

Nueva Ruta Sintética para la obtención de Ditriazoato de Sodio

BELLO OLIVA RODRIGO, GONZÁLEZ MARTÍNEZ SOFÍA, RAMÍREZ PÉREZ MARÍA FERNANDA, ELIZABETH REYES LÓPEZ ELIZABETH, MORALES LUNA SARA BETSABÉ.

Resumen: En el presente artículo de investigación se presentan los resultados de la propuesta sintética de la molécula de ditriazoato de sodio que funge como un medio radiológico, siendo esto de gran importancia en el campo de la medicina ya que permite la visualización de afectaciones en estructuras como la vejiga, riñones, intestinos y vasos sanguíneos. En éste artículo también se deja precedente de procedimientos de relevancia como lo son la dinitración y la trihalogenación de un anillo aromático.

I. INTRODUCCIÓN

La síntesis orgánica es la construcción planificada de moléculas orgánicas mediante reacciones químicas. La síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en uno de los ámbitos más importantes no solo para química orgánica, sino para varias áreas de interés social.

Los medios de contraste radiológico son necesarios para definir estructuras tisulares blandas como vasos sanguíneos, estómago, asas intestinales y cavidades del cuerpo que no se visualizan con examen estándar de rayos X [1]. Pueden tener una estructura química que incluye el yodo, un elemento químico presente en la naturaleza. Los amidotriazoatos son compuestos orgánicos monoméricos iónicos yodados, los cuales han sido empleados en radiografía diagnóstica [2]. Un ejemplo es el Ditriazoato de Sodio “Figura 1” el cual contiene 60% de yodo aproximadamente y se emplea para visualizar regiones específicas del sistema vascular y el flujo sanguíneo. Cuando los materiales de contraste yodados están presentes en un área específica del cuerpo, bloquean o limitan la capacidad de los rayos X para pasar a través de esa área. Como resultado, los vasos sanguíneos, órganos y otros tejidos corporales que contienen temporalmente compuestos yodados cambian su apariencia en las imágenes de rayos X y delineando de ese modo las estructuras corporales. El grado de opacidad de estos compuestos orgánicos iodados es directamente proporcional a su contenido de yodo [3-5]

RODRIGO BELLO OLIVA, SOFÍA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, MARÍA FERNANDA RAMÍREZ PÉREZ pertenecen a la carrera de INGENIERÍA QUÍMICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS y realizaron el proyecto dentro del curso LABORATORIO DE QUÍMICA APLICADA (s.gonzalez@lasallistas.org.mx)

El proyecto fue asesorado por: DRA. ELIZABETH REYES LÓPEZ Y MTRA. SARA BESTABÉ MORALES LUNA.

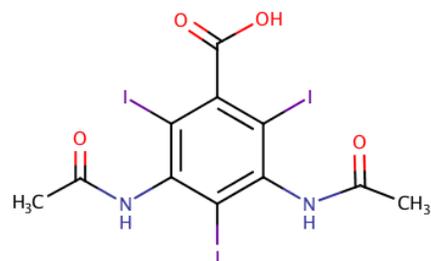


Figura 1. Estructura química del ditriazoato de sodio en medio ácido.

En el presente trabajo se realizó una síntesis total de ditriazoato de sodio que pueda ser llevada a cabo fácilmente en un laboratorio de Química; para ello se toman como base las reacciones de: nitración, halogenación y acilación aromática y la reducción selectiva de grupos nitro.

La sustitución electrofílica aromática es la reacción más importante de los compuestos aromáticos. Es posible introducir al anillo muchos sustituyentes distintos por este proceso. Si se elige el reactivo y condiciones apropiadas pueden efectuarse reacciones de yodación, nitración, sulfonación, alquilación y acilación, entre otras. El benceno es normalmente inerte en presencia de halógenos, debido a que los halógenos no son lo suficientemente electrofílicos para destruir su aromaticidad. Sin embargo, los halógenos pueden activarse mediante ácidos de Lewis como los haluros de hierro, FeX_3 o de aluminio, AlX_3 , para dar electrófilos más potentes y poder sufrir un ataque electrófilo por parte del benceno.

La reacción de acilación consiste en la introducción del grupo acilo $-COR$, al anillo aromático para la obtención de distintos derivados carbonílicos y a la vez, la nitración, se logra por reacción con una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado; se piensa que en ésta última reacción el electrófilo es el ion nitronio, $(-NO_2^+)$, que se genera a partir de la protonación del ácido nítrico por sulfúrico y posterior pérdida de agua. Mientras que la reducción de nitrocompuestos $(-NO_2)$ resulta en aminas $(-NH_2)$ y se puede llevar a cabo de dos maneras generales: por hidrogenación catalítica usando hidrógeno molecular, o por reducción química, habitualmente con un metal y un ácido clorhídrico.

II. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

En la Figura 2 se aprecia la ruta sintética seguida para la obtención final del ditriazoato de sodio. Los reactivos utilizados son de grado reactivo y proporcionados por la Universidad La Salle México.

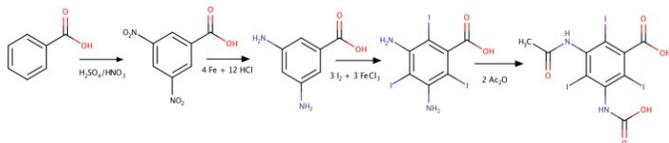


Figura 2. Ruta sintética seguida para la obtención de ditriazoato de sodio

La ruta sintética cuenta con 4 etapas las cuáles fueron monitoreadas utilizando cromatografía en placa fina, espectrofotometría de infrarrojo (FT-IR) y masas (MS). A continuación, se explica cada una de las etapas.

2.1 Nitración

Se colocaron 2 mL de ácido nítrico en un matraz de bola de 50 mL y se mantiene la temperatura a 0°C posteriormente se adicionaron lentamente 3mL de ácido sulfúrico para formar la mezcla sulfonítrica. Una vez que se detuvo la

generación de vapores (reacción exotérmica), se retiró el matraz del baño de hielo y se adicionaron 1.5 g de ácido benzoico. La reacción se llevó a cabo en 30 min de agitación constante, a 40°C y refluendo.

2.2 Reducción

El ácido 3,5-dinitro benzoico obtenido, se colocó en un matraz bola de 50 mL y se adicionaron 2.2 g de hierro metálico, con agitación constante se adicionaron lentamente 10 mL de ácido clorhídrico. Pasados 20 min, se adicionó carbonato de calcio (CaCO₃) hasta llegar a un pH de 7.

2.3 Yodación

En un matraz bola de 250 mL se adicionó el ácido 3,5-diaminobenzoico (producto de la reducción) junto con 4g de yodo (I₂), 3g de cloruro férrico (FeCl₃) y 20 mL de cloroformo. La reacción se agitó y reflujo por 40 min a 60°C. Se realizaron extracciones con cloroformo y se colocó el producto en el rotavapor para evaporar el disolvente.

2.4 Acilación

Al producto de la yodación se le adicionó 1 mL de anhídrido acético y se dejó reaccionar durante 30 min con agitación constante.

El producto final se filtró y se realizaron enjuagues con agua fría. Para purificar el producto se sublimaron cristales de éste.

Todas las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (CCF) y se obtuvieron espectros

IR y puntos de fusión de todos los productos. Adicionalmente se obtuvo un espectro de masas del producto final.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La primera fase del proceso de síntesis fue la dinitración del ácido benzoico, para esto primero se formó la mezcla sulfonítrica que presenta un color amarillo intenso. El procedimiento reportando para realizar nitraciones no especifica el requerimiento de llevar a cabo la reacción con un sistema de reflujo, sin embargo, al tratarse de una dinitración se acopló la columna de reflujo para garantizar la formación de ácido 3,5 dinitro benzoico.

Al terminar la reacción se pudo observar la formación de un polvo de color blanco con apariencia cristalina. Al correr la placa de cromatografía, se pudo apreciar la formación de un producto muy polar, indicativo de la dinitración, con la mínima presencia de materia prima en el mismo y un rendimiento de 86% (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de rendimientos y comparación de puntos de fusión obtenidos y esperados en cada producto.

Reacción	Rendimiento (%)	P. fusión experimental (°C)	P. Fusión teórico (°C)
Nitración	86.2	206.5	204 – 206
Reducción	54.3	237.5	235 – 238
Yodación	61.2	95	S/D
Acilación	62.3	S/D	S/D
Rendimiento total	17.84		

S/D: sin determinar

El espectro IR del ácido 3,5-dinitrobenzoico presenta las bandas características que indican la presencia de grupos nitro en un anillo aromático al igual que las bandas del carbonilo, de las interacciones -OH y de mismo anillo aromático que se harán presentes a través de toda la síntesis (Figura 1,Tabla 2).

Figura 3. Espectro de IR del ácido 3,5-dinitrobenzoico.



Tabla 2. Resumen de bandas características en el espectro de IR del ácido 3,5 – dinitrobenzoico.

Frecuencia observada (cm ⁻¹)	Origen
3100-2400	Banda ancha de estiramiento OH
~2000	Sobretono de anillo aromático
1685.38	Banda de carbonilo
1531.78 y 1328.66	Grupos nitro

Se prosiguió con la reducción del producto dinitrado, al terminar la reacción las aminas se encontraban como sales de amonio, debido al medio ácido, por lo que fue necesario añadir carbonato de calcio para neutralizar la solución. Al llegar a un pH aproximadamente de 6 el producto comenzó a precipitarse, obteniendo así el producto más limpio; se realizó una extracción con acetato de etilo y se evaporó el disolvente.

En cuanto a la caracterización de éste segundo producto; en la placa se observa que, a diferencia del ácido dinitrado, éste es menos polar, lo cual es coincidente con la teoría, al obtener el espectro de IR de esta molécula se pueden observar las señales definidas en 3368.80 y 3063.53 son indicativas de la presencia de aminas primarias unidas a un anillo aromático (Figura4,Tabla 3).

Figura 4. Espectro de IR del ácido 3,5 – diaminobenzoico.en comparación con producto dinitrado.



Tabla 3. Resumen de bandas características en el espectro de IR del ácido 3,5 – diaminobenzoico.

Frecuencia observada (cm ⁻¹)	Origen
3368.80 y 3063.53	Ar-NH ₂
2000-1600	Sobretonos de anillo aromático
1692.94	Carbonilo
1176.17 y 1070.28	Anillo sustituido en 1,3,5

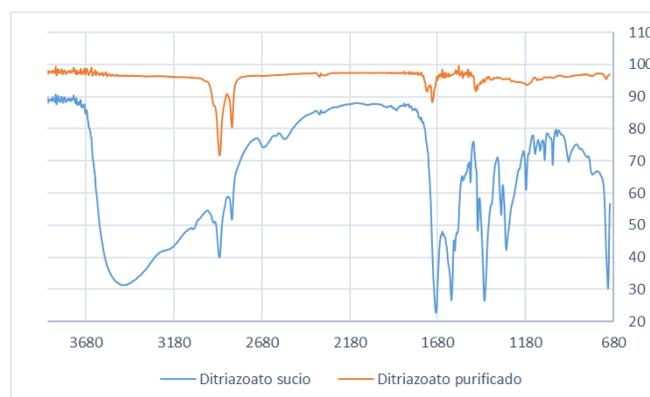
Para la yodación de manera similar a la dinitración, se decidió reflujar la reacción, con la finalidad de propiciar la triyodación y así poder obtener del ácido trihalogenado. Al finalizar la reacción se realizaron varias extracciones para poder eliminar todas las impurezas y el exceso de cloruro férrico y finalmente se evaporó el cloroformo. Al correr varias

placas cromatográficas se observa que hubo residuos de materia prima y de yodo así como un producto. La formación del producto deseado fue corroborada ya que el punto de fusión del producto se redujo a 95°C respecto a la materia prima que tenía un punto de fusión de 237.5°C.

La acilación de las aminas y la formación de la molécula de ditriazoato se realizó por medio de la adición de anhídrido acético, al finalizar se hicieron enjuagues con agua fría al producto para eliminar el exceso del mismo. Del producto se obtuvieron dos espectros IR, el primero fue del producto sucio Figura 5 en este hay una señal en 3471.86, esto indica la presencia de una amina secundaria unida a un anillo aromático, también hay dos señales iguales alrededor de 1500-1000, que son características de los ésteres y en este caso es la señal correspondiente a los restos de anhídrido acético.

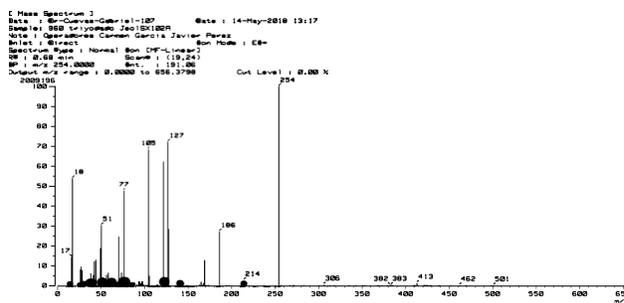
Para la purificación del ditriazoato no se pudo determinar un disolvente ideal por lo que la recristalización no fue posible, sin embargo, se logró sublimar los cristales del producto con los que se obtuvo un segundo espectro de IR, en el cual las señales son escasas y poco determinantes, pero el hecho de que haya pocas señales, por sí mismo, es un indicador de que el anillo está altamente sustituido y que tiene una masa muy elevada y se dificulta su vibración Figura 5

Figura 5. Espectro de IR del ditriazoato con impurezas y purificado



Adicionalmente se obtuvo el espectro de masas del producto final “Figura 5”. Al realizar el análisis de los picos observados, se determinó que el producto era sumamente volátil por lo que se descomponía rápidamente, sin embargo, se observa una señal en 501 m/z y un pico base en 254 m/z, característicos de su alto peso molecular.

Figura 6. Espectro de masas del Ditriazoato.



IV.-CONCLUSIONES

Se logró sintetizar el compuesto diatrizoato de sodio a partir de ácido benzoico en una ruta sintética que comprende cuatro reacciones orgánicas simples, cumpliendo de esta manera el objetivo principal del proyecto.

Se corroboró la existencia del compuesto mediante técnicas cromatográficas y espectrofotométricas.

No se encontraron reportes en la literatura de la ruta sintética debido a que su utilización para medios radiológicos es en conjunto con el diatrizoato de meglumina; por lo que se obtuvo información fisicoquímica y experimental de los compuestos intermediarios.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a: La Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad La Salle por impulsarnos en el camino de la investigación y por poner a nuestra disposición reactivos, instalaciones, instrumentos, material y apoyo; al Instituto de Química de la UNAM por facilitarnos el espectro de masas que fue fundamental para la caracterización de nuestro producto, a la Mtra. Sara Betsabé Morales Luna por toda su ayuda en el análisis instrumental de los productos obtenidos y a la Dra. Elizabeth Reyes López, por todas sus aportaciones, retroalimentaciones, correcciones, conocimiento, por su incansable ánimo y apoyo constante,

V.-REFERENCIAS

- [1] Calvo, D. M., Dra., “Formulario Nacional de Medicamentos.CUBA”, Sitio web: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=662>, 2018.
- [2] Carril, M. G. “Diatrizoato de sodio inyectable. Diseño de formulación.” Sitio web: http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol5_2_99/sint3299.htm, 1999.
- [3] C. Ramírez Ribelles, M.A. Sánchez Fuster y J. Pamies Guilabert.. “Contrastes yodados de utilización en Radiología de Área de Imagen Médica”, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia España Sitio web: <http://www.elsevier.es>, 2014.
- [4] Guerra G. J, Dr., “Contrastes radiológicos Aproximacion al uso de los medios de contraste radiológicos.” Sitio Web: <https://docplayer.es/39551179-Contrastes-radiologicos-aproximacion-al-uso-de-los-medios-de-contraste-radiologicos.html>, 2017

