

## Síntesis y Estudio de Azoderivados de Sulfanilamida

SERGIO A. GOMEZ

*Instituto de Farmacia, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia,  
Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 491,  
(4000) San Miguel de Tucumán, Argentina*

**RESUMEN.** El presente trabajo tiene por objeto estudiar los compuestos que se forman durante una nitritovolumetría de sulfanilamida, con el fin de interpretar el comportamiento de un azoico que obra como indicador interno y su posible aplicación en nitritovolumetría de arilaminas.

**SUMMARY.** "Synthesis and Study of Sulphanilamide azo-derivatives". The present work has been carried out with the purpose of studying the compounds produced in the course of a nitrite titration of sulphanilamide, to understand the behavior of an azoic compound acting as internal indicator. Its possible application to nitrite titration analysis of arylamino-compounds is discussed.

### INTRODUCCION

En un trabajo previo <sup>1</sup> comunicamos los resultados de la nitritovolumetría de la p-aminobencenosulfonamida (sulfanilamida) usando un azoico sintetizado *in situ* como indicador interno.

En esta oportunidad fueron sintetizados los compuestos a estudiarse, según las secuencias del procedimiento de valoración, con el fin de caracterizar los intercambios responsables del proceso que experimenta el compuesto actuante como indicador interno, que al principio intensifica su color, decolorándose al final de la valoración.

### PARTE EXPERIMENTAL

A los compuestos preparados se les efectuaron los siguientes análisis: análisis elemental cualitativo realizado por método

clásico de Lassaigne; determinación cuantitativa de nitrógeno mediante micro-Kjeldahl descrito especialmente para compuestos con uniones  $-N=N-$  y  $-N=O$  por Steyermark *et al.* <sup>3</sup>; solubilidad por el método clásico; punto de fusión en microscopio para punto de fusión Ernst Leitz BMBH Wetzlar; Rf en capa delgada según el procedimiento descrito por Yasuda <sup>4</sup> para la separación de derivados nitrosados y nitrados de la difenilamina, usando como eluyente el sistema sugerido por Pollard *et al.* <sup>5</sup>: isopropanol/metil-etilcetona/hidróxido de amonio D. 0,88 (40:30:30, v/v); viraje en medio ácido y alcalino; punto de fusión mixto; espectro ultravioleta-visible; espectro infrarrojo y espectro de masa.

El azobenceno se sintetizó según la técnica descrita por Brewster *et al.* <sup>6</sup> y se puri-

**PALABRAS CLAVE:** Azoderivados de sulfanilamida; Derivados de difenilamina; Nitritovolumetría: indicador interno

**KEY WORDS:** Azo-derivatives of sulphanilamide; Diphenilamine derivatives; Internal indicator in nitrite titration analysis.

ficó por recristalización en etanol (espectro ultravioleta (EtOH:  $\lambda$  max 318 nm).

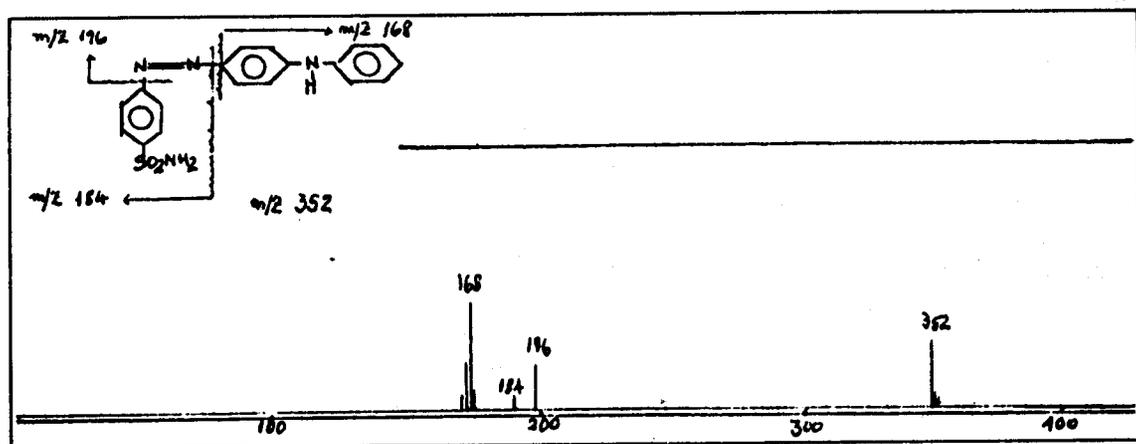
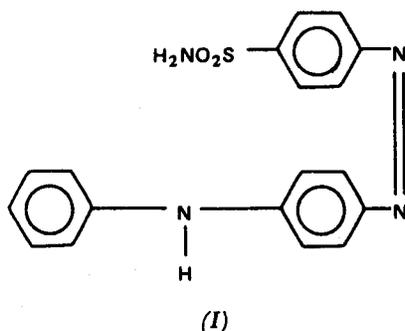
Compuestos estudiados con garantía de pureza del fabricante: tropeolina 00 (Merck Darmstadt) y azoxibenceno (BDH), p.f. 35-36, 5 °C, espectro ultravioleta (EtOH:  $\lambda$  max 322 nm.

### Síntesis de 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilamino-azobenceno (I)

Se prepara una solución de sulfanilamida diazoada de acuerdo a la técnica de Giral y Rojahn <sup>2</sup>, a la que se le agrega lentamente 16,9 g de difenilamina disueltos en 200 ml de etanol, con agitación enérgica, precipitando un compuesto de color rojo anaranjado que se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El producto se lava con 200 ml de agua destilada y se seca a temperatura ambiente. Se prepara una solución etanólica saturada del compuesto obtenido a temperatura ambiente y se deja en reposo en heladera durante 24 horas. El precipitado se filtra y lava con agua destilada y se recristaliza, obteniéndose un compuesto amorfo de color naranja. Por cristalización de etanol

caliente se obtiene un compuesto cristalino de color rojo intenso.

*Análisis.* P.M. 352; Fórmula:  $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ ; N: calculado 15,91 g%, encontrado 16,77 g%; P.f. 214,5–215,5 °C; Rf 0,75; insoluble en agua, soluble en 150 partes de etanol; espectro ultravioleta y visible (EtOH):  $\lambda$  max 273 nm y 430 nm respectivamente; espectro infrarrojo (KBr): 3500 y 3200  $cm^{-1}$  (ancha  $-NH_2$ ); 1610, 1585, 1530 y 1490  $cm^{-1}$  (vibración de  $>C=C<$  aromático); 1360, 1335, 1305 y 1130  $cm^{-1}$  (vibración del  $-SO_2-$ ); 845 y 830  $cm^{-1}$  (benceno para-disustituido); 750  $cm^{-1}$  (benceno monosustituido); espectro de masa (70 eV,  $t^\circ$  introducción de muestra 220 °C) m/Z 352 ( $M^+$ , 40%,  $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ ), 196 (7,6%,  $C_{12}H_{10}N_3^+$ ), 184 (2,9%,  $C_6H_6N_3O_2S^+$ ), 168 (100%,  $C_{12}H_{10}N^+$ ).



### Preparación del clorhidrato de (I)

Se disuelven 2 g de (I) en cantidad suficiente de etanol para obtener una solución saturada, se filtra y agrega gota a gota y agitando 0,6 ml de ácido clorhídrico concen-

trado. Se produce un precipitado muy fino de color negro. Se deja en reposo durante 24 horas en heladera; luego se filtra, lava con 10 ml de etanol y se seca a temperatura ambiente.

Se recristaliza de etanol a temperatura ambiente. Se lava al final separadamente con pequeñas cantidades de éter y acetona. Se obtiene un compuesto amorfo de color azul violeta.

**Análisis.** Fórmula:  $C_{18}H_{17}N_4O_2S^+Cl^-$ ; N: calculado 15,91 g%, encontrado 14,40 g%; cloro iónico: calculado 10,07 g%, encontrado 9,49 g%; P.f. 208-209 °C; Rf 0,75; insoluble en agua, soluble en 275 partes de etanol, en 4400 partes de acetona y en 4300 partes de éter; espectro ultravioleta y visible (EtOH):  $\lambda$  max 276 nm y 432 nm respectivamente; espectro infrarrojo (KBr):  $3300\text{ cm}^{-1}$  (banda ancha de  $-NH_2$  de sulfanilamida);  $1590$  y  $1520\text{ cm}^{-1}$  (aromático);  $1350$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  (vibración de tensión asimétrica y simétrica respectivamente del grupo  $-SO_2-$  de sulfonamida);  $805\text{ cm}^{-1}$  (benceno para-disustituido);  $745\text{ cm}^{-1}$  (benceno monosustituido).

#### Intento de preparación de bi-azoicos

Se adoptaron dos procedimientos: a) usando la misma técnica descripta para la síntesis de (I), reduciendo a la mitad la cantidad de difenilamina; b) partiendo de 8,8 g del compuesto (I), al que se lo trató con una cuarta parte de la solución de sulfanilamida diazoada utilizada en su síntesis.

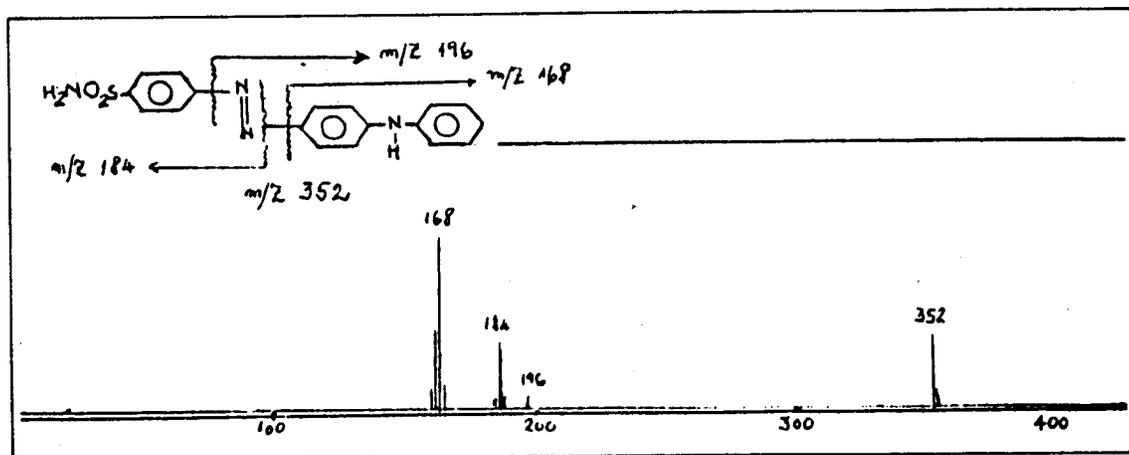
En ambos casos, por cristalización de etanol a temperatura ambiente se obtiene un compuesto amorfo de color naranja,

idéntico por análisis elemental y espectroscópico al compuesto (I), que por tratamiento con etanol caliente da cristales de color rojo intenso.

#### Intento de preparación de N-nitroso derivados

A 0,5 g del compuesto (I) se le adicionaron 0,15 ml de ácido clorhídrico concentrado y se le añadió lentamente 0,3 g de nitrito de sodio disuelto en 200 ml de agua destilada. La solución se decolora gradualmente, precipitando un compuesto naranja claro que se filtra, lava con agua destilada y seca a temperatura ambiente. Por recristalización de etanol a temperatura ambiente se obtiene un compuesto amorfo de color naranja claro.

**Análisis.** P.M. 352; Fórmula:  $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ ; N: calculado 15,91, encontrado 16,18 g%; P.f. 159-160 °C; Rf 0,70; insoluble en agua, soluble en 500 partes de etanol; espectro ultravioleta (EtOH): ningún máximo entre 210 y 330 nm; espectro visible (EtOH):  $\lambda$  max 430 nm, espectro infrarrojo (KBr):  $3350$  y  $3250\text{ cm}^{-1}$  (vibración de tensión asimétrica y simétrica del  $-NH_2$  de sulfonamida);  $1585$  y  $1485\text{ cm}^{-1}$  (aromático);  $1300$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  (vibración del  $-SO_2-$ );  $850$  y  $835\text{ cm}^{-1}$  (benceno para-disustituido);  $760\text{ cm}^{-1}$  (benceno monosustituido); espectro de masa (70 eV,  $t^\circ$  introducción de muestra 250 °C) m/Z 352 ( $M^+$ , 38,7%,  $C_{18}H_{16}N_4O_2S$ ), 196 (5,6%,  $C_{12}H_{10}N_3^+$ ), 184 (41%,  $C_6H_6N_3O_2S^+$ ) y 168 (100%,  $C_{12}H_{10}N^+$ ).

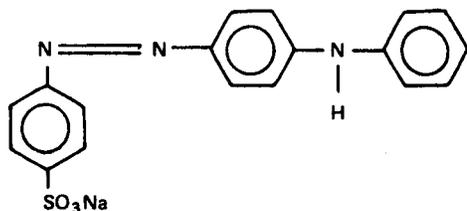


A partir de los compuestos obtenidos por los procedimientos a) y b) descriptos en la preparación de biazocicos se intentó preparar N-nitroso derivados, con resultados similares a los obtenidos cuando se trató de hacerlo a partir del compuesto (I), como puede comprobarse por comparación de los correspondientes espectros de masa.

En todos los compuestos se investigó la presencia del grupo  $-N=O$  mediante la reacción de la apomorfina según Ridd <sup>7</sup>, con resultado negativo.

*Intento de preparación de N-nitroso derivados a partir de la sal sódica del 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilaminoazobenceno (Tropeolina 00).*

Se parte de tropeolina 00, siguiendo la técnica descrita más arriba.



Tropeolina 00

*Análisis de tropeolina 00.* P.M. 375,4; Fórmula:  $C_{18}H_{14}N_3O_3SNa$ ; N: calculado 11,19 g%, encontrado 11,64 g%; soluble en agua y etanol; Rf 0,65; espectro ultravioleta (EtOH):  $\lambda$  max 273 nm; espectro visible (EtOH):  $\lambda$  max 420 nm; espectro infrarrojo (KBr): 1590<sup>+</sup> y 1505  $cm^{-1}$  (aromático); 1185 y 1050  $cm^{-1}$  ( $SO_3^-$ ); 850  $cm^{-1}$  (benceno para-disustituido); 740  $cm^{-1}$  (benceno monosustituido).

*Análisis de tropeolina 00 tratada con  $HNO_2$ .* Fórmula:  $C_{18}H_{14}N_3O_3SNa$ ; N: calculado 11,19 g%, encontrado 10,49 g%; Rf 0,59; espectro ultravioleta (EtOH): ningún máximo entre 210 y 330 nm; espectro visible (EtOH):  $\lambda$  max 410 nm; espectro infrarrojo (KBr): 1640 y 1590  $cm^{-1}$  (aromático); 1165 y 1035  $cm^{-1}$  ( $-SO_3^-$ ); 845  $cm^{-1}$  (benceno para-disustituido); 770 y 740  $cm^{-1}$  (benceno monosustituido).

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Las transformaciones que sufre el compuesto actuante como indicador interno en la nitritovolumetría de sulfanilamida están representadas por el compuesto (I) y su clorhidrato.

Teniendo en cuenta que Watanabe y Kamio <sup>8</sup> y Yakowitz <sup>9</sup> describen tres formas polimorfas de la sulfanilamida y que Kofler <sup>10</sup> menciona que la defenilamina existe en dos formas polimorfas, cabría la posibilidad de que en el caso del 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilaminoazobenceno (I) se esté ante la presencia de formas polimorfas.

No obstante haberse dado en las síntesis las condiciones para la obtención de biazocicos, los resultados obtenidos permiten afirmar que en las condiciones en que se desarrolla el método no hay formación de bi-azoicos.

La sal sódica de la 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilaminoazobenceno (tropeolina 00), difiere del 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilamino azobenceno (I) sólo en la función sulfonato sódico ( $-SO_3Na$ ) y sulfonamido ( $-SO_2NH_2$ ) que presentan dichos compuestos. Como era de esperar y dado que los grupos sulfonato sódico y sulfonamido no intervienen en la reacción, el comportamiento químico de ambos compuestos frente al ácido clorhídrico y frente al ácido nitroso, con intensificación del color y luego decoloración, es idéntico, lo que permite aconsejar el reemplazo del segundo por el primero en la función de indicador interno.

## CONCLUSIONES

1°) El compuesto que actúa como indicador interno en la nitritovolumetría de sulfanilamida es el 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilamino azobenceno, que en medio clorhídrico adquiere color rojo intenso debido a su estructura quinónica, que luego frente al ácido nitroso aparentemente se

decolora por formación de la N-nitrosamina, de existencia efímera, como todo N-nitroso derivado, según Hanegraaff y Chastagner <sup>11</sup>.

2°) La obtención del 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilaminoazobenceno en formas amorfa y cristalina podrían sugerir la existencia de estructuras polimorfas, cuya confirmación requiere estudios posteriores.

3°) El compuesto 1-p-sulfonamidofenil-2-p'-fenilamino azobenceno (I) puede ser reemplazado por la tropeolina 00 en su función de indicador interno en nitritovolumetrías.

4°) La tropeolina 00, actuando como indicador interno, podría reemplazar con ventajas a la valoración exploratoria im-

puesta en toda nitritovolumetría con indicador externo.

5°) El punto estequiométrico de las nitritovolumetrías de arilaminas podría establecerse por el viraje de un indicador redox, agregado próximo a la decoloración total de la tropeolina 00.

AGRADECIMIENTOS. Agradezco especialmente al Prof. Dr. César A.N. Catalán el valioso asesoramiento recibido en la interpretación de los espectros de masa, ultravioleta, visible e infrarrojos de este trabajo.

Al Dr. Juan Kavka, la realización de los espectros de masa.

A la Dirección Nacional de Química, Buenos Aires, la realización de los espectros infrarrojos.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gómez, S.A. (1951) *Arch. Farm. y Bioq. Tuc.* 6: 105-17
2. Giral, F. y C.A. Rojahn (1946) "Productos Químicos y Farmacéuticos" 2: 1448, Atlante S.A. México
3. Steyermark, A., B.E. Mc Gees, E.A. Bass y R.R. Kaup (1958) *Anal. Chem.* 30: 1561-3
4. Yasuda, S.K. (1964) *J. Chromatogr.* 14: 65-70
5. Pollard, F.H., G. Nickless, T.J. Samuelson y R.G. Anderson (1964) *J. Chromatogr.* 16: 231-3
6. Brewster, R.Q., C.A. Vanderwerf y W.E. Mc Ewen (1970) *Curso práctico de Química Orgánica I*: 201, Ed. Alhambra, Madrid
7. Ridd, J.H. (1961) *Quant. Rev. Chim. Soc.* 15: 418-41
8. Watanabe, A. y H. Kamio (1942) *J. Pharm. Soc. Japan* 62: 501-3
9. Yakowitz, M.L. (1948) *J. Assoc. Offic. Agr. Chem.* 31: 656-7
10. Kofler, A. (1943) *Ber.* 76 B: 871-3
11. Hanegraaff, C. y N. Chastagner (1969) *Ann. Pharm. Franc.* 27: 671