

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd soportado sobre biocarbonos.

Pamela Mendioroz¹, Sebastián Steingruber¹, Alejandra Diez¹, Andrés Casoni², Victoria Gutierrez¹, Darío Gerbino¹, Mara Volpe^{2*}

¹ INQUISUR, Departamento de Química, Av. Alem 1253, 8000, Bahía Blanca, Argentina.

² PLAPIQUI, Camino la Carrindanga km 7 1253, 8000, Bahía Blanca, Argentina.

E-mail: mvolpe@plapiqui.edu.ar

Palabras Claves: paladio, xantonas, carbazoles, biocarbonos, reacciones de acoplamiento

Resumen

Se lleva a cabo la preparación y caracterización de catalizadores de paladio soportados sobre biocarbonos. Se plantea como objetivo determinar las ventajas del empleo de estos catalizadores heterogéneos por sobre las metodologías tradicionales de síntesis orgánica, que emplean sistemas homogéneos para las síntesis de acoplamiento cruzado.

Se preparan tres catalizadores conteniendo aproximadamente 3.5% de paladio soportado sobre biocarbón (Pd/BC), y sobre biocarbón pre-tratado con HNO₃ 10% (v/v) (Pd/BCac) y con FeCl₃.6H₂O (Pd/BCmag). El biocarbón es un co-producto de la pirólisis rápida de cáscara de girasol. Los catalizadores son evaluados para el acoplamiento N-C y O-C, siguiendo diferentes metodologías. En algunos casos se logran altos rendimientos (80 y 81% para 9H-Xantona y 9H-Carbazol, respectivamente), que resultan más elevados que los medidos con catalizadores homogéneos para iguales condiciones de reacción. Se observa un efecto promotor del soporte sobre el metal noble. Se intenta relacionar las características fisicoquímicas de los catalizadores con sus propiedades catalíticas. Las muestras se analizan mediante MET, FTIR, XPS, DRX, Análisis Elemental y sortometría de N₂.

Abstract

The preparation and characterization of a palladium catalysts supported on biochar is shown, along with the advantages of its usage over traditional methodologies, based on homogenous catalysts, commonly used in cross-coupling reactions in organic synthesis.

Three catalysts are prepared with palladium (approximately 3.5%). Palladium is supported on biochar (Pd/BC), and on pre-treated biochars, with HNO₃ 10% (v/v) (Pd/BCac) and FeCl₃.6H₂O (Pd/BCmag). The biochar is a co-product of the fast pyrolysis of sunflower seeds' hulls. The three catalysts are tested for the N-C and N-O coupling following different methodologies. For some cases, high yields to the desired product are achieved (80 and 81% yields to xanthone and to 9-H carbazole, respectively), being these yields higher than the corresponding to homogeneous catalysts, under the same experimental conditions. A promotional effect of the support on the noble metal activity is detected. An attempt to establish a relationship between the physicochemical properties of the catalysts and their catalytic performance is carried out. The samples are studied with TEM, FTIR, XPS, XRD, Elemental Analysis and N₂ sortometry.

Introducción

Los sistemas heterociclos fusionados como las xantonas y los carbazoles poseen variadas actividades biológicas y constituyen reconocidos bloques farmacológicos por sus propiedades antiinflamatorias, antibacteriales, antifúngicas y antitumorales. En la **Figura 1** se muestran algunos ejemplos de estos compuestos de interés para la industria farmacéutica. Dada la importancia en sus aplicaciones existen varios métodos sintéticos para la producción de xantonas y carbazoles. Dichas metodologías tradicionales emplean catalizadores homogéneos, especialmente complejos de Pd, usando aditivos, oxidantes y condiciones de reacción bastante extremas.

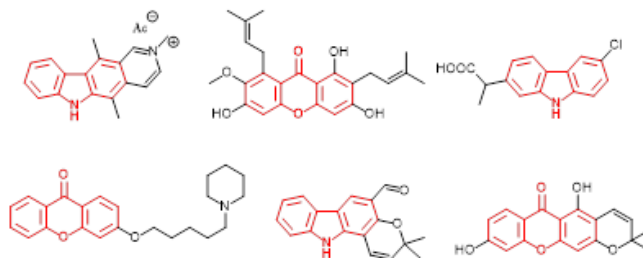


Figura 1: Estructura de algunos carbazoles y xantonas de relevancia farmacológica y biológica

El empleo de catalizadores heterogéneos aplicados a reacciones de acoplamiento resulta una alternativa atractiva en síntesis orgánica, dadas las ventajas relacionadas con la economía atómica, los principios de la química verdes y otras cuestiones prácticas y económicas. Además, se minimiza la contaminación del producto con trazas de Pd originadas por el empleo de catalizador homogéneo.

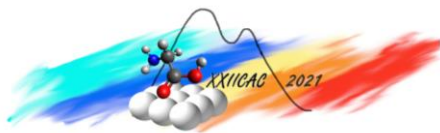
Los biocarbones producidos a partir de la pirólisis de biomasa, poseen diversidad de grupos funcionales, que pueden constituirse en sitios para el anclaje de nanopartículas de metal y adicionalmente originar sitios para la activación de distintos sustratos. Los biocarbones han sido empleados como soporte de metales en catalizadores para diferentes reacciones [1,2]. Dado su origen asociado a vegetales, contienen especies inorgánicas tienen potencialidad para actuar como promotores en ciertas reacciones. Así, los biocarbones son materiales complejos, pero con gran potencialidad para ser empleados en procesos catalíticos.

En este contexto, este trabajo estudia reacciones de acoplamiento, que tradicionalmente se llevan a cabo mediante catalizadores homogéneos de Pd, empleando catalizadores de este metal noble soportados sobre biocarbones. Las reacciones se implementan en un reactor Batch, bajo presión de N₂, evaluándose el acoplamiento entre anilinas y 1,2 dihaloarenos para la síntesis del carbazoles, mientras que se emplean salicilaldehídos y 1,2 dihaloarenos para el caso de la producción de las xantonas. Se evalúan catalizadores de Pd, con concentración del metal noble de 3.5%, sobre diferentes biocarbones obtenidos de la pirólisis rápida de cáscara de girasol. Se concluye sobre las ventajas de la metodología de catálisis heterogénea para la síntesis de xantonas y carbazoles, en comparación con los métodos tradicionales empleados en la síntesis orgánica.

Experimental

2.1. Preparación y caracterización de catalizadores

El soporte biocarbón es el co producto de la pirólisis rápida de cáscaras de girasol (Cargill S. A., Ingeniero White). La pirólisis rápida se lleva a cabo en un reactor vertical, a 470°C, con un caudal de N₂ de 200 mL/min, por 10 min, produciéndose biocarbón (BC), en conjunto con bio líquido y gas de pirólisis. Por otra parte, se realiza un lavado con ácido, poniendo en contacto las cáscaras con una solución de ácido nítrico 10% v/v por 2 h y en agitación. El sólido se lava tres veces con agua desionizada, obteniéndose un biocarbón denominado BCac. Otro pre tratamiento consiste en poner en contacto las cáscaras con una solución de FeCl₃.6H₂O (relación de masa Biomasa: Fe de 1:3), denominándose el biocarbón obtenido como BCmag. Se prepararon catalizadores de Pd soportados



sobre BC, BCac y BCmag poniendo en contacto los soportes con una solución acuosa (acidificada con HCl) de PdCl₂, a 80°C bajo agitación, para una concentración objetivo de 4% de Pd. Luego se adiciona una solución de formaldehído al 37% y para fijar el paladio al soporte se agrega NaOH (solución al 30%) hasta lograr pH básico. El precursor del catalizador se filtró, se lavó con agua desionizada y se secó a 100°C por 2 h. El precatalizador se calcinó en aire 350°C por 2 h. De esta forma se prepararon 3 catalizadores: Pd/BC, Pd/BCmag y Pd/BCac. Además, se contó con un catalizador Pd/ γ -Al₂O₃, ya estudiado en trabajo previos. Las concentraciones de paladio en los catalizadores fueron medidas por Espectroscopia de Absorción Atómica (AAS) en un equipo Perkin Elmer AAnalyst 700. Las muestras fueron caracterizadas mediante Difracción de rayos X en un difractor Philips PW1710 BASED operando a 45 kV y 30 mA, provisto de un monocromador de grafito con radiación Cu K α . Se efectuaron medidas de sortometría de N₂ a 77K, con un equipo Quatachrom Nova 1200e. Las isoterms se realizaron luego de evacuaciones por 20 h a 200°C de los materiales. Se midieron las áreas superficiales específicas (S_{BET}). Los grupos funcionales de los soportes fueron analizados mediante FTIR-Drift en un equipo Nicolet 6700. También se realizaron titulaciones Bohem [3]. Se llevó a cabo un estudio de Análisis elemental en un equipo Marca Exeter Analytical Inc., Modelo: CE440. Para algunos catalizadores seleccionados se realizó un análisis por XPS en un equipo Multitécnica Specs equipado con una fuente de rayos X dual Mg/Al y un analizador hemiesférico PHOIBOS 150 en el modo transmisión analizador fijo (FAT).

2.2 Síntesis catalítica de xantonas y carbazoles.

Se siguieron tres metodologías para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento sobre los catalizadores de Pd soportados sobre biocarbones y en algunos casos se empleó el catalizador homogéneo PdCl₂(PPh₃)₂ (Flucka, 98,0%). Una de las metodologías es la tradicionalmente empleada en Síntesis Orgánica, que se denominará **SO**. Los reactivos y el solvente, junto con el catalizador y una sal básica se colocan en un reactor de vidrio, tipo Schlenk, en atmósfera de Ar, bajo agitación y a temperatura de reflujo. En otro caso los reactivos, base, solvente y catalizador se colocaron en un tubo de Vessel y se irradió por 30 min bajo una potencia de 250 W en un reactor de microondas focalizado monomodo CEM. Esta metodología se denominó **MW**. Finalmente, algunos catalizadores seleccionados se evaluaron en un reactor Parr, en modo batch, con una presión de N₂ de 4 atm, a una temperatura de 100°C. Esta metodología se denominó **P**. En una primera etapa se optimizaron las condiciones de reacción (temperatura de reacción, naturaleza del solvente y de la base, masa óptima de catalizador Pd/BC) mediante la metodología SO. Se emplearon como sustratos el salicilaldehído (1a; 1 mmoles) y 1,2-dibromobenceno (2a; 2 mmoles) para la síntesis de xantonas, mientras que para el caso de carbazoles los sustratos fueron anilina (1b; 1,2 mmoles) y *orto*-diclorobenceno (2b; 1 mmoles) (ver **Figura 2**). Los solventes seleccionados fueron dimetilformamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO) para las xantonas y carbazoles respectivamente. La elección del solvente determinó la temperatura de reacción que corresponde a la de reflujo: 153°C para xantonas y 180°C para carbazoles. La masa de catalizador fue de 43 mg y las sal a emplear fue K₂CO₃ (2 mmol). La conversión y la selectividad fueron determinadas a las 12 h de reacción. Una vez seleccionados los parámetros, se evaluaron los tres catalizadores y se variaron los sustratos. Se determinó que es necesario pre calcinar (*ex situ*) el catalizador para lograr que desarrolle actividad. Los ensayos se repitieron para la metodología MW y P.

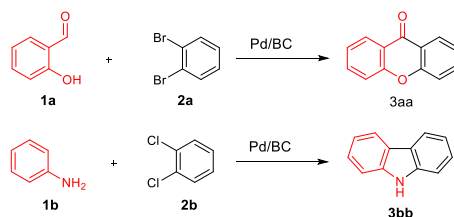
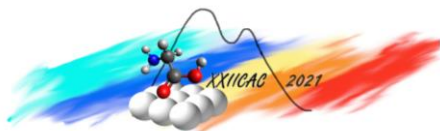


Figura 2: Reacciones de formación de 9H-Xantona (3aa) y 9H-Carbazol (3bb)



Resultados y discusión

3. 1 Preparación y caracterización

La concentración de paladio, determinada por AAS, fue relativamente elevada comparada con la carga teórica. Así, se considera que el método de preparación seleccionado es adecuado.

La caracterización mediante FTIR mostró que los tres soportes presentan varias bandas asignadas a OH de grupos fenólicos y carboxílicos (3353 , 1702 , 1560 y 1230 cm^{-1}) y a C=O (1702 cm^{-1}), entre otras señales. La titulación Bohem indicó una alta concentración de estos grupos, siendo la misma similar para los tres soportes, expresada por unidad de masa del biocarbón, como mEq/g (14 mEq/g). Sin embargo, si la misma se expresa por unidad de superficie, el soporte BC resulta el más funcionalizado, con un valor de $3,50$ mEq/m^2 , frente a los otros soportes con $0,15$ y un valor menor a $0,07$ mEq/m^2 para BCac y BCmag respectivamente. Se destaca que el análisis de un carbón activado comercial (Aldrich), con un área de 700 m^2/g , presenta significativamente una menor concentración de grupos funcionales.

Los catalizadores fueron caracterizados mediante DRX, observándose para todos los casos un pico ancho entre 17 y 31° de θ que corresponde a especies grafíticas con alto grado de amorficidad. Para los catalizadores Pd/BC y Pd/BCac se detectaron picos correspondientes al metal noble, mientras que para Pd/BCmag se observaron difracciones debidas a magnetita y ninguna correspondiente a especies del metal noble. Dicha ausencia se debería a que los cristales no sobrepasan el tamaño crítico para ser detectados.

A partir de los resultados del Análisis Elemental de los soportes se calcularon las relaciones C/O que se vinculan con el grado de hidrofobicidad. Como se puede ver, los tres biocarbones presentan diferentes características. La menor relación C/O medida en BCmag se relaciona con elevada concentración de oxígeno aportada por la magnetita.

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de catalizadores de Pd soportados sobre biocarbón

Muestra	%Pd*	S_{BET}	d(nm)**	C/O ***
Pd/BC	3,5	4	5,2	3,91
Pd/BCmag	3,5	171	3,1	1,21
Pd/BC ac	3,4	93	4,5	4,67
Pd/ γ - Al_2O_3	3,0	77	3,1	-

Notas: *concentración %, p/p, determinada por AAS,** tamaño de partícula del Pd, determinado por MET,*** Relación determinada por análisis elemental para el soporte, libre de Pd

Los valores de S_{BET} de los soportes se muestra en la Tabla 1. El valor para BC es relativamente bajo por comparación al de los otros dos soportes. Tanto el pretratamiento con ácido, como el efectuado con sal de hierro lleva a un aumento de S_{BET} .

El estudio por MET permitió determinar que, para Pd/BC, Pd/BCac y Pd/BCmag, las partículas de paladio tienen forma esférica y que su tamaño se encuentra en el rango $5,2$ - $3,1$ nm (ver Tabla 1). El tamaño de las partículas de Pd fijadas a los soportes BCmag y BCac es menor que el del catalizador soportado en BC. Podría postularse que el mayor valor de S_{BET} de los dos primeros materiales conlleva a un menor tamaño de los cristales. Para el caso del biocarbón magnetizado, la presencia de las especies de hierro estabilizaría aún más los cristales de menor tamaño en BCmag, con respecto al BCac.

Los espectros XPS se obtuvieron para el catalizador Pd/BCac fresco (**Figura 3a**). En la zona correspondiente a las transiciones 3d del Pd, se detectaron dos señales para cada pico 3d, indicando la presencia de dos especies químicas, asignadas a paladio reducido y oxidado respectivamente. Por el contrario, para la muestra sometida a una calcinación (**Figura 3b**) se observó un solo doblete para el paladio ($342,9$ y $337,7$ eV para las energías de enlace de $3d_{5/2}$ y $3/2$ respectivamente), asignado a especies oxidadas de paladio. Para ambas muestras, fresca y calcinada aparecen señales que se adjudican a calcio ($348,3$ y $351,7$ eV para $2p_{3/2}$ y $2p_{1/2}$ respectivamente). La presencia del elemento alcalino térreo se vincula con el origen vegetal de las cáscaras empleadas para la producción del biocarbón.

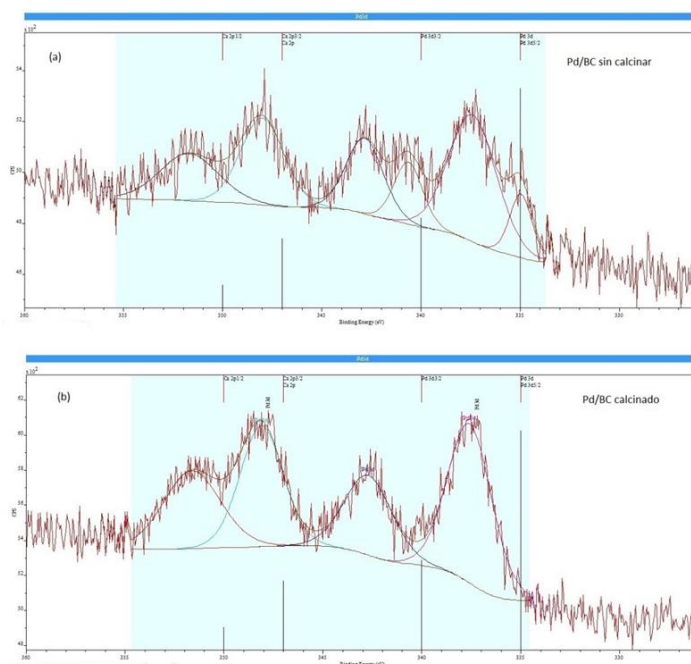


Figura 3: Espectro XPS del catalizador Pd/BCac, con las señales correspondientes a las transiciones 3 d del Pd y 2p del Ca. (a) muestra fresca, (b) muestra calcinada. 3.2. Síntesis de xantonas y carbazoles

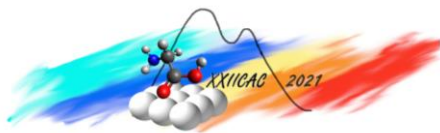
Para lograr niveles aceptables de conversión es necesario calcinar previamente los catalizadores. A la luz de los resultados XPS recién comentados, se sugiere que los sitios activos para las reacciones de acoplamiento se relacionan con especies oxidadas del metal noble.

Bajo las condiciones óptimas seleccionadas, se ensayaron los catalizadores Pd/BC, Pd/BCac y Pd/BCmag, además de Pd/ γ -Al₂O₃ y el catalizador homogéneo PdCl₂(PPh₃)₂. En la Tabla 2 aparecen los resultados catalíticos para la síntesis de xantona 3aa por acoplamiento sobre los distintos catalizadores de Pd, para las diferentes metodologías seguidas. Se logran conversiones elevadas para Pd/BCac para las tres metodologías, destacándose la selectividad del 100% al producto deseado. Pd/BCac presenta mejor performance catalítica que el catalizador homogéneo (ver Tabla 2), además de las obvias ventajas de cualquier catalizador heterogéneo. Para las tres metodologías, Pd/BC y Pd/BCmag fueron menos selectivos que Pd/BCac. Podría suponerse que la alta funcionalización de BC y la presencia de especies de hierro en BCmag se relacionan con sitios que promueven otras reacciones que el heteroacoplamiento buscado.

Por otra parte, se destaca que Pd/ γ -Al₂O₃ resultó totalmente inerte, sugiriendo que los biocarbones presentan un efecto promotor para esta reacción. Podría considerarse que los grupos funcionales de los biocarbones activan los sustratos que luego son acoplados sobre la superficie del paladio. También es posible que los biocarbones estabilicen especies oxidadas del metal noble, aumentándose así la concentración de sitios activos. En este último sentido es importante mencionar que Pd/ γ -Al₂O₃ presenta una menor fracción de paladio en estado oxidado ya sea recién preparado o luego de una calcinación (resultados previos de XPS).

Se evaluó Pd/BCmag para la síntesis de carbazoles, partiendo de anilina y 1,2-diclorobenceno. Se midió una conversión a 9H-carbazol del 25% y una selectividad del 95% (se detectaron productos de homoacoplamiento) para la metodología SO, mientras que para el caso de MW se detectó un importante incremento (51%). Estos resultados muestran que también en el caso del acoplamiento N-C los catalizadores Pd/Biocarbón resultan relativamente eficientes.

El estudio se extendió a otros salicilaldehídos, para demostrar la versatilidad de la metodología. Por cuestiones de extensión del trabajo, no se presentan datos detallados, pero Pd/BCac (metodología SO)



y Pd/BCmag (metodología MW) fueron activos para varios sustratos 1,2-dihalobencenos en la síntesis de xantonas y carbazoles

Tabla 2. Conversión para la reacción de acoplamiento de salicilaldehído y 1,2-dibromobenceno en la síntesis de xantona 3aa ^a

Catalizador	X% ^b	Y% ^b	X%mw ^c	Ymx% ^c	X% ^d	Y% ^d
Pd/BC	nd		nd		45	70
Pd/BCmag	16	56	28	61	25	73
Pd/BCac	44	100	88	100	83	100
Pd/ γ -Al ₂ O ₃	-		-		-	
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	61	100	48	100	nd	

a aldehído salicílico (1 mmol), 1,2-dibromobenceno (2 mmol), 56 mg de catalizador, 5mL DMF, K₂CO₃

b 12 h de reacción, SO

c ½ h de reacción, MW

d 4 h de reacción, P

Finalmente se destaca que se estudió el reuso de los catalizadores en la síntesis de xantonas, concluyéndose que es posible emplear en repetidos ciclos la misma muestra de Pd/BCac. Esta es una ventaja notoria frente a la imposibilidad de reuso para el caso de los tradicionales catalizadores homogéneos.

Conclusiones

Es posible heterogeneizar las reacciones de acoplamiento C-O y C-N para la producción de xantonas y de carbazoles respectivamente, empleando catalizadores de Pd soportados sobre biocarbonos. Esto es una alternativa a la metodología basada en catalizadores homogéneos.

El sitio activo para las reacciones estaría asociado a especies de paladio oxidadas. Se observa un efecto promotor del soporte que puede asignarse a diferentes fenómenos.

Los catalizadores de Pd soportados sobre biocarbonos son estables en condiciones de reacción, no detectándose leaching del metal a la mezcla reactiva, ni modificaciones morfológicas de los materiales, lo que permite el reuso de los catalizadores.

Los biocarbonos utilizados como soportes son un coproducto de la pirolisis rápida de cáscaras de girasol, un residuo agroindustrial abundante en la zona. Esto sumado a su probada capacidad de recuperación y reutilización, la posibilidad de evitar el uso de compuestos oxidantes y ligandos que suelen tener un grado medio a alto de toxicidad, las ventajas de economía atómica y la adhesión a otros principios fundamentales de la Química Verde, brindan a estos soportes, y por ende a los catalizadores, cualidades muy interesantes desde una perspectiva ecológica, económica y práctica.

Referencias

- [1] Casoni, A., Hoch, P., Volpe, M., Gutierrez, V. *Journal of Cleaner Production*, 178, 2018, 237-246.
- [2] Steingruber, H. Mendioroz, P. Volpe, M. Gerbino, D. Aceptado para su publicación en *Synthesis*.
- [3] Boehm, H.P., 1994. *Carbon* 32 (5), 759-769