

Über die Tautomerie aromatischer Sulfonamide

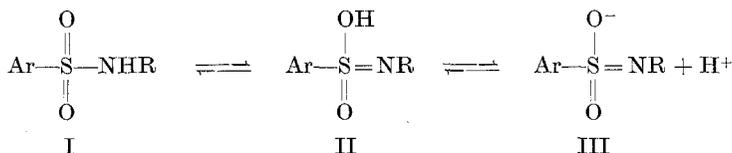
Von

K. Bertil Sandell*

(Eingegangen am 22. August 1961)

Die Tautomerie aromatischer Sulfonamide wurde durch Bestimmung ihrer Verteilung in den Systemen Äthyläther/Wasser und Chloroform/Wasser untersucht. Der Vergleich der Verteilungskoeffizienten zeigt, daß nicht substituierte und gewisse monosubstituierte Sulfonamide in Lösung ganz oder teilweise als Sulphydroxyform vorliegen.

Es ist bekannt, daß nicht substituierte und monosubstituierte aromatische Sulfonamide in wäßriger Lösung sich als Säuren verhalten. Nach älterer Auffassung wird bei der Dissoziation ein an Stickstoff gebundenes Wasserstoffatom direkt abgespalten, wobei die negative Ladung des gebildeten Anions am Stickstoffatom lokalisiert wird. Nach modernerer Anschauung faßt man das Anion als die ionisierte, tautomere Form des Sulfonamides mit der negativen Ladung an der Sulfongruppe auf¹. Man kann also erwarten, daß die nicht dissoziierte tautomere Form in geeigneten Lösungsmedien vorhanden ist. Das nachstehende Schema zeigt die Stufen der Dissoziation.



Das System ist mit der Tautomerieumlagerung und Dissoziation gewisser Verbindungen mit CO—NH-Gruppen analog.

* Jetzige Anschrift: Kliniskt Kemiska Centrallaboratoriet, Lunds Lasarett, Lund, Schweden.

¹ E. E. Turner und M. M. Harris, Organic Chemistry, S. 142, 144. London: Longmans, Green and Co. 1952.

Es ist die Absicht dieser Arbeit, die Anwesenheit der nicht dissoziierten Sulphydroxyform (II) in Lösungen nachzuweisen. Hierbei ist eine Methode verwendet worden, die sich auf die Verteilung organischer Verbindungen zwischen Wasser und zwei verschiedenen Lösungsmitteln gründet^{2, 3}.

Experimenteller Teil

Von den in Tab. 1 aufgenommenen Substanzen wurden die Verbindungen Nr. 2—6 aus Benzolsulfonylchlorid und Amin dargestellt⁴. Die übrigen Substanzen waren analysenreine oder pharmazeutische Produkte, von denen diejenigen, welche extrem niedrige oder hohe Verteilungskoeffizienten hatten, von Verunreinigungen sorgfältig befreit wurden. Der Äther und das Chloroform wurde kurz vor der Anwendung destilliert. Hinsichtlich Nomenklatur, Strukturformeln und Eigenschaften der verwandten Sulfonamide wird auf den „Merck Index“⁵ und auf die Monographie von *Northey*⁶ hingewiesen.

Um minimale Ionisierung der gelösten Verbindungen zu erreichen, wurde in gewissen Fällen der pH-Wert in der Wasserphase mit Säure oder Puffer justiert. Für die Verbindungen Nr. 7, 9 und 25 wurde deshalb der pH-Wert auf ca. 1 und für die Verbindungen Nr. 12, 14, 15, 17, 18 und 19 auf 3,5 eingestellt. Der Ionisationsgrad von Mono-, Di- und Trichloressigsäure in der Wasserphase wurde aus den Dissoziationskonstanten $1,5 \cdot 10^{-3}$, $5,0 \cdot 10^{-2}$ bzw. 0,2 (25°) berechnet.

Die Verteilungskoeffizienten wurden durch Schütteln der zu verteilenden Verbindung mit Wasser und Lösungsmittel bei 25° bestimmt. Die Konzentrationen der gelösten Verbindungen wurden in beiden Phasen photometrisch (aromatische Verbindungen), titrimetrisch (Chloressigsäuren) oder gravimetrisch bestimmt. Die maximale Konzentration der aromatischen Verbindungen in der organischen Phase war 2 mg/ml. Die Fehlergrenzen für die Bestimmungen überschreiten bei den meisten Verbindungen nicht $\pm 5\%$.

Diskussion

Frühere Arbeiten^{2, 3} ergaben, daß das Verhältnis $K_{(C_2H_5)_2O}/K_{CHCl_3}$ für Verbindungen ohne OH-Gruppen mit stabiler Struktur niedriger war als 0,5, während der Wert des Quotienten für sämtliche untersuchten Verbindungen mit freien OH-Gruppen höher war als 4,4. Werte höher als 0,5 wurden bei gewissen im Amid-Iminolgleichgewicht vorliegenden Verbindungen gefunden. Die Resultate zeigen, daß die angewandte Methode für den Nachweis von Tautomeriegleichgewichten, in welchen eines der Tautomeren eine freie OH-Gruppe enthält, verwendet werden kann.

² K. B. Sandell, *Naturwiss.* **42**, 605 (1955).

³ K. B. Sandell, *Mh. Chem.* **89**, 36 (1958).

⁴ A. I. Vogel, *Practic. Org. Chem.*, S. 651, 653. London: Longmans, Green and Co. 1956.

⁵ The Merck Index of Chemicals and Drugs, 7. Aufl. Merck and Co., Inc. Rahway: 1960.

⁶ E. H. Northey, *The Sulfonamides and Allied Compounds*. New York: Reinhold Publ. Corp. 1948.

In Tab. 1 ist der Quotient $K_{(C_2H_5)_2O}/K_{CHCl_3}$ für eine Anzahl von Sulfonamiden und Vergleichssubstanzen angegeben. Es geht aus diesen Werten hervor, daß die Sulfonamide Nr. 1, 7—11 und 13 ganz oder teil-

Tabelle 1. Verteilungskoeffizienten aromatischer Sulfonamide und einiger Vergleichssubstanzen in den Systemen Chloroform/Wasser und Äthyläther/Wasser bei 25°.

Nr.	Gelöste Verbindung	K_{CHCl_3}	$K_{(C_2H_5)_2O}$	$\frac{K_{(C_2H_5)_2O}}{K_{CHCl_3}}$
1	Benzolsulfonamid	0,571	1,99	3,5
2	N-Methylbenzolsulfonamid ..	20,4	6,34	0,31
3	N-Dimethylbenzolsulfonamid	492	14,3	0,03
4	N-Äthylbenzolsulfonamid ...	59	12,8	0,22
5	N-Diäthylbenzolsulfonamid ..	4500	165	0,04
6	Benzolsulfanilamid	740	415	0,56
7	N-Hydroxybenzolsulfonamid	0,151	6,57	43,5
8	p-Toluolbenzolsulfonamid ...	2,70	4,68	1,73
9	Sacharin	0,863	3,95	4,6
10	Sulfanilamid	0,0236	0,142	6,0
11	Sulfaguanidin	$6,27 \cdot 10^{-4}$	$2,45 \cdot 10^{-3}$	3,9
12	Sulfacarbamid	$6,94 \cdot 10^{-3}$	0,0563	8,1
13	Sulfathiocarbamid	0,167	2,36	14,1
14	Sulfacetamid	0,758	0,212	0,28
15	Sulfathiazol	0,176	0,103	0,59
16	Sulfapyridin	1,14	0,554	0,48
17	Sulfamerazin	2,80	0,653	0,23
18	Sulfamethazin	4,52	0,870	0,19
19	Sulfaisodimidin	0,204	0,0864	0,42
20	Methylbenzolsulfonat	945	52	0,06
21	Succinimid	0,054*	0,038*	0,70
22	Phthalimid	12,0	10,8	0,90
23	Isatin	1,71	2,06	1,20
24	Phenylharnstoff	0,190	0,551	2,90
25	Diäthylbarbitursäure	0,846	4,25	5,0
26	Monochloracetamid	0,11*	0,094*	0,85
27	Trichloracetamid	2,02*	12,0*	5,9
28	Monochloressigsäure	0,045	2,6	58
29	Dichloressigsäure	0,13	29	220
30	Trichloressigsäure	0,15	43	290

Ein Sternchen * gibt an, daß der Verteilungskoeffizient bei 21° bestimmt worden ist.

weise als Sulhydroxyform in den organischen Lösungsmitteln vorliegen. Die Verbindung Nr. 12, Sulfacarbamid, liegt auch als Hydroxyform vor; es kann aber nicht entschieden werden, welche der zwei denkbaren Hydroxytautomere (Sulhydroxy- oder Iminolform) überwiegt. Die Verbindungen Nr. 3, 5 und 20 können nicht als Hydroxyform existieren. Die Quotienten sind demgemäß niedriger als 0,5. Die Werte für die übrigen Sulfon-

amide zeigen, daß diese nicht oder nur zu einem kleinen Teil als Sulfhydroxytautomere mit freien OH-Gruppen vorliegen. Es ist aber theoretisch möglich, daß die Tautomeriegleichgewichte für die Verbindungen Nr. 14—19 zu Gunsten der Sulfhydroxyform verschoben sind. Die niedrigen Werte könnten also dadurch erklärt werden, daß die OH-Gruppen intramolekular, als Chelat, gebunden sind³.

Die Vergleichssubstanzen Nr. 21—27 sind untersucht worden, um die Methode auf solche Verbindungen zu prüfen, von denen angenommen wird, daß sie im Amid-Iminolgleichgewicht vorliegen. Für die Verbindungen Nr. 21—23, 26 und 27 gibt es in der Literatur keine sicheren, experimentell verifizierten Beweise für die Existenz derartiger Gleichgewichte. Die Werte in der Tabelle zeigen, daß sie alle ganz oder teilweise in der Iminolform vorkommen. Mono- und Trichloracetamid kommt in relativ hoher Konzentration in dieser Form vor, welches bemerkenswert ist, da verschiedene Untersuchungsmethoden ergeben haben, daß der Amidform anderer Carbonsäureamide in Lösung ganz überwiegt^{1, 7}.

Die angewandte Methode kann aus verschiedenen Gründen nicht für genaue quantitative Bestimmungen von Tautomeriegleichgewichten benutzt werden. Es ist u. a. unmöglich, den Quotienten $K_{(C_2H_5)_2O}/K_{CHCl_3}$ für die reinen Tautomeren zu bestimmen oder berechnen. Man kann auch nicht das Verhältnis der Tautomeriegleichgewichte in den verschiedenen Lösungsmitteln bestimmen. Außerdem ändert sich der Quotient mit dem Dissoziationsvermögen der OH-Gruppe, wie aus den hohen Werten für die Chloressigsäuren hervorgeht. Für Untersuchungen von Tautomeriegleichgewichten der Sulfonamide scheint aber die Methode zur Zeit die zuverlässigste zu sein.

⁷ C. A. Grob und B. Fischer, *Helv. Chim. Acta* **38**, 1794 (1955).