

## OBTENÇÃO DE HETEROALQUILAMINAS PARA FUTURA DERIVATIZAÇÃO DE TIAZOLIDIN-4-ONAS

**MELINDA GOMES VICTOR<sup>1</sup>; EULER VIEGAS LIMAS<sup>2</sup>; CLAUDIO DOS SANTOS NASCIMENTO<sup>3</sup>; HERICA CORTINAZ MACHADO<sup>4</sup>; WILSON CUNICO<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – melindagv@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – eulerviegaslimas@gmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – claudionsd@gmail.com

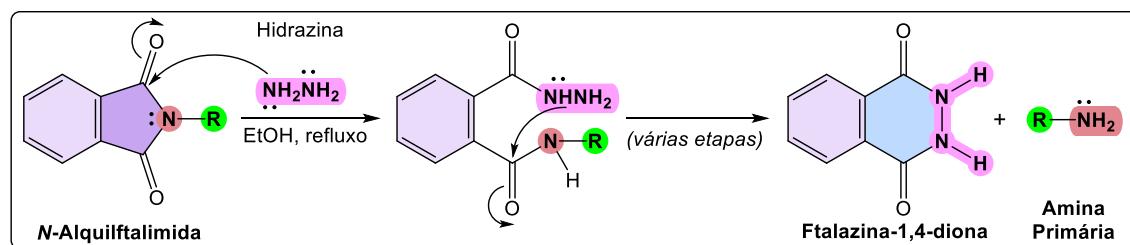
<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – hericacortinazm@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – wjcunico@yahoo.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

A síntese de Gabriel, nomeada pelo cientista Siegmund Gabriel que a desenvolveu em 1887, é uma reação orgânica simples de transformação de haletos de alquila primários em aminas primárias (GABRIEL, 1887). Estas por sua vez são blocos de construção importantes para vários produtos farmacêuticos e podem ser utilizadas em outras reações orgânicas consequentes.

Por meio de uma *N*-alquilftalimida e tratamento com hidrazina ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ) em etanol em refluxo, podem ser obtidas uma amina primária e a ftalazina-1,4-diona, conforme ilustrado na **Figura 1** (SOLOMONS, 2012). Como a ftalimida pode sofrer somente uma alquilação, pela nucleofilicidade do nitrogênio da imida estar comprometida, a formação de aminas secundárias e terciárias não ocorre, tornando-se um processo valioso para preparação laboratorial de aminas primárias (CAREY, 2011).



**Figura 1.** Etapa de síntese de Gabriel.

No processo de obtenção de tiazolidin-4-onas, heterociclos com importantes propriedades bioativas, existem múltiplas rotas sintéticas, dentre elas a mais comum se utiliza de aminas primárias e aldeídos na presença do ácido mercaptoacético sem ou com diferentes catalisadores (SHARMA et al., 2023). Como descrito por SIQUEIRA et al. (2019), esses heterociclos possuem uma ampla gama de atividades biológicas possíveis, tais como anticâncer, antiviral, anticonvulsivante, analgésica, antidiabética, antiparasita e anti-inflamatória.

Como previamente exposto por SILVA et al. (2020), as 1,3-tiazolidin-4-onas com grupamento propil ou etil piperidina possuem boa atividade inibidora de enzimas colinesterásicas, principalmente contra o declive de memória ocasionado na doença de Alzheimer, demonstrando a possibilidade estrutural de mudanças no tamanho da cadeia alquílica e na bioisosterização da piperidina por pirrolidina.

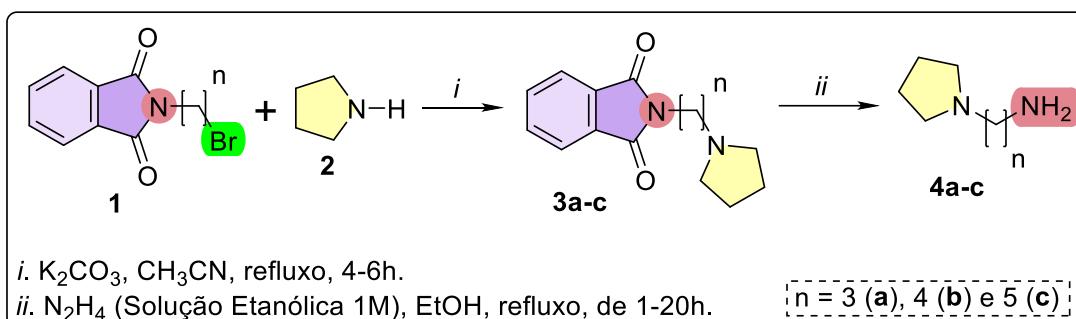
Portanto, o presente trabalho buscou avaliar o melhor caminho sintético de obtenção de alquilaminas primárias contendo pirrolidina, partindo-se inicialmente

de brometos de *N*-alquilftalimidas com adição da pirrolidina na estrutura. Estas aminas primárias geradas futuramente serão utilizadas na síntese e derivatização de heterociclos, em especial de tiazolidin-4-onas.

## 2. METODOLOGIA

Dado o exposto, a síntese de Gabriel permite a obtenção de aminas primárias alifáticas. Partindo-se de uma *N*-bromoalquilftalimida comercial, é possível fazer uma substituição nucleofílica. Nessa reação, o grupo abandonador - bromo – é substituído nucleófilo desejado para futuras derivatização, nesse caso do trabalho, inicialmente uma pirrolidina.

A hidrazina, seja esta em solução aquosa, etanólica ou pura, é a mais utilizada para a etapa de hidrólise e recuperação da amina primária, sendo mais efetiva que uma base forte. Sendo assim, baseou-se em JO et al. (2007) e GHEDIRA et al. (2018) para uma metodologia adaptada, empregando a pirrolidina, acetonitrila e solução etanólica de hidrazina, conforme ilustrado na **Figura 2**.



**Figura 2.** Parâmetros utilizados para síntese de compostos **3a-c**, com estudos iniciais para obtenção de **4a-c**.

A proporção ideal de reagentes foi de 1 mmol de *N*-bromoalquilftalimida, 1,2 mmol de pirrolidina e 1,5 mmol de base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou *N,N*-di-isopropiletilamina - DIPEA). Em um estudo de HOFFMANN et al. (2019) foi relatado o uso de DIPEA, e a mesma foi utilizada neste trabalho como comparativo para investigação de condições reacionais ideais. A extração tanto da etapa inicial de obtenção de **3a-c** quanto para a tentativa de obtenção de **4a** foi feita conforme descrita por JO et al. (2007), partindo-se aproximadamente 0,8 mmol de **3a**, enquanto que para **4b** baseou-se em PÉREZ et al. (2013), utilizando-se de cerca de 0,5 mmol de **3b**.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

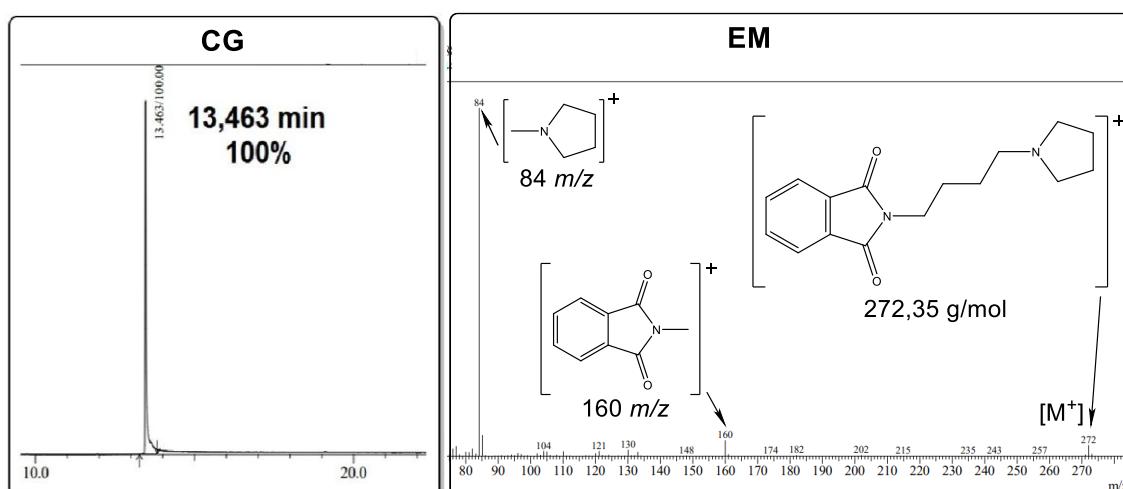
Os parâmetros de síntese foram investigados, alternando-se as proporções dos reagentes, o tempo de reação, a base utilizada e o método de extração, com múltiplas reações de obtenção de *N*-alquilftalimidas contendo pirrolidina. Uma tentativa inicial de obtenção da aminopropilpirrolidina e da aminobutilpirrolidina também foi realizada partindo-se dos produtos brutos **3a** e **3b** aparentemente puros na Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) sem purificação prévia.

A obtenção das *N*-pirrolidinaalquilftalimidas **3a-b**, foi possível em 4 horas, um tempo menor que as 6 horas descrito por JO et al. (2007) e 24h de GHEDIRA et al (2018). Para esses compostos não houve a necessidade de coluna cromatográfica, devido à sua pureza verificada nos resultados da análise por CG. Entretanto, com

o composto **3c**, mesmo em tentativas de 6h à 24h de duração, o resultado permaneceu similar, com as brometo ftalimidas presentes como impureza, sendo a reação não total. Será necessário ainda investigar se a trietilamina como base e a dimetilformamida como solvente serão interessantes para obtenção de **3c** (ftalimida com pentilpirrolidina), visto que para HOFFMANN et al. (2019) o tempo reacional foi de 24h para obtenção da ftalimida substituída com hexilpirrolidina nessas condições.

Como resultados, observou-se que  $K_2CO_3$ , quando comparado com DIPEA, é igualmente efetivo, mas não são necessários 3 a 5 mmol, somente com 1,5 mmol já se observavam resultados (JO et al, 2007; GHEDIRA et al, 2018). Também, quando utilizado em muito excesso, o  $K_2CO_3$  necessitava ser filtrado.

Por técnica de CG-EM observou-se que massa do pico de retenção correspondia ao íon molecular esperado dos compostos, conforme **Figura 3**, onde para **3a** e **3c** o produto bruto obtido tem aspecto de óleo viscoso amarelo, mas para **3b** é possível observar a formação de sólidos de aspecto laranja claro. Observa-se no CG, havia a presença da ftalimida halogenada original como impureza em determinadas condições (para **3b**) e sempre (para **3c**). Isso pode ser devido a reatividade diminuída pelo aumento da cadeia alquílica.



**Figura 3.** Caracterização por CG-EM de **3b**.

Observou-se também que em quantidade maior de ftalimida (1,2 mmol), essa se mostrava mais presente como impureza no produto final. Em contrapartida, a pirrolidina em excesso (1,2 mmol) se mostrou efetiva e não presente no produto final, sendo utilizada totalmente ou removida pelo método extracional.

A síntese de aminopropilpirrolidina (**4a**) mostrou-se muito pouco efetiva seguindo metodologia de síntese e extração descrita na literatura por JO et al. (2007), GHEDIRA et al. (2018) e HOFFMANN et al. (2019) com tempo reacional muito superior (20h). Por técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de próton  $^1H$  e de carbono  $^{13}C$ , analisando a tentativa de obtenção de **4a** partindo-se de **3a**, foi possível observar que no óleo viscoso obtido após a precipitação seguida de filtração da ftalidrazida insolúvel como sólido branco, havia a presença da amina primária em quantidades traço, mostrando que o processo não foi completo, mas é viável se aprimorado. Igualmente, o resultado inicial de **4b**, com menor tempo de reação e extração conforme descrito por PÉREZ et al. (2013), não foi eficaz, com CG apontando somente a presença de *N*-pirrolidinaalquilftalimida **3b**.

## 4. CONCLUSÕES

O trabalho propõe aumentar o escopo de variabilidade estrutural de aminas primárias precursoras para serem utilizadas na síntese orgânica, visto a sua crescente indisponibilidade e aumento comercial. Com estes compostos obtidos, que se mostraram puros inicialmente e em bom rendimento, será possível aplicá-las em estudos de síntese de tiazolidinonas proporcionando um aumento na cadeia alquílica. Outra possível análise será sobre seu encaixe em sítio ativo de enzimas como a acetilcolinesterase, derivatizando de estruturas tiazolidin-4-onas. Futuramente, busca-se obtenção de outras aminas secundárias para realização de suas correspondentes alquilaminas primárias.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAREY, F. A. **Química Orgânica**. Porto Alegre: AMGH, 2011. 2v.

GABRIEL, S. Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, Alemanha, v. 20, n. 2, p. 2224-2236, 1887.

GHEDIRA, D. et al. Structure-activity relationship study of hypoxia-activated prodrugs for proteoglycan-targeted chemotherapy in chondrosarcoma. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 158, p. 51-67, 2018.

HOFFMANN, M. et al. Highly Selective Butyrylcholinesterase Inhibitors with Tunable Duration of Action by Chemical Modification of Transferable Carbamate Units Exhibit Pronounced Neuroprotective Effect in an Alzheimer's Disease Mouse Model. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 62, n. 20, p. 9116-9140, 2019.

JO, M. N. et al. Novel T-type calcium channel blockers: Dioxoquinazoline carboxamide derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 365-373, 2007.

PÉREZ, B. C. et al. N-Cinnamoylated Chloroquine Analogues as Dual-Stage Antimalarial Leads. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 556-567, 2013.

SHARMA, A. et al. Recent advances in synthetic strategies and SAR of thiazolidin-4-one containing molecules in cancer therapeutics. **Cancer and Metastasis Reviews**, [s. l.], v. 42, n. 3, p. 847-889, 2023.

SIQUEIRA, L. R. P. et al. Multi-target compounds acting in cancer progression: Focus on thiosemicarbazone, thiazole and thiazolidinone analogues. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 170, p. 237-260, 2019.

SILVA, D. S. In Vitro Effects of 2-[4-[Methylthio(methylsulfonyl)]phenyl]-3-substitutedthiazolidin-4-ones on the Acetylcholinesterase Activity in Rat Brain and Lymphocytes: Isoform Selectivity, Kinetic Analysis, and Molecular Docking. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 45, p. 241-253, 2020.

SOLOMONS, T. W. G. **Química Orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2012. 2v.