

Redução assimétrica de iminas com NaBH₄

Daniele Fernanda de Oliveira Rocha (PG)¹; Antonio Claudio Herrera Braga (PQ)¹

¹Instituto de Química, UNICAMP, CP 6154, CEP 13083-970, Campinas, São Paulo

Palavras Chave: redução enantiosseletiva, aminas quirais, boroidreto de sódio, química verde, redução de iminas.

Introdução

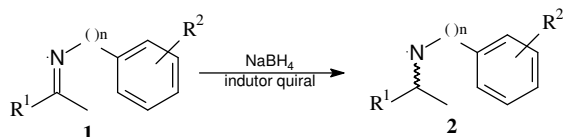
A síntese assimétrica de aminas quirais tem recebido muita atenção devido a sua importância como material de partida para a obtenção de muitos compostos biologicamente ativos.¹ Um método muito promissor para a obtenção de aminas quirais é a redução de iminas,^{2,3,4} que têm a estrutura geral R¹R²C=NR³ e se assemelham em vários aspectos com compostos carbonílicos.⁵ Muitos reagentes e métodos têm sido desenvolvidos, porém, a maioria deles apresenta, dentre outros problemas, alto custo, baixa seletividade e a formação de produtos tóxicos.^{4,6} Assim, é grande a importância de desenvolver métodos com reagentes menos agressivos ao meio ambiente, de manuseio seguro e mais baratos. Uma das alternativas é o boroidreto de sódio (NaBH₄) combinado com reagentes quirais para a redução assimétrica. O NaBH₄ reage de maneira limpa, não gera subprodutos tóxicos e tem baixo custo.⁴ Vários trabalhos foram publicados utilizando a redução com NaBH₄ em conjunto com indutores quirais, mas grande parte deles trabalha apenas com cetonas pró-quirais, sem testar sua eficácia para iminas. Hajipour e Hantehzadeh trabalharam na redução assimétrica de iminas cíclicas utilizando ácido N,N-aminofáltico para gerar um derivado de NaBH₄ quiralmente modificado, obtendo derivados de alcalóides com e.e. de 65-75%.⁷ Yamada e colaboradores trabalharam com quantidades catalíticas de um complexo de Co(II) opticamente ativo em combinação com NaBH₄ em etanol e álcool tetrahidrofurfúrico (THFA), obtendo um boroidreto pré-modificado. O grupo obteve rendimentos ópticos de 71-98% para a redução de iminas protegidas com N-tosil e N-difenilfosfinil.⁸ Com o intuito de desenvolver um caminho eficiente para obtenção de aminas quirais, estamos estudando a redução de várias iminas não cíclicas com NaBH₄ tendo como agentes quirais ácido tartárico e 1-amino-2-propanol.

Resultados e Discussão

Os melhores resultados foram obtidos com N-(1,3-dimetilbutilideno) benzeno-metanamina **1g** (figura 1) e são mostrados na tabela 1. A estrutura dos agentes redutores envolvidos estão sendo estudadas por RMN ¹¹B e as configurações absolutas das aminas foram obtidas por derivados de MTPA e dados da literatura.

Figura 1. Iminas e aminas envolvidas no projeto

Tabela 1: Redução de **1** para obtenção de **2**



- a : R₁ = fenil; R₂ = H; n = 1
 b : R₁ = fenil; R₂ = H; n = 0
 c : R₁ = p-NO₂-fenil; R₂ = H; n = 0
 d : R₁ = fenil ; R₂ = NO₂; n = 0
 e : R₁ = fenil ; R₂ = OMe; n = 0
 f : R₁ = p-NO₂-fenil; R₂ = OMe; n = 0
 g : R₁ = isobutil; R₂ = H; n = 1
 h : R₁ = fenil; R₂ = H; n = 2
 i : R₁ = p-NO₂-fenil; R₂ = H; n = 2

Solvente	Indutor quiral	Config. ^{***}	e.e.(%) ^{****}
HOAc [*]	ácido L-tartárico	R	≥98
	R-1-amino-2-propanol	R	71
	S-1-amino-2-propanol	R	29
THF ^{**}	R-1-amino-2-propanol	R	≥98

^{*}18-23°C, 3h ; ^{**}temp.ambiente, 24h; ^{***}[α]_D do cloridrato comparado com literatura; ^{****} CG coluna Chrompack Chisasil Ciclodextrina

Conclusões

Análises de RMN ¹¹B mostram que combinações entre NaBH₄ e ácido tartárico ou aminoálcoois geram boroidretos quirais derivados da combinação 1:1 entre BH₄⁻ e o agente quiral. Estes agentes redutores gerados têm mostrado resultados eficientes na redução de iminas não cíclicas em vários solventes. O mecanismo sugerido é coerente com os resultados obtidos. Comparativamente aos métodos encontrados na literatura, o método desenvolvido apresenta eficiência igual ou melhor, com tratamento muito mais simples e barato.

Agradecimentos

Ao CNPq pela bolsa concedida. À Profa. Dra. Anita J. Marsaioli pelas análises de CG e ao Prof. Dr. Fred Y. Fujiwara pela ajuda com RMN ¹¹B.

¹ Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Shimizu, K.; Ito, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1859.

² Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1069.

³ Tararov, V.L.; Boner, A., *Synlett*, **2005**, 2, 203.

⁴ Cho, B.T.; Kang, K.K.; *Synlett* **2004**, 9, 1484.

⁵ Tehrani K.A.; De Kimpe, N. *Science of Synthesis* **2004**, 27, 245.

⁶ Heydari, A.; Khaksar, S.; Akbari, J.; Esfandyari, M.; Pourayoubi, M.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 1135.

⁷ Hajipour, A.R. Hantehzadeh, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8475.

⁸ Yamada, T.; Nagata, T.; Sugi, K.D.; Yoroze, Y.; Ikeno, T.; Ohtsuka, Y.; Miyazaki, D.; Mukaiyama, T. *Chem. Eur. Journal* **2003**, 9, 4485.

⁹ Andres, C.; Nieto, J.; Pedrosa, R.; Villamañán, N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4130.