

Utilización de catalizadores PdFe en la síntesis de gastrodina.

Rojas, Agustín H.¹, Ponzinibbio, Agustín¹, Vetere, Virginia^{2*}

1 Centro de Estudios de Compuestos de Estudios Orgánicos (CEDECOR-UNLP-CIC), Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. Calle 47 y 115, 1900, La Plata, Argentina.

2 Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias Aplicadas "Dr. Jorje J. Ronco" (CINDECA-CONICET-UNLP-CIC), Calle 47 N° 257, 1900, La Plata, Argentina.

** vetere@quimica.unlp.edu.ar.*

Palabras Claves: gastrodina, hidrogenación, quimioselectividad, PdFe.

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de gastrodina, compuesto de interés por su actividad biológica, partiendo de glucosa y con un buen rendimiento global. El análisis estructural de esta sustancia se llevó a cabo a través de espectroscopía de RMN, correspondiéndose con lo descrito en bibliografía. Uno de los pasos en la obtención de gastrodina involucra la hidrogenación selectiva del aldehído precursor. En este trabajo se propone la utilización de catalizadores a base de Pd soportados sobre carbón para la reducción del grupo $-C=O$ a $-OH$. Se ha encontrado que los catalizadores de Pd modificados con Fe son selectivos a esta reacción, alcanzándose además una conversión del 100% en condiciones operativas suaves. El catalizador PdFe/C no ha sido reportado hasta el momento para esta síntesis.

Abstract

In the present work, the synthesis of gastrodine (an interesting compound due to its biological activity) from glucose and reaching a good global yield is presented. The structural analysis of this substance was carried out through NMR spectroscopy, and it corresponded with those described in bibliography. One of the gastrodine obtention steps involves a selective hydrogenation of an aldehyde. In this work, the use of carbon supported Pd based catalysts are proposed, to reduce the $-C=O$ group to $-OH$. It was found that Pd catalysts modified with Fe were selective to this reaction, reaching a 100% conversion in mild operative conditions. Hitherto, PdFe/C catalysts has not been reported for this synthesis.

Introducción

Los carbohidratos (o sacáridos) son los compuestos más abundantes en la naturaleza [1]. Dentro de los distintos tipos de carbohidratos, se encuentran los glicósidos, sustancias formadas por un azúcar unido a otro grupo funcional a través de un enlace glicosídico que involucra al carbono anomérico. Así, se diferencia la glicona (estructura de azúcar de la molécula) y la aglicona (estructura a la que está unida el sacárido). Dentro de esta familia de sustancias, se encuentran los N-, S-, O- y C-glicósidos, los cuales presentan gran variedad de actividades biológicas, dependiendo del tipo de sustitución [2]. Debido a estas características, la síntesis de estos compuestos, con elevada pureza y estereoselectividad es de gran interés en el campo de la química y la química fina.

La gastrodina es un *O*-arilglicósido (1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranososa) que presenta propiedades sedantes, anti convulsionantes, analgésicas, entre otras, y también, se comercializa como suplemento dietario [3]. En la **Figura 1** se muestra su estructura.

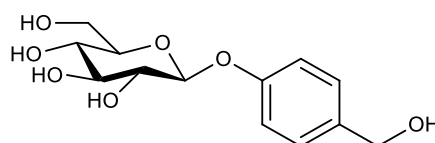


Figura 1. Estructura de gastrodina.

La síntesis de gastrodina involucra varios pasos, entre ellos la hidrogenación quimioselectiva del grupo aldehído de la aglicona del compuesto precursor. Al igual que para la reducción de otros compuestos orgánicos multifuncionales, la catálisis heterogénea se presenta como alternativa atractiva para esta etapa de la síntesis, no sólo por la recuperación y potencial reutilización del catalizador, sino también por la versatilidad alcanzada a través del diseño racional de los sistemas catalíticos. Para la hidrogenación de compuestos orgánicos, frecuentemente, se utilizan catalizadores a base de metales de transición, generalmente de los grupos 8, 9, 10 u 11, que pueden ser modificados para aumentar su actividad y/o selectividad. Una de las estrategias usadas es la preparación de catalizadores bimetalicos por adición de un metal más electropositivo al metal de base. Para el caso de compuestos carbonílicos, la presencia de un metal más electropositivo permite la polarización del enlace carbonilo que, al actuar como base de Brønsted, promueve su adsorción sobre la superficie bimetalica. A su vez, los efectos geométricos por la presencia del modificador sobre la superficie del metal de base, o en sus cercanías, tienen influencia en la selectividad de estos sistemas. Entre los escasos reportes de este tipo de estrategia en la síntesis de gastrodina se encuentra el empleo de catalizadores PdNi, con buena actividad y rendimiento [4].

El objetivo de este trabajo es presentar la síntesis de gastrodina a partir de glucosa, con especial interés en el paso que involucra la reacción de hidrogenación quimioselectiva del grupo aldehído de la aglicona. Para ello se utilizaron catalizadores a base de Pd, soportados sobre carbón, y modificados con Fe (PdFe/C). Hasta el momento este catalizador no ha sido utilizado en la reacción propuesta.

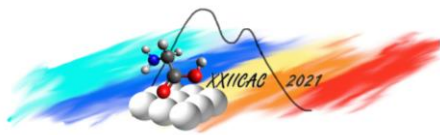
Experimental

Síntesis del 1-O-aril- β -D-glicósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranososa.

En una primera etapa se prepara el bromuro de glicosilo derivado de la glucosa, a partir de técnicas descritas en la bibliografía [5]. Posteriormente, se obtiene el *O*-arilglicósido, derivado del 4-hidroxibenzaldehído, a través de una modificación del método reportado por Bao y colaboradores [6]. Los detalles de la síntesis pueden consultarse en un trabajo previo desarrollado por nuestro grupo de investigación [7]. El producto de reacción fue caracterizado por espectroscopia ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, gHSQC ((heteronuclear single quantum correlation) y gCOSY (^1H - ^1H correlation spectroscopy).

Preparación y caracterización de los catalizadores.

Como catalizador de base se utilizó Pd/C comercial Sigma-Aldrich, con un contenido metálico de 10 % p/p. Para la obtención del catalizador bimetalico PdFe/C se empleó el método de impregnación a humedad incipiente. Para ello, al catalizador Pd/C se le adicionó una solución acuosa de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$



de concentración tal para obtener una relación molar Fe/Pd = 0,5. El sólido se secó en estufa a 110 °C durante 24 h y luego se calcinó a 350 °C en atmósfera de N₂ durante 2 horas, evitando la descomposición del soporte. Finalmente, se redujo a 350 °C durante 2 horas en flujo de H₂.

Con el objetivo de comprobar si un catalizador a base de un metal no noble era activo en la reacción propuesta, se preparó el sistema Ni/C con el mismo contenido metálico que el catalizador comercial (10 % p/p), empleando el método de impregnación a humedad incipiente. Una solución acuosa de Ni(NO₃)₂·6H₂O fue adicionada a carbón activado Norit (1011 m²/g). Posteriormente, el sistema fue secado, calcinado y activado de manera similar a la descrita en el párrafo anterior.

Se pudieron determinar las características texturales del soporte y se realizaron ensayos de reducción a temperatura programada de todos los catalizadores. Lamentablemente, debido al aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) por la pandemia producida por la Covid-19 no fue posible realizar el resto de las caracterizaciones previstas para los catalizadores en el marco de este trabajo.

Hidrogenación selectiva del O-arilglicósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído,

En un reactor tipo batch, se colocó una solución conteniendo 0,4 mmol del O-arilglicósido, disueltos en 50 mL de THF con 100 mg del catalizador a utilizar, previamente activado. Las reacciones se llevaron a cabo a diferentes presiones de hidrógeno (10 atm, 4 atm y 2 atm) y temperaturas (60 °C, 40 °C y 25 °C). En todos los casos el avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada hasta consumo total del reactivo. Una vez finalizada la reacción, se filtró la solución y se la evaporó en evaporador rotativo. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando EtOAc puro o mezcla Hex:EtOAc como eluyentes. Los productos de reacción fueron caracterizados por espectroscopía ¹³C-RMN y ¹H-RMN.

Obtención de gastrodina.

La obtención de gastrodina se realizó por desprotección del producto buscado en la reacción de hidrogenación del O-arilglicósido, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetilfenil)-β-D-glucopiranos, disolviendo este producto en metanol, adicionando K₂CO₃ y dejando reaccionar 24 h. Una vez finalizada la reacción se neutralizó con resina Amberlyst® 15, se evaporó el solvente y se purificó el compuesto crudo a través de columna cromatográfica de SiO₂ utilizando mezcla EtOAc:MeOH 7:3. El producto obtenido en esta reacción fue identificado a través del uso de espectroscopía ¹H-RMN, ¹³C-RMN y gHSQC.

Resultados y discusión

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de gastrodina (Figura 1) partiendo de glucosa, con un buen rendimiento global. La obtención de este compuesto requiere varios pasos, de los cuales la hidrogenación catalítica quimoselectiva fue nuestro objeto principal de estudio y por lo tanto desarrollaremos con más detalle los resultados encontrados en esta etapa.

En la Figura 2 se presenta los pasos de reacción que conducen al O-arilglicósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído (2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)-β-D-glucopiranosido) a partir del cual se obtiene gastrodina por hidrogenación catalítica y un simple paso de desprotección posterior. El O-arilglicósido fue caracterizado por espectroscopía ¹H-RMN, ¹³C-RMN, gHSQC (heteronuclear single quantum correlation) y gCOSY (¹H-¹H correlation spectroscopy). Los espectros resultantes de todos los productos obtenidos en este trabajo y su análisis no fueron incorporados para no superar la extensión establecida.

La hidrogenación del O-arilglicósido se realizó en un reactor a distintas temperaturas (60 °C, 40 °C y 25 °C) y presiones de H₂ (10 atm, 4 atm y 2 atm) con el fin de encontrar las condiciones operativas óptimas. La selectividad a los productos obtenidos no se vio afectada por estas variables. En cuanto a la velocidad de reacción, no se observaron diferencias significativas con la presión de H₂, por lo que se eligió 2 atm como valor de trabajo. Como es de esperar, la velocidad de reacción se incrementó con la

temperatura, pero no en tal medida que justificara trabajar a 60 °C, por lo que se eligió 40 °C como temperatura de trabajo.

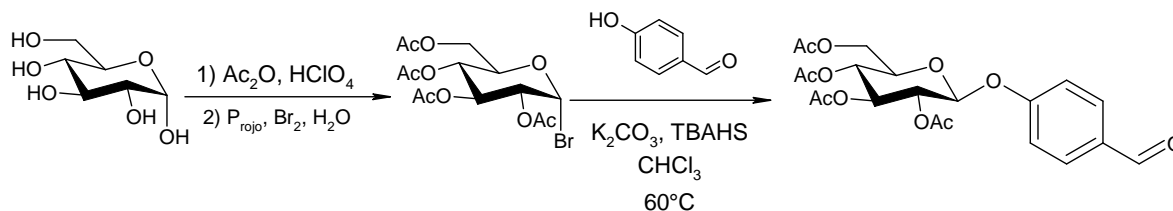


Figura 2. Obtención del *O*-arilglucósido, derivado del 4-hidroxibenzaldehído, a partir de glucosa.

Para la reducción del *O*-arilglucósido se emplearon tres catalizadores soportados sobre carbón con un contenido nominal de 10% p/p del metal activo. Uno de los sistemas utilizados fue un catalizador comercial Pd/C cuya elección se fundamenta en su amplia utilización en síntesis orgánica. Este catalizador, con una gran actividad en reacciones de hidrogenación, es frecuentemente poco selectivo, como se discutirá a continuación. Con el objetivo de diseñar un sistema catalítico que permitiera obtener el producto buscado se siguieron dos estrategias. Por un lado, se prepararon un catalizador Ni/C, con el mismo contenido de fase activa. El Ni cuenta con la ventaja de ser un metal menos costoso que los nobles y, además, su moderada actividad lo constituye en un sistema potencialmente más selectivo. La segunda estrategia utilizada para mejorar la selectividad, fue modificar el catalizador monometálico Pd/C con el agregado de hierro, generando un sistema bimetálico PdFe/C. Basado en nuestra experiencia previa en la utilización de catalizadores bimetálicos para la hidrogenación de compuestos orgánicos, se seleccionó una relación atómica Fe/Pd de 0,5. Esta relación permitiría contar con la cantidad del metal modificador necesaria para provocar cambios que conduzcan a un aumento de selectividad, sin tener pérdida significativas en la actividad por bloqueo de los sitios metálicos activos para la hidrogenación. Hasta nuestro conocimiento, estos sistemas no han sido utilizados en la hidrogenación de carbohidratos.

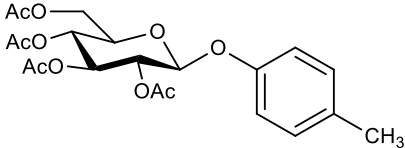
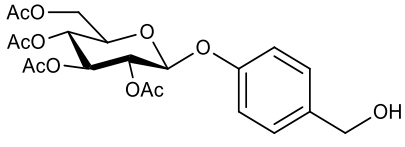
Los sistemas catalíticos fueron caracterizados por TPR, encontrándose los picos de máximos de consumo de hidrógenos reportados en la bibliografía para catalizadores similares a los presentados en este trabajo. A partir de estos resultados se optó por reducir los catalizadores a una temperatura de 350°C durante 2 horas, de forma tal que la especie activa para la hidrogenación alcance su estado metálico, sin descomponer el soporte. Debido a la pandemia por Covid-19 quedaron pendientes las caracterizaciones de absorción atómica, quimisorción de H₂ y CO, microscopía electrónica de transmisión y espectroscopía Mössbauer.

En la Tabla 1 se resumen los productos de hidrogenación obtenidos para cada catalizador, el rendimiento y el tiempo necesario para alcanzar la conversión total del reactivo. El avance de la reacción fue seguido por cromatografía en capa delgada, hasta desaparición del reactivo de partida. Una vez alcanzada una conversión del 100 % se extrajo el producto de reducción mayoritario de la mezcla de reacción, se lo purificó y se lo analizó por RMN. Debido a lo laborioso de estas etapas se decidió determinar el rendimiento final al producto buscado en lugar de la selectividad que hubiese implicado aislar, purificar e identificar los productos minoritarios obtenidos.

Los productos mayoritarios obtenidos con los distintos catalizadores fueron aislados de la mezcla de reacción, purificados y caracterizado por ¹³C-RMN y ¹H-RMN. Como puede observarse en la Tabla 1, con el sistema Pd/C se obtiene una conversión total luego de 5 horas de reacción. Sin embargo, debido a la alta actividad hidrogenante del Pd se obtuvo como compuesto mayoritario el producto de hidrogenólisis del grupo aldehído, en lugar del derivado de la reducción del 4-hidroxibenzaldehído (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)-β-*D*-glucopiranososa). Para el catalizador Ni/C se pudo evidenciar una actividad catalítica despreciable para estas reacciones de hidrogenación, obteniendo una conversión extremadamente baja del glucósido derivado de 4-hidroxibenzaldehído luego de 24 horas de reacción.

Para mejorar la selectividad de los sistemas a base de Pd se preparó el catalizador bimetálico PdFe/C. En la Tabla 1 puede observarse que el producto mayoritario obtenido es el buscado (2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranososa). El agregado de un metal más electropositivo (Fe) sobre el metal activo para la hidrogenación (Pd) produce dos efectos; por un lado, una modificación de carácter electrónico y por otro un cambio geométrico en el sitio activo. Así, el Fe actuaría como electrófilo para la adsorción y activación del grupo $\text{C}=\text{O}$. Además, este metal producirá un bloqueo de sitios activos para la hidrogenación sobre el Pd que impediría la adsorción del anillo aromático de un modo tal que se produzca la hidrogenólisis del grupo aldehído. Este tipo de efectos han sido reportados en trabajos previos para la hidrogenación de otros compuestos orgánicos multifuncionales [8]. De este modo, el sistema PdFe permite la reducción quimioselectiva del *O*-arilglucósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído, con una muy buena actividad (conversión total luego de 5 horas de reacción) alcanzándose el producto buscado con un muy buen rendimiento.

Tabla 1: Productos mayoritarios obtenidos en la hidrogenación del *O*-arilglucósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído.

Catalizador	Producto	Tiempo (h)	Rend.% ^a
Pd/C		5	40
Ni/C	-	24	-
PdFe/C		5	63

^aRendimientos calculados luego de la purificación en columna cromatográfica, para 100% de conversión

El paso final en la síntesis de gastrodina consistió en la desprotección de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranososa utilizando carbonato de potasio en metanol (Figura 3). Se eligió esta reacción de desprotección, dado que es de uso común en la generación de 1-*O*-glucósidos.

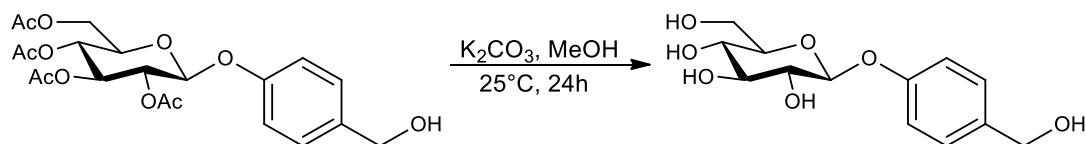
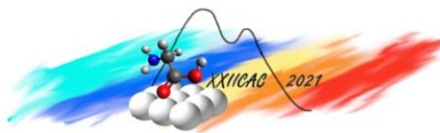


Figura 3. Reacción de desprotección para obtención de gastrodina.

El producto obtenido fue aislado, purificado y caracterizado a través del uso de espectroscopía ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y gHSQC, alcanzándose un rendimiento de 92%.



Conclusiones

En el presente trabajo, se logró la síntesis de gastrodina, partiendo de glucosa. Se estudió principalmente la etapa de hidrogenación selectiva del *O*-arilglicósido derivado del 4-hidroxibenzaldehído para obtener el producto buscado, proveniente de la reducción de $-C=O$ a $-OH$. Se encontró que el catalizador a base de Pd, modificado con Fe (PdFe/C) fue muy activo en la reducción del *O*-arilglicósido, alcanzándose una conversión total en 5 horas de reacción, en condiciones suaves. Además, con este catalizador se obtuvo mayoritariamente el producto buscado con un buen rendimiento. Finalmente, a partir de un simple paso de desprotección se sintetizó gastrodina con un rendimiento de 92 %. El análisis estructural de este compuesto se llevó a cabo a través de espectroscopía de RMN, correspondiéndose con los descriptos en bibliografía. Hasta el momento no ha sido reportada la utilización de este catalizador para la síntesis propuesta.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado con los proyectos PICT 0148 (ANPCyT) y X754 (UNLP). La autora y los autores agradecen al Lic. Pablo Fetsis por los ensayos de TPR y al Lic. Omar E. Guaymás por las medidas de RMN.

Referencias

- [1] Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*. Primera Edición, 2006, Taylor & Francis.
- [2] Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angw. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1380.
- [3] Gong, J-S.; Ma, W-P.; Pu, J-X.; Xu, S-G.; Zheng, S-Q; Xiao, C-J. *Chin. J. Biotech.* 2006, 22, 800.
- [4] Liu, C.; Bao, H.; Wang, D.; Wang, X.; Li, Y.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 6460.
- [5] Furniss, Brian S. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5ta Edición, 1989, Pearson Education India.
- [6] Bao, C.; Lu, R.; Jin, M.; Xue, P.; Tan, C.; Zhao, Y.; Liu, G. *Carbohydr. Res.* 2004, 339, 1311.
- [7] Rojas, A.H. Tesis doctoral "Síntesis de nuevos derivados de hidratos de carbono mediante reordenamiento de Ferrier de 2-haloglicales e hidrogenación catalítica selectiva" (2020). <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/111151>
- [8] Serrano, E.R.; Merlo, A.B.; Bengoa, J.F.; Marchetti, S.G.; Vetere, V. XXIV Congreso Iberoamericano de Catálisis, 2014.