Herstellung verschiedener Sulfonamide

**Übersicht**



**Versuchsanleitungen**

Anleitungen zur Synthese bestimmter Stoffe findet man meist in wissenschaftlichen Zeitschriften. Normalerweise sind sie in englischer Sprache geschrieben. Die vorliegenden Beispiele stammen aus einem Lehrbuch für Chemiestudenten[[1]](#footnote-1), weshalb sie genauere Anweisungen für den Umgang mit Geräten und Chemikalien enthalten, als sonst üblich ist. Dennoch müssen Sie sich beim Studium dieser Anleitungen genau überlegen, wie Sie die Anweisungen in die Praxis umsetzen wollen. Denn nicht alle Details sind beschrieben - aber es sind häufig die Details, die Probleme verursachen.

**Aufgaben:**

1.) Ordnen Sie die einzelnen Schritte in der obigen Übersicht den entsprechenden Abschnitten in der Anleitung zu.

2.) Studieren Sie die Abschnitte der Anleitung, die Sie für Ihre Synthesen benötigen (gemäss Gruppeneinteilung). Schlagen Sie unbekannte Wörter nach. Notieren Sie allfällige Fragen.

3.) Schreiben Sie eine stichwortartige Anleitung für Ihre Synthesen auf deutsch.

4.) Erstellen Sie einen Arbeitsplan, der schematisch den Arbeitsablauf darstellt; er sollte möglichst übersichtlich sein und doch alles wichtige enthalten. Beziehen Sie die Vorbereitungsarbeiten für die einzelnen Schritte ein (z. B. Aufbau von Apparaturen, Abmessen von Chemikalien, Vorheizen oder Kühlen von Flüssigkeiten und Geräten), damit jeweils alles benötigte Material rechtzeitig bereitsteht. - Überlegen Sie sich, wo Gefahren bestehen, wie Sie ihnen vorbeugen und was Sie im Notfall tun.

Bereiten Sie sich sorgfältig vor, damit

• das Experiment gelingt - das Produkt Ihrer Synthese benötigen Sie später im Mikrobiologie-Praktikum.

• Sie die Synthesen in der zur Verfügung stehenden Zeit beenden können.

• keine Unfälle passieren - Sie arbeiten mit gefährlichen Stoffen (z. B. Chlorosulfonsäure).

**Dokumentation**

Laborbericht, welcher die folgenden Aspekte umfasst:

• Kurze Einleitung, damit der Leser weiss, worum es geht.

• Beschreibung des Arbeitsablaufes - übersichtlich und nachvollziehbar.

• Kommentare zu den einzelnen Schritten: Beobachtungen, Abweichungen vom Originalrezept, Probleme und deren Lösungen, Auswertungen (Ausbeuteberechnung).

**Fachwörterverzeichnis**



1 ice bath

2 three-necked round-bottom flask

3 thermometer

4 addition funnel

benzene Benzol

clamp Klammer

stirrer Rührer

flask Kolben

round-bottom flask Rundkolben

three-necked Dreihals-

funnel Trichter

addition funnel Tropftrichter

glassware Glaswaren

reagent Reagens

fume hood Abzug, Kapelle

stopcock Hahn

beaker Becherglas

precipitate Fällung, ausfallen

reflux Rückfluss, am Rückfluss kochen

condenser Kühler

separatory funnel Scheidetrichter

Büchner funnel Nutsche

yield Ausbeute

anhydrous trocken, wasserfrei

compound Verbindung

sulfuric acid Schwefelsäure

hydrochloric acid Salzsäure

sodium Natrium

aqueous wässrig

recrystallize umkristallisieren

drying tube Trockenrohr

litmus Lackmus

p-Acetamidobenzenesulfonyl chloride

Assemble an apparatus as shown in the figure and fix it with a clamp over a magnetic stirrer.

Place 12 g of dry acetanilide in the round-bottom flask. Melt the acetanilide by gentle heating with a flame. Swirl the heavy oil so that it is spread uniformly over the bottom of the flask. Cool the flask in an ice bath; add a stirrer magnet. Measure 33 ml of chlorosulfonic acid into the addition funnel[[2]](#footnote-2).

CAUTION: Chlorosulfonic acid is an extremely noxious and corrosive liquid and should be handled with care. It reacts violently with water to give HCl an SO3, both of which are noxious gases. Use only dry glassware. Be very careful when washing any glassware that has come in contact with this reagent. Wear gloves. Should the chlorosulfonic acid be spilled on the skin, wash it off immediately with cold water. Always work in the fume hood.

Fully open the stopcock of the funnel so that the chlorosulfonic acid is added rapidly to the flask. Switch on the magnetic stirrer.

Hydrogen chloride gas is evolved. The temperature of the mixture will rise. Cool the mixture and keep it below 20°. After ten minutes, the reaction should have subsided and only a small amount of acetanilide should remain[[3]](#footnote-3). Heat the flask for an additional 10 minutes with a hair dryer to complete the reaction. After this, cool the flask in an ice bath.

The operations in this paragraph should be conducted without delay since the p-acetamidobenzenesulfonyl chloride reacts with water. Slowly pour the cooled mixture with vigorous stirring into a 1-l beaker containing two thirds of its volume of cracked ice and 100 ml of water. Use care in this step; add the mixture in small portions and not too quickly, and avoid splattering of the chlorosulfonic acid. Rinse the flask with a little ice water and transfer this to the beaker. Stir the precipitate with a glass rod to break up the lumps and then vacuum filter the mixture without dropping any ice into the Büchner funnel. Wash the crude p-acetamidobenzenesulfonyl chloride with a small amount of cold water. - Put the solid into a round-bottom flask equipped with a reflux condenser an dissolve it in 130 ml of boiling methylene chloride[[4]](#footnote-4). The solid may dissolve slowly. Transfer the mixture to a warm separatory funnel. Drain the lower organic layer rapidly, but carefully, from the funnel and away from the upper water layer into a 250 ml Erlenmeyer flask.

Cool the mixture in an ice bath and collect the crystalline p-acetamidobenzenesulfonyl chloride by vacuum filtration using a Büchner funnel[[5]](#footnote-5). Draw air through the funnel to dry the product. Weigh the material and calculate the percent yield[[6]](#footnote-6). Determine the melting point of the product. The anhydrous compound melts at 149°. The p-acetamidobenzenesulfonyl chloride should be used during the same laboratory period or the very next one.

Sulfanilamide

Place the p-acetamidobenzenesulfonyl chloride in a 250 ml Erlenmeyer flask and add 100 ml of 25% ammonium hydroxide with frequent stirring. Heat the mixture on an oil bath to 100° for about 20 minutes. Cool the flask in an ice bath, and add 6 M sulfuric acid to the cool reaction mixture until it is acidic to Congo red paper. Continue cooling the mixture until it is thoroughly cold, and filter the product on the Büchner funnel with the vacuum. Wash the product with 50 ml of cold water and air-dry it. The melting point of the pure product is 218-220°.

Weigh the p-acetamidobenzenesulfonamide and transfer it to a round-bottom flask. Prepare a solution of dilute hydrochloric acid by mixing equal volumes of concentrated hydrochloric acid and water. Add to the reaction flask an amount of this dilute solution that ist twice the weight of the amide. Equip the flask for reflux, and heat the reaction mixture to a a gentle reflux for 25 minutes. Cool the mixture to room temperature. lf a solid which is unreacted starting material appears, bring the mixture to a boil again for several minutes. Upon cooling to room temperature, no further solids should appear. Transfer the solution to a beaker. While stirring with a magnetic stirrer, add sodium bicarbonate in portions to the mixture in the beaker. Foaming will occur after each addition of the bicarbonate because of carbon dioxide evolution. Allow gas evolution to cease before making the next addition. Eventually, sulfanilamide will begin to precipitate. At this point, begin to check the pH of the solution. Add the sodium bicarbonate until the pH of the solution is between 4 and 6. Cool the mixture thoroughly in an ice bath. Collect the sulfanilamide on a Büchner funnel and rinse the beaker and solid with about 5 ml of cold water. Allow the solid to air-dry on the Büchner funnel for several minutes using suction.

Recrystallize the solid from water, using about 10 to 12 ml of water per gram of crude product. Allow the material to dry until the next laboratory period. Determine the melting point. Pure sulfanilamide melts from 163 to 164°. Weigh the product and calculate the percent yield.

Sulfapyridine

Dissolve 1.6 g of 2-aminopyridine in 7 ml of anhydrous pyridine (dried over molecular sieve) in a round-bottom flask over a magnetic stirrer. Add 4 g of dry p-acetamidobenzenesulfonyl chloride to the mixture. Attach a reflux condenser to the flask. Allow the mixture to reflux for 15 minutes. Cool the mixture and pour it into 35 ml of water. Add some water to the flask to aid in the transfer operation. Stir the mixture in an ice bath until the oil crystallizes. Filter the solid by vacuum filtration through a Büchner funnel.

Transfer the crude product to a round-bottom flask and dissolve it in 13 ml of 10% sodium hydroxide solution. Allow the resulting solution to reflux for 40 minutes. After cooling the mixture, carefully neutralize it with 6 M hydrochloric acid. Filter the precipitated sulfapyridine by vacuum filtration and recrystallize it from 95% ethyl alcohol. About 65 ml of alcohol will be needed to dissolve the sulfapyridine. Watch it carefully as it dissolves. When the point is reached where the remaining solid no longer dissolves, remove the remaining solid by gravity filtration. Cool the filtrate slowly to room temperature. Filter the mixture by vacuum filtration on a Büchner funnel. Dry the sulfapyridine in air and determine its melting point. The recorded melting point is 190 to 193°. Weigh the product and calculate the percent yield.

Sulfathiazole

Dissolve 1.6 g of 2-aminothiazole in 7 ml of anhydrous pyridine (dried over molecular sieve) in a two-necked round-bottom flask equipped with a thermometer over a magnetic stirrer. To this mixture, add in small portions 4 g of dry p-acetamidobenzenesulfonyl chloride with stirring. The rate of addition should be such that the temperature does not rise above 40°. Cool the mixture slightly if the temperature exceeds this value. After the addition, put a reflux condenser with a drying tube on the flask and complete the reaction by keeping the mixture for 30 minutes at 95 °C in an oil bath. Cool the mixture and then pour it into 50 ml of water, cooled in an ice bath. Add some water to the flask to aid in the transfer operation. The oil should solidify when stirred with a glass rod. Isolate the crystals by vacuum filtration. Wash them with cold water, and then press them dry.

Weigh the solid and dissolve it in 10% sodium hydroxide (10 ml per gram of solid) in a round-bottom flask. Attach a reflux condenser and heat the mixture under reflux for 1 hour. Cool the solution and add concentrated hydrochloric acid until the mixture is at pH 6. lf too much acid is added, adjust the pH to 6 by adding 10% sodium hydroxide. Then add solid sodium acetate until the solution is just basic to litmus (pH 7.5). Heat the mixture to a boil and cool it in an ice bath. Filter the sulfathiazole by vacuum filtration and recrystallize it from water (the solubility of sulfathiazole in hot water is quite low). Cool the solution slowly to room temperature. Filter the mixture by vacuum filtration. Allow the sulfathiazole to dry until the next laboratory period. Determine the melting point. Pure sulfathiazole melts between 201 to 202°. Weigh the product and calculate the percentage yield.

1. Es handelt sich um das Buch „Introduction to Organic Laboratory Techniques“ von D. L. Pavia, G. M. Lampman und G. S. Kriz (Saunders 1976). Die Texte wurden angepasst an die Laborsituation an unserer Schule und an bisherige Erfahrungen. [↑](#footnote-ref-1)
2. Durch das Schmelzen und Erstarrenlassen des Acetanilids entsteht ein fester Block, dessen Oberfläche geringer ist als diejenige des pulverförmigen Acetanilids. Dies vermindert die Reaktionsgeschwindigkeit und verhindert ein Überhitzen des Gemisches bei der Reaktion mit Chlorosulfonsäure. Falls sich der Block dann im Laufe der Reaktion nicht rasch genug auflöst, kann er mit einem Glasstab in kleinere Stücke zerlegt werden. [↑](#footnote-ref-2)
3. Um festzustellen, ob die Reaktion schon am Abklingen ist, heizen Sie zwischendurch den Kolben ein wenig mit dem Fön. Wenn die Temperatur daraufhin von selbst wieder rasch ansteigt (auf über 30 °C), ist noch viel Acetanilid vorhanden, und das Gemisch muss wieder gekühlt werden, da hohe Temperaturen (40 °C) unerwünschte Nebenprodukte entstehen lassen. [↑](#footnote-ref-3)
4. Wenn bei der Sulfochlorierung keine hohe Ausbeute erzielt wird, ist die angegebene Methylenchlorid-Menge zu gross. Es soll nur gerade soviel Lösungsmittel verwendet werden, wie zum Lösen nötig ist. [↑](#footnote-ref-4)
5. Das Produkt braucht Zeit, um auszukristallisieren - z. B. über Nacht im Kühlschrank. [↑](#footnote-ref-5)
6. Bei geringer Ausbeute an Sulfonylchlorid müssen die Mengen in den folgenden Reaktionsschritten angepasst werden. [↑](#footnote-ref-6)