

6. Die Aciditätskonstanten von Benzolsulfonamiden mit heterocyclischer Amin-Komponente

von A. V. Willi und Walter Meier.

(9. XI. 55.)

Im Anschluss an die vorhergehende Arbeit¹⁾ wurden die Aciditätskonstanten einiger heterocyclischer Benzolsulfonamid-Derivate bestimmt. Von diesen sind die Sulfanilamide von pharmazeutischem Interesse. Die dazugehörigen Verbindungen ohne die p-NH₂-Gruppe wurden ebenfalls untersucht, um festzustellen, welchen Einfluss die Einführung einer heterocyclischen Gruppe auf die Acidität des Benzolsulfonamides hat.

Wir bestimmten Konzentrations-Aciditätskonstanten²⁾ bei 20° und der Ionenstärke $\mu = 0,1$ (KCl) mit Hilfe der früher beschriebenen³⁾ potentiometrischen Titrationsmethode an einer Glaselektrode.

Experimentelles. 2-Benzolsulfonamido-pyridin wurde aus 2-Aminopyridin und Benzolsulfochlorid in wäss. Kalilauge hergestellt⁴⁾ und dreimal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 172°.

2-Benzolsulfonamido-pyrimidin erhielten wir durch Reaktion von Benzolsulfochlorid mit 2-Aminopyrimidin in Pyridin-Lösung⁵⁾. Es wurde dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 230—231°.

Die für die Messungen verwendeten Proben von 2-Sulfanilamido-pyridin, 2-Sulfanilamidothiazol, 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin und 4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin wurden durch Umkristallisation von Handelsware (Pharmacopoe-Qualität) aus Alkohol oder Wasser erhalten.

2-Sulfanilamido-pyrimidin („Sulfadiazin“) und 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin („Diazil“) waren in der Fabrikation der *CILAG Aktiengesellschaft* hergestellt und wurden vor der Messung noch einmal umkristallisiert.

Die Substanzen wurden in einem geringen Natronlauge-Überschuss (carbonatfrei) gelöst; die Lösungen wurden auf eine Konzentration von ca. $2,5 \times 10^{-3}$ -m. gebracht, mit KCl versetzt und mit Perchlorsäure zurücktitriert. Von jeder Substanz wurden mindestens 2 Titrations ausgeführt, die innerhalb 0,04 Einheiten oder besser übereinstimmende pK-Werte ergaben.

Die Resultate sind aus Tab. 1 zu ersehen. Der Ersatz eines H am N des Benzolsulfonamids durch ein heterocyclisches Radikal er-

¹⁾ A. V. Willi, *Helv.* **39**, 46 (1956).

²⁾ Auf die *Sørensen*-Skala bezogene pK-Werte von Sulfanilamiden sind früher von P. H. Bell & R. O. Roblin jr., *J. Amer. chem. Soc.* **64**, 2906 (1942), bestimmt worden. Die Daten für die meisten der hier interessierenden Substanzen wurden dabei nur durch Umrechnung von in Alkohol-Wasser-Mischungen gemessenen Werten auf reines Wasser als Lösungsmittel erhalten. Dennoch stimmen sie grössenordnungsmässig mit unseren überein.

³⁾ G. Schwarzenbach, A. Willi & R. O. Bach, *Helv.* **30**, 1303 (1947).

⁴⁾ *Mh. Chem.* **46**, 674 (1925).

⁵⁾ R. Dahlbom & T. Ekstrand, *Svensk kem. Tidskr.* **55**, 122 (1943); *Chem. Zbl.* **1943** II, 1188.

höht in jedem Fall die Acidität der Verbindung, und zwar mehr als bei Einführung des Phenylrestes. Am stärksten ist diese Erscheinung ausgeprägt beim 2-Benzolsulfonamido-pyrimidin, das um 4,09 pK-Einheiten saurer als Benzolsulfonamid ist.

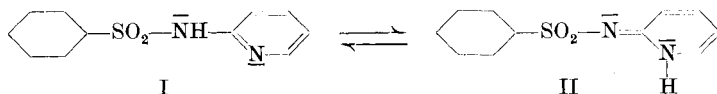
Tabelle 1.

pK-Werte bei 20° und $\mu = 0,1$ (KCl).

2-Benzolsulfonamido-pyridin . . .	8,20	2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidin . . .	6,84
2-Sulfanilamido-pyridin . . .	8,48	2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin . . .	7,51
2-Benzolsulfonamido-pyrimidin . . .	5,91	4-Sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidin . . .	7,49
2-Sulfanilamido-pyrimidin . . .	6,35	2-Sulfanilamido-thiazol	7,23

Die positivierende (elektronenanziehende) Wirkung des Ersatzes von CH im aromatischen Ring durch N lässt sich nach *Jaffé*⁶⁾ mit Hilfe der *Hammert*'schen Regel quantitativ ermitteln. Aus dem pK-Wert für Benzolsulfonanilid (8,31)¹⁾ haben wir versuchsweise die bei Einführung von 1 und 2 N-Atomen zu erwartenden pK-Werte berechnet, wobei der σ -Wert von 0,74 von *Elderfield & Siegel*⁷⁾ Anwendung fand. Derartige Berechnungen für ortho-Stellungen sind mit Vorbehalt zu betrachten, doch liegt der für 2-Benzolsulfonamido-pyrimidin erhaltene Wert (pK = 5,73) in der richtigen Grössenordnung (exp. Wert siehe Tab. 1), während derjenige für das Pyridin-Derivat (pK = 7,02) stark vom experimentellen Wert abweicht.

Eine Erklärung für diese Abweichung wäre das Vorhandensein des folgenden tautomeren Gleichgewichtes:



in dem die Form II schwächer sauer als I sein müsste. Die Einführung des zweiten N in den Ring würde dann das erste N so stark acidifizieren, dass im 2-Benzolsulfonamido-pyrimidin die II entsprechende tautomere Form eine geringere Rolle spielen dürfte als in der Pyridin-Verbindung. Methylierung am Pyrimidin-Ring könnte jedoch wieder die Form analog II etwas begünstigen.

Die Substitution von p-NH₂ am Benzolring auf der S-Seite hat beim Pyridin- und beim Pyrimidin-Derivat eine schwächere basifizierende Wirkung als beim Benzolsulfonamid und beim Benzolsulfonanilid¹⁾. Auch das wäre durch die Anwesenheit tautomerer Formen erklärbar, denn p-NH₂ muss ja die entferntere NH-Gruppe im heterocyclischen Ring weniger stark beeinflussen als die Säureamid-NH-Gruppe.

Andererseits müsste dann die Wirkung eines Substituenten am Pyridin- bzw. Pyrimidin-Ring stärker sein als auf Grund der am

⁶⁾ H. H. *Jaffé*, J. chem. Physics **20**, 1554 (1952).

⁷⁾ R. C. *Elderfield & M. Siegel*, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5622 (1951).

Benzolsulfonanilid¹⁾ erhaltenen Resultate zu erwarten ist. Das ist tatsächlich der Fall, wie der Vergleich der pK-Werte von 2-Sulfanilamido-pyrimidin und dessen Monomethyl- und Dimethyl-Derivaten zeigt. Die CH₃-Gruppe in meta-Stellung zum Säureamid-NH könnte dessen pK-Wert höchstens um 0,15 Einheiten erhöhen; beobachtet wird aber eine Zunahme von 0,49 Einheiten bei Einführung der ersten Methylgruppe und um weitere 0,67 Einheiten bei Einführung der zweiten Methylgruppe.

Im ganzen vermag die Annahme von Tautomerie-Gleichgewichten bei den betrachteten Substanzen die gefundenen pK-Werte gut zu erklären, doch sind zur Bestätigung unserer Annahme weitere Messungen nötig, wobei auch andere Eigenschaften als Ionisationskonstanten untersucht werden sollten.

Von praktischem Interesse ist die Tatsache, dass 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin („Sulfamerazin“) und vor allem 2-Sulfanilamido-pyrimidin („Sulfadiazin“) stärkere Säuren als 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin („Diazil“) und 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin („Elkosin“) sind. Die für Injektionszwecke verwendeten Lösungen der Na-Salze von „Sulfadiazin“ und „Sulfamerazin“ haben dann einen weniger hohen und vom physiologischen Standpunkt etwas günstigeren pH-Wert. 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin („Diazil“) und 4-Sulfanilamido-2,6-dimethylpyrimidin („Elkosin“) haben praktisch den gleichen pK-Wert; dementsprechend bestehen die gleichen Voraussetzungen für die pH-Werte von Lösungen ihrer Na-Salze.

Wir danken der *CILAG Aktiengesellschaft* für die Erlaubnis zur Veröffentlichung, sowie Herrn Dr. *H. Martin* und Herrn Dr. *C. Richter* für ihr Interesse an dieser Arbeit.

SUMMARY.

Acidity constants at 20° C and the ionic strength $\mu = 0,1$ were determined for 2-benzenesulfonamido-pyridine, 2-benzenesulfonamido-pyrimidine, 2-sulfanilamido-pyridine, 2-sulfanilamido-pyrimidine, 2-sulfanilamido-4-methyl-pyrimidine, 2-sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidine, 4-sulfanilamido-2,6-dimethyl-pyrimidine and 2-sulfanilamido-thiazole.

The effects of $\bar{}$ -substituents on the pK values are discussed. The data may be explained by the existence of tautomeric forms for some substances investigated in this work.

Wissenschaftliche Abteilung der *CILAG Aktiengesellschaft*,
Schaffhausen.
