

Óxidos Mixtos para la Obtención de Compuestos con Potencial Bioactividad: Estudio de Parámetros y Modelado

Mixed Oxides to Obtain Compounds with Potential Bioactivity: Study of Parameters and Modeling

Presentación: 05/08/2024

Doctorando

Emiliano Gabriel FASSOLA

Centro de Investigación en Tecnología Química, Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional - Argentina
emiliano.fassola@gmail.com

Directoras:

Silvia N. MENDIETA, Analía L. CÁNEPA

Codirectores:

Dolores Ma. Eugenia ÁLVAREZ, Mario MODESTI

Resumen

Se sintetizaron óxidos mixtos de Zn, Mg y Al a partir de Hidróxidos Doble Laminares (HDL) con diferentes relaciones molares mediante el método de coprecipitación y calcinación a 450 °C. Los HDL y sus óxidos fueron caracterizados fisicoquímicamente con el fin de analizar su área superficial, estructura cristalina, morfología y propiedades básicas. Los resultados obtenidos muestran que los HDL tienen una estructura tipo hidrotalcita, la cual cambia al ser calcinados, y forma sus respectivos óxidos. Los óxidos mixtos presentan un área superficial superior a sus precursores y sitios básicos. En este sentido, podrían utilizarse como catalizadores en reacciones de condensación entre benzaldehído y 2,5-dihidroxiacetofenona para formar compuestos bioactivos como las flavonas. Se propone determinar las variables a utilizar en el modelado matemático de los procesos de síntesis de biocompuestos.

Palabras clave: hidróxidos doble laminares, óxidos mixtos, catalizadores

Abstract

Mixed oxides of Zn, Mg, and Al were synthesized from Layered Double Hydroxides (LDH) with different molar ratios by the coprecipitation method and calcination at 450 °C. The LDH and their oxides were physicochemically characterized to analyze their surface area, crystal structure, morphology, and basic properties. The results show that the LDH have a hydrotalcite-like structure, which changes upon calcination to form their respective oxides. The mixed oxides exhibit a higher surface area and basic sites compared to their precursors. Therefore, they could be used as catalysts in condensation reactions between benzaldehyde and 2,5-dihydroxyacetophenone to form bioactive compounds like flavones. It is proposed to determine the variables to be used in the mathematical modeling of biocompound synthesis processes.

Keywords: lamellar double hydroxides, mixed oxides, catalyst

Introducción

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos ha contribuido a la atención médica ya que permiten reducir las hospitalizaciones y los tratamientos prolongados. Entre estos compuestos se encuentran las flavonas, las cuales presentan propiedades antioxidantes, por lo que son ampliamente utilizadas en productos medicinales (Çetinkaya et al., 2022). Por ejemplo, el canferol y la quercetina han sido estudiados como agentes preventivos de úlceras intestinales (Toso et al., 2017), mientras que la quercetina y genisteína evidencian potencial actividad para combatir el cáncer o la arterioesclerosis (Muñoz Cendales et al., 2016). Sin embargo, los procesos para su producción están asociados con daños al medio ambiente. Los procesos actuales generalmente utilizan metales de transición, bases, ácidos y sales metálicas, generando una significativa cantidad de subproductos, lo que deriva en problemas de recuperación del producto final y tratamiento de los residuos.

Los hidróxidos dobles laminares (HDL) son arcillas de estructura laminar aniónica similar a la hidrotalcita. Este grupo de materiales arcillosos revisten interés ya que muestran una gran aplicabilidad como catalizadores en química fina y síntesis orgánica. Poseen un gran atractivo al ser de bajo costo, fácil obtención, separación y reutilización. La fórmula general que las representa es $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}((An^-)_{x/n}) \cdot nH_2O$, donde M^{2+} son metales divalentes, por ejemplo: Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , etc; M^{3+} representa los metales trivalentes, por ejemplo: Al^{3+} , Fe^{3+} , etc. El parámetro A corresponde al anión interlamina, por ejemplo: $(CO_3)^{2-}$, Cl^- , $(NO_3)^-$, $(SO_4)^{2-}$, biomoléculas, etc. (Evans & Duan, 2006). El parámetro x indica la fracción molar metálica de M^{3+} el cual puede variar entre $0,2 \leq x \leq 0,33$, de manera que sólo existan fases tipo hidrotalcita puras.

A partir de los HDL se pueden generar óxidos mixtos. Estos presentan una mejor dispersión de metales, lo que aumenta la disposición de sitios activos, promoviendo la interacción sólido-sustrato en catálisis (Bankauskaite & Baltakys, 2011). Como catalizadores, los óxidos mixtos producidos a partir de las HDL generan interés por ser más amigables con el medio ambiente. Poseen sitios básicos, adecuados para reacciones orgánicas tales como condensaciones de Knoevenagel, aldólicas y Claisen-Schmidt (Tang et al., 2020); además, al ser funcionalizados formando "composites", son capaces de albergar sitios ácidos de Lewis capaces de catalizar acilaciones de Friedel-Craft y reordenamiento de Fries (Farhan et al., 2024). Estos catalizadores han logrado ser utilizados en la síntesis de metabolitos de la familia de los flavonoides, como las chalconas, mediante el mecanismo de condensación de Claisen-Schmit entre acetofenona y benzaldehído. La producción de flavonas se puede lograr mediante la reacción entre orto-hidroxiacetofenonas y aldehídos aromáticos, con un mecanismo de reacción similar (Tajamal et al., 2017).

Una herramienta informática utilizada para evaluar el efecto del uso de estos catalizadores en las reacciones de interés es el modelado matemático. Este permite crear representaciones de procesos, en fase de simulación, que permiten la reproducción del experimento en posteriores análisis. Dentro de los modelos disponibles, las Redes Neuronales Artificiales (RNA) permiten simular procesos de características no lineales (Álvarez et al., 2019). Así, las RNA pueden estimar la relación entre variables independientes de entrada y las dependientes, a la salida del proceso (Elfghi, 2016); y ser empleadas para la representación de procesos de síntesis química.

En el presente trabajo se muestran los resultados de la caracterización de los diferentes óxidos mixtos de Zn, Mg y Al, sintetizados por coprecipitación, con variaciones en la relación metálica. Estos óxidos serán evaluados posteriormente como catalizadores en la síntesis de flavonas, y los resultados de las reacciones serán modelados matemáticamente.

Desarrollo

Se sintetizaron HDL utilizando el método de coprecipitación, con relaciones molares teóricas de M^{2+}/Al^{3+} de 2, 3 y 4, siendo M^{2+} cationes Mg^{2+} y Zn^{2+} . Las fuentes catiónicas de M^{2+} utilizadas fueron $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ y $ZnCl_2$; y $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ como fuente de M^{3+} . En todos los casos se prepararon dos soluciones: una conteniendo los cationes M^{2+} y Al^{3+} (solución a), y la otra con $NaOH$ 1M y Na_2CO_3 0,088M (solución b). Las soluciones (a) y (b) se pusieron en contacto a una velocidad de goteo de 60 mL/h, manteniendo el pH constante en $10,0 \pm 0,2$. Finalizado el goteo, la suspensión resultante se mantuvo en agitación magnética durante 4 h. Posteriormente, se centrifugó y lavó con agua destilada

hasta llegar a pH 7. El sólido resultante se secó a 90 °C por 24 h, obteniéndose los HDL precursores (Bálsamo et al., 2019). Los mismos se calcinaron en atmósfera de aire a 450 °C durante 9 h, obteniéndose los óxidos mixtos correspondientes.

El área superficial específica se determinó mediante el método Brunauer Emmett-Teller (BET) con un equipo Micromeritics Pulse Chemisorb 2700, en un punto, a $P/P_0=0,3$. La estructura cristalina se analizó mediante difracción de rayos X (DRX), con un equipo PHILIPS PW3830 de radiación $\text{CuK}\alpha$, a una velocidad de corrido de $\frac{1}{4}$ min en 2θ de 5° a 80°. Se estudiaron las bandas características del material mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), con un equipo Nicolet S10i, soportadas en pastillas de KBr. Las características morfológicas de los catalizadores fueron observadas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) con un microscopio FE-SEM Carls Zeiss Sigma en el laboratorio de análisis de materiales por espectrometría de rayos X (LAMARX – FAMAFA - UNC). La basicidad fue determinada por desorción a temperatura programada (TPD) con un equipo Micromeritics TPx 2720 con detector de conductividad térmica.

Resultados

En la tabla 1 se presentan los HDL sintetizados con las diferentes relaciones metálicas, concentración de metales y áreas superficiales de los óxidos mixtos obtenidos. Los materiales calcinados a partir de Mg y Al presentan una mayor área superficial, siendo la HDL-2 con relación teórica 3, la de mayores valores.

	Concentración de M^{2+}	Concentración de Al^{3+}	Área Superficial (m^2/g)
HDL-1 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 2$)	1 M (Mg^{2+})	0,5 M	150,17
HDL-2 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 3$)	0,75 M (Mg^{2+})	0,25 M	213,30
HDL-3 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 4$)	0,8 M (Mg^{2+})	0,2 M	141,77
HDL-4 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 2$)	1 M (Zn^{2+})	0,5 M	66,70
HDL-5 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 3$)	0,75 M (Zn^{2+})	0,25 M	89,98
HDL-6 ($\text{M}^{2+}/\text{Al}^{3+} = 4$)	0,8 M (Zn^{2+})	0,2 M	73,49

Tabla 1: Concentraciones de metales en las HDL sintetizadas y Área superficial de materiales calcinados.

La Figura 1A muestra los difractogramas de los materiales HDL $\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ precursores y los óxidos mixtos derivados de su calcinación. En los mismos se pueden observar los picos correspondientes a los planos (003), (006) y (009) simétricos en ángulos bajos de 2θ ; y picos asociados a los planos (110) y (113) típicos de materiales con estructura similar a la brucita (PCPDFWIN 70-2151), siendo más marcadas en el caso de las HDL-2 ($\text{Mg}^{2+}/\text{Al}^{3+}=3$), lo que sugiere la formación de capas de alto ordenamiento tridimensional. En los difractogramas de los materiales $\text{Zn}^{2+}/\text{Al}^{3+}$ (Figura 1 B) también se distinguen las señales características de la fase hidrotalcita, evidenciando la formación de los HDL. Además, se pueden ver picos correspondientes a los planos (102) y (105) a 35° y 39° de 2θ , ambos asociados a una fase ZnO (PCPDFWIM 80-0075).

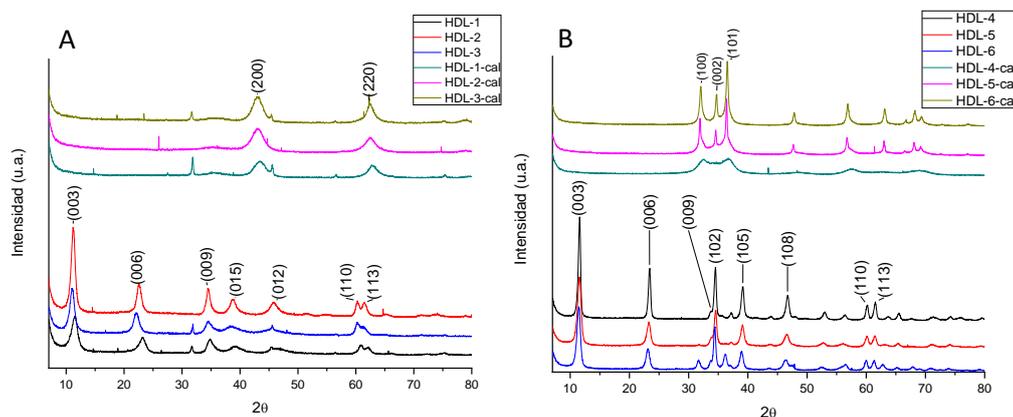


Figura 1: (A) Perfiles DRX de HDL Mg-Al precursores y calcinados. (B) Perfiles DRX de HDL Zn-Al precursores y calcinados.

En relación con los materiales calcinados, la estructura de láminas desaparece, y se forma una fase amorfa compuesta de Al-O (Figura 1A y B). La aparición de los picos de los planos (200) y (220) a 2θ de 43° y 62° , Figura 1A, sugiere la formación de MgO en su fase periclasa (PCPDFWIN 78-043) (Xu et al., 2023). De igual manera, al ser calcinadas las HDL sintetizados con Zn, la estructura de láminas desaparece. En la Figura 1B se observan picos a 2θ de 32° y 37° , que están asociados a los planos (100) y (101), y muestran un aumento de la cristalinidad a mayor relación Zn^{2+}/Al^{3+} . Esta se puede atribuir a la fase cristalina de zincita dispersa en esta matriz amorfa de Al-O (Santos et al., 2017).

Las Figura 2 muestran los cambios morfológicos HDL Mg-Al con relación molar teórica de 4 generado por la calcinación. En la micrografía de los catalizadores previo a ser calcinados es posible notar la presencia de láminas formando agregados con un empaquetamiento abierto conocido como "rosa de arena", estructura común de los HDL (Santos et al., 2017). Luego de la calcinación se puede observar las mismas láminas, pero agregadas de manera más compacta, lo que genera una estructura sin una forma característica y colapsada.

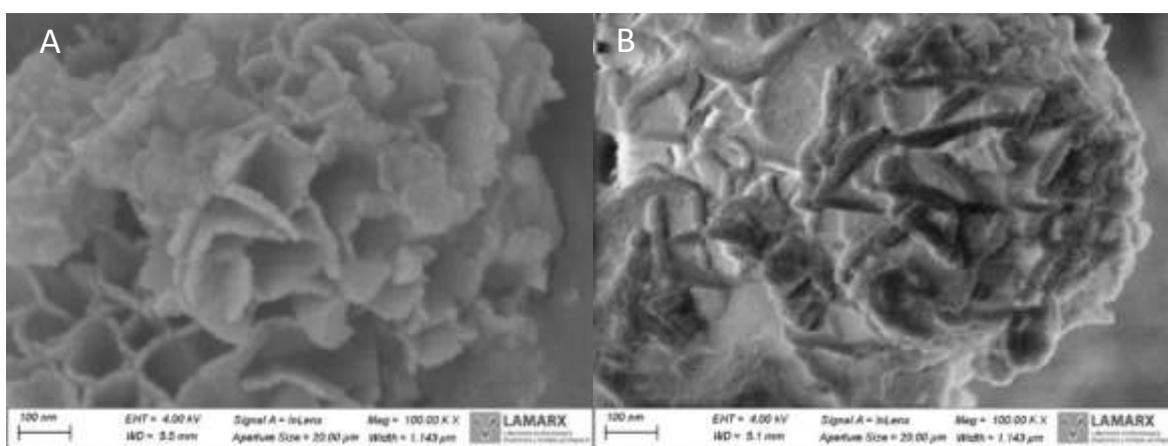


Figura 2: Micrografías SEM de HDL Mg-Al relación molar teórica 4 (A) previo a la calcinación y (B) luego de ser calcinadas.

Se analizaron los espectros de absorbancia FTIR (Figura 3 A y B) de los materiales precursores y calcinados. Se pudo observar, en todos los casos, una banda entre 3300 y 3700 cm^{-1} , y a los 1650 cm^{-1} , las cuales se relacionan con las vibraciones de estiramiento y flexión de los grupos OH, respectivamente. Las bandas observadas por debajo de 1000 cm^{-1} ($400 - 850\text{ cm}^{-1}$) corresponden a las vibraciones reticulares características de Mg-O, Zn-O y Al-O.

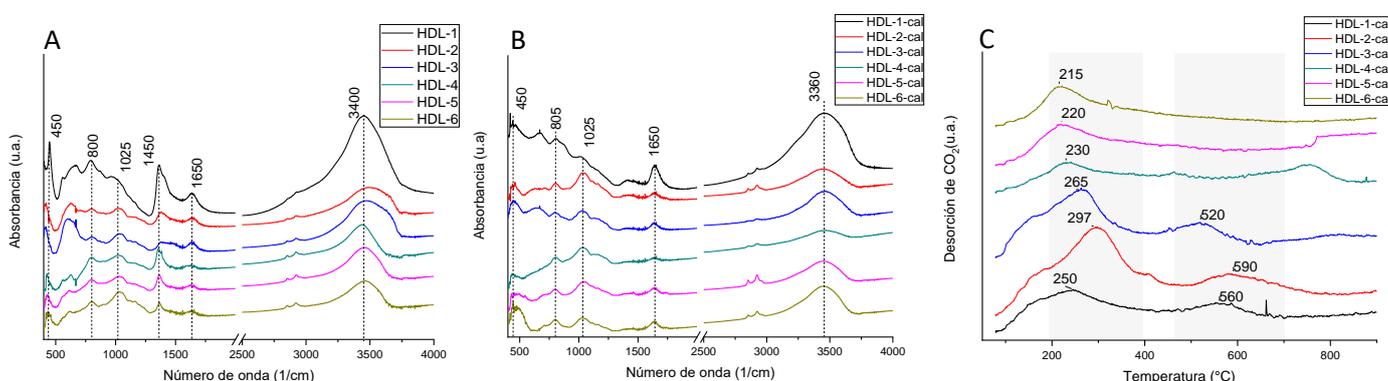


Figura 3: (A) Espectros FTIR de precursores. (B) Espectros FTIR de HDL calcinados. (C) Perfiles de desorción de CO_2 de HDL calcinados.

Al comparar los espectros de las Figuras 3 (A y B) se puede observar que la banda a 1450 cm^{-1} asociada con la vibración de estiramiento asimétrico del anión CO_3^{2-} esta solo presente en los precursores. Esta señal desaparece luego de ser calcinados, indicando la eliminación de los aniones CO_3^{2-} entre las capas de los HDL. Este proceso podría exhibir los grupos funcionales ligados a estos aniones y aumentaría el área superficial (Shabaniyan et al., 2020).

Se determinó la presencia y fuerza de los sitios básicos en los óxidos mixtos mediante TPD de CO₂ (Figura 3C). Los sitios básicos se clasifican según su temperatura de desorción: entre 50 y 200 °C se consideran débiles, entre 200 y 400 °C de basicidad media, y entre 400 y 700 °C como fuertes (Padmasri et al., 2002). Las zonas de desorción se encuentran entre 250 y 300 °C, lo que indica que todos los óxidos mixtos presentan sitios de basicidad media. A su vez los HDL compuestos por Mg²⁺/Al³⁺ presentan una segunda zona de desorción a temperaturas mayores a los 500 °C, asociada a sitios básicos fuertes.

Al considerar el área superficial y las temperaturas de desorción, se puede determinar que las HDL con Mg²⁺ presentan sitios básicos de mayor fuerza que las compuestas por Zn-Al. Por tanto, el HDL-2 (M²⁺/Al³⁺ = 3) calcinado destaca como un sólido con una basicidad relativamente alta y una gran área superficial.

La condensación entre el benzaldehído y 2,5 - dihidroxiacetofenona (dHAF) se seleccionó como reacción modelo para estudiar la actividad de estos catalizadores, ya que presentaron una buena performance en reacciones similares para la formación de chalconas, y con un mecanismo de reacción similar se puede llegar a la obtención de flavonas (Tajamal et al., 2017). De este modo la dHAF es un intermediario clave, que no ha podido ser adquirido de manera comercial, por lo que se propuso su síntesis previa a través de una reacción de acilación de Friedel Kraft entre hidroquinona y anhídrido acético, irradiada con microondas (Naeimi et al. 2014).

El modelado matemático de este tipo de reacciones puede ser llevada a cabo una vez que se disponga una gran cantidad de datos. Entre las variables a considerar como entradas (“inputs”) del modelo se tiene en cuenta aquellas que presenten mayor influencia en la reacción tales como temperatura, concentración, catalizador, etc.; y los resultados de la reacción, como el rendimiento, conversión y selectividad, se utilizan como salidas (“output”). Cuando se lleven a cabo las reacciones, se ingresarán estos datos en el modelo y se obtendrá una representación matemática de la relación, mediante las RNA.

Conclusiones

Se obtuvieron HDLs de Mg-Al y Zn-Al por coprecipitación, con diferentes relaciones molares. En el caso de las Zn-Al se generó, a su vez, una fase de ZnO lo que disminuyó el área superficial obtenida. Posterior a la calcinación de las HDL, se obtuvieron óxidos mixtos de Mg, Zn y Al, con la formación de fases dispersas de ZnO y de MgO.

Los HDL presentan CO₃²⁻ en su estructura, que al ser calcinados son liberados, lo que generó una elevada área superficial y gran cantidad de sitios básicos, siendo la relación molar 3 de mejores características. Los mismos son de interés debido a su potencial capacidad de catalizar reacciones que intervienen en la síntesis de biocompuestos necesarios en la industria farmacéutica.

Referencias

- Álvarez D. M. E., Bálsamo N. F., Modesti M. R. & Crivell M. E. (2019). Comparison of Neural Networks. An Estimation Model in Yield of Monoglycerides from Biodiesel by-Product. *Journal of Engineering Science and Technology Review* 12 (4) (2019) 103 – 107. doi:10.25103/jestr.124.12
- Bálsamo, N. F., Mendieta, S. N., Vasiliev, A., & Crivello, M. E. (2019). Effect of cesium incorporation in hydrotalcite-like compounds. *Adsorption*, 25(7), 1329–1335. <https://doi.org/10.1007/s10450-019-00095-5>
- Bankauskaite, A., & Baltakys, K. (2011). The hydrothermal synthesis of hydrotalcite by using different partially soluble and insoluble in water manganese and aluminium components. *Science of Sintering*, 43(3), 261–275. <https://doi.org/10.2298/SOS1103261B>
- Çetinkaya, S., Taban Akça, K., & Süntar, I. (2022). Flavonoids and anticancer activity: Structure–activity relationship. *Studies in Natural Products Chemistry*, 74, 81–115. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91099-6.00017-7>
- Elfghi F.M. (2016). A hybrid statistical approach for modeling and optimization of RON: A comparative study and combined application of response surface methodology (RSM) and artificial neural network (ANN) based on design of

experiment (DOE). *Chemical Engineering Research and Design*. 113, 264-272. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2016.05.023>.

Evans, D. G., Duan, X. (2006). Preparation of layered double hydroxides and their applications as additives in polymers, as precursors to magnetic materials and in biology and medicine. *Chemical Communications*, 5, 485-496 <http://dx.doi.org/10.1039/B510313B>.

Farhan A., Khalid A, Maqsood N., Iftekhhar S., Sharif H. M. A., Qi F., Sillanpää M., Asif M. B. (2024). Progress in layered double hydroxides (LDHs): Synthesis and application in adsorption, catalysis and photoreduction. *Science of The Total Environment*. 912, 169160. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.169160>

Muñoz Cendales, D.R. y Cuca Suárez, L.E. (2016). Compuestos citotóxicos de origen vegetal y su relación con proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP). *Revista Colombiana de Cancerología*. 20(3), 124-134. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2015.10.002>

Naeimi H., Amini A., Moradian M. (2014). Regioselective direct ortho C-acylation of phenol and naphthol derivatives catalyzed by modified ZnCl₂ on Al₂O₃ as catalyst under solvent-free and microwave conditions. *Organic Chemistry Frontiers*. 1(4), 415-421. <http://dx.doi.org/10.1039/C4QO00031E>

Padmasri, A. H., Venugopal, A., Durga Kumari, V., Rama Rao, K. S., & Kanta Rao, P. (2002). Calcined Mg–Al, Mg–Cr and Zn–Al hydrotalcite catalysts for tert-butylation of phenol with iso-butanol—a comparative study. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 188(1–2), 255–265. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00356-4](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00356-4)

Santos, R. M. M., Tronto, J., Briois, V., & Santilli, C. V. (2017). Thermal decomposition and recovery properties of ZnAl-CO₃ layered double hydroxide for anionic dye adsorption: Insight into the aggregative nucleation and growth mechanism of the LDH memory effect. *Journal of Materials Chemistry A*, 5(20), 9998–10009. <https://doi.org/10.1039/c7ta00834a>

Shabanian, M., Hajibeygi, M., & Raeisi, A. (2020). FTIR characterization of layered double hydroxides and modified layered double hydroxides. *Layered Double Hydroxide Polymer Nanocomposites*, 77–101. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101903-0.00002-7>

Tang, S., Yao, Y., Chen, T., Kong, D., Shen, W., & Lee, H. K. (2020). Recent advances in the application of layered double hydroxides in analytical chemistry: A review. *Analytica chimica acta*, 1103, 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.12.065>

Tajammal, A., Batool, M., Ramzan, A., Samra, M. M., Mahnoor, I., Verpoort, F., Irfan, A., Al-Sehemi, A. G., Munawar, M. A., & Basra, M. A. R. (2017). Synthesis, antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2,5 dihydroxyacetophenone. *Journal of Molecular Structure*, 1148, 512–520. <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2017.07.042>

Toso, R. E., & Skliar, M. (2017). Efecto citoprotector de extractos de centaurea solstitialis sobre lesiones gástricas inducidas por estrés en ratas. *Ciencia Veterinaria*, 1(1), 9–14. Recuperado a partir de <https://cerac.unlpam.edu.ar/ojs/index.php/veterinaria/article/view/2025>

Xu, W., Mertens, M., Kenis, T., Derveaux, E., Adriaensens, P., & Meynen, V. (2023). Can high temperature calcined Mg–Al layered double hydroxides (LDHs) fully rehydrate at room temperature in vapor or liquid condition? *Materials Chemistry and Physics*, 295. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.127113>