

## 6. Die Aciditätskonstanten von Benzolsulfonamiden mit heterocyclischer Amin-Komponente

von A. V. Willi und Walter Meier.

(9. XI. 55.)

Im Anschluss an die vorhergehende Arbeit<sup>1)</sup> wurden die Aciditätskonstanten einiger heterocyclischer Benzolsulfonamid-Derivate bestimmt. Von diesen sind die Sulfanilamide von pharmazeutischem Interesse. Die dazugehörigen Verbindungen ohne die p-NH<sub>2</sub>-Gruppe wurden ebenfalls untersucht, um festzustellen, welchen Einfluss die Einführung einer heterocyclischen Gruppe auf die Acidität des Benzolsulfonamides hat.

Wir bestimmten Konzentrations-Aciditätskonstanten<sup>2)</sup> bei 20° und der Ionenstärke  $\mu = 0,1$  (KCl) mit Hilfe der früher beschriebenen<sup>3)</sup> potentiometrischen Titrationsmethode an einer Glaselektrode.

Experimentelles. 2-Benzolsulfonamido-pyridin wurde aus 2-Aminopyridin und Benzolsulfochlorid in wäss. Kalilauge hergestellt<sup>4)</sup> und dreimal aus Benzol umkristallisiert. Smp. 172°.

2-Benzolsulfonamido-pyrimidin erhielten wir durch Reaktion von Benzolsulfochlorid mit 2-Aminopyrimidin in Pyridin-Lösung<sup>5)</sup>. 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-

<sup>1)</sup> A. V. Willi, *Helv.* **39**, 46 (1956).

<sup>2)</sup> 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.

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

<sup>4)</sup> *Mh. Chem.* **46**, 674 (1925).

<sup>5)</sup> 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*<sup>6)</sup> mit Hilfe der *Hammert*'schen Regel quantitativ ermitteln. Aus dem pK-Wert für Benzolsulfonanilid (8,31)<sup>1)</sup> haben wir versuchsweise die bei Einführung von 1 und 2 N-Atomen zu erwartenden pK-Werte berechnet, wobei der  $\sigma$ -Wert von 0,74 von *Elderfield & Siegel*<sup>7)</sup> 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-NH<sub>2</sub> am Benzolring auf der S-Seite hat beim Pyridin- und beim Pyrimidin-Derivat eine schwächere basifizierende Wirkung als beim Benzolsulfonamid und beim Benzolsulfonanilid<sup>1)</sup>. Auch das wäre durch die Anwesenheit tautomerer Formen erklärbar, denn p-NH<sub>2</sub> 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

<sup>6)</sup> H. H. *Jaffé*, J. chem. Physics **20**, 1554 (1952).

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

Benzolsulfonanilid<sup>1)</sup> 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 CH<sub>3</sub>-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 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.

---