

PRÁCTICA V.1
SÍNTESE DA SULFASSALAZINA
SYNTHESIS OF SULFASALAZINE

Ricardo José Alves

*Laboratório de Química Farmacêutica – Departamento de Produtos
Farmacêuticos – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas
Gerais – Av. Olegário Maciel, 2360 – 30180-112 – Belo Horizonte – Minas
gerais - Brasil
rickydylan@ig.com.br*

Introdução

A sulfassalazina (**1**) é uma sulfa intestinal de grande utilidade no tratamento de diversos tipos de colite, consistindo em um dos poucos fármacos disponíveis para o tratamento dessas enfermidades. Sua síntese consiste na condensação do sal de diazônio da sulfapiridina com o ácido salicílico, em meio alcalino. A acidificação do meio de reação leva à precipitação de (**1**) na forma de um sólido de cor amarelo-amarronzada ou marron.

OBJETIVOS

Os objetivos pretendidos com a síntese da sulfassalazina são os seguintes:

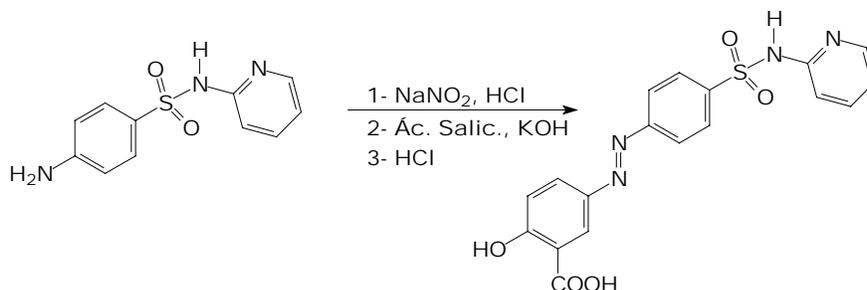
- 1- dar um exemplo de síntese de fármaco de execução simples, usando reagentes baratos e facilmente disponíveis (com exceção da sulfapiridina);
- 2- fixar conceitos de reatividade e de mecanismos de reação, com a representação mecanística de todas as etapas da síntese;
- 3- fixar conceitos de solubilidade de fármacos em função de sua estrutura química e do pH do meio (a sulfapiridina é anfótera, sendo, portanto solúvel em meio ácido ou alcalino; o ácido salicílico tem duas funcionalidades de caráter ácido, sendo, portanto solúvel em meio alcalino; a sulfassalazina tem caráter ácido devido a três grupos diferentes, carboxila, sulfonamido e hidroxila fenólica, sendo, portanto, solúvel em meio alcalino e pouco insolúvel em meio ácido, a despeito da presença de um núcleo piridínico de do grupo azo);
- 4- exercitar o cálculo de rendimento teórico e prático. Para isso, as massas molares dos reagentes devem ser fornecidas para que os alunos calculem a

www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/

sua proporção molar na reação e façam os cálculos de rendimento a partir do reagente que estiver em menor proporção;

- 5- despertar a observação crítica com relação à identidade e grau de pureza da substância sintetizada, mediante a realização de análise espectrométrica (ultravioleta e infravermelho) e cromatográfica.

PROCEDIMENTO



Pese 0,3g de sulfapiridina e transfira para um balão de fundo redondo de 50 mL, contendo um magneto. Adapte o balão a um suporte e o coloque em um banho de gelo montado sobre um agitador magnético. Adicione 4 mL de solução de ácido clorídrico 3 mol/L e agite para a completa dissolução da sulfa. Coloque um termômetro no interior do balão e confira a temperatura (deve estar abaixo de 10 °C). Adicione 0,1g de nitrito de sódio e deixe a mistura em repouso no gelo. Observe a cor amarela da solução.

Enquanto isso, pese 0,18 g de ácido salicílico e transfira para um becker de 50 mL. Adicione 5 mL de uma solução de hidróxido de potássio a 25% p/v. Agite até a completa dissolução do ácido salicílico. Coloque o becker em uma cuba com gelo e deixe por três minutos.

Adicione a solução alcalina do ácido salicílico sobre a solução da sulfa diazotada, rapidamente e com agitação magnética. Observe a formação de uma solução de cor fortemente avermelhada. Deixe a mistura em repouso no banho de gelo por cinco minutos. Em seguida, adicione solução de ácido clorídrico 3 mol/L até o completo desaparecimento da cor avermelhada e o aparecimento de um precipitado de cor amarelo-amarronzada ou marron. Deixe em repouso por cinco minutos em banho de gelo.

Monte um sistema para filtração a vácuo (kitasato, funil de Buchner, papel de filtro, trompa de vácuo) e filtre. Lave a sulfassalazina retida no funil

com cerca de 30 mL de água destilada. Deixe-a secar ao ar, protegida da luz solar direta. Pese. Calcule o rendimento.

Ricardo José Alves

rickydylan@ig.com.br

O trabalho em laboratórios de Química Medicinal requer cuidado e uso de boas práticas de laboratório. O manuseio de instrumentos eletrônicos, a utilização de calor, o uso de vidrarias e de solventes não representam problemas especiais, desde que sejam seguidas, de forma cuidadosa, as instruções do supervisor.

Este documento foi supervisionado pelo Prof. Ricardo José Alves (rickydylan@ig.com.br) que informou sobre a inexistência de riscos específicos na realização deste exercício (e.g., toxicidade, inflamabilidade, riscos de explosão, etc.), fora aqueles comuns a execução de toda e qualquer prática em laboratórios de Química Medicinal.

Se seu exercício ou prática envolver qualquer risco específico, favor informar ao Editor.

EXERCISE V.1

SYNTHESIS OF SULFASALAZINE

Ricardo José Alves

Laboratório de Química Farmacêutica, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Olegário Maciel, 2360, 31270-901, Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: rickydylan@ig.com.br

INTRODUCTION

Sulfasalazine (**1**) is a very useful drug for the treatment of ulcerative colitis. In fact, it is one of the few drugs available for this disease. Its synthesis is based on the condensation of the diazonium salt of sulfapyridine with salicylic acid in alkaline medium followed by acidification of the reaction medium, which results in the precipitation of the product as a brownish yellow to red–brown solid.

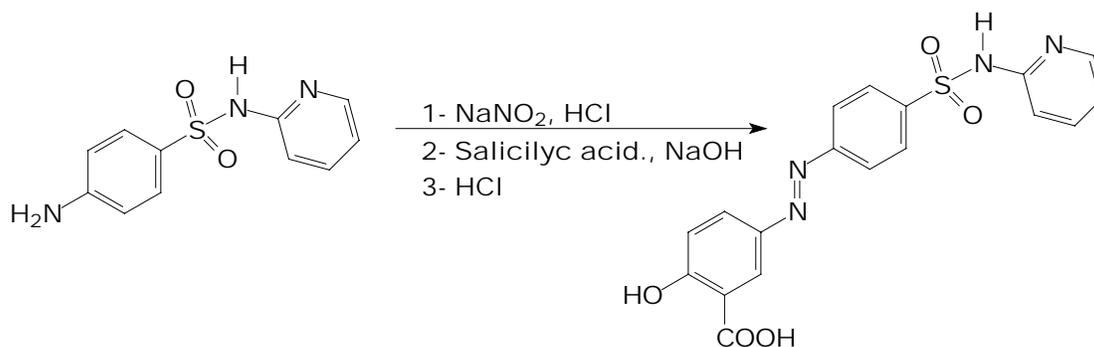
OBJECTIVES

1. to perform a very simple drug synthesis using inexpensive reagents;
2. to discuss some concepts of reactivity and reaction mechanisms, with the mechanistic representation of each step of the synthesis;
3. to discuss concepts of drug solubility related to their chemical structures, water solubility, and pH variation along the reaction steps. These properties reflect the behavior of reagents and product, which are themselves poorly soluble in water (sulfapyridine is amphoteric; salicylic acid and sulfasalazine are acidic drugs);
4. to calculate the theoretical and practical yield of the reaction. At this point, the molecular weights of the compounds are furnished to the students. Alternatively, they can be asked to search for the atomic mass of the required elements in the periodic table in order to calculate the molecular weight of each compound. The students should calculate the molar ratio of the reagents used in the reaction and then calculate the theoretical yield based upon the reagent which is in the lowest proportion;

www.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/

- to develop the critical observation with respect to the different color changes observed in the course of the reaction as a result of the formation of different species. Propose explanations for the observed differences;
- to confirm the structure of the product by infrared (KBr disc, main functional groups) and hydrogen nuclear magnetic resonance spectra (DMSO-d₆).

PROCEDURE



Place 0.3 g (_____ mmol) of sulfapyridine (*) in a 50-mL round-bottomed flask containing a stirrer bar. Add 4 mL of a 3 mol/L HCl solution and stir until the sulfa completely dissolves. Place the solution on an ice bath and insert a thermometer inside the flask; when the temperature drops below 10 °C, add 0.1 g (_____mmol) of sodium nitrite, while continuing to stir. Observe the development of a yellow color in the solution.

Meanwhile, weigh 0.18 g (_____ mmol) of salicylic acid and place it in a 50-mL beaker. Add 5 mL of a 20 % aqueous solution of sodium hydroxide and stir to dissolve the salicylic acid. Set the solution in an ice bath for 2 min.

Add the alkaline solution of salicylic acid to the flask containing the sulfa, rapidly and with vigorous stirring. Observe the formation of a dark red solution. Set the reaction aside for 5 min; then add, rapidly and with vigorous stirring, 5 mL of 3 mol/L HCl solution. The red color disappears, and the product separates from the solution as a brownish yellow to red–brown solid. Set the reaction mixture aside for 5 min.

Filter the product on a Buchner funnel with suction, wash the product with water, and dry in air. Weigh the dried product and calculate the yield.

(*) As sulfapyridine is not always available, sulfadiazine can replace it without any change in the experimental conditions. The only differences in these very close substances will be in the corresponding molecular weight and that of the product. When using sulfadiazine as starting material, the experiment should be referred to as "Synthesis of an analogue of sulfasalazine".

Ricardo José Alves

rickydylan@ig.com.br

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. Ricardo José Alves (rickydylan@ig.com.br) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.