

EXPERIMENTO No. 6, 7

SÍNTESIS DE SULFANILAMIDA

OBJETIVOS

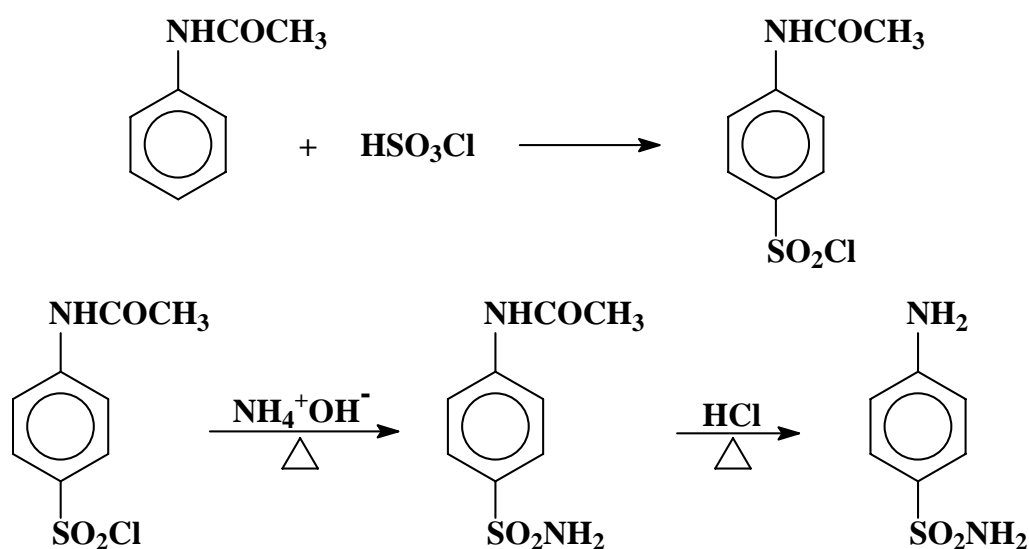
- a) Efectuar la síntesis de intermediarios necesarios en la industria farmacéutica.
- b) Adiestrarse en el manejo de reactivos irritantes como el ácido clorosulfónico.
- c) Conocer una forma de tratamiento de vapores ácidos generados en la reacción.
- d) Conocer la forma de desechar los residuos generados

ANTECEDENTES

- 1.- Buscar las características CRETIB del ácido clorosulfónico.
- 2.- Métodos de síntesis de sulfonamidas y utilidad farmacológica.
- 3.- Por analogía con los cloruros de ácido, que productos se podrían esperar al hacer reaccionar al cloruro de *p*-acetamidobencensulfonilo con un alcohol, amoniaco y agua; (busque reacciones de sustitución nucleofílica de cloruros de ácido).

REACCIONES

Síntesis de Sulfanilamida:



MATERIAL

| | | | |
|---------------------------------|---|---|---|
| Kitasato de 250 ml c/manguera. | 1 | Parrilla de calentamiento con agitación | 1 |
| Buchner c/alargadera | 1 | Barra magnética | 1 |
| Vaso de pp. de 250 mL | 1 | Recipiente eléctrico B.M. | 1 |
| Probeta de 25 mL | 1 | Pinzas de 3 dedos c/nuez | 1 |
| Vidrio de reloj | 1 | Tubo doblado con tapones | 1 |
| Vaso de pp. de 400 mL | 1 | Agitador de vidrio | 1 |
| Espátula | 1 | Erlenmeyer de 125 mL | 1 |
| Matraz QF de 125 mL | 1 | Recipiente de peltre | 1 |
| Refrigerante de agua c/manguera | 1 | Agitador magnético | 1 |
| Embudo de vidrio | 1 | Cámara de elusión c/2 portaobj. | 1 |
| Erlenmeyer de 250 mL | 2 | Pinza de 3 dedos con nuez | 1 |

REACTIVOS

| | | | |
|----------------------|-------|-------------------------------------|-------|
| Acetanilida | 2.5 g | Ácido clorosulfónico | 5 ml |
| Hidróxido de Amonio | 7 mL | Ácido clorhídrico 5 % | 12 ml |
| Bicarbonato de Sodio | * | Gel de Silice GF 254 | 2 g |
| Acetato de Etilo | * | Soln. de hidróxido de sodio al 40 % | * |

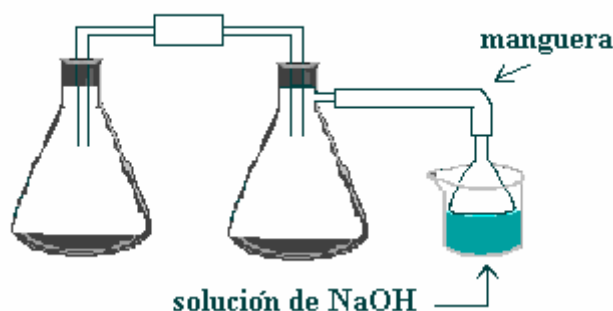
★ Necesario.

PROCEDIMIENTO

Obtención del Cloruro de p-acetamidobencensulfonilo

En un matraz Erlenmeyer de 250 mL seco, se colocan 2.5 g de acetanilida (Nota 1). Se calienta el matraz empleando la parrilla, se funde el producto y se distribuye en el fondo del matraz. Se retira de la parrilla y se deja enfriar a temperatura ambiente.

Coloque el matraz en baño de hielo y agregue cuidadosamente, en una sola operación, 5 ml de ácido clorosulfónico, (Nota 2), y conecte el matraz a la trampa de acuerdo con el diagrama.



En el vaso de precipitados de 400 mL se colocan 30 mL de NaOH al 40%, cuidando que el embudo de vidrio roce ligeramente la superficie de la solución, y nunca sumergido.

Retire el matraz del hielo y agite la mezcla de reacción para permitir que la pasta formada se homogeneice, esta operación permite el desprendimiento de HCl gaseoso; si la reacción se acelera sumerja nuevamente el matraz en hielo.

Retire el matraz del baño de hielo, y caliente la mezcla de reacción en un baño de vapor, hasta que ya no observe desprendimiento de HCl, no desconecte la trampa de NaOH en ningún momento, la reacción termina después de 5 a 10 minutos.

Enfríe el matraz exteriormente con agua. Aparte, en un vaso de precipitados coloque 35 g de hielo y vierta gota a gota y con agitación el contenido del matraz de reacción, (Nota 3). Continúe agitando durante algunos minutos, el cloruro de *p*-acetamido bencensulfonilo que es insoluble en agua, se separa por filtración, se lava con agua helada y se seca al vacío. Pese para calcular su rendimiento y determine el punto de fusión.

Obtención de la Sulfanilamida

En un matraz Q.F. de 125 mL coloque 2.5 g de Cloruro de *p*-acetamidobencen sulfonilo y una barra magnética, agregue 7 mL de hidróxido de amonio concentrado y 7 mL de agua; coloque el refrigerante de agua en posición de reflujo e inicie el calentamiento y agitación empleando la parrilla, mantenga estas condiciones durante 10 minutos sin llegar al punto de ebullición.

Enfríe la mezcla de reacción en baño de hielo, filtre la diamida formada con ayuda del vacío, lave con agua helada, seque, pese y determine rendimiento y punto de fusión, para verificar la calidad del producto, realice una cromatografía en capa fina.

Si es necesario recristalice de etanol-agua.

En un matraz Q.F. de 125 mL, coloque la diamida obtenida, agregue poco a poco 15 mL de una solución de HCl al 15%, integre un refrigerante para reflujo y caliente con agitación magnética durante 25 minutos. Antes de suspender el calentamiento tome una muestra y determine por CCF si la reacción se ha efectuado. Compare con una muestra de la diamida obtenida en el paso anterior y de sulfanilamida.

Si la hidrólisis esperada ya se efectuó, suspenda el calentamiento y enfríe exteriormente el matraz (Nota 4). Vierta el contenido del matraz de reacción, dentro de un Erlenmeyer de 125 mL, agregue poco a poco y con agitación constante bicarbonato de sodio sólido (Nota 5) hasta pH neutro. Enfríe en hielo y filtre con ayuda del vacío y deje secar, determine rendimiento, punto de fusión y cromatografía en capa fina. Si es necesario recristalice de agua.

Tenga especial cuidado al lavar el material ya que esta impregnado de ácido.

NOTAS

Nota 1: si al fundirla se forman gotas de agua en el cuello del matraz, inclínelo para facilitar la eliminación del agua.

Nota 2: Efectúe esta operación en la campana, y tome en cuenta que el ácido clorosulfónico reacciona violentamente con el agua, por lo que el material usado deberá de estar bien seco.

Nota 3: Puede haber desprendimiento de ácido clorhídrico, por tal motivo realice esta operación en la campana y vierta muy lentamente.

Nota 4: Si se forma un sólido indica que la hidrólisis de la amida no fue completa, en este caso vuelva a calentar durante 10 minutos.

Nota 5: Se produce espuma por formación de CO_2 . También se puede utilizar solución saturada de bicarbonato de sodio para neutralizar.

CUESTIONARIO

- 1) ¿Cuál es el mecanismo de formación del cloruro de p-acetamido bencensulfonilo ?
- 2) ¿Qué producto se obtiene cuando reacciona: un cloruro de sulfonilo con hidróxido de amonio? Proponga un mecanismo.
- 3) ¿Qué amidas se hidrolizan más fácilmente: a) Las amidas de ácidos carboxílicos o las amidas de ácidos sulfónicos.? ¿Cuáles son los productos de hidrólisis en ambos casos?
- 4) ¿Cómo se pueden eliminar los desechos generados por las reacciones?
- 5) ¿Cómo puede determinar la concentración del hidróxido de amonio empleado en el laboratorio?

BIBLIOGRAFIA

Pavia D.L., Lampman G.M., Kriz G.S.,
Introduction to Organic Laboratory Techniques, W.B Saunders.
Co., Philadelphia 1976.

Vogel A.I. ,
A Textbook of Practical Organic Chemistry,
3rd. ed. Ed. Longmans, London 1970.

3) Adams. R., Johnson J.R., Wilcox C.F.
Laboratory Experiments in Organic Chemistry,
6 th ed. Ed. The McMillan Co., London 1970.

