pode ser observado no trabalho de Miranda *et al.* (2015). Essa relação também pode ser observada no trabalho de Passoni *et al.* (2013), no qual o extrato feito a partir de acetona apresentou grandes quantidades do princípio



ativo Tagitinina C, enquanto no extrato polar o composto não foi detectado. Para as lactonas sesquiterpênicas de *T. diversifolia*, os melhores solventes são aqueles relativamente apolares, como clorofórmio, éter etílico, benzeno, acetona, diclorometano e acetato de etila (SILVA *et al.*, 2017; DE OLIVEIRA, 2020). Dito isso, deve-se dar continuidade para a pesquisa a fim de realizar mais ensaios utilizando outros solventes e formas de extração, além da elucidação dos demais compostos ativos e testes de sua atividade fitotóxica.

4 CONCLUSÕES

O extrato da lavagem foliar de *Tithonia diversifolia* apresentou a Tagitinina C como composto majoritário. Através do ensaio fitotóxico foi possível observar que o extrato feito através da lavagem das folhas de *T. diversifolia* apresentou inibição do desenvolvimento de *Lactuca sativa*, contudo, a ação do extrato foi menor do que do herbicida Flumyazin® utilizado como controle positivo. Por fim, é evidente o potencial de extratos de *T. diversifolia* como produtos naturais para fins de controle de pragas, por isso, deve-se continuar o presente estudo com a finalidade de realizar mais testes com extratos obtidos de diferentes formas de extração, sob diferentes condições e utilizando-se diferentes solventes, e, também, realizar um estudo sobre os compostos responsáveis pela fitotoxicidade.



REFERÊNCIAS

- ABOUZIENA, H.F.; HAGGAG, W.M. Weed Control in Clean Agriculture: a review1. *Planta Daninha*, v. 34, n. 2, p. 377-392, jun. 2016.
- AJAO, A.A.; MOTEETEE, A.N. *Tithonia diversifolia* (Hemsl) A. Gray. (Asteraceae: heliantheae), an invasive plant of significant ethnopharmacological importance. *South African Journal Of Botany*, [S.L.], v. 113, p. 396-403, nov. 2017.
- ALVES, M.; ROQUE, N. Flora da Bahia: asteraceae ∴ tribo heliantheae. *Sitentibus Série Ciências Biológicas*, v. 16, n. 1, p. 16-63, 25 nov. 2016.
- ALVES, L. L. et al. Atividade alelopática de extratos aquosos de plantas medicinais na germinação de *Lactuca sativa* L. e *Bidens pilosa* L. *Bras. Pl. Med., Botucatu*, v. 13, n. 3, p. 328-336, fev. 2011.
- ARANTES, F. F. P. Síntese e Avaliação da Fitotoxicidade de Novas Lactonas Sesquiterpênicas. 2007. 147 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.
- AYESA, S.A.; CHUKWUKA, K.S.; ODEYEMI, O.O. Tolerance of *Tithonia diversifolia* and *Chromolaena odorata* in heavy metal simulated-polluted soils and three selected dumpsites. *Toxicology Reports*, v. 5, p. 1134-1139, 2018.
- BALBINOT JUNIOR, A. A. Manejo das Plantas Daninhas pela Alelopatia. *Agropec. Catarin.*, Canoinhas, v. 17, n. 1, p. 61-64, mar. 2004.
- CHAGAS-PAULA, D. A. et al. Ethnobotany, Chemistry, and Biological Activities of the Genus *Tithonia* (Asteraceae). *Chemistry And Biodiversity*, Ribeirão Preto, v. 9, n. 01, p. 210-235, jul. 2012.
- CHRISTENSEN, L. P.; LAM, J. Acetylenes and related compounds in heliantheae. *Phytochemistry*, v. 30, n. 1, p. 11-49, jan. 1991.
- CHRISTOFFOLETI, P. J.; LÓPEZ-OVEJERO, R. Principais Aspectos da Resistência de Plantas Daninhas ao Herbicida Glyphosate. *Planta Daninha*, Viçosa, v. 21, n. 3, p. 507-515, dez. 2003.
- DAYAN, F. E.; DUKE, S. O. Natural Compounds as Next-Generation Herbicides. *Plant Physiology*, v. 166, n. 3, p. 1090-1105, abr. 2014.
- DAYAN, F. E.; ROMAGNI, J. G.; DUKE, S. O. Investigating the mode of action of natural phytotoxins. *Journal Of Chemical Ecology*, v. 26, n. 9, p. 2079-2094, jan. 2000.
- EBERLEIN, C. V. et al. Physiological consequences of mutation for ALS-inhibitor resistance. *Weed Science*, v. 47, n. 4, p. 383-392, ago. 1999.
- HEAP, I. Global perspective of herbicide-resistant weeds. *Pest Management Science*, v. 70, n. 9, p. 1306-1315, 15 jan. 2014.
- HENZEL, A. B. D. Avaliação de extratos de *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray sobre a germinação e desenvolvimento inicial de *Lactuca sativa* L. e *Cucumis sativus* L. 2022. 113 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agronomia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.
- INTERNATIONAL Herbicide-Resistent Weed Database. 1993. Disponível em: <http://www.weedscience.org/Home.aspx>. Acesso em: 02 nov. 2023.



- KATO-NOGUCHI, H. Involvement of Allelopathy in the Invasive Potential of *Tithonia diversifolia*. *Plants*, v. 9, n. 6, p. 766, 19 jun. 2020.
- LOPES, P. G. Alelopatia em *Lepidaploa aurea* (Asteraceae) como Ferramenta de Restauração Ecológica: potencial para o controle de gramíneas exóticas invasoras no cerrado. 2016. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ecologia, Universidade de Brasília, Brasília, 2016.
- MARTINS, M. L. Lactonas Sesquiterpênicas e Flavonas de *Lapidia apicifolia* Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae): atividade fitotóxica e citotóxica. 2022. 39 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Botânica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.
- MARTUCCI, M. E. P. Metabolômica e screening de interações ecoquímicas de plantas da subtribo *Lychnophorinae* (Asteraceae). 2016. 34 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.
- MIRANDA, M. A. F. M. et al. Phytotoxins from *Tithonia diversifolia*. *Journal Of Natural Products*, v. 78, n. 5, p. 1083-1092, 16 abr. 2015.
- NAKAJIMA, J. N.; SEMIR, J. Asteraceae do Parque Nacional da Serra da Canastra, Minas Gerais, Brasil. *Revta Brasil. Bot.*, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 471-478, dez. 2001.
- RIBEIRO, A. O.; SILVA, A. F.; CASTRO, A. H. F.. Identificação de espécies da família Asteraceae, revisão sobre usos e triagem fitoquímica do gênero *Eremanthus* da Reserva Boqueirão, Ingaí-MG. *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v. 12, n. 4, p. 456-465, ago. 2010.
- ROCHA, B. A. Transformações Microbianas da Lactona Sesquiterpênica Tagitinina C. 2009. 87 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.
- ROQUE, N; BAUTISTA, H. Asteraceae: caracterização e morfologia floral. Salvador: Edufba, 2008. 75 p.
- OFOU, R. et al. Herbicide Resistance: managing weeds in a changing world. *Agronomy*, v. 13, n. 6, p. 1595, 13 jun. 2023.
- OLABODE, O.s. et al. Evaluation of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A Gray for Soil Improvement. *World Journal Of Agricultural Sciences*, Ibadan, v. 3, n. 4, p. 503-507, fev. 2007.
- OLIVEIRA, L. F. de. Eficiência dos Métodos de Extração para Obtenção de Lactonas Sesquiterpênicas: uma revisão sistemática. 2020. 68 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia Química, Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana, Feira de Santana, 2020.
- OLIVEIRA, L. dos S. D. de; SILVA, E. F. de; BARROS, R. F. M. de. Estudo taxonômico da tribo *Heliantheae* Cass. ocorrente em área de carrasco no município de Cocal, estado do Piauí, Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p. 636-638, jul. 2007.
- ORSOMANDO, G. et al. Mexican sunflower (*Tithonia diversifolia*, Asteraceae) volatile oil as a selective inhibitor of *Staphylococcus aureus* nicotinate mononucleotide adenylyltransferase (NadD). *Industrial Crops And Products*, v. 85, p. 181-189, jul. 2016.



PADILLA-GONZALEZ, G. F.; SANTOS, F. A. dos; COSTA, F. B. da. Sesquiterpene Lactones: more than protective plant compounds with high toxicity. *Critical Reviews In Plant Sciences*, v. 35, n. 1, p. 18-37, 2 jan. 2016.

PASSONI, F. D. et al. Repeated-dose toxicological studies of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. gray and identification of the toxic compounds. *Journal Of Ethnopharmacology*, v. 147, n. 2, p. 389-394, maio 2013.

PAULA, P. S. de. Extração e Isolamento de Lactonas Sesquiterpênicas Presentes nos Tricomas Glandulares de *Tithonia diversifolia*. In: CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 18., 2018, São Paulo. Anais do Conic-Semesp. São Paulo: Unip, 2018. p. 1-4.

PÉREZ, A. et al. *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray. *Pastos y Forrajes*, Matanzas, v. 32, n. 1, p. 1-15, mar. 2009.

RIAL, C. et al. Phytotoxicity evaluation of sesquiterpene lactones and diterpenes from species of the *Decachaeta*, *Salvia* and *Podachaenium* genera. *Phytochemistry Letters*, v. 18, p. 68-76, dez. 2016.

SÁNCHEZ-MENDOZA, M. E. et al. Bioassay-Guided Isolation of an Anti-Ulcer Compound, Tagitinin C, from *Tithonia diversifolia*: role of nitric oxide, prostaglandins and sulfhydryls. *Molecules*, v. 16, n. 1, p. 665-674, 17 jan. 2011.

SANTOS, F. A. dos. Metabolômica para Análise de Cultivares, Quimiotaxonomia e Triagem de Inibidores de Lactato desidrogenase-5 (LDH-5) em Espécies de Asteraceae. 2019. 30 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

SANTOS, J. de O. Síntese e Avaliação da Atividade Herbicida de Lactonas Sesquiterpênicas. 2009. 138 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Agroquímica, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2009.

SCHMIDT, T. J. Structure-Activity Relationships of Sesquiterpene Lactones. *Studies In Natural Products Chemistry*, Münster, v. 33, n. 1, p. 309-391, fev. 2006.

SILVA, A. R. et al. Comparison of ultrasound-assisted extraction and dynamic maceration over content of tagitinin C obtained from *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. gray leaves using factorial design. *Pharmacognosy Magazine*, v. 13, n. 50, p. 270, 2017.

STEFANI, R. Quimiotaxonomia e Fitoquímica de Espécie da Tribo Heliantheae (Asteraceae) e uso de Quimioinformática em Elucidação Estrutural. 2006. 122 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

VERDI, L. G.; BRIGHENTE, I. M. C.; PIZZOLATTI, M. G. Gênero *Baccharis* (Asteraceae): aspectos químicos, econômicos e biológicos. *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 85-94, fev. 2005.

VYVYAN, J. R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. *Tetrahedron*, v. 58, n. 599, p. 1631-1646, out. 2001.