

Vom Zystein abgeleitete chelatbildende Reagenzien Synthese, Dissoziationskonstanten und Komplexe mit Silber(I)

M. STRUHÁR, L. SIROTKOVÁ und E. DVOŘÁKOVÁ

*Lehrstuhl für Analytische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät
an der Komenský-Universität, 880 34 Bratislava*

Eingegangen am 30. Mai 1975

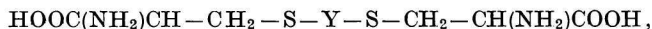
*Herrn Professor J. Majer, korrespondierendem Mitglied der Slowakischen
Akademie der Wissenschaften, zum 50. Geburtstag gewidmet*

Es wurden Verbindungen vom Typ der Alkandithiobis(2-aminopropan)säuren synthetisiert und dies durch Reaktion des Dihalogenalkans (des Dibrommethans, 1,2-Dibromäthans, 1,3-Dibrompropan, 1,4-Dibrombutans und des 1,3-Dichlor-2-propanols) mit L-Cystein. Durch Auswerten der potentiometrischen Neutralisationskurven ($I = 0,10 \text{ M}$, KNO_3 , $t = 20^\circ\text{C}$) wurden die $\text{p}K_a$ -Werte bestimmt, und es wurde auch die Komplexbildung mit Ag(I) studiert. Es bilden sich Komplexe in der Zusammensetzung $\text{M} : \text{L} = 1 : 1$ und Hydrogenkomplexe. Es wurde der Einfluß der Verlängerung der Kohlenstoffkette und des anwesenden kovalent gebundenen Schwefels geprüft.

Compounds of the type of alkanedithio-bis(2-aminopropane) acids were prepared by the reaction of dihalogenoalkane (namely dibromomethane, 1,2-dibromoethane, 1,3-dibromopropane, 1,4-dibromobutane, and 1,3-dichloro-2-propanol) with L-cysteine. Values of $\text{p}K_a$ were determined and the complex formation with Ag(I) was followed from the potentiometrical neutralization curves ($I = 0.10 \text{ M}$, KNO_3 , 20°C). Complexes with the ratio $\text{M} : \text{L} = 1 : 1$ and hydrogeno complexes are formed. The effect of lengthening of the carbon chain as well as the presence of covalently bonded sulfur was followed.

Приготовлены соединения типа алкандитиобис(2-аминопропановых) кислот, а именно реакцией дигалогеналкана, в частности: дибромметана, 1,2-дибромэтана, 1,3-дибромпропана, 1,4-дибромбутана и 1,3-дихлор-2-пропанола с L-цистеином. Потенциометрически, анализом кривых нейтрализации ($I = 0,10 \text{ M}$, KNO_3 , $t = 20^\circ\text{C}$), были определены значения $\text{p}K_a$ и исследовано образование комплексов Ag(I) . Образуются комплексы с отношением $\text{M} : \text{L} = 1 : 1$ и гидрогенкомплексы. Изучено влияние удлинения углеродной цепочки и присутствия ковалентно присоединенной серы.

Bereits in früheren Veröffentlichungen [1, 2] haben wir dem Studium neuer, von natürlichen Aminosäuren abgeleiteter vielzähliger Reagenzien unsere Aufmerksamkeit gewidmet. In dieser Arbeit synthetisierten wir eine homologe Reihe von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin Y = CH ₂	MDCy*	(CH ₂) ₄	BDCy
(CH ₂) ₂	EDCy	CH ₂ CH(OH)CH ₂	HPDCy
(CH ₂) ₃	PDCy		

Wir setzten bei diesen Verbindungen, welche neben den Karboxylgruppen zwei Aminogruppen als Donatoren besitzen, eine bestimmte Selektivität in den chelatbildenden Eigenschaften voraus und schlossen auch eine mögliche Beteiligung der Schwefelatome als Donatoratome nicht aus. In dieser ersten Mitteilung über Metallchelate dieser α -Aminosäuren beurteilten wir anhand der potentiometrischen Neutralisationskurven die azidobasischen Eigenschaften und studierten die Komplexbildung mit Ag⁺-Ionen. In der Literatur wurden schon Verbindungen ähnlichen Charakters mit Schwefel als Heteroatom in der Kohlenstoffkette als mögliches Donatoratom [3, 4] diskutiert. Im Unterschied zu den oben angeführten Säuren waren dies aber Komplexe mit Iminodiazetatgruppen vom Typ der Tetrakarbonsäuren, bzw. es wurden Verbindungen des Monoamintyps, von denen strukturell das *S*-Methyl-L-zystein [5] vergleichbar ist, untersucht.

Experimenteller Teil

Synthese der Säuren

Arbeitsgang für die Synthese des MDCy: 0,2 Mole des L-Zysteins (Lachema, Brno) wurden in 200 ml einer 0,4 Mole NaOH enthaltenden Lösung, die mit gasförmigem Stickstoff gesättigt war, gelöst. Unter fortwährender Sättigung mit Stickstoff wurde 0,1 Mol Dibrommethan zugegeben. Nach Verschließen des Kolbens wurde der Inhalt 24 Stunden lang gemischt. Darauf wurde nach dem Filtrieren die klare Flüssigkeit mit einer 10% wäßrigen Lösung von HCl angesäuert (pH \approx 6). Es schied ein weißes Produkt aus, das nach einigen Stunden Stehen isoliert, mit Wasser, 96% Äthanol und Äther gewaschen und im Vakuum über P₂O₅ getrocknet wurde. Die Ausbeute betrug 18 g, das sind 72% der theoretischen Menge.

Für C₇H₁₄O₄N₂S₂ berechnet: 33,06% C, 5,55% H, 11,01% N; gefunden: 33,23% C, 5,78% H, 10,77% N.

Die Substanz hat keine scharfe Schmelztemperatur, sie zersetzt sich bei 265–275°C.

Der Arbeitsgang für die Synthese von EDCy, PDCy und HPDCy war ausgehend von den Handelspräparaten des entsprechenden Dibromalkans und im Falle des HPDCy vom 1,3-Dichlor-2-propanol ähnlich wie bei der beschriebenen Synthese des MDCy. Der Unterschied bestand nur darin, daß die Synthese des PDCy, BDCy und HPDCy im wäßrig alkoholischen Milieu durch Zugabe des in 350 ml 95% Äthanol gelösten Di-halogenalkans erfolgte. Die Ausbeuten waren etwa bei 70%. Da es sich um sehr schwer-

* Benutzte Abkürzungen:

MDCy	<i>S,S'</i> -Methylen-dizystein.
EDCy	<i>S,S'</i> -Äthylen-dizystein.
PDCy	<i>S,S'</i> -Trimethylen-dizystein.
BDCy	<i>S,S'</i> -Tetramethylen-dizystein.
HPDCy	<i>S,S'</i> -2-Hydroxytrimethylen-di zystein.

lösliche Verbindungen handelt (HPDCy ausgenommen), wurden die Rohprodukte durch Umfällen gereinigt. Bei HPDCy wurde das Rohprodukt durch Auflösen in einer kleinen Menge Wasser und Zugabe einer zweifachen Menge Äthanol gereinigt.

Für $C_8H_{16}O_4N_2S_2$ berechnet: 35,80% C, 6,01% H, 10,44% N; gefunden: 35,63% C, 6,04% H, 10,57% N.

Die Verbindung beginnt bei 273–275°C unter Zersetzung zu schmelzen.

Für $C_9H_{18}O_4N_2S_2$ berechnet: 38,28% C, 6,43% H, 9,92% N; gefunden: 37,92% C, 6,37% H, 9,91% N.

Die Verbindung beginnt bei 260–265°C unter Zersetzung zu schmelzen.

Für $C_{10}H_{20}O_4N_2S_2$ berechnet: 40,52% C, 6,80% H, 9,45% N; gefunden: 40,16% C, 6,72% H, 9,62% N.

Die Verbindung beginnt bei 270–275°C zu schmelzen.

Für $C_6H_{18}O_6N_2S_2$ berechnet: 36,23% C, 6,08% H, 9,39% N; gefunden: 36,03% C, 6,03% H, 9,54% N.

Die Verbindung beginnt bei 220–225°C unter Zersetzung zu schmelzen.

Titrationenkurven und ihre mathematische Auswertung

Die potentiometrischen Messungen wurden am Gerät pH M-26 der Fa. Radiometer (mit einer Ablesegenauigkeit von 0,005 pH) unter Verwendung einer Glaselektrode (G-202C) und einer gesättigten Kalomel- (K-100) bzw. Merkursulfatelektrode vorgenommen. Die gemessenen Lösungen befanden sich in doppelwandigen Gefäßen und wurden mit einem Ultrathermostaten auf 20°C temperiert.

Für die Ermittlung der Dissoziationskonstanten der studierten Reagenzien wurden 50 ml der $1-2 \cdot 10^{-3}$ M Lösungen mit karbonatfreiem 0,1 N-NaOH unter Sättigung mit gasförmigem Stickstoff titriert. Für die Auswertung der Protonierungskonstanten K_{a0} und K_{a00} wurden die $1 \cdot 10^{-2}$ M Lösungen des MDCy bzw. des HPDCy, die eine $2 \cdot 10^{-2}$ M Lösung von HCl enthielten, titriert. Für die Auswertung der Komplexe mit Ag(I) wurden die $1 \cdot 10^{-3}$ M Lösungen der Säuren titriert, die Ag^+ -Ionen in äquimolarer Konzentration enthielten (für die Herstellung der Lösungen wurde aus Wasser umkristallisiertes $AgNO_3$ p. a. benutzt). Alle gemessenen Lösungen wurden mit KNO_3 auf die Ionenstärke 0,1 M eingestellt.

Die Ausrechnung der Dissoziationskonstanten erfolgte nach einem Programm [6], welches die Errechnung zweier aufeinander folgender Dissoziationskonstanten anhand der Methode von *Schwarzenbach* [7] realisiert, am Computer Gier. Die Stabilitätskonstanten K_{AgL} wurden neben den Stabilitätskonstanten der Hydrogenkomplexe K_H durch graphische Auswertung der Abhängigkeit $K_{ML} = f(K_H)$ nach [8] durch nacheinanderfolgendes Einsetzen der annähernden Werte K_H in die Beziehungen für die Errechnung von K_{ML} ermittelt.

Für die Ausrechnungen wurde das Ionenprodukt $K_{H_2O} = 1,14 \cdot 10^{-14}$ [9] benutzt, und von den gemessenen pH-Werten wurde der Wert des negativen Logarithmus des Aktivitätskoeffizienten $-\log f_{H^+} = 0,080$, der durch Messung des pH von 10^{-2} bis 10^{-3} M Lösungen von HCl bei $I = 0,10$ M, KNO_3 erhalten wurde, abgezogen.

Ergebnisse und Diskussion

Es wurde die Synthese neuer chelatbildender Reagenzien beschrieben, deren Molekül neben Karboxyl- und Aminogruppen zwei in der aliphatischen Kette gebundene Schwefelatome enthält. HPDCy enthält außerdem eine alkoholische Hydro-

xylgruppe. Bei der Synthese dieser Substanzen muß eine mögliche Oxidation der Zysteinlösungen verhindert werden.

Die in Tabelle 1 angeführten resultierenden Werte der Dissoziations- und Stabilitätskonstanten sind die Durchschnittswerte von drei nicht parallelen Titrationsen

Tabelle 1

Dissoziations- und Stabilitätskonstanten
 $I = 0,10 \text{ M}, \text{KNO}_3, t = 20^\circ\text{C}$

Gleichgewichtskonstanten		MDCy	EDCy	PDCy	BDCy	HPDCy
$K_{a2} = \frac{[\text{H}][\text{L}]}{[\text{HL}]}$	pK_{a2}	9,15	9,13	9,15	9,20	9,20
$K_{a1} = \frac{[\text{H}][\text{HL}]}{[\text{H}_2\text{L}]}$	pK_{a1}	8,30	8,36	8,38	8,46	8,36
$K_{a0} = \frac{[\text{H}][\text{H}_2\text{L}]}{[\text{H}_3\text{L}]}$	pK_{a0}	2,15				2,19
$K_{a00} = \frac{[\text{H}][\text{H}_3\text{L}]}{[\text{H}_4\text{L}]}$	pK_{a00}	1,4				1,5
$K_{\text{AgL}} = \frac{[\text{AgL}][\text{Ag}][\text{L}]}{[\text{AgHL}]}$	$\log K_{\text{AgL}}$	8,69	8,32	9,05	9,21	8,97
$K_{\text{H}} = \frac{[\text{AgHL}][\text{H}]}{[\text{AgL}]}$	$\log K_{\text{H}}$	6,40	6,05	5,95	6,05	5,97

mit einer durchschnittlichen Abweichung bis zu $\pm 0,05 pK_a$ bzw. $\log K$. Die Werte pK_{a1} und pK_{a2} , die der Abspaltung der Protonen aus der Zwitterionenstruktur des Reagens entsprechen, sind praktisch in der ganzen homologen Reihe gleich, mit einem Unterschied zwischen $pK_{a2} - pK_{a1}$ von *ca.* 0,7–0,8. Die Anwesenheit des Schwefels im Molekül bewirkt ein Erhöhen der Azidität dieser Verbindungen. Z. B. hat die strukturell ähnliche, aber keinen Schwefel enthaltende 2,7-Diaminooktandisäure pK -Werte von 9,89 und 9,23 [10]. Eine analoge Verschiebung der pK_a -Werte konnte auch bei Säuren des Polymethylendiamintetraessigsäuretyps, die in der Polymethylenkette gebundene Schwefelatome enthalten, festgestellt werden [3].

Die Werte pK_{a0} und pK_{a00} , die der Protonierung der Reagenzien im sauren Milieu entsprechen,

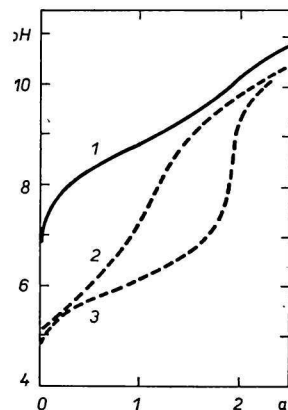
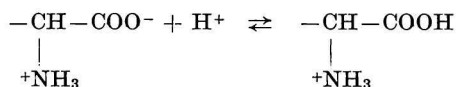


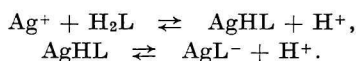
Abb. 1. Neutralisationskurve des MDCy in einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3} \text{ Mol l}^{-1}$ (1) und bei Anwesenheit von AgNO_3 in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-4} \text{ Mol l}^{-1}$ (2) und in einer Konzentration von $1 \cdot 10^{-3} \text{ Mol l}^{-1}$ (3).

$I = 0,10 \text{ M}, \text{KNO}_3; a = \text{Mol NaOH/Mol MDCy}.$



wurden nur für MDCy und HPDCy ausgewertet. Bei den übrigen Verbindungen konnten diese Konstanten wegen ihrer geringen Löslichkeit nicht aus den potentiometrischen Messungen ermittelt werden. Es kann aber vorausgesetzt werden, daß sie annähernd gleich sind.

Die Neutralisationskurven des MDCy bei Anwesenheit von Ag^+ -Ionen in der Lösung befinden sich auf Abb. 1. Ihr Verlauf, der auch bei den übrigen studierten Säuren gleich ist, deutet an, daß die Komplexbildung unter Abspaltung von zwei Protonen verläuft, und sich ein Komplex der Zusammensetzung $\text{M} : \text{L} = 1 : 1$ bildet. Die steile Neigung des Puffergebietes sowie auch die Errechnung des Gleichgewichtes wiesen darauf hin, das die Reaktion über die Bildung der Hydrogenkomplexe verläuft



Die Abhängigkeit der Stabilitätskonstanten K_{AgL} von der Verlängerung der Kohlenstoffkette wird nur in kleinen Veränderungen der Stabilität des Komplexes deutlich und zwar durch ein Absinken im Falle des zweiten Gliedes der homologen Reihe, des EDCy, und durch Erhöhen bei den letzten beiden Gliedern, des PDCy und BDCy. Die Anwesenheit der alkoholischen Hydroxylgruppe bei HPDCy beeinflußt praktisch weder die azidobasischen noch die chelatbildenden Eigenschaften.

Aufgrund der vergleichbaren Werte der Stabilitätskonstanten K_{AgL} der von uns studierten Säuren mit Komplexen anderer α -Aminosäuren, z. B. des α -Alanins, dessen Bruttostabilitätskonstante mit $\text{Ag}(\text{I})$ $\beta_2 = 7,06$ [11] ist, kann vorausgesetzt werden, daß es auch bei den studierten Verbindungen unter Koordination des Carboxylions und der Aminogruppe zur Chelatbildung kommt. Die relativ höhere Stabilität der Komplexe im Falle der studierten Zysteinderivate kann mit Hinblick auf die niedrigere Basizität der Säuren selbst, die ein Absinken der Stabilität der Komplexe bewirken sollte, der Beteiligung des Schwefels an der Chelatbildung mit $\text{Ag}(\text{I})$ zugeschrieben werden.

Literatur

1. Majer, J., Jokl, V., Dvořáková, E. und Jurčová, M., *Chem. Zvesti* **22**, 415 (1968).
2. Dvořáková, E., Kopecká, B., Majer, J., Struhár, M. und Špringer, V., *Chem. Zvesti* **26**, 316 (1972).
3. Schwarzenbach, G., Senn, H. und Anderogg, G., *Helv. Chim. Acta* **40**, 1886 (1957).
4. Podlahová, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **39**, 2724 (1974).
5. Lenz, G. R. und Martell, A. E., *Biochemistry* **3**, 745 (1964).
6. Oravský, V., unveröffentlichte Ergebnisse.
7. Schwarzenbach, G., Willi, A. und Bach, R. O., *Helv. Chim. Acta* **30**, 1303 (1947).
8. Eplattener, F. und Anderegg, G., *Helv. Chem. Acta* **47**, 1792 (1964).
9. Schwarzenbach, G. und Ackermann, H., *Helv. Chim. Acta* **30**, 1798 (1947).
10. Hawkins, C. J. und Perrin, D. D., *Inorg. Chem.* **2**, 839 (1963).
11. Sillén, L. G. und Martell, A. E., *Stability Constants of Metal-Ion Complexes*. Supplement No. 1, S. 296. The Chemical Society, London 1971.

Übersetzt von A. Muchová