

# Quinolinodionas através de cicloadição formal aza-[3+2+1] de enaminonas, aldeídos e ácido de Meldrum: síntese e citotoxicidade.

Lourenço Luis Botelho de Santana\*<sup>1,2</sup>(PQ), Thiago Fauerharmel<sup>3</sup>(IC), Alene Vanessa Azevedo-Santos<sup>3</sup>(PQ), Elisiane Tosta<sup>3</sup>(IC), Katharine Hodel<sup>3</sup>(IC), Diego Menezes<sup>3</sup>(PQ), Silvio Cunha<sup>1,2</sup>(PQ). \*[botelhofoar@hotmail.com](mailto:botelhofoar@hotmail.com)

<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, 40170-290, Salvador-BA, Brasil

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - INCT em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador - BA, 40170-290, Brasil

<sup>3</sup>Núcleo de Biotecnologia e Bioprospeção (NBBio), Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador-BA, 40050-420, Brasil.

Palavras Chave: Enaminonas, Quinolinodionas, Câncer

## Introdução

A busca por processos simples, versáteis e verdes para a obtenção de *N*-heterociclos biologicamente ativos são atuais alvos de estudos.<sup>1</sup> Neste trabalho foi desenvolvida uma rota verde e abrangente para a síntese de quinolinodionas através de reações multicomponentes entre o ácido de Meldrum, enaminonas derivadas da dimedona e aldeídos. Adicionalmente, foram avaliadas as atividades citotóxicas destes compostos frente a células tumorais das linhagens HepG2 (Hepatoma) e B16-F10 (melanoma).

## Resultados e Discussão

Estudos anteriores relatam rotas para a obtenção de quinolinodionas, porém, muitas delas necessitam a presença de catalisadores e estão limitadas a utilização de aldeídos aromáticos orto-substituídos.<sup>2</sup> Este trabalho permitiu desenvolver uma metodologia, livre de catálise e adequada ao uso de aldeídos aromáticos orto, meta e para nitro substituídos, bem como o 6-nitro-piperonal e o aldeído hetero-aromático furfuraldeído, Figura 1.

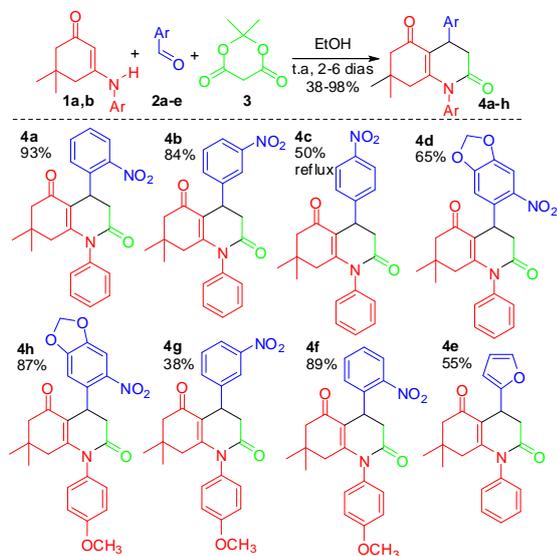


Figura 1. Síntese de quinolinodionas

Os produtos foram testados em células cancerosas das linhagens de hepatoma HepG2 e melanoma B16F10, Tabela 1.

**Tabela 1.** Percentual de inibição da proliferação de células de linhagem HepG2 e B16F10.

Composto [50µM]	Grau de inibição de proliferação tumoral(%) <sup>a</sup>			
	B16F10		HepG-2	
	24 h	48 h	24 h	48 h
<b>4a</b>	ND <sup>b</sup>	ND <sup>b</sup>	1.79	<b>61.22</b>
<b>4b</b>	<b>43.9</b>	<b>76.2</b>	-9.4	-37.0
<b>4c</b>	-41.8	-22.7	32.2	-8.0
<b>4d</b>	<b>45.45</b>	<b>42.78</b>	28.03	20.1
<b>4e</b>	17.2	-8.0	7.6	-10.5
<b>4f</b>	0.9	-27.6	34.3	2.5
<b>4g</b>	13.2	-16.3	9.4	23.3
<b>4h</b>	6.0	-21.1	13.6	-2.8

<sup>a</sup>A porcentagem de inibição foi determinada comparando com o controle(DMSO). (-) Estimulo a proliferação de células. <sup>b</sup>ND: não determinado.

Os resultados indicam diferenças na ação dos compostos nas duas linhagens. Os produtos **4b** e **4d** apresentaram melhor efeito frente as células B16F10, já o composto **4a** mostrou-se ser o mais ativo na linhagem de hepatomas.

## Conclusões

Foi desenvolvido um método simples, verde, livre de catálise e de maior abrangência para a síntese de quinolinodionas através da reação tricomponente entre enaminonas *N*-aril-substituídas derivadas da dimedona, aldeídos aromáticos e o ácido de Meldrum, permitindo a obtenção de produtos com potencial atividade citotóxica.

## Agradecimentos



<sup>1</sup> Belal, A.; El-Gendy, B. E.-D. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 46; Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191.

<sup>2</sup> Zang, M.; Qing, L.; Wu, J.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 1811.