

Ultra-som Promove a Síntese de 2-Imidazolinas em Água: um Método Simples e Rápido para Obtenção de Inibidores da Monoamino Oxidase

Pablo Machado^{*1 (PG)}, Gabriela da S. Sant'Anna^{2 (PG)}, Patricia D. Sauzem^{2 (PG)}, Fernanda A. Rosa^{1 (PG)}, Maribel A. Rubin^{2 (PQ)}, Juliano Ferreira^{2 (PQ)}, Helio G. Bonacorso^{1 (PQ)}, Nilo Zanatta^{1 (PQ)}, Marcos A.P. Martins^{1 (PQ)}

¹Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE) e ²Laboratório de Neurotoxicidade e Psicofarmacologia, Departamento de Química, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, 97.105-900, Santa Maria, RS, Brasil. [*pablomachado@mail.ufsm.br](mailto:pablomachado@mail.ufsm.br)

Palavras Chave: MAO, ultra-som, 2-imidazolinas, NBS, água.

Introdução

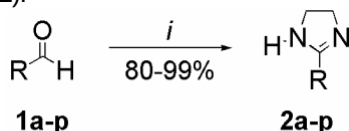
A monoamino oxidase (MAO) é uma enzima localizada na membrana externa das mitocôndrias responsável pela inativação de aminas bioativas no SNC e nos tecidos periféricos, regulando seus níveis.¹ A MAO existe em duas isoformas denominadas MAO-A e MAO-B as quais diferem em relação a sua especificidade pelo substrato e seletividade pelo inibidor.¹

Nas últimas décadas, vários estudos têm evidenciado a presença de receptores imidazólicos do tipo 2 (I₂) sobre as duas isoformas da MAO. Esses receptores atuam como um sítio regulatório da MAO o qual inibe a atividade da enzima por um mecanismo ainda não totalmente conhecido.²

Com o objetivo de identificar novos compostos contendo o núcleo imidazólico com a capacidade de inibir a MAO, nós sintetizamos uma série de 2-imidazolinas utilizando a irradiação de ultra-som em água e determinamos sua capacidade de inibir a MAO *in vitro*.

Resultados e Discussão

A síntese das imidazolinas **2a-2p** envolveu a reação de condensação entre os aldeídos **1a-1p** e etilenodiamina na presença de *N*-bromosuccinimida³ (Esquema 1).



i: H₂O, Etilenodiamina, NBS,)) ,
65-70°C, 12-18 min

Comp.	R	Comp.	R
a	Ph	i	Cl ₂ -2,4-Ph
b	Me-4-Ph	j	NO ₂ -4-Ph
c	MeO-4-Ph	k	NO ₂ -3-Ph
d	(MeO) ₂ -3,4-Ph	l	Naphth-2-yl
e	(MeO) ₃ -3,4,5-Ph	m	Fur-2-yl
f	Ph-4-O-C(O)-Ph	n	Benzofur-2-yl
g	Cl-4-Ph	o	Pyridin-2-yl
h	Cl-2-Ph	p	Quinolin-2-yl

Esquema 1.

A reação foi realizada sob irradiação de ultra-som (12-18 min.) utilizando água como solvente. Os produtos foram obtidos em grandes rendimentos (80-99%) e com excelente pureza.

Entre os compostos que demonstraram inibir seletivamente a MAO-A destaca-se o **2d** o qual é 73 vezes mais seletivo para essa isoforma. Entre os compostos que inibiram seletivamente a MAO-B destacam-se os compostos **2g** e **2i** com K_i de 5,35 μM e 3,98 μM, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 Atividade inibitória dos compostos sintetizados **2a-p** sobre a monoamino oxidase.

Comp.	K _i MAO-A (μM) ^a	K _i MAO-B (μM) ^a	I.S. ^b
2a	28,7 (21,0-39,4)	21,2 (14,7-30,7)	1,35
2b	102,1 (64,4-162)	13,1 (8,1-21,0)	7,79
2c	15,7 (10,2-24,2)	32,6 (20,9-51,1)	0,48
2d	13,6 (9,1-20,2)	~1000	0,013
2e	114,4 (75,0-174,4)	~1000	0,114
2f	12,8 (8,6-19,2)	1,38 (0,97-1,97)	9,27
2g	166,3 (102-270,5)	5,35 (3,4-8,3)	31,05
2h	> 1000	24,6 (15,2-39,8)	> 40,70
2i	28,7 (20,9-39,4)	3,9 (2,9-5,3)	10,52
2j	181,4 (115-286,2)	> 1000	0,181
2k	> 1000	19,3 (11,1-33,5)	> 51,89
2l	13,9 (6,02-32,04)	1,49 (0,4-5,1)	9,32
2m	> 1000	> 1000	-
2n (2-BFI)	24,9 (14,3-43,6)	3,6 (0,3-4,0)	6,86
2°	> 1000	25,3 (11,8-54,0)	> 39,55
2p (BU224)	4,86 (3,6-6,6)	5,32 (3,8-7,4)	0,91

^aCada valor representa a média (intervalo de confiança) de três ou quatro experimentos independentes.

^bÍndice de Seletividade = (K_i MAO-A / K_i MAO-B)

Conclusões

Por conseguinte, o presente trabalho apresentou um método simples, rápido e eficiente para a obtenção de 2-imidazolinas as quais apresentaram atividade promissora como inibidores da monoamino oxidase.

Agradecimentos

Ao CNPq, CAPES e FAPERGS.

¹ Shih, J. C.; Chen, K; Ridd, M. J. *Annu. Rev. Neurosci.* **1999**, 22, 197.

² Raddatz, R.; Parini, A.; Lanier, S. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 27961.

³Fujioka, H.; Murai, K.; Ohba, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2197.