

## Síntese de um novo ligante para receptores nucleares de hormônios tireoidianos

Pedro Henrique Zana Ribeiro (IC),<sup>1\*</sup> Carlos Murilo Romero Rocha (IC),<sup>1</sup> Daniel Previdi (IC),<sup>1</sup> Mirela Inês de Sairre (PQ),<sup>2</sup> Igor Polikarpov (PQ),<sup>2</sup> Paulo Marcos Donate (PQ)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Avenida Bandeirantes 3900, 14040-901, Ribeirão Preto, SP; \*pedrohzi@aluno.ffclrp.usp.br

<sup>2</sup> Departamento de Física e Informática, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, Caixa Postal 369, 13566-590, São Carlos, SP.

Palavras Chave: Hormônio Tireoidiano, Receptor Nuclear, Síntese

### Introdução

Os hormônios tireoidianos (HTs) regulam diferentes processos fisiológicos no corpo humano. As formas dos HTs secretadas pela glândula tireóide são a tiroxina (**T<sub>4</sub>**) e, em menor quantidade, a tironina (**T<sub>3</sub>**), mostradas na figura 1. No interior da célula, o **T<sub>3</sub>** (**1**) liga-se a receptores nucleares específicos (TRs), que regulam a captação e o efluxo do hormônio.<sup>1</sup>

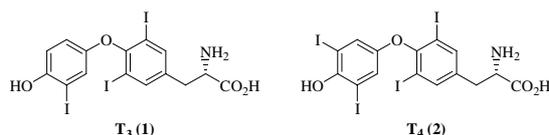


Figura 1. Estruturas dos hormônios tireoidianos

Muitos dos efeitos farmacológicos dos HTs poderiam ser utilizados no tratamento de diferentes patologias. No entanto, os efeitos benéficos são acompanhados de efeitos colaterais indesejados, tais como taquicardia e arritmias atriais. Por isso, estudos estão sendo realizados para desenvolver novos ligantes de TRs (análogos dos HTs), que promovam os efeitos desejáveis sem induzir as ações deletérias.

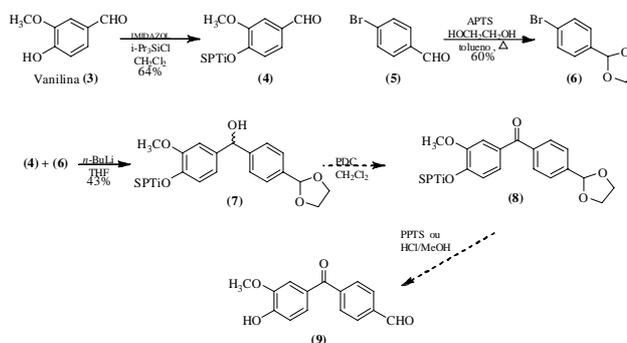
Este trabalho tem como objetivo sintetizar o composto **9**, análogo aos HTs, cuja estrutura, mostrada no esquema 1, possui um grupo carbonila na posição benzílica entre os dois anéis aromáticos e apresenta diferentes substituintes laterais, os quais possibilitarão ao composto exercer uma seletividade de ligação com relação às isoformas  $\alpha$  e  $\beta$  dos TRs.

### Resultados e Discussão

A estratégia sintética para a obtenção do composto **9** é mostrada no esquema 1. Inicialmente, o reagente comercial vanilina (**3**) foi convertido ao éter sililado **4**, com rendimento de 64%. Em paralelo, outro reagente comercial, o *p*-bromo-benzaldeído (**5**) teve sua carbonila protegida pela reação com etilenoglicol na presença de ácido *p*-tolueno-sulfônico como catalisador dando origem ao

composto **6**, com rendimento de 60%. A purificação do resíduo obtido nesta reação foi realizada através de cromatografia em coluna de sílica gel, necessitando de dopagem da sílica gel com uma base (triethylamina) por causa da facilidade de clivagem deste acetal, mesmo em meio levemente ácido. Posteriormente, efetuou-se a reação de acoplamento entre os compostos **4** e **6**, utilizando *n*-butil-lítio em THF a baixa temperatura, resultando na formação do composto **7** com 43% de rendimento.

Atualmente, a reação de oxidação da hidroxila livre do composto **7** está sendo estudada, a fim de encontrar uma condição reacional apropriada para a obtenção do composto **8** com bom rendimento. Em seguida, será dada continuidade à rota sintética proposta a fim de obter o composto **9** e outros derivados do mesmo, os quais deverão ser submetidos a ensaios biológicos e estudos cristalográficos.



Esquema 1

### Conclusões

Os resultados obtidos até o momento indicam que o produto de interesse **10** poderá ser preparado com sucesso, possibilitando dar continuidade à busca por novos ligantes que possam atuar como futuros fármacos.

### Agradecimentos

CNPq, FAPESP, CAPES

<sup>†</sup>Ribeiro, R. C. J.; Apriletti, J. W.; Wagner, R. L.; West, B. L.; Feng, W.; et al.; *Recent Prog. Horm. Res.* **1998**, *53*, 351.