

Algumas ações biológicas do 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxiiisoquinolina

Urbano M. F. Meirelles (*)

Léa Rodrigues Simioni (*)

Aderbal F. Magalhães (**)

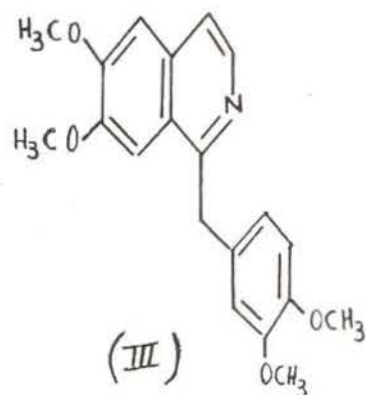
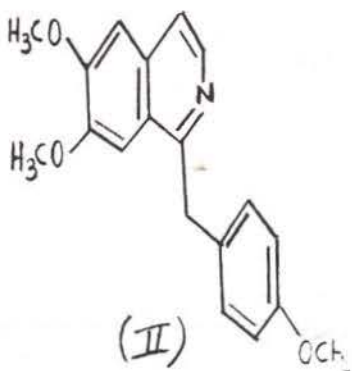
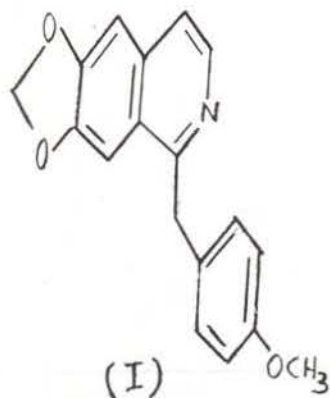
Francisco A. M. Reis (**)

Resumo

São descritos resultados preliminares obtidos pela análise de propriedades biológicas do 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxiiisoquinolina (MMIQ), extraído de uma Lauraceae, gênero *Ocotea*, das redondezas de Manaus, AM.

Dois alcalóides do tipo benzilisoquinolina foram isolados (Franca *et al.*, 1975) por cromatografia do extrato benzênico bruto, de uma

espécie de *Ocotea* (Lauraceae) colhida e identificada por W. Rodrigues nas redondezas de Manaus: 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxiiisoquinolina (I) e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiiisoquinolina (II) (DMP). As estruturas destes alcalóides foram determinadas pelos métodos físicos usuais (RMN¹H, EM, IV, e UV) e por comparação dos dados espectrais com os da papaverina (III) e outros análogos (Shamma, 1972).



Numa segunda etapa, outro processo de isolamento foi realizado. Partindo de 1600 g de madeira previamente extraída com éter de petróleo durante 72 horas para eliminar substâncias graxas, o material foi alcalinizado com hidróxido de amônio e extraído por 72 horas com clorofórmio sob refluxo.

Depois de evaporado o solvente foram obtidos 80 g de extrato dos quais 50 g foram cromatografados em coluna de sílica e eluída com benzeno e clorofórmio. Das frações 13 a 16 foram isolados 1,5 g de MMIQ e 3 g de DMP.

Resultados deste laboratório (em preparação) mostram que o MMIQ exerce nítido efeito inibitório sobre as respostas contráteis a vários agonistas como o cloreto de bário, a

acetilcolina, a fenilefrina, a histamina, adrenalina e serotonina, bem como efeito espasmolítico quando adicionado na vigência de plena contração das preparações. Estes resultados foram obtidos em aorta e duodeno isolados de coelho e em cadeia traqueal, taenia caecum e íleo isolados de cobaia.

Triner *et al.* (1970) estudando o relaxamento de músculo liso provocado pela papaverina verificaram um consistente decréscimo da atividade da fosfodiesterase do 3',5'-AMP cíclico e admitiram possível relação causa-efeito entre estes fenômenos.

Na mesma ordem de idéias, estudamos a influência do MMIQ sobre a atividade da fosfodiesterase de cérebro de coelho e constata-

(*) — Departamento de Farmacologia, F.C.M., UNICAMP, Campinas, SP.

(**) — Instituto de Química, UNICAMP, Campinas, SP.

mos que a partir de 10 $\mu\text{M}/1$ já se manifesta inibição, que atinge os valores de 50% e 67% para concentrações de 100 e 200 $\mu\text{M}/1$ do inibidor, respectivamente (Vercesi *et al.*, 1975).

Analisamos também no músculo reto abdominal isolado de sapo possível influência do MMIQ sobre as respostas contráteis à acetilcolina (Ach, Fig. 1). Verificamos que o alcalóide produz inibição do tipo não-competitivo. Assim as curvas dose-resposta correspondentes às concentrações de 10, 30 e 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ do inibidor não atingem mais o nível de resposta máxima com o aumento da concentração do

agonista. O valor médio do $\text{pD}'2$ é de 3,9 com uma variação aparentemente maior que a prevista (Grana, 1972), o que ocorre também com a papaverina nas mesmas condições. Em ambos os casos observa-se que a intensidade do bloqueio é função não apenas da concentração do inibidor como também de uma condição inerente ao animal o que se depreende de resultados de quatro experimentos simultâneos usando-se músculos isolados de dois ou de quatro animais. A natureza desta variação comparada com a de outros antagonistas é assunto em investigação neste laboratório.

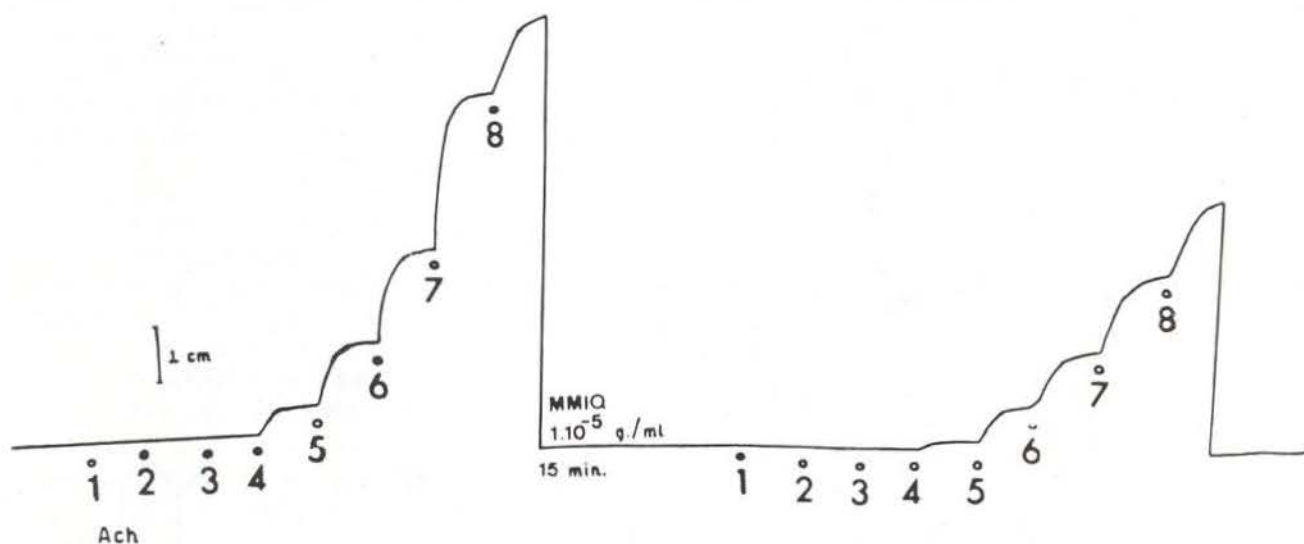


Fig. 1 — Registro experimental das respostas à adição cumulativa de acetilcolina sobre o músculo reto abdominal de sapo "in vitro", em presença ou não do MMIQ. Os números indicam os locais de adição do agonista e, ao ponto 1 corresponde a concentração final de $1 \cdot 10^{-7}$ g/ml. Razão = 3.

AGRADECIMENTO

Aos Profs. Dr. Warwick E. Kerr e Aysor Paulo Mourão pelas facilidades concedidas em relação ao material em estudo.

SUMMARY

In this report we describe preliminary results about some biological properties of 1-(p-Methoxybenzyl) - 6,7 - methylenedioxyisoquinoline extracted from a species of *Ocotea* (Lauraceae) which grows near Manaus, AM.

BIBLIOGRAFIA CITADA

FRANCA, NÍDIA C.; GIESBRECHT, ASTRÉA M.; GOTTLIEB, O.R.; MAGALHÃES, A.F. & MAGALHÃES, E.G.
1975 — Benzylisoquinolines from *Ocotea* species. *Phytochemistry*, 14 : 1671-1672.

- GRANA, E.
1972 — *Appunti dalle lezioni di Farmacologia Molecolare*. Pavia, La Goliardica Pavese.
- SHAMMA, M.
1972 — *The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*. New York. Acad. Press.
- TRINER, L.; VULLIEMOZ, Y.; SCHWARTZ, I. & NAHAS, G.G.
1970 — Cyclic Phosphodiesterase Activity and the Action of Papaverine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 40 : 64-69.
- VERCESI, A.E.; MAGALHÃES, A.F. & MEIRELLES, U.M.F.
1975 — The action of 1-(p-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline, a structural analogue of papaverine on adenosine cyclic 3', 5'-monophosphate phosphodiesterase. *IRCS Medical Science*, 3 : 492.