

MODELADO TEÓRICO DE LA INTERACCIÓN MODIFICADOR QUIRAL/SUSTRATO PARA HIDROGENACIONES ENANTIOSELECTIVAS DE *p*-ISOBUTILACETOFENONA

Francisco Recupero^a, Mónica L. Casella^a, José F. Ruggera^{a,*}

^a Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorge J. Ronco" (CINDECA) (UNLP, CONICET), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, 47 N° 257, (1900) La Plata, Argentina. E-mail: dir_cindeca@quimica.unlp.edu.ar (*jfruggera@quimica.unlp.edu.ar)

INTRODUCCIÓN

El uso de modificadores quirales, que se adsorben en superficies metálicas, ha demostrado ser una de las formas más efectivas para transferir la quiralidad utilizando catalizadores heterogéneos. Desde un punto de vista sintético en la actualidad existen solamente tres sistemas catalíticos metálicos quiralmente modificados que permiten excesos enantioméricos superiores al 90%. Estos son el sistema Ni-ácido tartárico para la hidrogenación de β -cetoésteres [1], catalizadores de Pt modificados con alcaloides de la familia de la cincona para hidrogenaciones de α -cetoésteres [2] y los sistemas a base de Pd que utilizan los mismos modificadores que los anteriores, muy eficientes en hidrogenaciones de ácidos α , β -insaturados [3].

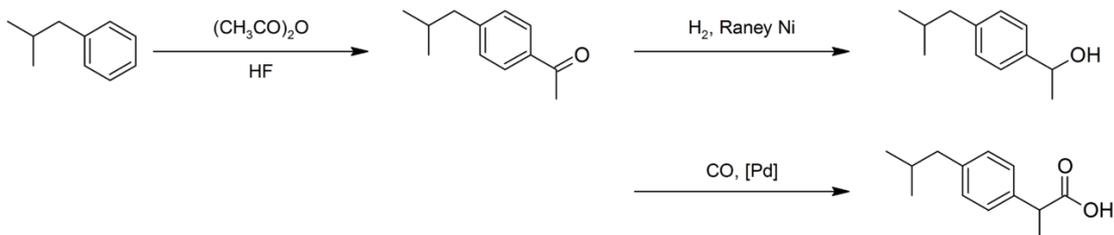
El sistema formado por Pt soportado sobre un material de gran área específica, como por ejemplo SiO₂ o Al₂O₃, modificado con alcaloides de la familia de la cincona ha sido uno de los más extensamente estudiados. Este sistema catalítico fue descubierto a fines de los años 70 por Orito et al [4]. A pesar de que se ha avanzado mucho en cuanto a la comprensión del mecanismo de reacción, hoy en día todavía no está completamente dilucidado.

Con respecto a la estructura de los modificadores quirales pertenecientes a la familia de la cincona, existen tres factores cruciales, que parecen ser los responsables de la enantiodiferenciación. Estos factores estructurales que se encuentran presentes en todos los modificadores los podemos denominar como: grupo de anclaje, un grupo con un nitrógeno básico en las cercanías del centro estereogénico y el centro quiral [5].

A partir del conocimiento de los requerimientos estructurales necesarios para obtener resultados positivos en las reacciones de hidrogenación enantioselectiva de cetonas α -insaturadas, y con la intención de poder diseñar o encontrar un catalizador eficiente para este tipo de reacciones, se ha estudiado el comportamiento de dos modificadores quirales. Estas moléculas son: (S)-(+)-1-aminoindano y (R)-(-)-1-aminoindano. En virtud de comprender el mecanismo de enantiodiferenciación y hallar un modelo mecanístico, se ha analizado la interacción sustrato-modificador, empleando en el modelo los modificadores anteriormente mencionados.

MODELADO MOLECULAR Y CÁLCULOS TEÓRICOS

En el presente trabajo se estudió la interacción entre las moléculas de los dos modificadores mencionados anteriormente y la molécula de *p*-isobutilacetofenona. Se eligió esta molécula ya que es uno de los intermediarios en la reacción de síntesis del ibuprofeno. La molécula del ibuprofeno posee un centro quiral por lo que existen dos enantiómeros de la misma. La síntesis mejorada por BHC consta de solo tres pasos. Esta síntesis mejorada ganó el premio "Presidential Green Chemistry Challenge Greener Synthetic Pathways" en 1997[6].



El segundo paso, la obtención del alcohol, es crucial ya que en ella se puede obtener un exceso del enantiómero deseado o la mezcla racémica de ambos alcoholes.

Se estudiaron los dos estados de transición posibles para cada modificador, (S)-(+)-1-aminoindano y (R)-(-)-1-aminoindano: los estados pro-(R) y pro-(S), respectivamente, sin considerar explícitamente la superficie metálica dentro de los cálculos. Se analizaron diferentes geometrías iniciales para cada sistema y se optimizaron empleando cálculos DFT en dos pasos. La primera optimización se llevó a cabo utilizando un funcional BP y un conjunto de funciones base de calidad TZV(d), a las geometrías obtenidas se les realizó una nueva optimización TZV(2d). Los cálculos fueron realizados con el programa ORCA [7]. Las energías de enlace (EE), fueron calculadas como la diferencia entre la energía de los complejos y la de las moléculas aisladas a distancia infinita.

$$EE = E_{\text{complejo}} - (E_{\text{modificador}} + E_{\text{sustrato}})$$

Los excesos enantioméricos teóricos (ee_{calc}) se calcularon a partir de la abundancia relativa de los complejos pro-(R) y pro-(S) a 298,15 K a partir de sus energías relativas totales utilizando una distribución de Maxwell-Boltzman.

$$\frac{N_i}{N} = \frac{e^{-\varepsilon_i/kT}}{\sum_i e^{-\varepsilon_i/kT}}$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se muestran las geometrías optimizadas para los posibles estados de transición pro-R y pro-S con el modificador (S)-(+)-1-aminoindano.

A partir de los datos de energía obtenidos para los sistemas estudiados, se calculó el % de cada uno de los posibles productos utilizando la ecuación de Boltzman. Luego con el porcentaje de cada enantiómeros se calculó el exceso enantiomérico a partir de la siguiente ecuación:

$$ee\% = ([R] - [S]) \times 100 / ([R] + [S])$$

En la Tabla I se presentan los datos de energías de enlace de los complejos entre los modificadores para cada complejo estudiado, así como los excesos enantioméricos calculados.

Tabla 1: energías y ee_{calc}

MODIFICADOR	ENERGÍAS DE ENLACE (kJ/mol)		% ee (calc)
	pro-R	pro-S	
R-(-)-aminoindano	-48,05	-46,16	33,85 (R)
S-(+)-aminoindano	-46,07	-47,57	-29,29 (S)

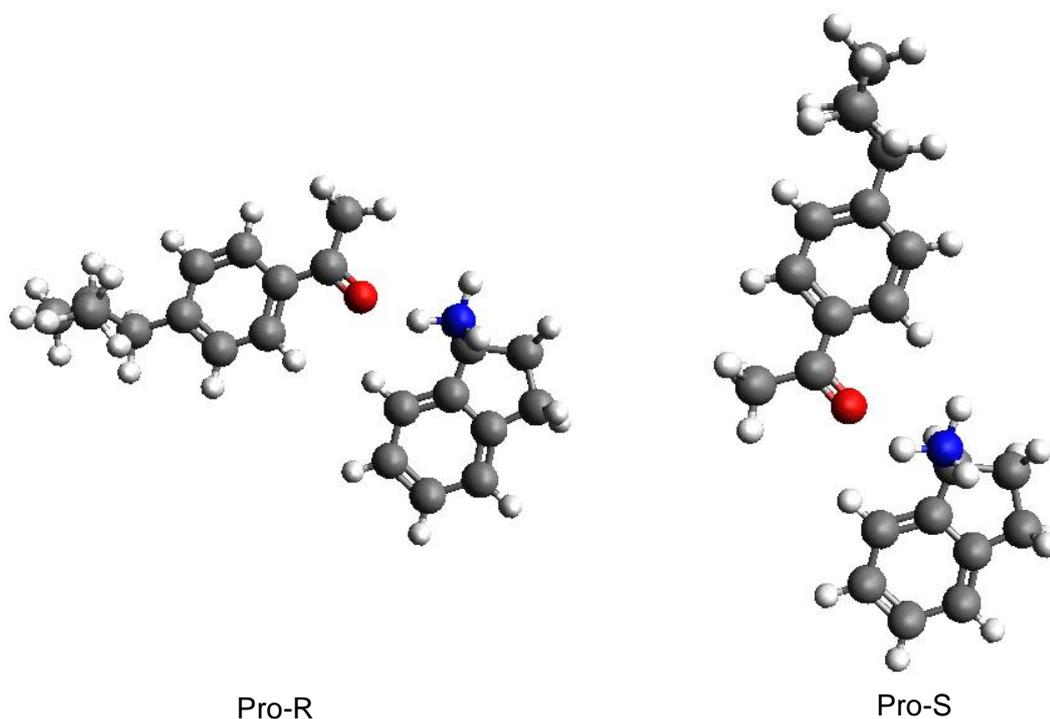


Figura1: geometrías optimizadas para los complejos con (S)-(+)-1-aminoindano

A partir de los ee_{calc} teóricamente podemos observar que el modelo predice que el con el modificador (R)-(-)-1-aminoindano se obtendría un exceso de alrededor del 30 % para el alcohol (R), mientras que con el modificador (S)-(+)-1-aminoindano se obtendría un exceso de la misma magnitud pero del enantiómero (S) del correspondiente alcohol.

CONCLUSIÓN

El empleo de un modelo simple para el mecanismo de interacción entre modificador quiral y sustrato se podría prever el exceso enantiomérico para una reacción de hidrogenación enantioselectiva del tipo de Orito utilizando otras moléculas como modificadores quirales.

REFERENCIA

- [1] T. Osawa, T. Harada, O. Takayasu, *Curr. Org. Chem.* 10 (2006) 1513-1531.
- [2] D.Y. Murzin, P. Maki-Arvela, E. Toukoniitty, T. Salmi, *Catal. Rev. Sci. Eng.* 47 (2005) 175-256.
- [3] Y. Nitta, J. Watanabe, T. Okuyama, T. Sugimura, *J. Catal.* 236 (2005) 164-167
- [4] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, *J. Chem. Soc. Jpn.* (1982) 137.
- [5] Blaser, H.-U., Jalett, H.P., Lottenbach, W., and Studer, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, 122 (2000): 12675-12682.
- [6] "Presidential Green Chemistry Challenge: 1997 Greener Synthetic Pathways Award". U.S. Environmental Protection Agency. Archivado desde el original el 28 de noviembre de 2015. Consultado el 18 de agosto de 2009.
- [7] F. Neese, *The ORCA program system*, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.*, 2 (2010) 73.