

Nitrophenoxazine als Neutralisationsindikatoren in Azeton

Bestimmung von Sulfonamiden

V. BEKÁREK, H. KALOVÁ und Z. STRÁNSKÝ

*Lehrstuhl für Analytische und Organische Chemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Palacký-Universität, 771 46 Olomouc*

Eingegangen am 2. April 1976

Zur Publikation angenommen am 23. August 1976

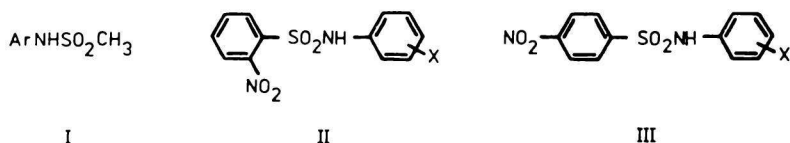
Es wurden potentiometrische und visuelle Mikrotitrationsen von 26 Modellsulfonamiden und 5 pharmakologisch bedeutsamen Sulfonamiden in wasserfreiem Azeton mit einer Maßlösung von Tetrabutylammoniumhydroxid durchgeführt. Es wurde eine lineare Abhängigkeit zwischen den Potentialen der halben Neutralisation und den Hammett-Substitutionskonstanten der Substituenten des Benzolkerns und den HMO Elektronendichten in den Modellreihen der Sulfonamide gefunden. 1-Nitrophenoxazin ist unter den angewandten Bedingungen ein geeigneter Indikator für die Bestimmung des Sulfathiazols, Sulfacetamids, Sulfamethoxydiazins, Sulfadimidins und des Sulfamethoxyipyridazins.

Potentiometric and visual microtitrations of 26 model sulfonamides and 5 pharmacologically significant sulfonamides were performed in anhydrous acetone by means of volumetric solution of tetrabutylammonium hydroxide. Linear dependence of the half-neutralization potentials on Hammett substitution constants of the substituents on benzene ring and on HMO electron densities in model series of sulfonamides has been found. 1-Nitrophenoxazine is a suitable indicator for the determination of sulfathiazole, sulfacetamide, sulfamethoxydiazine, sulfadimidine, and sulfamethoxyipyridazine under the applied conditions.

Были осуществлены потенциометрические и визуальные микротитрования 26 модельных и 5 имеющих фармакологическое значение сульфонамидов в безводном ацетоне при помощи титрованного раствора гидрокси тетрабутиламмония. Найдена линейная корреляция между потенциалами половинной нейтрализации и заместительными константами Гаммета заместителей бензольного кольца и электронными плотностями МОХ в модельных рядах сульфонамидов. 1-Нитрофеноксазин является подходящим индикатором для определения сульфатиазола, сульфацида, сульфаметоксидиазина, сульфадимидина и сульфаметоксипиридазина.

Für die maßanalytische Bestimmung der Sulfonamide wurde eine Reihe von Arbeitsverfahren vorgeschlagen, nach denen die Sulfonamide entweder als Base oder — und dies wesentlich häufiger — als Säuren titriert werden (Übersicht s. [1, 2]). Die Titrationen wurden potentiometrisch oder visuell in einer Lösung von Essigsäure, Ameisensäure oder einem Gemisch von Essigsäure mit aproten Lösungsmitteln (Titrationen der Sulfonamide als Basen) oder in Butylamin, Dimethylformamid, Äthylendiamin, Pyridin, Äthanol, Methanol, Azeton, Azetonitril, Dioxan, Dimethylsulfoxid und Tetramethylharnstoff (Titrationen der Sulfonamide als Säuren) durchgeführt. Zur visuellen Bestimmung des Äquivalenzpunktes wurden Kristallviolett, α -Naphtholbenzoin, Thymolblau, Alizarinengelb, Phenolphthalein, Phenolrot, Nitramin, Tropäolin OO und *o*-Nitroanilin als Indikatoren vorgeschlagen. Als Titriermittel gelangten die Lösungen von Perchlorsäure, Natriummethoxid und Tetramethyl- oder Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid zur Anwendung.

Zweck dieser Arbeit war die Durchführung potentiometrischer und visueller Titrationen von Modellsulfonamiden (Typ *I—III*) und von einigen pharmakologisch wichtigen Sulfonamiden in wasserfreiem Azeton mit einer Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid im Benzol—Methanol-Gemisch, die Beurteilung der Beziehung zwischen Struktur und Azidität dieser Sulfonamide und die Prüfung der Eignung von Nitrophenoxazinen als Indikatoren für Titrationen im Mikromaßstab



Experimenteller Teil

Synthese und Reinheit der Sulfonamide wurden in früheren Arbeiten [3, 4] beschrieben. Azeton wurde durch Oxidation mit Kaliumpermanganat und Trocknen mit wasserfreiem Kalziumchlorid von reduzierenden Verunreinigungen befreit. Nach Passieren einer mit dem Molekularsieb Calsit 5A gefüllten Kolonne wurde es in Abwesenheit von atmosphärischer Feuchtigkeit und Kohlenstoffdioxid rektifiziert [5].

Die Herstellung des Titriermittels — einer 0,01 M Lösung von Tetrabutylammoniumhydroxid in Benzol—Methanol-Gemisch 9 : 1 — erfolgte analog wie in der früheren Mitteilung [5]. Der Faktor des Reagens wurde vor jeder Bestimmung durch potentiometrische Titration von Benzoesäure ermittelt. Als Indikatoren wurden die 10^{-3} M Lösungen von 1-Nitrophenoxazin, 3-Nitrophenoxazin und 9-Methyl-3-nitrophenoxazin benutzt [6—8]. Für die potentiometrischen Messungen wurde die automatische Titrationsausrüstung Radiometer (Titrigraph SBR 2, Titratort TTT 11, pH-Meter PHM 26 und Autobürette ABU 12)

benutzt. Als Indikationselektrode wurde die Glaselektrode Radiometer G 2222B, als Bezugselektrode die Kalomelektrode Radiometer K 4112, gefüllt mit einer gesättigten Lösung von KCl in Methanol, benutzt. Die Titrationsen wurden in geschlossenen Gefäßen ohne Luftzutritt durchgeführt, der in die zu titrierende Lösung eingeführte Stickstoffstrom wurde mit Anhydron und Askarit gereinigt.

Potentiometrische Titrationsen

0,01—0,02 mÄqu. des Sulfonamids wurden in 3 cm³ Azeton im Titriergefäß gelöst. In die Lösung wurden die Elektroden eingetaucht, die vorher in Azeton eingeweicht worden waren, und nach dreiminutigem Einführen von Stickstoff wurde die Lösung mit einer Tetrabutylammoniumhydroxidlösung im Benzol—Methanol-Gemisch titriert. Die Reproduzierbarkeit der bei der zur Hälfte erfolgten Neutralisation gemessenen Potentiale wurde durch Titration von Salizylsäure kontrolliert, deren Potential der halben Neutralisation als Standard diente.

Visuelle Titrationsen

0,01—0,02 mÄqu. des Sulfonamids wurden in 3 cm³ Azeton im Titriergefäß gelöst, es wurden 0,1 cm³ der 10⁻³ M Indikatorlösung zugegeben, und nach dreiminutigem Einführen von Stickstoff in die Lösung wurde die Titration bis zum Erreichen der maximalen farblichen Veränderung des Indikators durchgeführt. Diese erfolgte bei den Nitrophenoxazinen bei einem Verhältnis der Farbformen [HI] : [I⁻] = 7 : 3 [7]. In allen Fällen wurden drei parallele Bestimmungen durchgeführt, wurde der Faktor der Maßlösung durch Titration von Benzoesäure ermittelt und ein Blindversuch durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Die ermittelten Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die studierten Sulfonamide sind meist so schwache Säuren, daß — wie durch potentiometrische Titrationsen bei Anwesenheit der Indikatoren bestätigt wurde — 1-Nitrophenoxazin [8] der geeignetste Indikator für ihre maßanalytische Bestimmung ist. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, lassen sich unter Verwendung des 1-Nitrophenoxazins Sulfonamide bestimmen, deren pK-Werte sich um 6,2 Einheiten unterscheiden, ohne daß die Richtigkeit der erreichten Ergebnisse beeinflußt wird. Lediglich bei Titrationsen der 4-CN- und 4-NO₂-Derivate der Reihen II und III, die unter den studierten Sulfonamiden die stärksten Säuren darstellen, war die Verwendung des 3-Nitrophenoxazins oder 9-Methyl-3-nitrophenoxazins als Indikatoren günstiger. Die Ergebnisse der visuellen Titrationsen sind als Durchschnittswerte von drei Bestimmungen in Prozenten (auf die Einwaage bezogen) angeführt, und bei jedem

Tabelle 1

Ergebnisse der visuellen Titrationen, Potentiale der halben Neutralisation und Dissoziationskonstanten der studierten Sulfonamide

Substanzen bzw. Substituenten des Typs I–III	gefunden $\bar{x} (\%) \pm s_{\bar{x}}$	HNP mV	pK_a	Indikator
Salizylsäure	—	90	9,53 ^a	
Benzoessäure	Standard	—	—	1-Nitrophenoxazin
Reihe I				
4-OCH ₃	100,5±0,4	483	16,2	1-Nitrophenoxazin
4-CH ₃	99,3±0,8	469	15,9	1-Nitrophenoxazin
3-CH ₃	99,8±0,1	459	15,8	1-Nitrophenoxazin
-H	99,5±0,2	441	15,5	1-Nitrophenoxazin
3-Cl	99,8±0,4	370	14,3	1-Nitrophenoxazin
3-NO ₂	101,3±0,4	275	12,7	1-Nitrophenoxazin
4-NO ₂	101,0±0,3	202	11,4	1-Nitrophenoxazin
β -C ₁₀ H-	99,7±0,4	373	14,3	1-Nitrophenoxazin
α -C ₁₀ H-	99,2±0,1	424	15,2	1-Nitrophenoxazin
β -C ₁₄ H ₉	99,5±0,3	393	14,7	1-Nitrophenoxazin
Reihe II				
4-OCH ₃	99,7±0,4	344	13,8	1-Nitrophenoxazin
4-CH ₃	101,0±0,6	298	13,0	1-Nitrophenoxazin
3-CH ₃	100,4±0,6	282	12,8	1-Nitrophenoxazin
3-OCH ₃	100,6±0,2	264	12,5	1-Nitrophenoxazin
4-Cl	100,2±0,8	212	11,6	1-Nitrophenoxazin
3-Cl	99,9±0,5	188	11,2	1-Nitrophenoxazin
3-NO ₂	99,9±0,2	132	10,2	1-Nitrophenoxazin
4-COCH ₃	99,5±0,2	153	10,6	1-Nitrophenoxazin
4-CN	99,0±0,6	109	9,9	3-Nitrophenoxazin
4-NO ₂	100,2±0,6	72	9,2	3-Nitrophenoxazin
4-NO ₂	99,8±0,2	72	9,2	9-Methyl-3-nitro-phenoxazin
Reihe III				
4-OCH ₃	b	309	13,2	1-Nitrophenoxazin
4-Cl	101,1±0,1	226	11,8	1-Nitrophenoxazin
3-Cl	100,4±0,2	197	11,3	1-Nitrophenoxazin
3-NO ₂	100,1±0,3	122	10,0	1-Nitrophenoxazin
4-NO ₂	100,0±0,2	64	9,1	3-Nitrophenoxazin
4-NO ₂	99,8±0,4	64	9,1	3-Nitro-9-methyl-phenoxazin
Sulfathiazol	100,3±0,4	—	—	1-Nitrophenoxazin
Sulfazetamid	100,8±0,5	—	—	1-Nitrophenoxazin
Sulfadimidin	100,5±0,0	—	—	1-Nitrophenoxazin
Sulfamethoxydiazin	100,2±0,1	—	—	1-Nitrophenoxazin
Sulfamethoxypyridazin	100,5±0,6	—	—	1-Nitrophenoxazin

a) Literaturangabe [11]; b) unscharfer Farbumschlag, Färbung verändert sich schleppend.

Ergebnis ist der Standardfehler des arithmetischen Mittelwertes angegeben. Der Farbumschlag des 1-Nitrophenoxazins erfolgte bei farblosen Lösungen von Rosa nach Blau, im Falle des 3-Nitrophenoxazins und 9-Methyl-3-nitrophenoxazins von Gelb nach Blau. Bei gelben Lösungen war der Farbwechsel aller benutzten Indikatoren von Gelborange nach Grün oder Graugrün. Hinsichtlich der pharmakologisch wichtigen Sulfonamide ist 1-Nitrophenoxazin für die maßanalytische Bestimmung des Sulfathiazols, Sulfazetamids, Sulfamethoxydiazins, Sulfadimidins und Sulfamethoxypyridazins geeignet. Sulfaguanidin ist im Medium wasserfreien Azetons nicht sauer und Sulfanilamid ist eine zu schwache Säure — der Farbumschlag des 1-Nitrophenoxazins fällt in den Beginn des Potentialsprunges der Titrationskurve des Sulfanilamids, und deshalb kann es als Indikator nicht verwendet werden.

Zwecks Studiums des Einflusses der Struktur der titrierten Sulfonamide auf ihre Azidität wurde aus den Titrationskurven der Modellsubstanzen das Potential der halben Neutralisation (HNP) im Vergleich zur HNP der Salizylsäure abgelesen. Aus den festgestellten Potentialen wurde die Dissoziationskonstante der Sulfonamide in Azeton bei 25°C nach der Beziehung

$$\text{p}K_a = 9,5 + \frac{\text{HNP}_x - 90}{59,1}$$

errechnet, worin 9,5 die Dissoziationskonstante und 90 die HNP der Salizylsäure sind und HNP_x das Potential der halben Neutralisation des entsprechenden Sulfonamids bedeutet. Die Abhängigkeit der so ermittelten $\text{p}K_a$ -Werte der studierten Sulfonamide von den Hammett-Substitutionskonstanten der Substituenten des Benzolkerns wird in den Serien I—III mit folgenden Gleichungen ausgedrückt (nach der Methode der kleinsten Quadrate errechnet)

$$\begin{array}{lll} \text{I} & \text{p}K_a = 15,4 - 3,3 \sigma^- & r = 0,994, \quad n = 7 \\ \text{II} & \text{p}K_a = 12,6 - 2,8 \sigma^- & r = 0,977, \quad n = 10 \\ \text{III} & \text{p}K_a = 12,4 - 2,8 \sigma^- & r = 0,988, \quad n = 5 \end{array}$$

In den Gleichungen ist r der Korrelationskoeffizient und n die Zahl der Glieder der Serie. Wie erwartet senken elektronegative Substituenten den $\text{p}K_a$ -Wert der Sulfonamide in Azeton ähnlich, wie die HMO Elektronendichte am Stickstoff in der Reihenfolge Phenyl-, β -Naphthyl-, β -Anthryl-, α -Naphthylderivat den $\text{p}K_a$ -Wert herabsetzt [3]. Der Austausch der Methylgruppe am Schwefelatom gegen eine Phenylgruppe bewirkt ein Absinken des $\text{p}K_a$ -Wertes um 3 Einheiten. Der im Falle der *S*-Phenylderivate im Vergleich mit *S*-Methylderivaten niedrigere Wert der Reaktionskonstanten kann der Delokalisierung von Substitutionseinflüssen

sen zu längeren konjugierten Systemen zugeschrieben werden, was mit den Schlußfolgerungen *Dauphins* und *Koll.* [9, 10] über die Konjugation des Schwefelatoms mit dem aromatischen System durch die 3d Orbitale im Einklang ist.

Literatur

1. Bekárek, V. und Kalová, H., *Chem. Listy* **70**, 17 (1976).
2. Kucharský, J. und Šafařík, L., *Titrace v nevodných prostředích*. (Titrationen in nichtwäßrigen Lösungsmitteln.) Státní nakladatelství technické literatury. (Staatlicher Verlag für technische Literatur.) Prag 1961.
3. Bekárek, V., Kalová, H., Socha, J., Ubík, K. und Šimánek, V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **39**, 2239 (1974).
4. Kalová, H., Socha, J., Šlechtová, R. und Bekárek, V., *Acta Univ. Palacki. Olomuc*, im Druck.
5. Stránský, Z. und Grúz, J., *Chem. Zvesti* **26**, 507 (1972).
6. Grúz, J. und Stránský, Z., *Acta Univ. Palacki. Olomuc*. **27**, 321 (1968).
7. Vytřas, K. und Stránský, Z., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **40**, 2156 (1975).
8. Stránský, Z., *Acta Univ. Palacki. Olomuc*. **37**, 401 (1972).
9. Dauphin, G., Kergomard, A. und Veschambre, H., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3395.
10. Dauphin, G. und Kergomard, A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 486.
11. Izmailov, A. N. und Izmailova, B. N., *Zh. Fiz. Khim.* **29**, 1050 (1955).

Übersetzt von A. Muchová