

Universidad Nacional de La Plata / Facultad de Cs. Exactas / Departamento de Química / Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA)
Química

HIDROGENACION ENANTIOSELECTIVA DE PIRUVATO DE ETILO CON Pt/SiO₂ MODIFICADO CON AMINOINDANO Y AMINOINDANOL

Andrea B. Merlo, José F. Ruggera

andreamerlo@quimica.unlp.edu.ar, jfruggera@quimica.unlp.edu.ar

Enantioselectividad. Hidrogenación. Piruvato de Etilo.

Introducción

La obtención de compuestos ópticamente puros tiene en la actualidad gran importancia en la generación de productos farmacéuticos, esencias, fragancias y agentes agroquímicos. Hasta el momento, la manera más efectiva de generar productos químicos enantiopuros es a través de la síntesis asimétrica, dentro de la cual la catálisis homogénea juega un papel primordial. Sin embargo, son cada vez más importantes las investigaciones en el sentido de desarrollar catalizadores heterogéneos para este tipo de procesos, dadas las reconocidas ventajas en cuanto a manipulación, separación, estabilidad y recuperación que presentan los sistemas catalíticos heterogéneos [1-3].

Varios métodos han sido introducidos para el desarrollo de catalizadores quirales heterogéneos, uno de ellos consiste en poner en contacto un compuesto quiral en solución con un catalizador metálico heterogéneo, de manera tal de modificar la enantioselectividad del proceso. Son ejemplos de estos el sistema clásico compuesto por el catalizador de Ni modificado con tartrato de sodio/NaBr utilizado para la hidrogenación de β -cetoésteres [4,5] y Pt(Pd) modificado con alcaloides de la familia de la cinconidina usado para hidrogenar α -cetoésteres [6 y referencias allí citadas]. La hidrogenación enantioselectiva de α -cetoésteres es una reacción destacada a nivel industrial, dado que los productos de reacción, α -hidroxiésteres, son intermediarios quirales importantes para la síntesis de compuestos biológicamente activos. Investigadores japoneses fueron los primeros en llevar a cabo estudios en el campo de la catálisis asimétrica usando catalizadores de Pt/C modificados con cinconidina para la hidrogenación del piruvato de etilo, obteniendo altos rendimientos ópticos [7].

Una generalización de la explicación del mecanismo de la inducción asimétrica en este tipo de sistemas catalíticos es aún inexistente, muy probablemente debido a la complejidad del conjunto catalizador metálico/modificador quiral/sustrato/solvente. Con respecto a la naturaleza del modificador quiral, al analizar el funcionamiento de los catalizadores a base de Pt modificados con cinconidina, se asigna la efectividad en la obtención de elevados excesos enantioméricos a la estructura de la cinconidina, en la que están presentes tres factores

cruciales: un grupo capaz de anclar la molécula sobre la superficie del catalizador metálico, la presencia de un nitrógeno básico en la vecindad del centro estereogénico y un centro quiral [8].

En el presente trabajo se seleccionaron como modificadores quirales cinconidina, (S)-(+)-1-aminoindano y (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (Figura I). Estos últimos presentan en su estructura estas tres características, pero son moléculas comparativamente más simples y rígidas que la cinconidina.

Como otro objetivo del trabajo, se estudiará la influencia del tamaño de partícula del catalizador metálico de base y la naturaleza del solvente sobre la velocidad de reacción y el exceso enantiomérico (ee%) en la hidrogenación enantioselectiva de piruvato de etilo, empleando un catalizador a base de Pt/SiO₂ modificado con (S)-(+)-1-aminoindano.

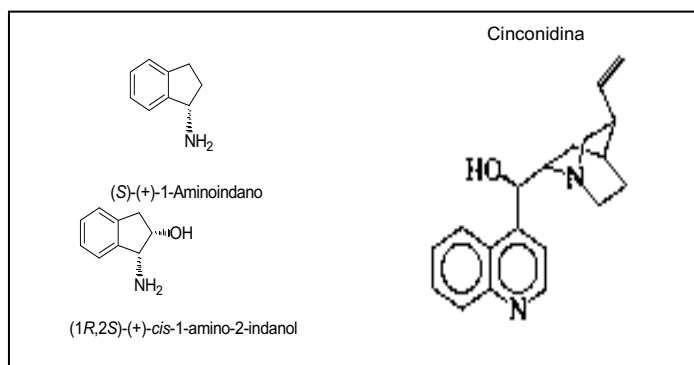


Figura I. Modificadores quirales

Metodología

Preparación del catalizador

Como soporte se utilizó una sílice no porosa de Degussa (Aerosil 200, 200 m² g⁻¹). Esta sílice fue suspendida en NH₄OH(ac), manteniéndose bajo agitación hasta el agregado del [Pt(NH₃)₄]Cl₂ (Aldrich), empleado como precursor de platino. La concentración de la solución de [Pt(NH₃)₄]Cl₂ fue tal como para obtener 2% p/p de Pt intercambiado en el soporte. El sólido se mantuvo bajo agitación durante 24 h a 298 K y luego se lo separó del sobrenadante por filtración al vacío. El sólido fue lavado repetidamente, secado a 378 K, calcinado en aire a 773 K y reducido en flujo de H₂ a la misma temperatura, conduciendo al catalizador monometálico Pt/SiO₂ (A).

El catalizador denominado Pt/SiO₂ (B), fue obtenido por un proceso de sinterización del catalizador Pt/SiO₂ (A), que consiste en un tratamiento en flujo de H₂ saturado con vapor de agua durante 5 horas a 1073 K. Antes de emplearlo en la reacción de hidrogenación, se procedió a su reducción a 773 K durante 2 horas en H₂.

Caracterización del catalizador

El contenido de platino fue determinado por absorción atómica. La distribución de tamaños de partícula metálica fue determinada por microscopía electrónica de transmisión (TEM) usando un instrumento JEOL 100 CX. Las muestras fueron molidas y ultrasónicamente dispersas en agua destilada. El diámetro medio de las partículas se obtuvo a partir del segundo momento de distribución, denominado diámetro volumen – área. La expresión usada para el cálculo fue:

$$d = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2}$$

donde n_i es el número de partículas con tamaño d_i . Los ensayos de reducción a temperatura programada (TPR) fueron realizados en un reactor convencional equipado con un detector de conductividad térmica con un flujo de $20 \text{ cm}^3 \text{ min}^{-1}$ (10% H_2 en N_2) a una velocidad de calentamiento de 10 K min^{-1} .

Modificación del catalizador

Sobre una muestra del catalizador Pt/SiO_2 reducida fueron agregados 10 ml de una solución 0.03 M del modificador correspondiente ((S)-(+)-1-aminoindano, (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol (Aldrich) o cinconidina (Fluka)) y dejados en contacto durante 24 hs.

Reacciones de hidrogenación

La reacción de hidrogenación de 1 ml de piruvato de etilo (Aldrich) (Figura II), fue realizada en un reactor tipo autoclave (Autoclave Engineers), a 1.0 MPa de presión de H_2 y a una temperatura de 273 K, utilizando 0.25 g de catalizador y 60 ml de solvente. El avance de la reacción fue seguido por cromatografía gaseosa en un cromatógrafo Varian GC 3400 equipado con una columna capilar (CP–Chirasil–Dex CB) y un detector FID. Los únicos productos de reacción obtenidos, (R) y (S) lactato de etilo, fueron separados completamente bajo las condiciones de análisis utilizadas.

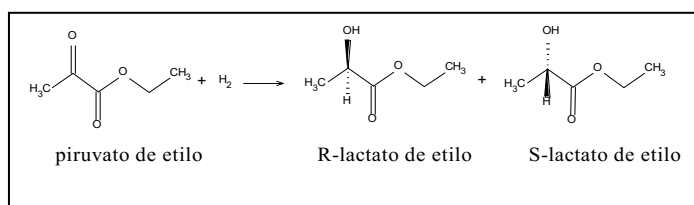


Figura II. Reacción de hidrogenación de piruvato de etilo

El exceso enantiomérico ($ee\%$) fue calculado usando la ecuación:

$$ee\% = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100$$

Resultados y discusión

Caracterización del catalizador

Los resultados de la caracterización de los catalizadores Pt/SiO₂ (A) y Pt/SiO₂ (B) se presentan en la Tabla I. Las mediciones efectuadas por TEM indican que para el catalizador Pt/SiO₂ (A) la distribución de tamaños de partícula es estrecha, centrada alrededor de $d = 2.5$ nm. El catalizador Pt/SiO₂ (B) (obtenido por tratamiento de Pt/SiO₂ (A) en H₂ saturado con vapor de agua a 1073 K) presentó un tamaño promedio de partículas de alrededor de 6.5 nm.

Tabla I. Caracterización por TEM y TPR de los catalizadores utilizados.

Catalizador	dTEM (nm)	Tpico (K)
Pt/SiO ₂ (A)	2.5	430 - 690
Pt/SiO ₂ (B)	6.5	460 - 715

Los espectros de TPR muestran dos picos de consumo de H₂, cuyas temperaturas son indicadas en la Tabla I: un pico, a baja temperatura, asignado a óxidos de platino que tienen una relativamente baja interacción con el soporte y otro pico a alta temperatura correspondiente a óxidos de platino con una fuerte interacción con el soporte.

Hidrogenación del piruvato de etilo

La adición de un modificador quiral al sistema de reacción, condujo en todos los casos a la obtención de un exceso de (R)-lactato de etilo (cuando se utilizó 2-propanol como solvente) sobre la formación del (S)-lactato de etilo, sustancias que resultaron ser los únicos productos de reacción.

Influencia del tamaño de partícula: Las hidrogenaciones enantioselectivas son reacciones sensibles a la estructura, requiriendo por lo general partículas metálicas relativamente grandes para obtener una enantiodiferenciación eficiente. En este trabajo, se analizó la hidrogenación enantioselectiva de piruvato de etilo a 273 K, empleando (S)-(+)-1-aminoindano como modificador quiral. Cuando se ensayó el catalizador Pt/SiO₂ (A) se obtuvo un exceso enantiomérico prácticamente nulo, mientras que con el catalizador Pt/SiO₂ (B), en las mismas condiciones de reacción, el valor de ee% obtenido fue de 63%. Estos resultados concuerdan con otros obtenidos anteriormente en nuestro grupo de investigación empleando catalizadores a base de Pt modificados con cinconidina [9]. Dichos resultados mostraron que con el catalizador Pt/SiO₂ (A) el %ee no superó el 30%, mientras que el catalizador Pt/SiO₂ (B) permitió superar el 60%.

Una probable explicación para esto puede encontrarse tomando en cuenta que para una interacción eficiente del sistema modificador/sustrato se requiere un espacio considerable de la superficie del catalizador y por lo tanto es razonable que el exceso enantiomérico dependa del tamaño de las partículas del catalizador [10].

En función de los resultados obtenidos, se eligió el catalizador Pt/SiO₂ (B) para continuar con el estudio

Influencia de la estructura del modificador: En la Figura III y Tabla II se presentan los resultados obtenidos en la hidrogenación racémica y enantioselectiva de piruvato de etilo a 273 K, empleando un catalizador Pt/SiO₂ (B) modificado con diferentes inductores quirales. Analizando las velocidades de reacción se observa que el (S)-(+)-1-aminoindano presenta una conversión de alrededor del 90% para un tiempo de 30 min, comparable con lo obtenido para la cinchonidina. Por otra parte, el (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol no supera el 60% de conversión para el mismo tiempo de reacción (Figura III). La significativa diferencia en la velocidad de hidrogenación entre aminoindano y aminoindanol puede interpretarse en base a la existencia de una importante interacción entre los grupos –OH y -NH₂ en la molécula de aminoindanol. Este puente de hidrógeno intramolecular parece inhibir la efectiva interacción entre el modificador y el sustrato, provocando que su hidrogenación no sea eficiente y el %ee sea bajo (Tabla II). Un efecto similar fue observado por Cserényi y colab. en la hidrogenación de piruvato de etilo con distintos derivados de la cinchonidina [11]

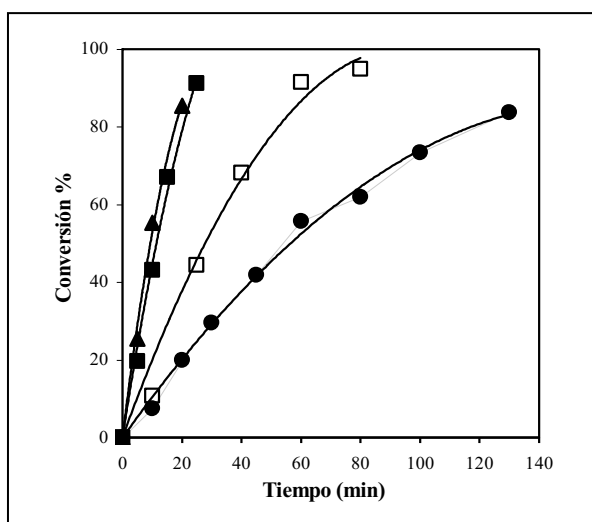


Figura III. Reacción de hidrogenación de piruvato de etilo. Conversión en función del tiempo para el catalizador Pt/SiO₂ (B) (□) s/modificador y modificado con: (▲) Cinchonidina, (■) (S)-(+)-1-aminoindano y (●) (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol. (Condiciones de trabajo: 1.0 MPa de presión de hidrógeno, 273 K, 0.25 g de catalizador, 1 ml de piruvato de etilo y 60 ml de 2 – propanol)

En cuanto al exceso enantiomérico, los distintos modificadores presentaron comportamientos diferentes. Así, mientras que el (S)-(+)-1-aminoindano permitió obtener un 63% de ee para una conversión del 80%, comportándose de manera muy similar al sistema que utiliza cinconidina (64%) como modificador, el (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol condujo a valores por debajo del 5% ee a la misma conversión. (Tabla II).

Tabla II. Resultados obtenidos de la hidrogenación de 1 ml de piruvato de etilo a 1.0 MPa de presión de hidrógeno, 273 K, 60 ml de 2 – propanol y con 0.25 g de catalizador.

Catalizador	Modificador	ee% *	ri ** (mmol/gPt.seg)
Pt/SiO ₂ (B)	s/modificador	-	1.20
Pt/SiO ₂ (B)	Cinconidina	64 (R)	3.60
Pt/SiO ₂ (B)	(S)-(+)-1-aminoindano	63 (R)	2.90
Pt/SiO ₂ (B)	(1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol	< 5 (R)	0.70

* Calculado al 80 % de conversión.

** Estimadas entre el 0 y el 10 % de conversión.

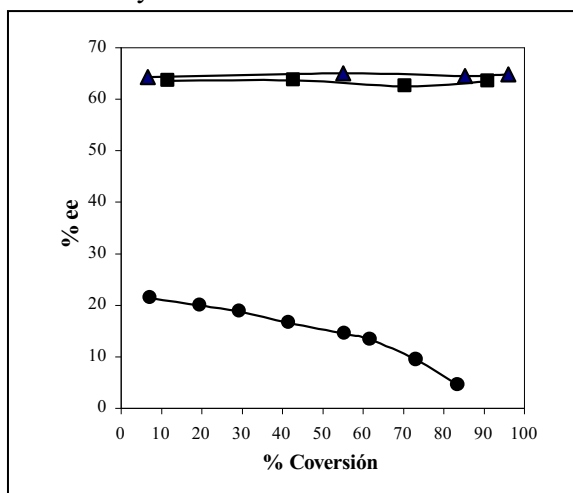


Figura IV. Reacción de hidrogenación de piruvato de etilo. %ee en función de la conversión para el catalizador Pt/SiO₂ (B) modificado con: (▲) Cinconidina, (■) (S)-(+)-1-aminoindano y (●) (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol. (Condiciones de trabajo: 1.0 MPa de presión de hidrógeno, 273 K, 0.25 g de catalizador, 1 ml de piruvato de etilo y 60 ml de 2 – propanol)

El modificador (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol mostró un %ee promedio del 20% hasta los 45 min de reacción, pero el mismo decae a medida que el tiempo de reacción se hace más largo (Figura IV). Este fenómeno, conocido como “erosión del exceso enantiomérico”, ha sido observado por otros autores en diferentes sistemas catalíticos enantioselectivos y podría

ser asignado a una posible reversibilidad de la reacción de hidrogenación del sustrato, particularmente apreciable en reacciones lentas. [12,13].

Influencia del solvente: La hidrogenación del piruvato de etilo se ensayó en solventes de diferente polaridad y se observaron los cambios producidos en el %ee y en la velocidad (Tabla III y Figura V). En los sistemas catalíticos modificados con cinconidina, se logró un mayor valor de ee% (81%) en tolueno que cuando se utilizó 2 – propanol (64%); la velocidad de la reacción siguió la misma tendencia (Figura V). Este resultado está de acuerdo con lo que se indica en la literatura para este tipo de sistemas y es generalmente explicado en función del grado de interacción del N quinuclidínico de la cinconidina. En solventes menos polares, el par de electrones de este N está disponible para establecer una mejor interacción con el piruvato de etilo sobre la superficie del platino, lo cual conduce a la obtención de mayores velocidades de reacción y mejores excesos enantioméricos [14-17].

Tabla III. Resultados obtenidos de la hidrogenación de 1 ml de piruvato de etilo a 1.0 MPa de presión de hidrógeno con 0.25 g de Pt/SiO₂ (B) modificado y 60 ml de los distintos solventes.

Modificador	Solvente	ee% *	r _i ** (mmol/gPt.seg)
Cinconidina	2 – propanol	64 (R)	3.60
	Tolueno	81 (R)	4.67
(S)-(+)-1-aminoindano	2 – propanol	63 (R)	2.90
	Tolueno	13 (S)	1.44
	n - heptano	14 (S)	0.74
	2 – propanol + ac. Trifluoroac.	5 (R)	0.02

* Calculado al 80 % de conversión.

** Estimadas entre el 0 y el 10 % de conversión

Los sistemas modificados con (S)-(+)-1-aminoindano mostraron un comportamiento inverso, esto es, se obtuvo un mayor %ee cuando se trabajó en 2 - propanol. En solventes de baja polaridad, como el tolueno y el n-heptano, no sólo disminuyó el %ee sino que se obtuvo el otro isómero óptico del par ((S) - lactato de etilo) (Tabla III). La probable explicación de esto podría ser el complejo efecto del solvente en la conformación y adsorción del sustrato y modificador en la superficie metálica [18]. Para este mismo sistema se observó que la velocidad de reacción es menor cuando se trabaja con solventes no polares como el tolueno y

el n – heptano (Figura V). En el caso del tolueno podría atribuirse a una posible competencia, por la superficie del catalizador, entre el solvente y el modificador. Con respecto al n – heptano el resultado podría explicarse en función de la escasa solubilidad del sustrato y modificador en dicho solvente [16].

El sistema modificado con (S)-(+)-1-aminoindano en 2 – propanol + ac. trifluoroacético, presentó una muy baja velocidad de reacción y porcentaje de exceso enantiomérico. Esto podría explicarse teniendo en cuenta que el medio ácido proporcionado por el ac. trifluoroacético origina la protonación del N del grupo $-NH_2$, lo cual inhibe una efectiva interacción entre el modificador y el sustrato. (Tabla III y Figura V).

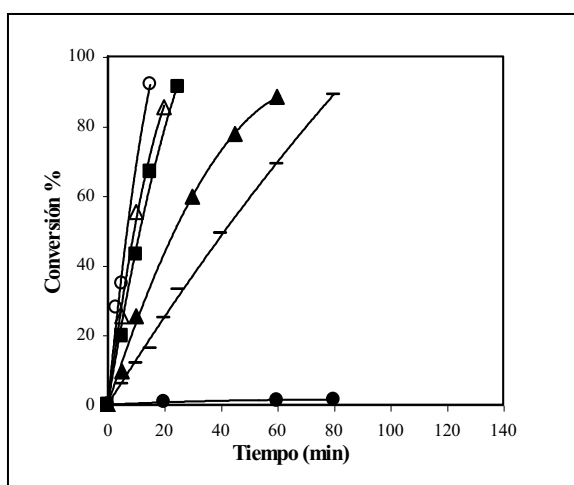


Figura V. Efecto de los solventes en la reacción de hidrogenación de piruvato de etilo con el catalizador Pt/SiO₂ (B) modificado con Cinconidina: (○) Tolueno y (Δ) 2 – propanol. Modificado con (S)-(+)-1-aminoindano: (■) 2 – propanol, (▲) Tolueno, (●) 2 – propanol + ac. Trifluoroacético y (—) n – heptano. (Condiciones de trabajo: 1.0 MPa de presión de hidrógeno, 273 K, 0.25 g de catalizador, 1 ml de piruvato de etilo y 60 ml de solvente)

Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos, es evidente que las hidrogenaciones enantioselectivas son reacciones sensibles a la estructura, requiriendo por lo general partículas metálicas relativamente grandes para obtener una enantiodiferenciación eficiente. En función de esto, el catalizador Pt/SiO₂ (B) da mejores resultados.

De los modificadores utilizados el (S)-(+)-1-aminoindano presentó un comportamiento similar a la cinconidina tanto en el %ee obtenido (63%) como en la velocidad de reacción. No fue así para el (1R,2S)-(+)-cis-1-amino-2-indanol que mostró un efecto de “erosión del exceso enantiomérico” y una menor velocidad de reacción, lo cual se atribuye a las diferencias funcionales entre uno y otro modificador.

Para el sistema modificado con cinchonidina, se obtuvo una mayor velocidad de reacción y exceso enantiomérico en tolueno, dado que en solventes de baja polaridad el par de electrones del N quinuclidínico está disponible para establecer un mejor grado de interacción con el piruvato de etilo sobre la superficie del platino. Cuando el modificador utilizado fue el (S)-(+)-1-aminoindano se logró mayor %ee en 2 – propanol, mientras que en tolueno y n – heptano el %ee no sólo decayó considerablemente sino que el isómero óptico predominante fue el (S) - lactato de etilo.

Referencias

1. RAMOS TOMBO, G.M.; BLASER, H.U., *Pesticide Chemistry and Bioscience*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1999.
2. POLASTRO, E. in: *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis*, G. Jannes, V. Dubois Eds.; Plenum Press, New York, 1995.
3. PAULUTH, D.; WACHTER, A.E.F. in: *Chirality in Industry II*, A.N. Collins, G.N. Shelldrake, J. Crosby Eds., Wiley, New York, 1997.
4. OSAWA, T.; HARADA, T.; TAKAYASU, O., *Top. Catal.* 2000, 13, 155.
5. IZUMI, Y., *Adv. Catal.* 1983, 32, 215.
6. MURZIN, D.Y.; MAKI-ARVELA, P.; TOUKONIITTY, E.; SALMI, T.; *Catal. Rev.-Sci.Eng.* 2005, 47, 175.
7. ORITO, Y.; IMAI, S.; NIWA, S.; NGUYEN, G. H., *Synth. Org. Chem. Jpn.* 1979, 37, 173.
8. BLASER, H.U.; JALET, H.P.; LOTTENBACH, W.; STUDER, M., *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12675.
9. IBÁÑEZ, M.F.; VETERE, V.; SANTORI, G.F.; CASELLA, M.L.; FERRETTI, O.A., *Enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate with cinchonidine modified Pt/SiO₂ and PtSn/SiO₂ catalysts*, *J. Arg. Chem. Soc.* 2003, 91, 63-72.
10. WEBB, G.; WELLS, P.B., *Catal. Today*, 1992, 12, 319.
11. CSERÉNYI, S.; BUCSI, I.; FELFÖLDI, K., *Role of the C3-substituted derivatives of cinchonidine in the enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate on Pt-alumina catalyst in AcOH*, *React. Kinet. Catal. Lett.* 2006, 87, 395-403.
12. HASHIGUCHI, S.; FUJII, A.; TAKEHARA, J.; IKARIYA, T.; NOYORI, R., *Asymmetric Transfer Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by Chiral Ruthenium (II) Complexes*, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 7562-7563.

13. PALMER, M.; WALSGROVE, T.; WILLS, M., (1R, 2S)-(+)-cis-1-Amino-2-indanol: An Effective Ligand for Asymmetric Catalysis of Transfer Hydrogenations of Ketones, *J. Org. Chem.* 1997, 62, 5226-5228.
14. WEHRLI, J.; BAIKER, A.; MONTI, H.-U.; JALET, H., *J. Mol. Catal.* 1989, 57, 245.
15. SCHÜRCH, M.; SCHWALM, O.; MALLAT, T.; WEBER, J.; BAIKER, A., Enantioselective Hydrogenation of Ketopantolactone, *J. Catal.* 1997, 169, 275-286.
16. SZABO, A.; KÜNZLE, N.; MALLAT, T.; BAIKER, A., Enantioselective hydrogenation of pyrrolidine-2,3,5-triones over the Pt-cinchonidine system, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 61-76.
17. TOUKONIITTY, E.; MÄKI-ARVELA, P.; KUUSISTO, J.; NIEMINEN, V.; PÄIVÄRINTA, J.; HOTOKKA, M.; SALMI, T.; MURZIN, D. YU., Solvent effects in enantioselective hydrogenation of 1-phenyl-1,2-propanedione, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2003, 192, 135-151.
18. BÜRGI, T.; BAIKER, A., *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12920.