

Obtención de 6-hidroxi flavanona a Partir de Óxidos Mixtos de Mg-Zn-Ni-Al

Obtaining 6-hydroxyflavanone from Mg-Zn-Ni-Al Mixed Oxides

Doctorando/a:

Emiliano FASSOLA

<https://orcid.org/0009-0005-2534-2685>

1. Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Córdoba, Córdoba, Argentina.

2. Centro de Investigación y Tecnología Química, Universidad Tecnológica Nacional, CONICET, FRC, Córdoba, Argentina.

emiliano.fassola@gmail.com

Director/a:

Silvia MENDIETA, Analía CÁNEPA

Codirector/a:

Dolores ÁLVAREZ, Mario MODESTI

Resumen

Se sintetizaron hidróxidos dobles laminares (HDL) de Mg, Zn, Ni y Al mediante coprecipitación, los cuales se calcinaron a 450 °C para la obtención de óxidos mixtos (OM), los mismos se estudiaron en la síntesis orgánica de un compuesto con actividad anticancerígena. Los materiales se caracterizaron fisicoquímicamente para analizar su estructura cristalina, sus bandas características, morfología, propiedades texturales y basicidad. La actividad catalítica fue evaluada en la condensación de Claisen-Schmidt entre benzaldehído y 2,5-dihidroxiacetofenona (DHAF) a 150 °C. Los resultados mostraron que los OM que presentaron Mg en su composición presentaron las mejores propiedades morfológicas y estructurales. Se encontró que los OM-Mg/Al exhibieron la mayor densidad de sitios básicos por unidad de masa y área, de fuerza intermedia y fuerte. Seguidos por los OM Mg-Ni/Al y los OM Mg-Zn/Al, los cuales presentan gran cantidad de sitios básicos de fuerza intermedia. Con respecto a la actividad catalítica se obtuvo que la conversión máxima de DHAF obtenida fue de 63% empleando OM Mg/Al. En este sentido, estos catalizadores destacan para la obtención de 6-hidroxi flavanona con actividad antioxidante.

Palabras clave: Hidróxidos Dobles Laminares; Óxidos Mixtos; Flavanonas; Reacción de Claisen-Schmidt

Abstract

Layered double hydroxides (LDHs) containing Mg, Zn, Ni, and Al were synthesized via coprecipitation and subsequently calcined at 450 °C to obtain mixed oxides (MOs), which were evaluated in the organic synthesis of a compound exhibiting anticancer activity. The materials were physicochemically characterized to analyze their crystal structure, characteristic vibrational bands, morphology, textural properties, and basicity. Catalytic activity was evaluated in the Claisen-Schmidt condensation between benzaldehyde and 2,5-dihydroxyacetophenone (DHAF) at 150 °C. Results indicated that Mg-containing MOs displayed superior structural and morphological properties. Among the materials tested, MO-Mg/Al exhibited the highest density of intermediate and strong basic sites per unit mass and area, followed by MO Mg-Ni/Al and MO Mg-Zn/Al, which presented a high concentration of intermediate-strength basic sites. Regarding catalytic activity, a maximum DHAF conversion of 63% was achieved using the MO-Mg/Al catalyst. Consequently, these catalysts demonstrate high potential for the synthesis of antioxidant 6-hydroxyflavanone.

Keywords: Layered Double Hydroxides; Mixed Oxides; Flavanones; Claisen-Schmidt reaction.

Introducción

El desarrollo de nuevos compuestos bioactivos con fines farmacéuticos es un pilar fundamental para la medicina moderna, orientada a mitigar las hospitalizaciones prolongadas y optimizar los regímenes terapéuticos. Entre estas moléculas se encuentran las flavanonas, pertenecientes al grupo de los polifenoles, que son sustancias fenólicas hidroxiladas sintetizadas por las plantas en respuesta a infecciones microbianas. Muchas estructuras de flavonoides muestran propiedades bioquímicas, que incluyen actividades estrogénicas, antioxidantes, antivirales, antibacterianas y anticancerígenas (Łodyga-Chruścińska et al., 2019). Gracias a sus efectos beneficiosos, el consumo de suplementos dietéticos que contienen flavonoides ha aumentado significativamente.

Se ha indicado que las flavanonas tienen potencial antiproliferativo en células de carcinoma colorrectal y células de fibroblastos. La 6-hidroxi flavanona es uno de los miembros de esta clase de flavonoides. Es una monohidroxi flavanona que tiene un único grupo hidroxilo en C6. La flavanona con la única hidroxilación en C6 tiene un efecto citotóxico significativo en células de leucemia humana HL-60, acompañado por la aparición de cuerpos apoptóticos y células hipodiploides, características de la apoptosis (Szliszka et al., 2012).

Es posible sintetizar 6-hidroxi flavanona de manera química mediante la condensación aldólica de Claisen-Schmidt entre la 2-5- dihidroxiacetofenona y el benzaldehído, generando 2,5-dihidroxi chalcona como intermediario que se isomeriza para obtener la flavanona correspondiente. Sin embargo, los procesos actuales utilizados para llevar a cabo esta reacción emplean catalizadores homogéneos corrosivos como etóxidos de sodio o hidróxidos alcalinos (Moorthy et al., 2006), lo que resulta en mezclas de reacción complejas, que dificultan el aislamiento del producto como la neutralización de los residuos. Frente a esto, surge la necesidad de implementar catalizadores heterogéneos como alternativa, debido a su fácil manejo, almacenamiento y recuperación.

De esta manera, los hidróxidos dobles laminares (HDL) emergen como materiales prometedores. Estas arcillas aniónicas, estructuralmente emparentadas con la hidrotalcita, responden a la fórmula general $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}((An^-)_{x/n}) \cdot mH_2O$, donde M^{2+} corresponde a metales divalentes, como: Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , etc.; M^{3+} refieren a los metales trivalentes, como: Al^{3+} , Fe^{3+} , entre otros. El parámetro An, en tanto, corresponde al anión interlaminar, como: $(CO_3)^{2-}$, Cl^- , $(NO_3)^-$, $(SO_4)^{2-}$, biomoléculas, etc. (Evans & Slade, 2005). 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 se favorezca fases tipo hidrotalcita.

Al someter a los HDL a un tratamiento térmico de 450 °C, se generan óxidos mixtos (OM). Este grupo de materiales presenta un gran interés debido a su uso como catalizadores en química fina y síntesis orgánica. Poseen un gran atractivo por ser amigables con el medio ambiente, de bajo costo, fácil obtención, separación y reutilización (Tang et al., 2020). Los OM poseen sitios básicos, idóneos para reacciones orgánicas como la condensación aldólica así como una buena dispersión de metales, lo que aumenta la disponibilidad de estos sitios activos y favorece la interacción sólido-sustrato (Bankauskaite & Baltakys, 2011).

Se sabe que la reacción de condensación de Claisen-Schmidt puede ser catalizada por OM derivados de HDL. a reacción es catalizada por bases fuertes que producen la activación inicial de la acetofenona, mientras que la presencia de sitios ácidos de Lewis favorece la estabilización del anión enolato (Kunde et al., 2009). Por lo tanto, los OM que tienen iones M^{2+} y M^{3+} los cuales funcionan como sitios ácidos, y O^{2-} que presentan características básicas, pueden actuar como catalizadores bifuncionales ácido-base. El ajuste de dichas propiedades podría mejorar la actividad del catalizador.

En el presente trabajo se analizan los resultados de la caracterización de los diferentes HDL y OM de Zn, Ni, Mg y Al, y se evalúa su potencial catalítico en la reacción de condensación entre 2,5-dihidroxiacetofenona y benzaldehído para la obtención de chalconas y flavanonas.

Desarrollo

Se sintetizaron hidróxidos dobles laminares (HDL) mediante el método de coprecipitación, empleando fuentes de cationes divalentes (Mg^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+}) y trivalentes (Al^{3+}) en una relación molar teórica $M^{2+}/Al^{3+} = 3$. Para ello se prepararon para cada síntesis dos soluciones acuosas: la solución (a), que contenía los cationes metálicos a diferentes concentraciones según

el material a sintetizar (Tabla 1), y la solución (b), compuesta por NaOH 1 M y Na₂CO₃ 0,088 M. Ambas soluciones se pusieron en contacto mediante goteo a una velocidad de 60 mL/h, manteniendo un pH constante de 10,0 ± 0,2. La suspensión obtenida se mantuvo bajo agitación durante 4 h, para luego ser sometida a un proceso de lavado con agua destilada hasta obtener un pH neutro y separado por centrifugación. El sólido se secó a 90 °C durante 24 h para obtener los HDL precursores (Argüello et al., 2026), los cuales se calcinaron en aire a 450 °C por 9 h para transformarse en los OM correspondientes.

HDL	Concentración de Mg ²⁺	Concentración de M ²⁺	Concentración de Al ³⁺
Zn/Al	-	0,750 M (Zn ²⁺)	0,250 M
Mg-Zn/Al	0,375 M	0,375 M (Zn ²⁺)	0,250 M
Mg/Al	0,750 M	-	0,250 M
Mg-Ni/Al	0,375 M	0,375 M (Ni ²⁺)	0,250 M
Ni/Al	-	0,750 M (Ni ²⁺)	0,250 M

Tabla 1: Concentraciones de metales en las HDL sintetizadas

La estructura cristalina se evaluó por difracción de rayos X (DRX), utilizando un equipo PHILIPS PW3830 con radiación CuK α , a una velocidad de barrido de ¼ min⁻¹ en un intervalo de 2 θ entre 5° y 80°. Las características morfológicas fueron observadas mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) con un microscopio FE-SEM Carl Zeiss Sigma. 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 propiedades texturales se determinaron mediante el método uso de isotermas de adsorción de nitrógeno con un equipo Micromeritics ASAP 2020 plus. La basicidad fue determinada por desorción a temperatura programada (TPD) de la molécula sonda CO₂, con un equipo Micromeritics TPx 2720 con detector de conductividad térmica.

Los OM sintetizados se evaluaron en la reacción de condensación entre la 2,5-dihidroxiacetofenona (DHAF) y el benzaldehído. Se pusieron en contacto 0,2 mmol de DHAF, exceso de benzaldehído, 1 mL de benceno como disolvente y un 30% en peso de catalizador respecto de la DHAF. La reacción se desarrolló en reactores batch de vidrio herméticos a 150 °C bajo presión autogenerada y agitación constante. Las mezclas de reacción se disolvieron con 3 mL de acetona, fueron filtradas y puestas en contacto con N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) en un baño a 60°C durante 1 h.

El seguimiento cuantitativo se realizó por cromatografía gaseosa (CG) en un equipo Perkin Elmer Serie 500 con detección FID, utilizando una columna capilar apolar ZB1, marca Zebron. A partir del análisis de la desaparición de la DHAF derivatizada presente en las mezclas de reacción se obtuvieron los datos de la conversión de los reactivos. Adicionalmente, para la identificación de los productos obtenidos, se empleó un CG acoplado a masas, Clarus 580-SQ8 GCMS, marca Perkin Elmer. Este análisis se llevó a cabo en una columna DB5, también Perkin Elmer.

Resultados

La Figura 1A muestra los difractogramas de los materiales HDL precursores. En todos los materiales se pueden observar los picos correspondientes a los planos (003), (006), (009), (015) y (018) simétricos en ángulos bajos de 2 θ (11°, 23°, 35°, 39° y 46°); y picos asociados a los planos (110) y (113) a ángulos mayores (60° y 63°) típicos de materiales con estructura similar a la brucita (PCDFWIN 70-2151) (■), siendo más marcados en el caso de las HDL-Zn/Al y HDL-Mg/Al, lo que sugiere la formación de capas de alto ordenamiento tridimensional. Además, se identificaron picos correspondientes a los planos (102) y (105) a 35° y 39° de 2 θ (●), asociados a una fase ZnO (PCPDFWIM 80-0075).

En relación con los OM, desaparece la estructura de láminas y se forma una fase amorfa compuesta de Al-O (Figura 2B). Aquellos compuestos por Zn/Al y Mg-Zn/Al presentan la fase cristalina de zincita, evidenciada por los picos en 2 θ de 32° y 37°, asociados a los planos (100) y (101) (▲). Por su parte, el OM de Ni/Al y Mg-Ni/Al, muestra picos en 2 θ de 37°, 43° y 63°, correspondientes a los planos (111), (200) y (220), lo que evidencia la presencia de NiO en su fase bunsenita (JCPDS 00-001-1239) (▼). En el caso de los OM de Mg/Al se observa la formación de MgO en su fase periclase, correspondientes a los planos (200) y (220) a 2 θ de 43° y 62° (PCPDFWIN 78-043) (◆).

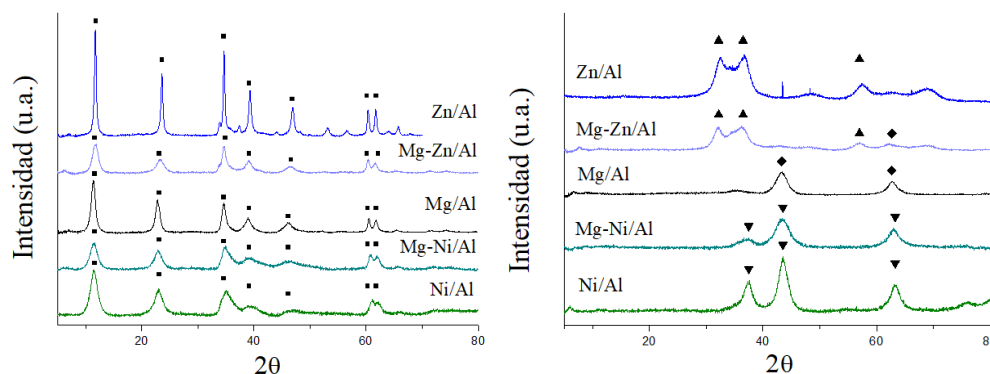


Figura 1: (A) Perfiles DRX de HDL. (B) Perfiles DRX de OM.

En la Figura 2 se muestran las micrografías de las HDL sintetizadas. En todos los casos se observa una morfología laminar con geometría hexagonal y alta porosidad, las cuales forman agregados con un empaquetamiento abierto. Sin embargo, la composición de metales de cada material influyó en las dimensiones de dichas láminas. Los HDL-Zn/Al (A) presentan láminas de mayor espesor 49 ± 4 nm y más dispersas; esto se atribuye a la aparición de fases secundarias de ZnO en el material. Dicha característica no se presenta con los HDL Mg-Zn/Al (B), los cuales poseen laminas más delgadas, con 32 ± 2 nm de espesor, similares a las obtenidas en los HDL Mg/Al (C) con láminas de 29 ± 1 nm. Las mismas presentaron un empaquetamiento más simétrico y ordenado. Por último, las HDL Mg-Ni/Al (D) y Ni/Al muestran una reducción del espesor de hasta 14 ± 4 y 20 ± 1 nm respectivamente y una aglomeración más densa. Esto se puede explicar a partir de las señales de DRX, específicamente por el menor ordenamiento tridimensional observado en los planos (110) y (113).

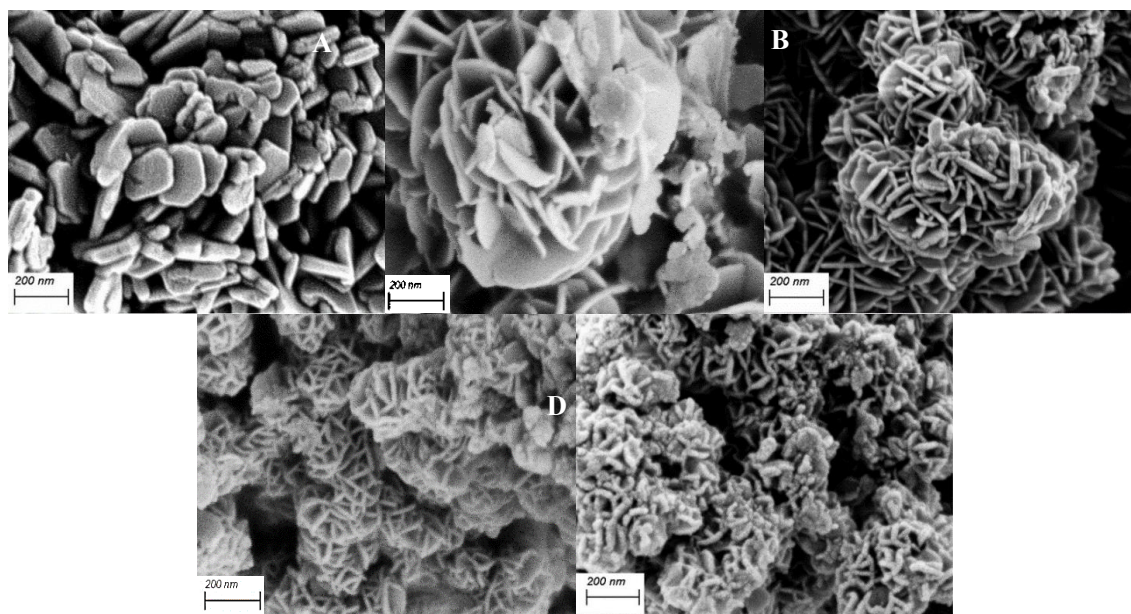


Figura 2: Micrografías SEM de HDL (A) Zn/Al, (B) Mg-Zn/Al, (C) Mg/Al, (D) Mg-Ni/Al y (E) Ni-Al

Se analizaron los espectros de absorción FTIR de los materiales sintetizados (Figura 3 A y B). Todos los materiales, tanto precursores como calcinados, presentaron una banda ancha entre 3300 y 3700 cm^{-1} , y a los 1650 cm^{-1} , correspondientes a las vibraciones de estiramiento y flexión de los grupos OH. Por otra parte, las bandas observadas en la región de bajas frecuencias ($400 - 850$ cm^{-1}) corresponden a las vibraciones reticulares características de los enlaces metal-oxígeno (Mg-O, Ni-O, Zn-O y Al-O). Al calentar los materiales, se observa que la banda a 1450 cm^{-1} asociada al estiramiento asimétrico del anión CO_3^{2-} desaparece, lo que evidencia la eliminación de carbonatos intercalados en la región interlaminar de los HDL. Este proceso promueve la exposición de grupos funcionales previamente ligados a dichos aniones, lo que incrementa el número de sitios activos del catalizador (Shabanian et al., 2020).

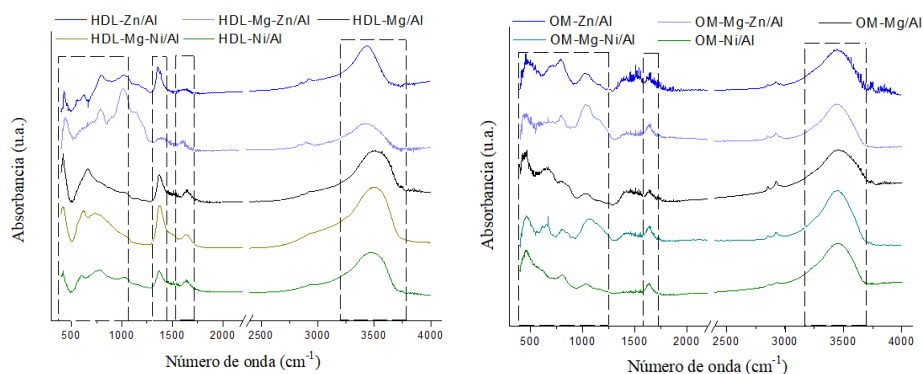


Figura 3: (A) Espectros FTIR de HDL. (B) Espectros FTIR de OM.

En la Tabla 2 se muestran las áreas superficiales de los OM obtenidos. Los OM-Mg/Al evidencian la mayor área superficial entre los materiales sintetizados, seguidos por los OM Mg-Ni/Al, y a continuación los OM Mg-Zn/Al. La menor área superficial se presentó los OM Zn/Al, lo que puede atribuirse a la existencia de óxidos de zinc en los HDL y a la estructura más compacta observado por SEM.

OM	Área Superficial (m ² /g)	Sitios Débiles (mmol/g)	Sitios Intermedios (mmol/g)	Sitios Fuertes (mmol/g)	Sitios Totales (mmol/g)
Zn/Al	110,48	0,145	0,237	0,407	0,79
Mg-Zn/Al	128,68	0,549	1,347	0,600	2,50
Mg/Al	239,77	1,041	1,233	1,165	3,44
Mg-Ni/Al	177,85	0,443	1,488	0,735	2,67
Ni/Al	122,13	0,205	0,461	0,635	1,30

Tabla 2: Área superficial y sitios básicos presentes en los OM sintetizados

Mediante los perfiles de TPD de CO₂, se evaluó la presencia y la fuerza de los sitios básicos en los OM. Los sitios se clasifican según su temperatura de desorción en: débiles (50–200 °C), medios (200–400 °C) y fuertes (400–700 °C) (Padmasri et al., 2002). A partir de estos resultados, se cuantificó la cantidad de sitios básicos por unidad de masa para cada material (Tabla 2), determinándose que el OM-Mg/Al presenta la mayor cantidad de sitios básicos, siendo los de mayor importancia los fuertes. Por otro lado, los OM-Zn/Al y los OM-Ni/Al fueron los materiales que presentaron menor concentración de todos los tipos de sitios. Se observa que al agregar un tercer metal (M²⁺) se produce un aumento de los sitios intermedios en detrimento de los fuertes y débiles, por tanto, aumentan los totales.

En la Figura 4 se muestra la conversión de DHAF estudiado con los diferentes catalizadores. Se observa que el OM Mg/Al presenta la mayor actividad catalítica, con un 63% de conversión de este reactivo. Le siguen los OM Mg-Ni/Al, que presentaron una conversión del 39% y luego los OM Mg-Zn/Al. La actividad del OM Mg/Al se puede relacionar con la diversidad y concentración de sitios encontrados. El segundo catalizador que presenta mayor conversión es el OM Mg-Ni/Al, el mismo posee la mayor cantidad de sitios intermedios lo que puede sugerir que la reacción necesita dichos sitios. Por último, se puede analizar que la presencia de Mg en los materiales mejora la conversión en los materiales, siendo de mayor importancia el efecto en los OM de Ni.

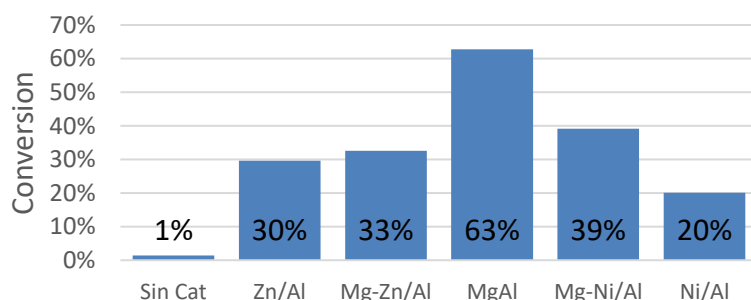


Figura 4: Conversión de DHAF con respecto a cada OM y a cada producto obtenido.

Mediante el CG masas se logró identificar tres productos mayoritarios en la reacción: la trans-2',5'-dihidroxichalcona, la cis-2',5'-dihidroxichalcona y la 6'-hidroxiflavanona, los cuales son productos de la condensación e isómeros geométricos. Los tres productos identificados se pueden relacionar directamente con la conversión obtenida, ya que se observaron trazas de subproductos en el análisis cromatográfico.

Conclusiones

Mediante el método de coprecipitación se pudieron sintetizar HDL compuestos por Zn-Mg-Ni-Al. En el caso de los HDL Zn/Al se obtuvo una fase compuesta por ZnO. La estructura morfológica de cada HDL se ve afectada por su composición metálica. Las HDL al ser calcinadas, presentan la pérdida de la estructura laminar, con la formación de OM tanto de Zn, como de Mg y Ni. Los HDL presentan aniones CO_3^{2-} en su estructura, que al ser calcinados son liberados, lo que genera la dispersión de metales activos.

De acuerdo a la caracterización fisicoquímica se determinó que el OM-Mg/Al presentó la mayor proporción de sitios básicos y área superficial respecto a los otros materiales sintetizados, lo que llevó a que éste material fuera el que produzca la mayor conversión de DHAF en la reacción de condensación de Claisen-Schmidt. Se logró identificar mediante CG masas como productos de reacción la (cis-trans) 2',5'-dihidroxichalcona y la 6-hidroxiflavanona, la cual tiene propiedades antioxidantes y anticancerígenas.

Utilización de IA generativa / herramientas IA

Declaro la utilización de la herramienta IA Gemini AI para su uso en la sección de introducción. Confirmando que luego de la utilización, los contenidos obtenidos fueron revisados, constatados y editados, asumiendo plena responsabilidad por el contenido presentado en el presente trabajo.

Referencias

- Argüello, D. S., Mendoza, S. M., Rodríguez-castellón, E., Bálsamo, N. F., Eimer, G. A., & Crivello, M. E. (2026). Quaternary Ni-Zn-Mg-Al Bifunctional Nanoclays as Catalytic Precursors for the Production of Glycerol Carbonate. *Surfaces*, 9(19), 1–21.
- 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>
- Evans, D. G., & Slade, R. C. T. (2005). Structural aspects of layered double hydroxides. *Structure and Bonding*, 119, 1–87. https://doi.org/10.1007/430_005
- Kunde, L. B., Gade, S. M., Kalyani, V. S., & Gupte, S. P. (2009). Catalytic synthesis of chalcone and flavanone using Zn-Al hydrotalcite adhere ionic liquid. *Catalysis Communications*, 10(14), 1881–1888. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2009.06.018>
- Łodyga-Chruścińska, E., Kowalska-Baron, A., Błazińska, P., Pilo, M., Zucca, A., Korolevich, V. M., & Cheshchevik, V. T. (2019). Position impact of hydroxy groups on spectral, acid-base profiles and DNA interactions of several monohydroxy flavanones. *Molecules*, 24(17). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES24173049>,
- Moorthy, N. S. H. N., Singh, R. J., Singh, H. P., & Gupta, S. D. (2006). Synthesis, biological evaluation and in silico metabolic and toxicity prediction of some flavanone derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54(10), 1384–1390. <https://doi.org/10.1248/cpb.54.1384>
- 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-butylolation 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)
- Szliszka, E., Bronikowska, J., Jaworska, D., Janeczko, T., Czuba, Z. P., & Krol, W. (2012). *Synthetic Flavanones Augment the Anticancer Effect of Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)*. 11693–11711. <https://doi.org/10.3390/molecules171011693>
- 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>