

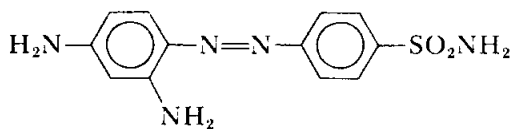
บทที่ 13

การสังเคราะห์สารแบบหลายขั้นตอน : การเตรียม Sulfanilamide

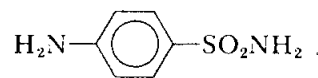
13.1 บทนำ

การสังเคราะห์สารประกอบอินทรีย์จากสารตั้งต้นที่หาได้ง่ายและมีราคาถูกมักต้องอาศัยปฏิกิริยาการเตรียมมากกว่าหนึ่งปฏิกิริยาขึ้นไป ในการสังเคราะห์สารแบบหลายขั้นตอนนี้ผลผลิตที่ได้จากปฏิกิริยาหนึ่งจะกลายเป็นสารตั้งต้นในปฏิกิริยาต่อไป

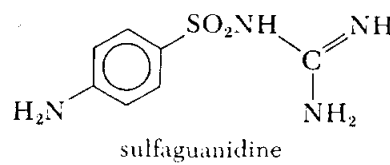
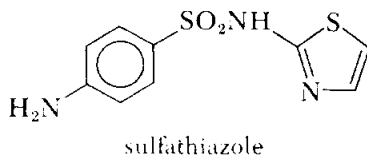
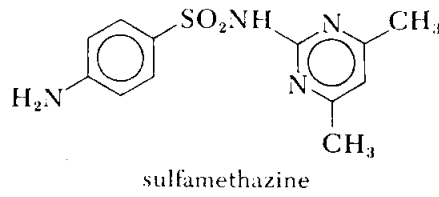
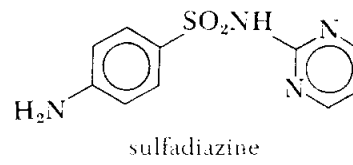
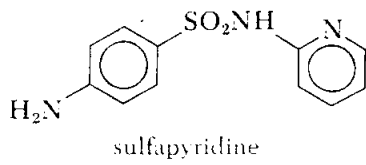
Sulfanilamide สามารถเตรียมได้จากเบนซีนซึ่งเป็นสารที่หาซื้อได้ง่ายและมีราคาถูก sulfanilamide ถูกจัดอยู่ในกลุ่มของยาซัลฟา (sulfa drug) ที่ใช้ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย โครงสร้างทั่วไปของสารประกอบในกลุ่มนี้คือมีหมู่ *p*-aminobenzenesulfonamido ประกอบอยู่ แม้ว่ายาซัลฟาที่พบครั้งแรกคือ Prontosil จะไม่ใช่ *p*-aminobenzenesulfonamide แต่พบว่า Prontosil จะถูกเปลี่ยนไปเป็น *p*-aminobenzenesulfonamide ในร่างกาย ซึ่งเป็นสารที่มีผลในการฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ในเวลาต่อมาจึงได้มีการสังเคราะห์ sulfanilamide (*p*-aminobenzenesulfonamide) และอนุพันธ์มากมาย เพื่อใช้เป็นยารักษาโรคที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย ตัวอย่างอนุพันธ์ของ sulfanilamide ได้แก่ sulfapyridine-sulfadiazine และ sulfamethazine ที่ใช้เป็นยารักษาโรคที่เกิดจากเชื้อ streptococcal (ในคอ) และ pneumococcal (ในปอด) เช่น โรคนิวโมเนีย (pneumonia) sulfathiazole ใช้เป็นยารักษาโรคที่เกิดจากเชื้อ staphylococcal (ที่ผิวหนัง) และ sulfaguanidine ใช้รักษาโรคติดเชื้อในลำไส้



Prontosil
2',4'-diaminoazobenzene-4-sulfonamide

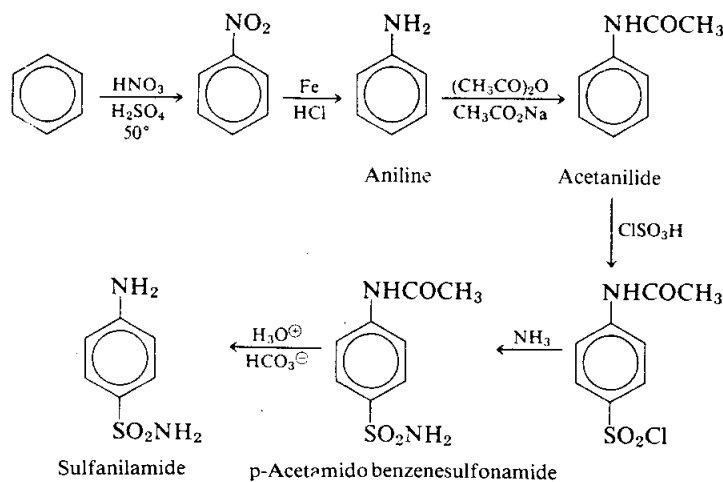


sulfanilamide
p-aminobenzenesulfonamide

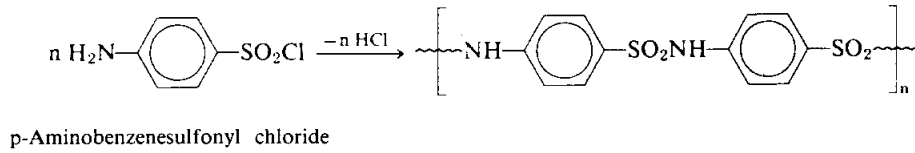


ความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียของ sulfanilamide และอนุพันธ์ของมัน เกิดจากการที่ สารประกอบเหล่านี้มีโครงสร้างและ pK_a ที่คล้ายคลึงกับกรด p-aminobenzoic จึงเกิดการแข่งขันทับ กรด p-aminobenzoic ซึ่งมีผลไปหยุดวิถีเมตาบอลิกบางอย่างในเชื้อแบคทีเรีย เนื่องจากกรด p-aminobenzoic เป็นกรดที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย จึงอาจกล่าวได้ว่า sulfanilamide และอนุพันธ์มีผลไปหยุดยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียนั่นเอง

วิธีการสังเคราะห์ sulfanilamide จากเบนซีนมีดังนี้



เนื่องจากปฏิกิริยาแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟเนต (chlorosulfonation reaction) ของอะนิลีน มักจะได้ผลผลิตเป็นโพลีเมอร์ ซึ่งเกิดจากการที่หมู่อะมิโน ($-NH_2$) ของ p-aminobenzenesulfonyl chloride ที่เกิดขึ้นโมเลกุลหนึ่งเข้าทำปฏิกิริยาที่หมู่ซัลโฟเนต (SO₂Cl) ของอีกโมเลกุลหนึ่ง ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีดังนี้

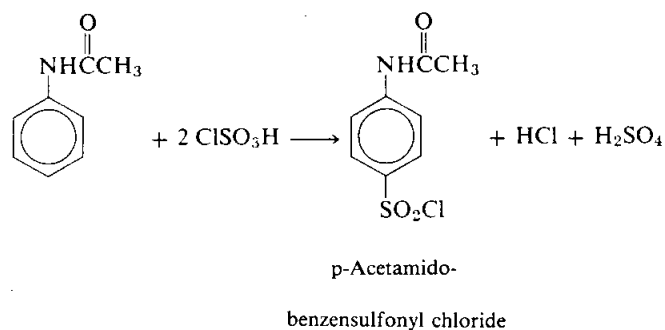


ดังนั้นในการสังเคราะห์ sulfanilamide หมู่อะมิโนอิสระที่ไวต่อปฏิกิริยาจะถูกป้องกันไว้ด้วยหมู่อะเซทิล ($-\text{COCH}_3$) ซึ่งสามารถเตรียมได้ง่าย ๆ จากปฏิกิริยาของอะมิโนกับแอนไฮไดรด์ แอซิติก (acetic anhydride) หมู่อะเซทิลซึ่งทำหน้าที่เป็นหมู่ป้องกันนี้ (protective group หรือ blocking group) จะถูกขจัดออกในขั้นสุดท้ายของการสังเคราะห์โดยทำไฮโดรลิซิส (hydrolysis) ด้วยกรดเจือจาง

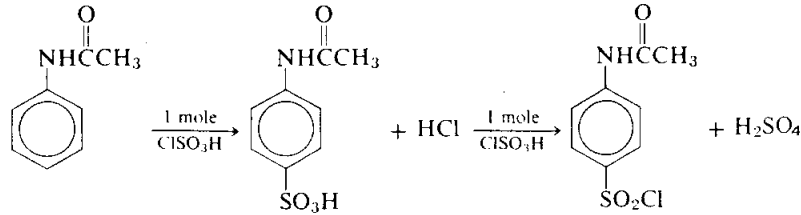
13.2 การเตรียม sulfanilamide จาก acetanilide

ในการทดลองนี้ sulfanilamide ถูกเตรียมขึ้นจาก acetanilide โดยมีขั้นตอนการเตรียมที่สำคัญดังนี้

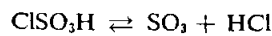
ขั้นที่ 1 ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยหมู่ซัลโฟเนตของ acetanilide โดยใช้กรดคลอโรซัลโฟนิก (chlorosulfonic acid, ClSO₃H) ได้ p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ดังสมการ



จะเห็นได้ว่าต้องใช้ 2 โมลของกรดคลอโรซัลโฟนิก เพราะปฏิกิริยาเกิดผ่านอนุพันธ์ของกรดซัลโฟนิก (sulfonic acid) ก่อนที่จะเปลี่ยนไปเป็น p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีดังนี้



ขั้นตอนการเกิดอนุพันธ์ของกรดซัลโฟนิกเป็นปฏิกิริยาแทนที่ชนิดอิเล็กโตรฟิลิกของสารประกอบอะโรมาติก โดยมี SO_3 ซึ่งเกิดจากกรดคลอโรซัลโฟนิกเป็นอิเล็กโตรไฟล์



ขั้นที่ 2 การเปลี่ยน p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ไปเป็น p-acetamidobenzene-sulfonamide โดยใช้แอมโมเนีย สำหรับอนุพันธ์อื่น ๆ ของ sulfanilamide สามารถเตรียมได้โดยแทนที่แอมโมเนียในขั้นตอนนี้ด้วยรีเอเจนต์อื่นที่เหมาะสม ตัวอย่างเช่น การเตรียม sulfathiazole จะใช้ aminothiazole แทนแอมโมเนีย

ขั้นที่ 3 ไฮโดรลิซิสเพื่อขจัดหมู่อะเซทิลของ p-acetamidobenzenesulfonamide ออกโดยใช้กรดไฮโดรคลอริกเจือจาง เนื่องจากหมู่ acetamido ($-\text{NHCOCH}_3$) ถูกไฮโดรไลส์ได้ง่ายกว่าหมู่ sulfonamido ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) ดังนั้นหมู่ sulfonamido จึงไม่ถูกไฮโดรไลส์ภายใต้ภาวะที่ใช้ในการทดลองนี้

13.2.1 วิธีทดลอง

ขั้นที่ 1 การเตรียม p-acetamidobenzenesulfonyl chloride

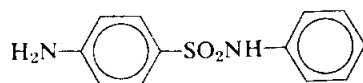
ใส่กรดคลอโรซัลโฟนิก 20 มล. ลงในขวดคอแคบขนาด 250 มล. แช่ขวดในน้ำเย็นจนอุณหภูมิลดลงเหลือ 15°C เติม acetanilide ที่แห้ง 7 กรัมลงในกรดที่ละลายพร้อมทั้งคนด้วยแท่งแก้ว รักษาอุณหภูมิของปฏิกิริยาไม่ให้เกิน 45°C

เมื่อ acetanilide เกือบทั้งหมดละลายในกรดคลอโรซัลโฟนิก ให้ปิดขวดคอแคบด้วยจุกคอร์ก ที่มีหลอดแก้วยาวประมาณ 2 ฟุตเสียบอยู่ หลอดแก้วจะป้องกันไม่ให้สารละลายในขวดคอแคบสัมผัส

4. อธิบายผลที่เกิดขึ้นเมื่อทดสอบการละลายของ sulfanilamide ใน 1.5 M. กรดไฮโดรคลอริก และใน 1.5 M. โซเดียมไฮดรอกไซด์ พร้อมเขียนสมการของปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น

5. ในการเตรียม sulfanilamide จาก p-acetamidobenzenesulfonamide พบว่าเฉพาะหมู่ acetamido เท่านั้นที่ถูกไฮโดรไลส์ อธิบายเพียงสั้น ๆ ถึงความแตกต่างในความไวต่อปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสของหมู่ acetamido และหมู่ sulfonamido

6. เขียนสมการแสดงการเตรียมสารประกอบต่อไปนี้จากเบนซีนและรีเอเจนต์ที่เหมาะสม



7. ทำไมการสังเคราะห์ sulfanilamide จึงไม่ใช้กระบวนการสังเคราะห์ที่เกิดผ่าน p-amino-benzenesulfonyl chloride

8. เหตุใดจึงใช้โซเดียมคาร์บอเนตแทนโซเดียมไฮดรอกไซด์ในการทำให้สารละลายที่เตรียมได้ในขั้นที่ 3 เป็นกลาง

กับความชื้น ต้มสารละลายบนเครื่องอังไอน้ำประมาณ 45 นาที เทสารละลายที่ร้อนอย่างช้า ๆ ลงในบีกเกอร์ขนาด 400 มล. ซึ่งมีน้ำแข็งปนน้ำประมาณ 200 มล. บรรจุอยู่ p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ที่เกิดขึ้นจะแยกตัวออกจากสารละลายในลักษณะเป็นยางเหนียว ๆ แต่จะกลายเป็นของแข็งในเวลาต่อมา ใช้ช้อนตักสารบดให้สารแตกออกเป็นก้อนเล็ก ๆ กรองสารโดยใช้เครื่องกรองคูด ทิ้งให้แห้งบนเครื่องกรองคูด สารที่เตรียมได้สามารถนำไปใช้ในขั้นที่ 2 ได้โดยไม่ต้องตกผลึกใหม่

ขั้นที่ 2 การเตรียม p-acetamidobenzenesulfonamide

ใส่ p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ที่เตรียมขึ้นในขั้นที่ 1 ลงในขวดคอแคบขนาด 250 มล. เติมสารละลายแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์เข้มข้น 25 มล. ลงไป ปฏิกริยาจะเกิดขึ้นทันที และมีความร้อนเกิดขึ้น ใช้แท่งแก้วคนสารผสมจนมีลักษณะคล้ายแป้งเปียก ต้มสารผสมบนเครื่องอังไอน้ำเป็นเวลา 10 นาที (ถ้ามีเวลาเหลือไม่พอที่จะทำขั้นที่ 3 ให้หยุดทำการทดลองที่จุดนี้)

แช่ขวดคอแคบที่มีสารผสมบรรจุอยู่ในน้ำแข็ง เติมกรดซัลฟูริกเจือจาง (15-20%) ลงในขวดคอแคบอย่างช้า ๆ จนกระทั่งสารละลายมีสภาพเป็นกรด แช่ขวดคอแคบในน้ำแข็งต่อไปอีก 5 นาที กรองผลึกโดยใช้เครื่องกรองคูด ล้างด้วยน้ำปริมาณเล็กน้อย ทิ้งให้แห้งบนเครื่องกรองคูด นำสารที่เตรียมได้ไปทำการทดลองในขั้นที่ 3 ได้ทันที

ถ้าต้องการพิสูจน์เอกลักษณ์สารที่เตรียมได้ในขั้นที่ 2 ควรทำการตกผลึกใหม่ในเอทานอล แล้วหาจุดหลอมเหลว (p-acetamidobenzenesulfonamide หลอมเหลวที่ 219°C)

ขั้นที่ 3 การเตรียม p-aminobenzenesulfonamide

ชั่งน้ำหนัก p-acetamidobenzenesulfonamide ที่เตรียมได้ แล้วใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 250 มล. เติมกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง (ซึ่งเตรียมได้จากกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น 1 ส่วนกับน้ำ 1 ส่วน) ที่มีน้ำหนักเป็น 2 เท่าของน้ำหนักของ p-acetamidobenzenesulfonamide ลงในขวดก้นกลม ใส่เศษกระเบื้อง 2-3 ชิ้น รีฟลักซ์สารผสมเพียงเบา ๆ เป็นเวลา 20 นาที หลังจากนั้นทำสารละลายในขวดก้นกลมให้เจือจางลง โดยเติมน้ำปริมาตรเท่ากับปริมาตรของสารละลายลงไป เทสารละลายเจือจางนี้ลงในบีกเกอร์ เติมโซเดียมคาร์บอเนตในรูปของแข็งลงไปทีละน้อยพร้อมทั้งคน จนกระทั่งสารละลายเป็นเบสต่อกระดาษลิตมัส

ตะกอนของ sulfanilamide ที่เกิดระหว่างการทำสารละลายให้เป็นกลางจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อแช่บีกเกอร์ในน้ำแข็ง กรองตะกอนโดยใช้เครื่องกรองดูด ล้างด้วยน้ำปริมาณเล็กน้อย ทำให้แห้งโดยวางบนกระดาษกรอง sulfanilamide ที่เตรียมได้จะหนักประมาณ 4 กรัม ละลาย sulfanilamide ในน้ำที่หนักประมาณ 15 เท่าของน้ำหนักของสาร เติมผงถ่านจำนวนเล็กน้อยลงไปเพื่อฟอกสีของสารละลาย กรองเอาผงถ่านออก แล้วแช่ filtrate ในน้ำแข็ง sulfanilamide เป็นผลึกรูปเข็มและหลอมเหลวที่ 163°C

ข้อควรระวัง

1. กรดคลอโรซัลโฟนิกเป็นสารเคมีที่มีอันตรายมาก กรดชนิดนี้จะทำปฏิกิริยาอย่างรุนแรงกับน้ำได้แก๊สไฮโดรเจนคลอไรด์ และทำให้เกิดรอยไหม้อย่างรุนแรงที่ผิวหนัง จึงควรระวังอย่าให้กรดคลอโรซัลโฟนิกถูกผิวหนังขณะเทกรดและเมื่อล้างเครื่องแก้วที่ใช้ใส่กรดนี้ ควรเทกรดในตู้ควันและเทให้เพียงพอกับปริมาณที่ต้องการใช้ในการทดลองเท่านั้น ถ้ามีกรดส่วนที่เหลือใช้ให้เทลงในภาชนะที่เตรียมไว้ให้ ห้ามเทลงในอ่างน้ำอย่างเด็ดขาด

2. เนื่องจากการทดลองในขั้นที่ 1 และ 2 จะมีแก๊สไฮโดรเจนคลอไรด์และแก๊สแอมโมเนียเกิดขึ้นเป็นจำนวนมาก จึงควรทำการทดลองในตู้ควัน

13.3 วิธีทดสอบสารที่เตรียมได้

ให้ทดสอบสารที่เตรียมได้โดยปฏิกิริยาอินสเบอร์กและปฏิกิริยาไดอะโซไทเซชันตามวิธีทดสอบในบทที่ 9 หัวข้อที่ 9.5 และ 9.6 ตามลำดับ

13.4 คำถามท้ายบท

1. ถ้าใช้อะนิลีนทำปฏิกิริยากับกรดคลอโรซัลโฟนิก แทน acetanilide ผลผลิตที่เกิดขึ้นคืออะไร
2. สารประกอบที่อยู่ในสารละลายที่ได้จากการต้ม p-acetamidobenzenesulfonamide กับกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง คืออะไร
3. ถ้า p-acetamidobenzenesulfonamide ถูกไฮโดรไลส์ด้วยกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นที่อุณหภูมิสูง ๆ จะมีปฏิกิริยาอะไรเกิดขึ้น (เขียนสมการแสดงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นด้วย)

ผลการทดลองบทที่ 13
การเตรียม Sulfanilamide

วันที่ทำการทดลอง.....

1. สารเคมีที่ใช้และผลผลิต

สาร	น้ำหนัก- โมเลกุล	น้ำหนัก (กรัม) หรือ ปริมาตร (มล.)	ความหนาแน่น	จำนวนโมล

2. วิธีทดลอง

ขั้นตอนการทดลอง	ผลการทดลอง
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	

3. สมบัติทางกายภาพของผลผลิต

p-acetamidobenzenesulfonyl chloride ที่ได้มีลักษณะดังนี้:

สถานะ.....สี.....

จุดหลอมเหลว.....°ซ น้ำหนัก..... กรัม

p-acetamidobenzenesulfonamide ที่ได้มีลักษณะดังนี้:

สถานะ.....สี.....

จุดหลอมเหลว.....°ซ น้ำหนัก..... กรัม

sulfanilamide ที่ได้มีลักษณะดังนี้:

สถานะ.....สี.....

จุดหลอมเหลว.....°ซ น้ำหนัก..... กรัม

4. วิธีทดสอบสารที่เตรียมได้

ขั้นตอนการทดลอง	ผลการทดลอง
<p>ก. ปฏิกริยาอินสเบอร์ก</p> <p>เติมเบนซีนซัลโฟนิลคลอไรด์</p> <p>เติม conc. HCl</p> <p>เติม 10% NaOH</p>	
<p>ข. ปฏิกริยาไดอะโซไทเทชัน</p> <p>เติม conc. HCl</p> <p>เติม NaNO₂</p> <p>นำไปต้ม</p> <p>เติม β-naphthol</p>	

สรุปผลการทดสอบสารที่เตรียมได้.....

.....

.....