

# Síntese e Redução Assimétrica de Cetiminas N-sulfonilas

J. Augusto R. Rodrigues\* (PQ), Cintia H. Volpato (IC).

Instituto de Química, UNICAMP, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", CEP 13084-971, Campinas-SP, \*jaugusto@iqm.unicamp.br

## INTRODUÇÃO

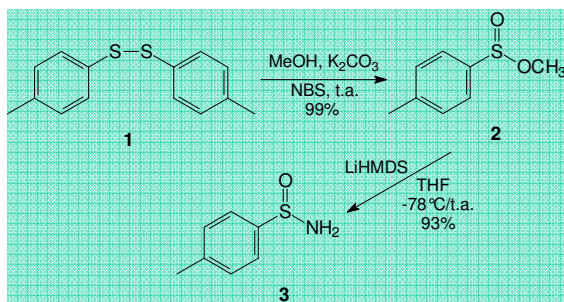
As condensações de sulfonilamidas com cetonas são reações de essencial importância em síntese orgânica, pois as cetiminas N-sulfonilas produzidas são versáteis precursores de N-sulfonilaminas quirais, compostos amplamente utilizados na preparação de admiráveis moléculas biológicas, como aminoácidos<sup>1</sup>. Vários métodos para a preparação de iminas N-sulfonilas têm aparecido na literatura e, recentemente, foi introduzida uma metodologia baseada na condensação de sulfonilamidas com aldeídos e cetonas e posterior oxidação a sulfonas com *m*-CPBA<sup>1</sup>. Entretanto, alguns problemas como dificuldades de separação, longos tempos de reação e rendimentos pouco satisfatórios ainda devem ser superados quando cetonas são utilizadas nesta reação.

Outra fundamental transformação em química biológica é a redução assimétrica de C=O e C=N, responsável pela criação de centros estereoespecíficos em moléculas. Embora significativo progresso tenha sido alcançado na redução catalítica assimétrica de cetonas e olefinas em anos recentes, a redução assimétrica de iminas permanece como um desafio.

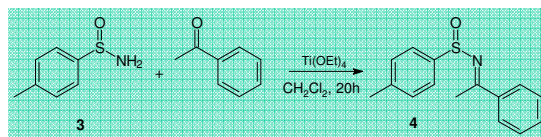
Sendo assim, com base nestas duas formidáveis reações, pretende-se realizar a síntese cetiminas N-sulfonilas e suas subsequentes reduções assimétricas, através da transferência de hidrogênio catalisada por complexos quirais de rutênio, visando a obtenção de aminas quirais.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sulfonato de metila **2** foi obtido com 99% de rendimento, em 10 minutos, através da reação do dissulfeto **1** com NBS em MeOH, na presença de quantidades catalíticas de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro. No caso, o NBS foi adicionado à 0°C mas deixou-se a temperatura se elevar à ambiente no período de reação, além disso, foi verificada que a ausência do carbonato impede a total conversão do substrato. Em seguida, o sulfonato de metila **2**, em THF, foi tratado com hexametildisilazida de lítio (LiHMDS) à -78°C e, com a elevação à temperatura ambiente, obteve-se conversão completa com 2 horas de reação. Após purificação por cromatografia em coluna, a sulfonamida **3** foi obtida com 93% de rendimento<sup>2</sup>.

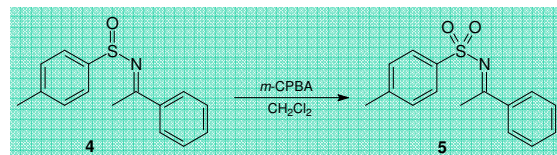


Esquema 1: síntese da sulfonamida



Esquema 2: síntese da imina N-sulfonila

A síntese de iminas N-sulfonilas tem despertado grande interesse recentemente. Vários métodos são descritos na literatura, inclusive o de na condensação de sulfonilamidas com aldeídos e cetonas e posterior oxidação a sulfonas com *m*-CPBA<sup>1</sup>. Entretanto, em muitos dos casos estudados<sup>1,2,3</sup>, a condensação de aldeídos a mostra-se sempre mais eficiente e rápida que a de cetonas, devido ao menor impedimento da carbonila. Assim, essa reação necessitou maior estudo de condições adequadas para que a reação com acetofenona, cetona escolhida para o início dos estudos, permitisse a continuidade da rota, sempre utilizando tetraetóxido de titânio para retirar a água gerada e deslocar o equilíbrio para a formação dos produtos, em quantidades molares equivalentes a 4 vezes a empregada para sulfonamida.



Esquema 3: oxidação a sulfona com *m*-CPBA

Baseando-se no protocolo de Ruano<sup>2</sup> para a reação, foram tomados 1,5 equivalentes de *m*-CPBA e o tempo reduzido para 5 minutos. Após tratamento, sem purificação adicional, isolou-se em rendimento >98% a sulfona **5**.

## CONCLUSÃO

A síntese da sulfona **5** foi atingida com sucesso. A molécula encontra-se, portanto, pronta para início dos estudos de redução utilizando a transferência assimétrica de hidrogênio catalisada por complexos quirais de rutênio.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro. Também agradecemos ao Prof. Dr. Gilson H. M. Dias pelo uso de equipamentos e instalações.

1 Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichae, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403.

2 Ruano, J. L. G.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179.

3 Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.; Jingeng, D.; Zhang, X. *Angewandte Chemie* **2006**, *23*, 3832.