



SÍNTSEDE NOVOS AZÓIS POTENCIALMENTE ANTIFÚNGICOS DERIVADOS DO EUGENOL, ANÁLOGOS DO FÁRMACO MICONAZOL

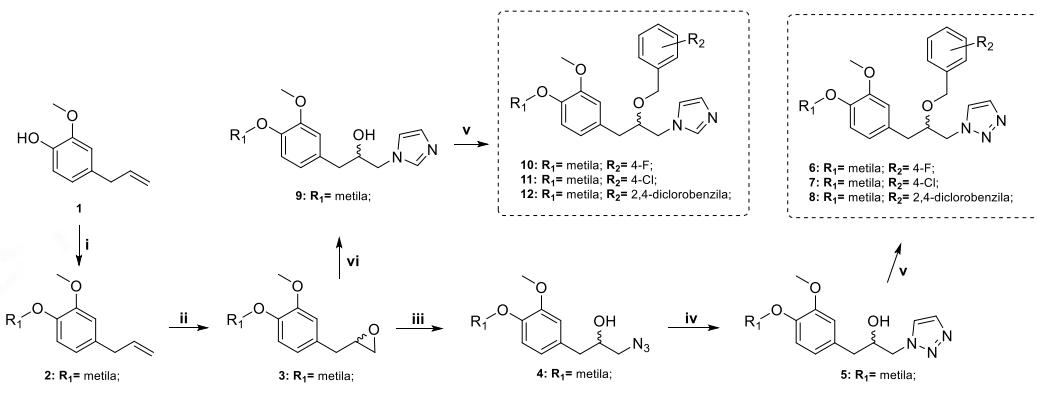
Rúbia Castro Fernandes Melo Reis^{1*}, Saulo Fehelberg Pinto Braga¹, Thiago Belarmino de Souza¹

¹ Universidade Federal de Ouro Preto, Departamento de Farmácia, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil, 35450-000

*e-mail: rubia.reis@aluno.ufop.edu.br

As infecções fúngicas são consideradas um grave problema de saúde pública, uma vez que são responsáveis por cerca de 2 milhões de mortes em todo o mundo. Atualmente, o tratamento da doença é limitado tanto por questões de toxicidade, resistência microbiana e farmacocinética. Cepas de fungos, principalmente *Candida* spp., vêm desenvolvendo mecanismos de resistência às terapias, levando a um tratamento fraco ou ineficaz. Para superar esses problemas, em trabalhos recentes do nosso grupo de pesquisa, foram sintetizadas novas substâncias azólicas análogas ao miconazol, que mostraram atividade antifúngica promissora contra diferentes espécies de *Candida*, incluindo *Candida auris*¹. Seguindo esta linha, o objetivo principal deste trabalho consistiu na síntese de 6 novos derivados azólicos (baseados na estrutura do miconazol) utilizando o eugenol como ponto de partida, conforme a rota sintética apresentada na Figura 1 abaixo, a fim de explorar as regiões hidrofóbicas presentes no sítio ativo da enzima CYP51, observadas em estudos anteriores de nosso grupo. Para isso, o eugenol foi utilizado como matéria-prima em duas diferentes rotas sintéticas, gerando as substâncias 1,2,3-triazólicas e imidazólicas. Inicialmente, o eugenol foi submetido a reações de *O*-alquilação com diferentes substituintes, seguido de reações de epoxidação, reações de cicloadição do tipo "click" (para a obtenção dos 1,2,3-triazóis) ou de substituição (para a obtenção dos imidazóis), e novamente, reações com haletos de benzila. Todas as substâncias obtidas foram caracterizadas por ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e se encontram em fase de investigação de sua citotoxicidade e potencial antifúngico *in vitro*. As 6 substâncias finais propostas foram sintetizadas e caracterizadas, além de 2 intermediários hidroxi-azólicos que também serão avaliados biologicamente. Espera-se que com a obtenção destes novos compostos seja possível identificar um ou mais *hits* com atividade antifúngica promissora.

Figura 1: Rota sintética para a obtenção dos derivados propostos



i: K_2CO_3 , acetona, haleto de alquila, 60 °C; *ii*: mCPBA, diclorometano, 22 °C; *iii*: NaN_3 , DMF, 80 °C; *iv*: K_2CO_3 , ácido ascórbico, $Cu(OAc)_2$, MeOH:H₂O (1:1), TMS-acetileno, TBAF, THF, 22 °C; *v*: NaH , haleto de alquila, DMF, N₂, 22 °C; *vi*: imidazol, 80 °C.

Agradecimentos: FAPEMIG (APQ-00490-22; RED-00110-23), CNPq (405032/2021-8), CAPES, PPG-CiPharma, PROPII-UFOP e Laboratório de Química Medicinal e Bioseusios (LQMB).

[1] Péret V.A.C et al., European Journal of Medicinal Chemistry; 256; 2023; 115436.