

## PRÁCTICA V.2

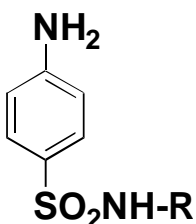
### SÍNTESIS DE UN DERIVADO DE SULFANILNAMIDA

### SYNTHESIS OF A SULFANILAMIDE DERIVATIVE

Silvia Pérez Silanes

C.I.F.A. Universidad de Navarra. 31008 Pamplona  
[sperez@unav.es](mailto:sperez@unav.es); [cifa@unav.es](mailto:cifa@unav.es)

## INTRODUCCIÓN: ANTIBACTERIANOS



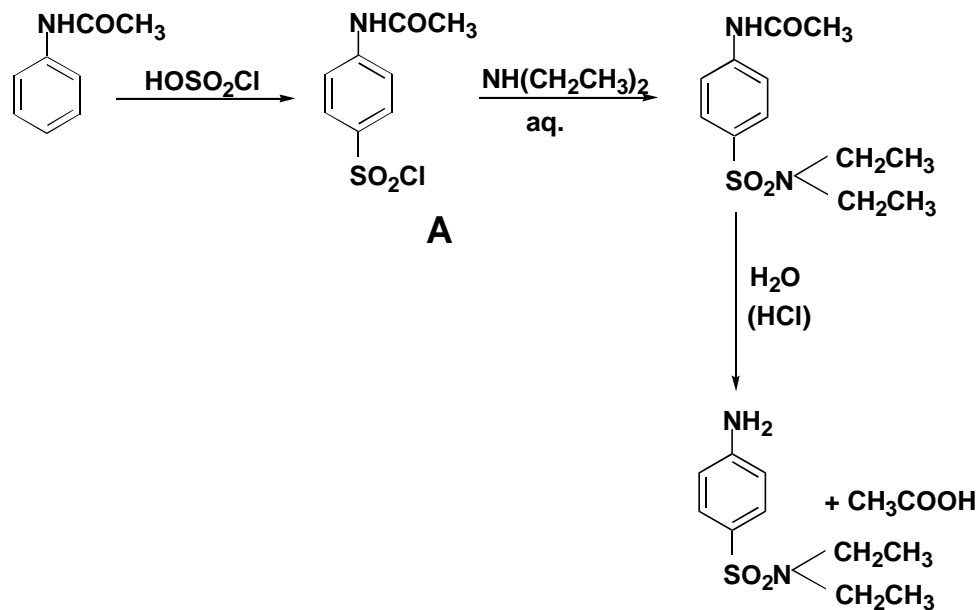
Las sulfonamidas, son un conjunto de sustancias derivadas de la p-aminobencenosulfonamida o sulfanilamida, que se descubrió inicialmente como producto activo formado en el organismo, tras la administración de un antibacteriano, el colorante prontosil.

Si bien, el grupo  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  no es esencial como tal para la actividad, sí es imprescindible que el azufre esté unido directamente al anillo bencénico. El grupo  $\text{NH}_2$  en posición para, es requisito indispensable para mantener la actividad.

En cuanto al mecanismo de acción, las sulfamidas son compuestos antibacterianos por inhibición de la biosíntesis de ácidos folínicos y diuréticos por inhibición de la enzima anhidrasa carbónica.

Son muchos los derivados de sulfanilamida empleados en farmacología. Las primeras que se emplearon en quimioterapia presentaban problemas a la hora de su eliminación, derivados de su falta de solubilidad debido a que por su pKa (alrededor de 6 o inferior en las infecciones bacterianas) se encuentran en gran porcentaje en forma no ionizada, que al ser insoluble en agua precipitaban. Para evitar este problema, se disminuyó el pKa de las sulfamidas, introduciendo sustituyentes aceptores de electrones en el nitrógeno del grupo sulfonamido. Entre estos, los derivados heterocíclicos resultaron ser menos tóxicos, tales como, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfamerazina o sulfametazina, entre otros.

En general, las sulfonamidas suelen prepararse por clorosulfonación de anillos bencénicos con ácido clorosulfónico, seguida de aminólisis. La preparación de sulfonamidas antibacterianas, derivadas del ácido 4-aminobencenosulfónico, es semejante, a partir del cloruro del ácido 4-acetamidobencenosulfónico, que se obtiene por reacción del ácido clorosulfónico y acetanilida. Desde el punto de vista sintético, el problema suele residir en la preparación de la amina, generalmente heterocíclica, que se utiliza en la aminólisis.

**ESQUEMA DE SÍNTESIS****B: SULFONAMIDA****PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

La síntesis tiene lugar en dos etapas:

- 1.- Reacción de la acetanilida con el ácido clorosulfónico, dando lugar a la formación del cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo (A).
- 2.- Reacción del cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo (A) con la dietilamina, a reflujo, para rendir la N,N-dietil-p-acetamidobencenosulfonamida que tras una reacción de hidrólisis dará lugar a la N,N-dietil-p-aminobencenosulfonamida (B).

**1.- PREPARACIÓN DEL CLORURO DE p-ACETAMIDOBENCENOSULFONILO****EXPERIMENTAL**

Desde una ampolla de adición, se adiciona gota a gota el ácido clorosulfónico (0,15 mol) sobre acetanilida seca (0,03 mol). La agitación se mantiene constante durante la adición, para homogeneizar bien la mezcla.

Una vez terminada la adición, se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora para que se complete la reacción. Se deja enfriar la mezcla y se vierte sobre hielo picado. Agitar

continuamente hasta la obtención de una suspensión de un sólido blanco, que se corresponde con el cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo. Filtrar a vacío, lavando el filtrado con agua fría varias veces. Secar bien el filtrado.

## INSTRUCCIONES Y CUESTIONES

**1.- Antes de empezar, secar bien todo el material de vidrio** una noche en la estufa (matraz de fondo redondo, refrigerante, probeta, ampolla de adición).

**2.- Calcular las cantidades de reactivos comerciales precisas:**

**3.- Una vez preparado el producto intermedio, responda brevemente a las siguientes preguntas:**

- ¿Por qué es preciso el uso del material bien seco?
- ¿Por qué se vierte la mezcla de reacción sobre hielo?
- ¿Cuál es el mecanismo de la reacción de sulfonación?

## 2.- PREPARACIÓN DE LA N,N-dietilbencenosulfonamida

### EXPERIMENTAL

En un matraz se introduce el cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo, y se añade una mezcla de 0,06 moles de dietilamina en 30 mL de H<sub>2</sub>O. Mezclar bien y calentar con agitación justo por debajo del punto de ebullición, hasta la obtención de la correspondiente N,N-dietil-p-acetamidobencenosulfonamida (se sigue la reacción mediante CCF).

Enfriar la suspensión en hielo y después añadir ácido sulfúrico diluido hasta que la mezcla alcance un pH ácido. Filtrar el producto a vacío lavando el filtrado con un poco de agua fría, para secar posteriormente.

Para la hidrólisis, calentar a reflujo la N,N-dietil-p-acetamidobencenosulfonamida con 20 mL de agua y 10 mL de ácido clorhídrico concentrado (se sigue la reacción mediante CCF). Una vez terminada la reacción, se vierte el contenido del matraz en un vaso de precipitados y cuidadosamente se añade solución saturada de bicarbonato sódico en pequeñas porciones y con agitación. Una vez que el desprendimiento de gases se ha terminado, comprobar el pH de la suspensión y si está todavía ácida, añadir mas bicarbonato, hasta alcanzar pH neutro. Enfriar con hielo, filtrar la sulfonamida a vacío y secar. Recristalizar en el disolvente adecuado.

## INSTRUCCIONES Y CUESTIONES

**1.- Preparar el material y calcular las cantidades de reactivos comerciales precisas**

**2.- Las reacciones se siguen mediante CCF con una *FM* de Acetato de Etilo/Eter de petróleo (1:1).**

**3- Una vez obtenido el producto, se completan los datos siguientes:**

Tiempo de reacción de síntesis de N,N-dietil-p-acetamidobencenosulfonamida

Tiempo de reacción de hidrólisis

P.F.

IR-referencia (acetanilida):

IR-producto obtenido (sulfonamida):

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>; 200 MHz) ( $\delta$ ):

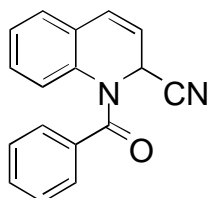
ANÁLISIS ELEMENTAL (C, H, N):

**4.- Responda brevemente a las siguientes preguntas:**

- ¿Qué ocurre con el cloro del cloruro de p-acetamidobencenosulfonilo?
  - ¿Para qué adicionamos ácido sulfúrico?
  - ¿Para qué adicionamos bicarbonato sódico al final de la hidrólisis?
- ¿Cuál es el disolvente de recristalización adecuado?

# PREPARACIÓN DE UN DERIVADO REISSERT DE 6-NITROQUINOLINA

## INTRODUCCIÓN: REACCIÓN DE REISSERT



EJEMPLO CLÁSICO DE DERIVADO  
REISSERT SOBRE QUINOLINA

La química de los compuestos Reissert ha sido objeto de numerosas revisiones desde que en 1905 A. Reissert diera a conocer el primer ejemplo: la reacción entre la quinolina (1 mol) y el cloruro de benzoílo (2 moles) en medio de cianuro potásico acuoso.

Se han planteado numerosas modificaciones de la reacción, tanto en el sustrato de la misma (quinolina e isoquinolina, generalmente) como en los agentes dadores de cianuro y el medio de reacción. Así, originalmente los derivados Reissert se preparaban en medio acuoso por adición lenta del cloruro de ácido (2 moles) sobre una suspensión de quinolina (1 mol) en cianuro potásico acuoso (3 moles)

Este método presenta numerosas desventajas:

- Ni la quinolina ni el producto de la reacción son solubles en agua.
- Cuando la reacción se verifica en medio acuoso se aísla con frecuencia una *pseudobase*, por la adición de un grupo OH en vez del CN.
- En estas condiciones se hidroliza el cloruro de ácido.

La introducción de disolventes no acuosos facilitó la dilución y/o disolución tanto del cloruro de ácido como del sustrato.

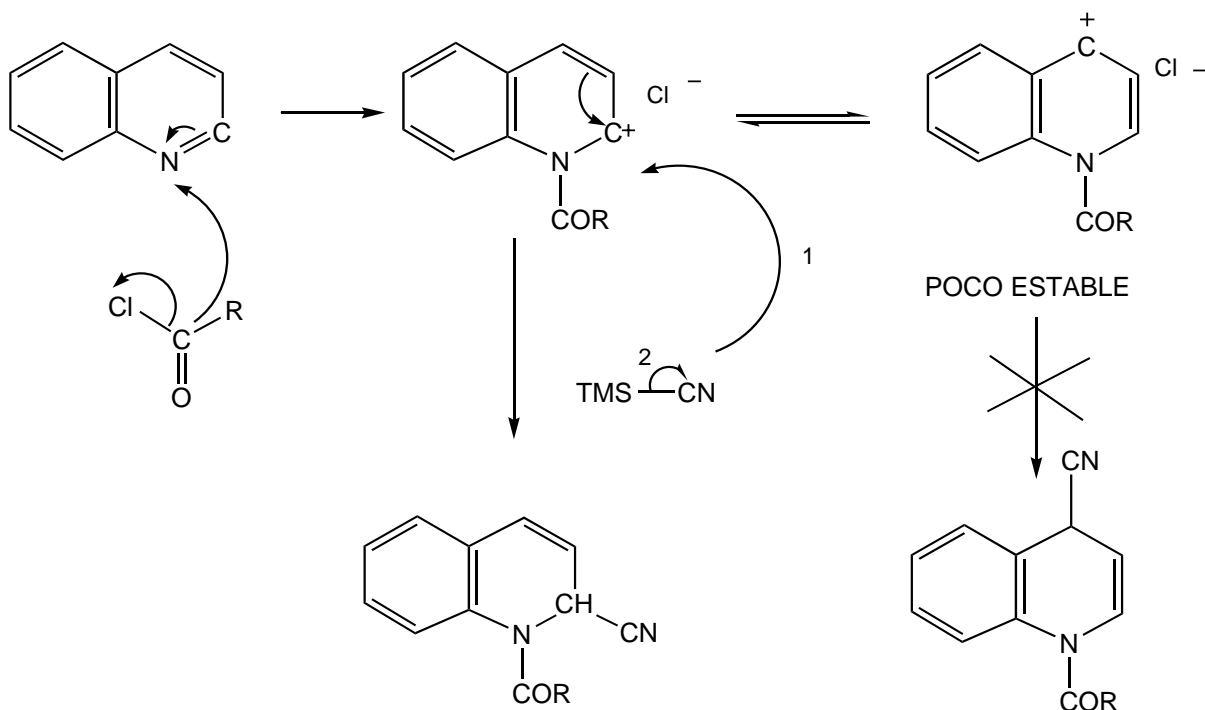
En este momento, la reacción se efectuaba por adición lenta del cloruro de ácido (con frecuencia disuelto/diluido en diclorometano seco) sobre la base nitrogenada y el cianuro potásico en un medio de diclorometano al que se añadía la cantidad mínima de agua precisa para solubilizar la sal.

Posteriormente se lograron mejores rendimientos de reacción empleando agentes de transferencia de fase, como el cloruro de benciltrialquilamonio. Con estos agentes se logra también disminuir la formación de la pseudobase.

Uno de los agentes dadores de cianuro más eficaces y que permite emplear medios anhidros es el **cianuro de trimetilsilano**. En este caso se emplea tricloruro de aluminio

(un ácido de Lewis) como catalizador.

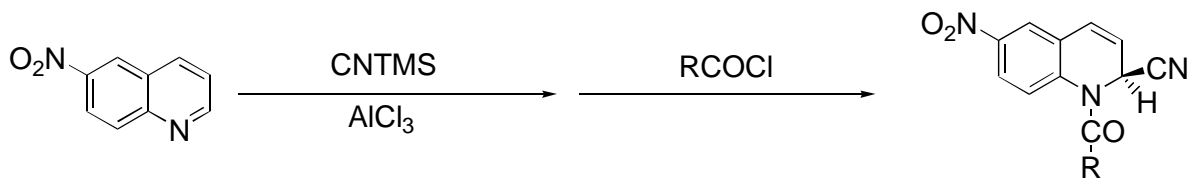
Un mecanismo probable para la reacción (propuesto por McEwen y Cobb) implica la formación de un intermedio: el cloruro de benzoilquinolinio. La adición posterior del grupo ciano sobre este intermedio se verifica con preferencia en la posición 2, tal y como se recoge en el esquema:



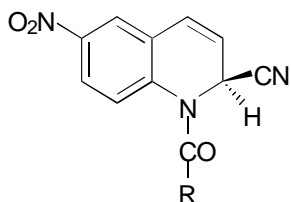
#### MECANISMO DE LA REACCIÓN DE REISSERT SOBRE QUINOLINA

La ausencia de agua en el medio permite evitar la hidrólisis de los cloruros de ácido más reactivos, proceso competitivo que llevaba a resultados negativos en algunos intentos de reacción efectuados en medio acuoso o en la combinación de las dos fases, acuosa/orgánica.

## ESQUEMA DE SÍNTESIS



## PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL



DERIVADO REISSERT SOBRE  
6-NITROQUINOLINA

Sobre una mezcla de 6-nitroquinolina (1g), cianuro de trimetilsilano (1.5 mmol) y tricloruro de aluminio (cantidades catalíticas) en diclorometano seco (50 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, y en baño de hielo, se adiciona lentamente una disolución de cloruro de ácido<sup>(2)</sup> (1.5 mmol) en diclorometano seco (20 mL)

Tras el tiempo necesario (**seguir por CCF**) de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre agua (50 mL) y se lava con agua (2 x 50 mL), HCl (dil.) (hasta que la fase acuosa no se coloree), agua (2 x 50 mL), disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (hasta que la fase acuosa no se coloree) y agua (2 x 50 mL). Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se eliminan disolventes a presión reducida.

Se purifica en columna (FM= Diclorometano). Se eliminan disolventes a sequedad a presión reducida.

## INSTRUCCIONES Y CUESTIONES

**1.- Preparar el material y calcular las cantidades de reactivos comerciales precisas:**

**2.- Reacción. Se sigue mediante CCF con una FM de tolueno/acetato de etilo (50:50) frente a la 6-nitroquinolina de partida.** Se determinará el tiempo de reacción en las condiciones de trabajo.

**3.- Caracterización de la 6-nitroquinolina (producto de partida).**

3.a) Se efectúa el IR de referencia (6-nitroquinolina). Se estudian las absorciones más características y se proponen las diferencias previsibles más significativas entre los espectros de IR del reactivo y del producto final.

IR-referencia (6-nitroquinolina):

(1): El monitor de prácticas indicará a cada grupo el reactivo de trabajo.

3.b) Se estudia el espectro de RMN - H<sup>1</sup> de la 6-nitroquinolina y se asigna cada señal a los H correspondientes. (*Ver apéndice*)

**4.- Una vez preparado el producto, se completan los datos siguientes:**

Tiempo de reacción

P.F.

IR (derivado Reissert obtenido):

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>; 200 MHz) (δ) (derivado Reissert obtenido):

ANÁLISIS ELEMENTAL (C, H, N):

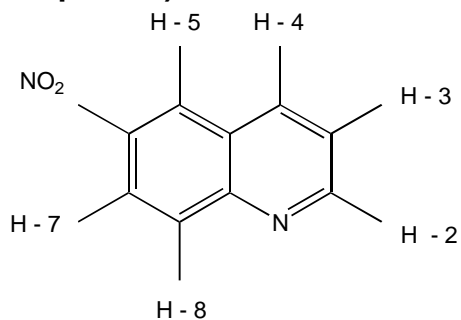
**5.- Responda brevemente a las siguientes cuestiones:**

- ¿Cuál es el producto de reacción del cianuro de trimetilsilano con el agua?
- ¿Cómo se destruyen los restos de cianuro de trimetilsilano?
- ¿Se podría usar etanol como disolvente de reacción en lugar de diclorometano?

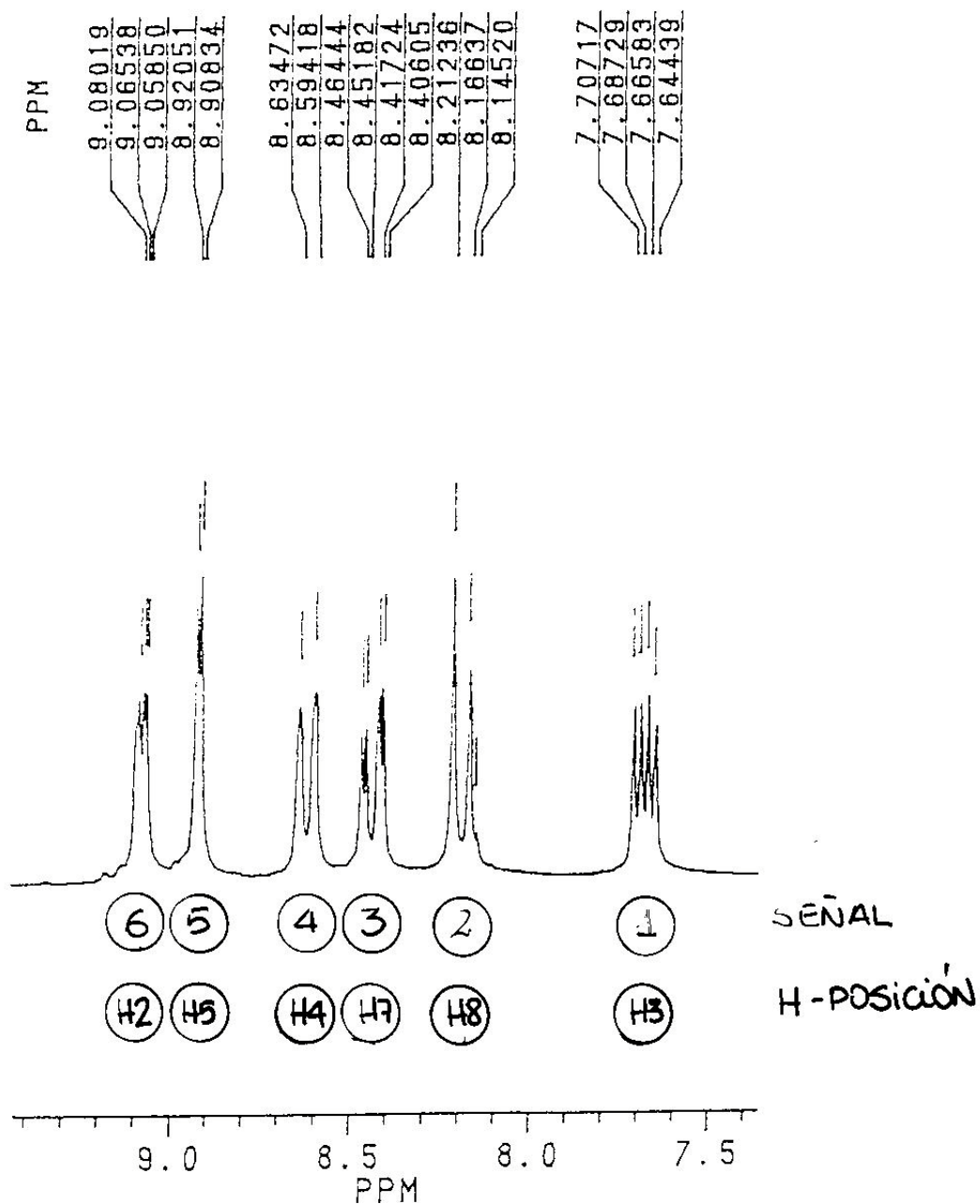


**APÉNDICE: CARACTERIZACIÓN, MEDIANTE ESPECTROSCOPIA DE RMN-H<sup>1</sup>, DE 6-NITROQUINOLINA**

**6-Nitroquinolina (estructura química)**



**6-NITROQUINOLINA, ASPECTO GENERAL**





El trabajo en los laboratorios de Medicinal Chemistry debe mantener altos estándares de precaución y buen uso.

El manejo de instrumental eléctrico, la utilización de calor, el material de cristal y los disolventes no presentan un especial problema, si se siguen las instrucciones del supervisor.

En esta práctica se utiliza cianuro de potasio acuoso. Se debe disponer, por tanto, de un "kit" de antídoto con nitrato de amil, nitrato sódico y tiosulfato sódico en la zona de trabajo antes de empezar a trabajar.

Se usa ácido clorosulfónico que es corrosivo, tóxico y reacciona con agua.

Este documento ha sido supervisado por el Prof. Silvia Pérez Silanes ([sperez@unav.es](mailto:sperez@unav.es)) quien informa que no existen problemas específicos de seguridad en la realización de este ejercicio, incluyendo toxicidad, inflamabilidad y explosión, ni cualquier otro destacable, dentro de lo usual en un laboratorio de Medicinal Chemistry.

Se agradecerá comunicar al Editor cualquier posible incidencia.

## EXERCISE V.2

### SYNTHESIS OF A SULFANILAMIDE DERIVATIVE

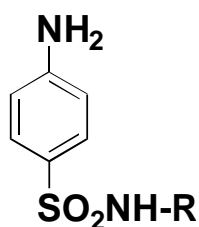
Silvia Pérez Silanes

C.I.F.A. Universidad de Navarra, 31008 Pamplona, Spain

E-mail: [sperez@unav.es](mailto:sperez@unav.es); [cifa@unav.es](mailto:cifa@unav.es)

#### INTRODUCTION: ANTIBACTERIAL AGENTS

The sulfonamides are a group of substances derived from *p*-aminobenzenesulfonamide or sulfanilamide, which was initially discovered as an active product formed in the organism after administration of an antibacterial agent, the dye protosil.



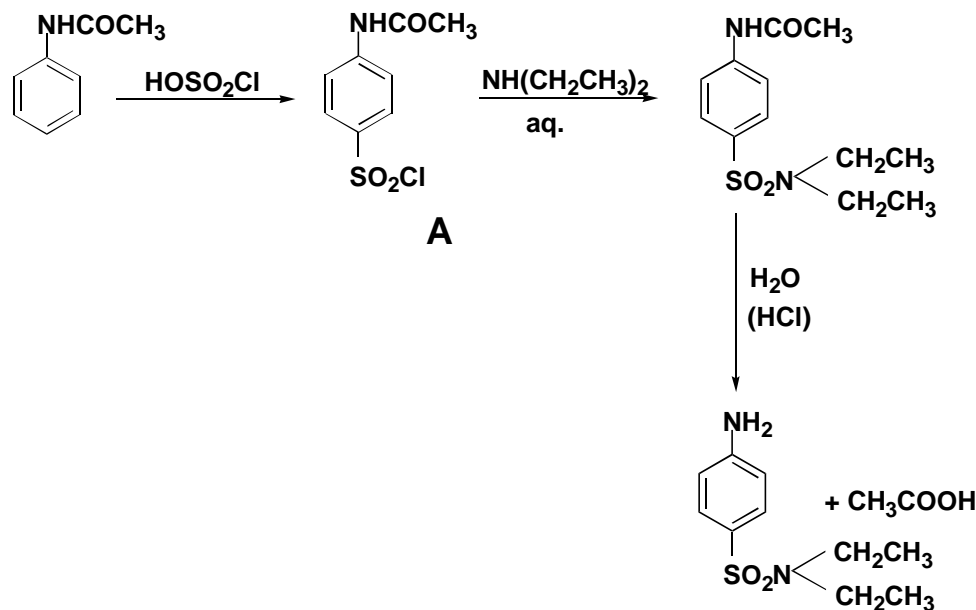
While the **SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>** group, in itself, is not essential for activity, it is necessary that the sulfur be directly linked to the benzene ring. The group **NH<sub>2</sub>**, in the para position, is an indispensable requirement for maintaining activity.

With regard to the mechanism of action, the sulfonamides are antibacterial compounds due to inhibition of the biosynthesis of folic acids and are diuretic agents due to inhibition of the carbonic anhydrase enzyme.

There are many sulfanilamide derivatives that are used in pharmacology. The first ones used in chemotherapy presented problems with respect to their elimination, derived from their lack of solubility; because of their *pK<sub>a</sub>* (approximately 6 or lower in bacterial infections), a great number of them are found in a non-ionized form which, upon being insoluble, precipitate in water. In order to avoid this problem, the *pK<sub>a</sub>* of the sulfonamides was reduced by introducing electron acceptors on the nitrogen of the sulfonamide group. Among these electron acceptors, the heterocyclic derivatives, such as sulfisoxazole, sulfadiazine, sulfamerazine, or sulfametazine, are less toxic.

In general, the sulfonamides are usually prepared by chlorosulfonation of benzene rings with chlorosulfonic acid, followed by aminolysis. The preparation of antibacterial sulfonamides, derived from 4-aminobenzenesulfonic acid, is similar, from the 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride, which is obtained by reacting chlorosulfonic acid with acetanilide. From a synthesis point of view, the problem usually lies in the preparation of the amine, usually heterocyclic, which is used in aminolysis.

## SYNTHESIS SCHEME



## B: SULFONAMIDE

## EXPERIMENTAL PROCEDURE

The synthesis consists of two stages/phases.

1. Reaction of acetanilide with chlorosulfonic acid, giving rise to the formation of *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride (A).
2. Reaction of *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride (A) with diethylamine, under reflux, in order to give *N,N*-diethyl-*p*-acetamidobenzenesulfonamide, which after hydrolysis reaction, yields *N,N*-diethyl-*p*-aminobenzenesulfonamide (B).

1. PREPARATION OF *p*-ACETAMIDOBENZENESULFONYL CHLORIDE**EXPERIMENTAL PROCEDURE****Before beginning, dry all glassware thoroughly**

Chlorosulfonic acid (0.15 mol) is added dropwise to dry acetanilide (0.03 mol). Stirring is maintained constantly during the addition in order to homogenize the mixture.

Once the addition is completed, the mixture is heated to reflux for 1 h in order to complete the reaction. The mixture is allowed to cool and is then poured over crushed ice. The mixture is then stirred continuously until a suspension of a white solid is

obtained; this solid corresponds to *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride. This is filtered under vacuum, and the filtrate is washed with cold water. The filtrate is then dried thoroughly.

### QUESTIONS

1. Why is it necessary that the material be well dried?
2. Why is the reaction mixture poured over ice?
3. What is the mechanism of reaction of sulfonation?

## 2. PREPARATION OF *N,N*-diethylbenzenesulfonamide

### EXPERIMENTAL PROCEDURE

*p*-Acetamidobenzenesulfonyl chloride is placed in a flask and a mixture of 0.06 moles of diethylamine in 30 mL of H<sub>2</sub>O is added. Mix well and stir while heating to just below boiling point, until the corresponding *N,N*-diethyl-*p*-acetamidobenzenesulfonamide (reaction observed using TLC) is obtained.

Cool the suspension over ice and then add diluted sulfuric acid until the mixture reaches an acidic pH. Filter the product under vacuum, wash the filtrate with cold water, and then dry completely.

For hydrolysis, heat *N,N*-diethyl-*p*-acetamidobenzenesulfonamide with 20 mL of water and 10 mL of concentrated hydrochloric acid (the reaction is observed using TLC). Once the reaction has ended, the content of the flask is poured into a beaker. A saturated solution of sodium bicarbonate is carefully added in small portions and with stirring. Check the pH of the suspension. If it is still acidic, add more sodium bicarbonate, until a neutral pH is reached. Cool with ice, filter the sulfonamide under vacuum, and dry. Recrystallize from the appropriate solvent.

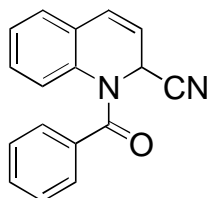
## INSTRUCTIONS AND QUESTIONS

1. Prepare the material and calculate the necessary quantities of commercial reagents.
2. The reactions are observed using TLC with a MP (mobile phase) of ethyl acetate/petroleum ether (1:1).
3. Once the product is obtained, the following data are noted:
  - Time of reaction of synthesis of *N,N*-diethyl-*p*-acetamidobenzenesulfonamide.
  - Time of reaction of hydrolysis.
  - M.P. (melting point)
  - IR-reference (acetanilide)
  - IR-product obtained (sulfonamide)
  - NMR (DMSO- $d_6$ ; 200 MHz) ( $\delta$ ):
  - ELEMENTAL ANALYSIS (C, H, N)
4. Briefly answer the following questions:
  - What happens to the chlorine atom from the *p*-acetamidobenzenesulfonyl chloride?
  - Why do we add sulfuric acid?
  - Why do we add sodium bicarbonate at the end of the hydrolysis?
  - What is the appropriate recrystallization solvent/solvent for recrystallization?

## PREPARATION OF A REISSERT DERIVATIVE FROM 6-NITROQUINOLINE

### INTRODUCTION: REISSERT REACTION

The chemistry of the Reissert compounds has been the object of numerous revisions since 1905. A. Reissert made the first example known: the reaction between quinoline (1 mol) and benzoyl chloride (2 mol) in an aqueous potassium cyanide medium.



CLASSIC EXAMPLE OF REISSERT  
QUINOLINE DERIVATIVE

Numerous modifications of the reaction, in the substrate (generally, quinoline and isoquinoline) as well as in the cyanide-donating/cyanide-releasing agents and the reaction medium. Therefore, originally, the Reissert derivatives were prepared in an aqueous medium by slowly adding acid chloride (2 mol) to a suspension of quinoline (1 mol) in aqueous potassium cyanide (3 mol).

This method has numerous advantages:

- Neither the quinoline nor the reaction product is soluble in water.
- When the reaction is conducted in aqueous medium, a *pseudobase* is frequently isolated by adding an OH group instead of a CN group.
- In these conditions, the acid chloride is hydrolyzed.

The introduction of nonaqueous substances facilitated dilution and/or dissolution of the acid chloride as well as the substrate.

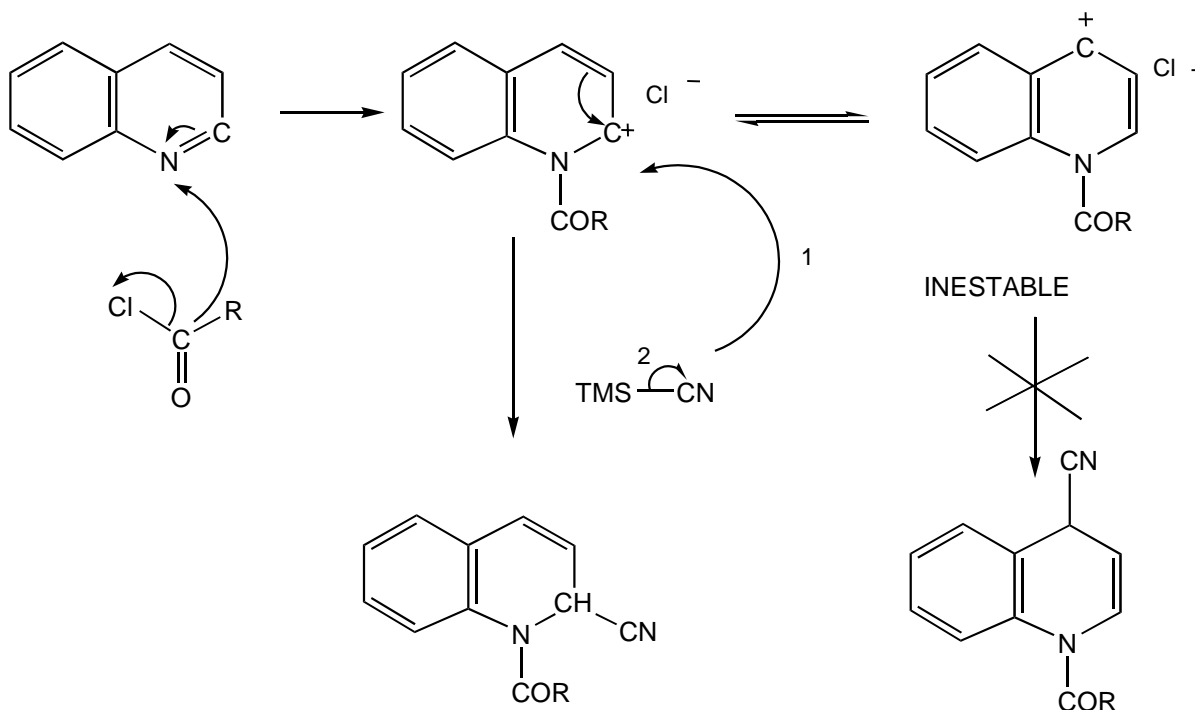
At the that time, the reaction was carried out by slowly adding acid chloride (frequently dissolved/diluted in dry dichloromethane) to the nitrogenated base and the potassium cyanide in a dichloromethane medium to which the minimum quantity of water necessary for solubilizing the salt had been added.

Subsequently, better reaction yields were obtained using phase transfer agents, such as benzyltrialkylammonium chloride. With these agents, a decrease in the formation of the pseudobase was also obtained.

One of the most efficient cyanide-donating/cyanide-releasing agents, which permits the use of an anhydrous medium, is **trimethylsilane cyanide**. In this case, aluminum trichloride (a Lewis acid) is used as the catalyst.



A probable mechanism for the reaction (proposed by McEwen and Cobb) involves the formation of an intermediate: benzoylquinoline chloride. Subsequent addition of the cyano group to this intermediate is verified with preference in position 2 (see scheme below):



#### REISSERT REACTION MECHANISM

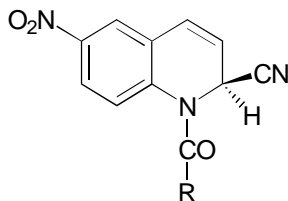
INESTABLE = UNSTABLE

The absence of water in the medium prevents hydrolysis of the more reactive acid chlorides, a competitive process which led to negative results in some of the attempts to carry out a reaction in an aqueous medium or in combination of the two phases, aqueous and organic.

## SCHEME OF SYNTHESIS

### EXPERIMENTAL PROCEDURE

A solution of acid chloride<sup>(1)</sup> (1.5 mmol) in dry dichloromethane (20 mL) is slowly added to a mixture of 6-nitroquinoline (1 g), trimethylsilane cyanide (1.5 mmol), and aluminium chloride (catalytic quantities) in dry dichloromethane (50 mL), under nitrogen atmosphere, and in an ice bath.



REISSERT DERIVATIVE OF  
6-NITROQUINOLINE

After being observed by TLC and stirred at room temperature, the reaction mixture is poured onto water (50 mL) and washed with water (2 x 50 mL), HCl (dil.) (until the aqueous phase remains colorless), water (2 x 50 mL), aqueous solution saturated with sodium bicarbonate (until the aqueous phase remains colorless), and water (2 x 50 mL). The organic phase is dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvents are eliminated under reduced pressure.

The residue is purified by column chromatography. The solvents are removed under reduced pressure.

### INSTRUCTIONS AND QUESTIONS

1. Prepare the material and calculate the necessary quantities of the commercial reagents.
2. **Reaction.** The reaction is observed by TLC with a MP toluene/ethyl acetate (50:50) against the starting product, 6-nitroquinoline. The reaction time in the given the work conditions will be determined.
3. **Characterization of 6-nitroquinoline (starting product).**  
IR-reference (6-nitroquinoline)  
NMR H<sup>1</sup> spectra of 6-nitroquinoline is studied and each signal is assigned to the corresponding H. (See appendix.)
4. **Once the product has been prepared, the following data are noted:**  
Time of reaction  
M.P. (melting point)  
IR (Reissert derivative obtained)

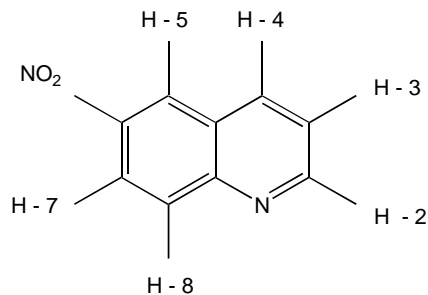
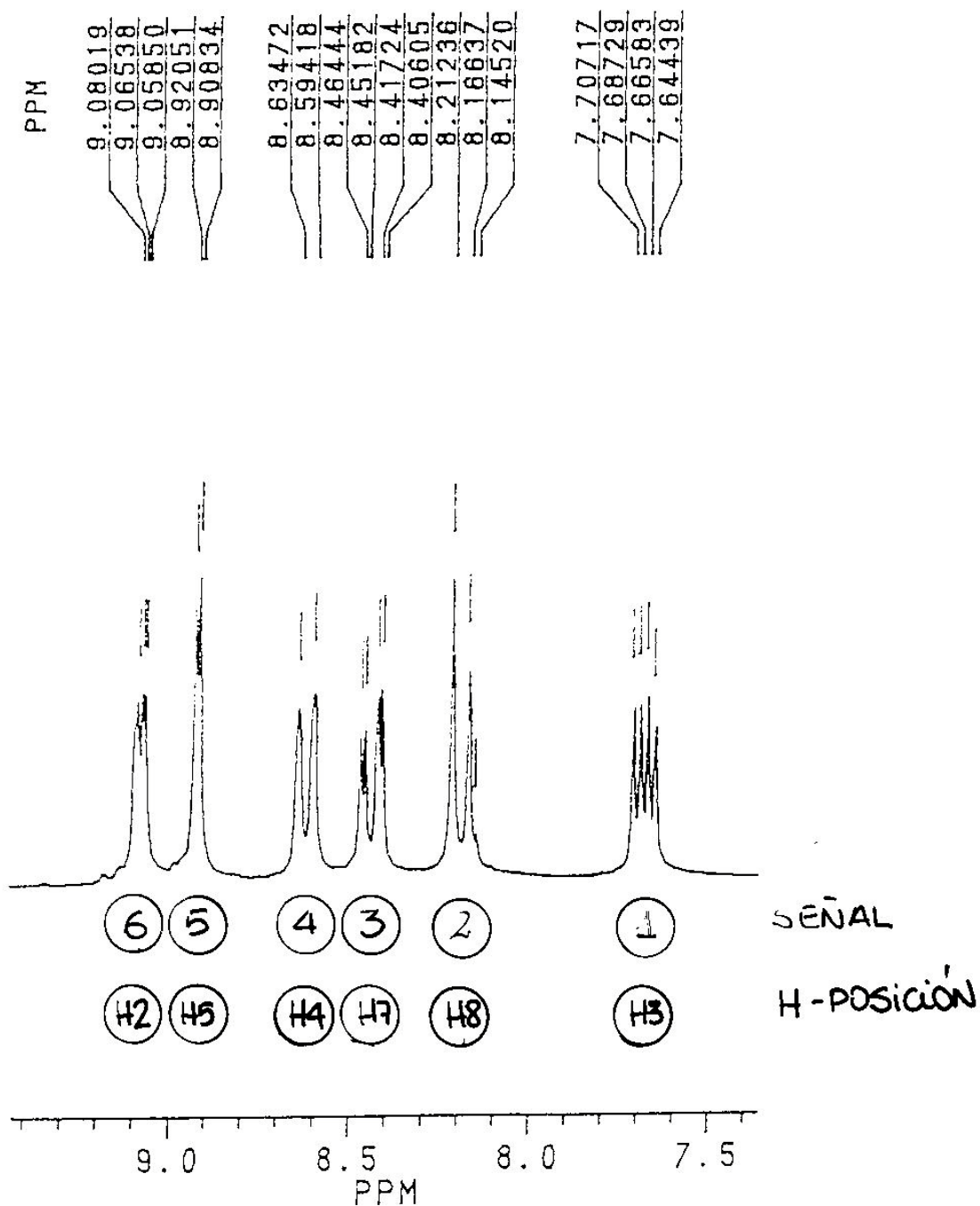
(1): The lab monitor will indicate the work reagent to each group.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 200 MHz) ( $\delta$ ) (Reissert derivative obtained):

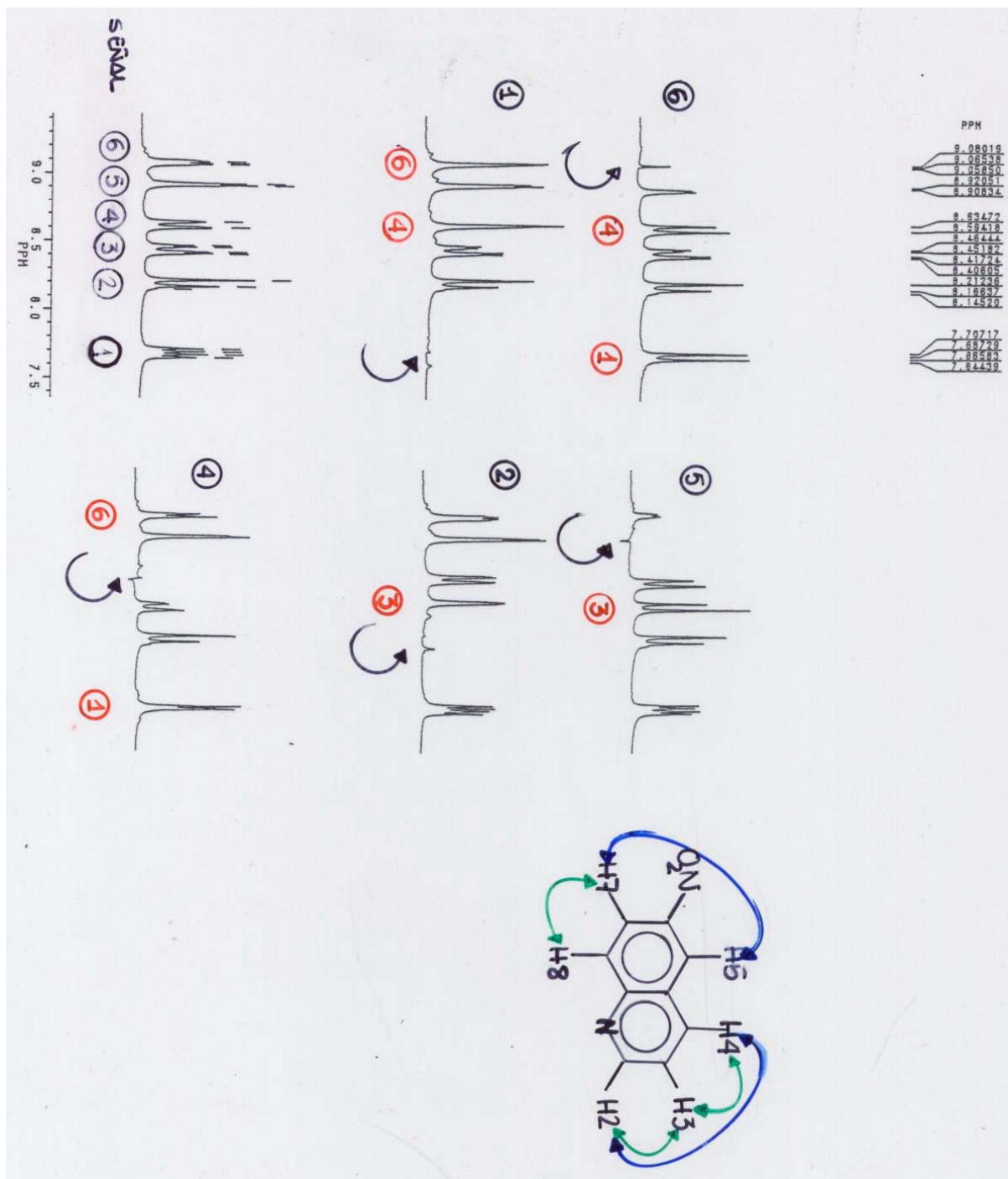
ELEMENTAL ANALYSIS (C, H, N)

**5. Briefly answer the following questions:**

- What is the reaction product of trimethylsilane cyanide with water?
- How is the residual trimethylsilane cyanide eliminated?
- Could ethanol be used as a reaction solvent instead of dichloromethane?

**APPENDIX: CHARACTERIZATION OF 6-NITROQUINOLINE BY RMN-H<sup>1</sup> SPECTROSCOPY****6. Nitroquinoline (chemical structure)****6-NITROQUINOLINA, ASPECTO GENERAL**

## Double resonance spectra for determining coupling/couplings:



Silvia Pérez Silanes

[sperez@unav.es](mailto:sperez@unav.es); [cifa@unav.es](mailto:cifa@unav.es)

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.

A cyanide antidote kit (amyl nitrite, sodium nitrite and sodium thiosulfate) should be available in any cyanide work area before work commences.

Chlorosulfonic acid is corrosive, reacts violently with water and is poisonous.

This document has been supervised by Prof. Silvia Pérez Silanes ([sperez@unav.es](mailto:sperez@unav.es)) 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.