Síntese da (-)-6,6'-dinitrohinoquinina e incorporação em nanopartículas de PLGA 85:15.

Thais C. Lima (PG), Priscilla P. Luz (PQ), Karen C. S. Rezende (PG), Wilson, R. Cunha (PQ), Ademar A. da Silva Filho(PQ), Eduardo J. Nassar(PQ), KatiaJorge Ciuffi (PQ), Márcio L. A. Silva (PQ). **thaislima10@hotmail.com**

Universidade de Franca - Av. Dr. Armando Salles de Oliveira, 201, CEP 14040-600, Franca – SP.

Palavras Chave: *(-)-6,6'-dinitroinoquinina, esquistossomose, PLGA, liberação controla de fármaco, nanoprecipitação.*

Introdução

A (-)-cubebina, uma lignana obtida a partir de sementes de *Piper cubeba,* apresenta atividades biológicas em diversas áreas. Além disso, vem sendo submetida a reações de semi-síntese com o objetivo de se obter derivados com maior atividade biológica e menor toxicidade. Um destes derivados é a (-)-hinoquinina (Figura 1), que apresenta excelente atividade tripanocida.[1] Na tecnologia de liberação controlada, a forma de dosagem farmacêutica deve proporcionar o fármaco nos níveis farmacêuticos e no sítio de ação durante todo o tratamento.[2]

Os objetivos deste trabalho são sintetizar a (-)-6,6'-dinitrohinoquinina (Figura1), que apresenta atividade esquistomicida, a partir da (-)-hinoquinina e incorporar este composto em nanopartículas de PLGA para posterior administração injetável e liberação controlada.

Resultados e Discussão

Experimental:

1) Síntese da (-)-6,6'-dinitrohinoquinina

A (-)-6,6'-dinitrohinoquinina foi sintetizada por substituição eletrofílica, resultando na nitração dos anéis aromáticos da (-)-hinoquinina, conforme reportado na literatura.[3,4] A estrutura do composto obtido foi caracterizado ^{1}H e ^{13}C RMN e a pureza foi confirmada por cromatografia líquida de alta eficiência.

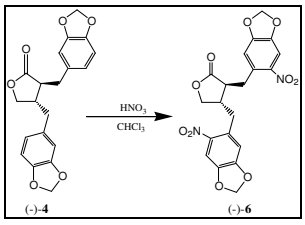

Figura 1: Síntese da (-)-6,6'dinitro-hinoquinina

2) Incorporação da (-)-6,6'-dinitrohinoquinina em nanopartículas de PLGA

A (-)-6,6'-dinitrohinoquinina foi incorporada em nanopartículas de PLGA pelo método de nanoprecipitação. Para isso, a fase orgânica (PLGA e (-)-6,6'-dinitrohinoquinina, 5% m/m, solubilizados em acetonitrila) foi gotejada na fase aquosa (tensoativo, 4% da massa do PLGA, solubilizado em água) sob agitação magnética e temperatura ambiente. Após o término da adição, a suspensão obtida foi agitada por 30 min e rotaevaporada à 50°C durante 1h para remover a acetonitrila.

Resultados:

O rendimento da síntese foi 96,7% e o produto obtido foi caracterizado por ^{1}H e ^{13}C. Os dados do espectro de ^{1}H RMN obtido a 400 MHz em $CDCl_3$ são [δ, multiplicidade, (*J* em Hz)]:[3] 7,5 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,8 (s, 1H); 6,6 (s, 1H); 6,1 (m, 2H); 4,35 (dd, 1H, *J* = 7,1 e 9,1 Hz); 4,0 (dd, 1H, *J* = 7,3 e 9,1 Hz); 3,26 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 3,2 (dd, 1H, *J* = 6,3 e 13,6 Hz); 3,0 (dd, 1H, *J* = 7,8 e 13,6 Hz); 2,8 (m, 2H). Os dados do espectro de ^{1}H RMN obtido a 100 MHz em $CDCl_3$ são [δ, multiplicidade, (*J* em Hz)]:[3] 178,00; 152,3; 152,2; 147,6; 143,1; 142,9; 130,9; 130,7; 112,5; 111,2; 106,6; 106,2; 103,6; 103,5; 71,4; 45,7; 41,7; 37,2; 34,2; EMAR (M + H) + Calculado para $C_{20}H_{17}N_2O_{10}$: 445,0884; encontrando: 445,0890. Calculo Analítico para $C_{20}H_{16}N_2O_{10}$: C, 54,0937; H, 3,6315; N, 6,3081; O, 35,9667; Encontrando: C, 53,9173; H, 3,5462; N, 6,2121; O, 36,3244. Além disso, a pureza da substância foi de 95%, determinada por CLAE.

Após a incorporação, o tamanho das partículas de PLGA/(-)-6,6'-dinitroinoquinina foi caracterizado por espalhamento de luz laser.

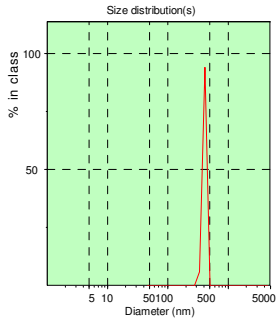

Figura 4: Distribuição dos diâmetros das partículas obtidas.

$D_{médio}$ = 457 nm

Conclusões

A síntese da (-)-6,6'-dinitrohinoquinina a partir da (-)hinoquinina foi realizada com elevado rendimento e pureza. Este composto foi incorporado em nanopartículas de PLGA monodispersas e com diâmetro médio de 457nm. Ainda serão avaliados perfil de liberação, a eficiência de incorporação e a forma das partículas.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPq

[1] Saraiva, J. et al. *Parasitol. Res*. **2007**, *100*, 791.
[2] Aguzzi, C.; Cerezo, P.; Viseras, C.; Caramella, C. *Appl. Clay Sci*. **2007**, *36*, 22.
[3] Souza de, V. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15, 303.
[4] Bastos, J. et al. *Natural Products Letters*, 1996, **9**, 65-70.