

Petroläther oder Aceton/Wasser umkristallisiert werden. Man erhält so 0,6 g einer schwach gelben Verbindung vom Schmp. 283° (im Röhrchen unter Zers.). Die Verbindung verfärbt sich beim Stehenlassen.

$C_{19}H_{18}O_2N_2$  (306,4) Ber. C 74,49 H 5,92 N 9,14  
Gef. C 73,95 H 6,34 N 8,91  $OCH_3$  0%

VOLKER FRANZEN

## BEZIEHUNGEN ZWISCHEN KONSTITUTION UND KATALYTISCHER AKTIVITÄT VON THIOLAMINEN BEI DER KATALYSE DER INTRAMOLEKULAREN CANNIZZARO-REAKTION

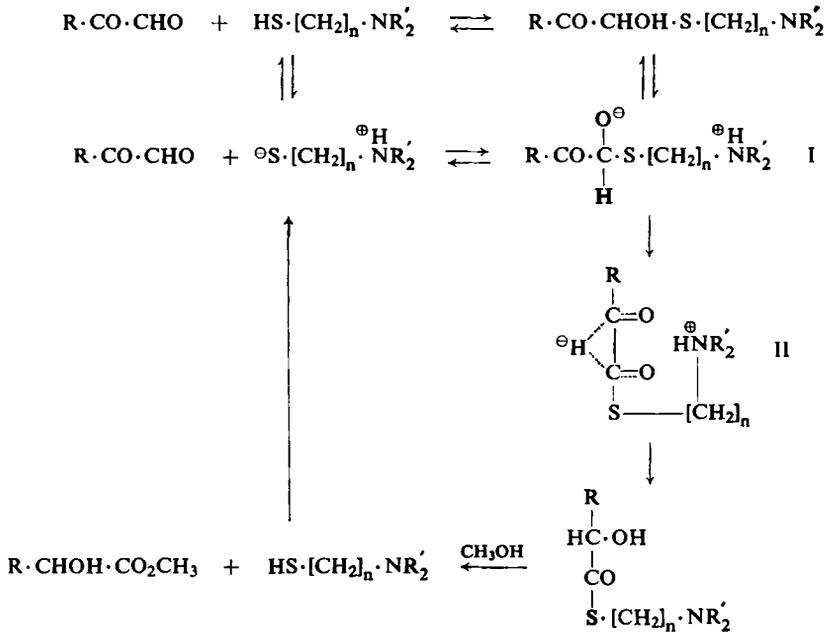
Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,  
Institut für Chemie, Heidelberg  
(Eingegangen am 31. Januar 1957)

Die katalytische Aktivität der *N*-Dialkyl-cysteamine ist der Basizität der tert. Aminogruppe proportional. Mit wachsender räumlicher Entfernung zwischen —SH und tert. Aminogruppe nimmt die katalytische Aktivität stark ab. Die Hydrid-Ionenwanderung bei der katalytischen intramolekularen Cannizzaro-Reaktion vollzieht sich innerhalb eines Halbmercaptal-Zwitterions. Der Katalysator beeinflusst die Konzentration dieses Halbmercaptal-Zwitterions und dadurch die Reaktionsgeschwindigkeit. Die  $p_K$ -Werte von —SH- und Aminogruppe einer Anzahl Thiolamine wurden gemessen. Die —SH-Gruppe in den Dialkylcysteaminen ist etwa so sauer wie im Thiophenol. In wäßriger Lösung liegen *N*-Dialkyl-cysteamine zum überwiegenden Teil als Zwitterion vor. — Die Oxydation der *N*-Dialkyl-cysteamine wurde in Abhängigkeit vom  $p_H$  untersucht. Es wird nur das Mercaptid-Anion oxydiert, die Reaktion wird durch  $Cu^{2\oplus}$  und  $Fe^{2\oplus}$  katalysiert.

*N*-Dialkyl-cysteamine katalysieren die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion bei  $\alpha$ -Ketoaldehyden<sup>1)</sup>. Die Hydrid-Ionen-Verschiebung vollzieht sich innerhalb eines Halbmercaptals aus  $\alpha$ -Ketoaldehyd und *N*-Dialkylcysteamin. Es wurde angenommen, daß der Übergangszustand (II) sich aus der Zwitterionenform (I) des Halbmercaptals bildet. Diese Annahme sollte sich dadurch prüfen lassen, daß man die unter gleichen Bedingungen gemessenen katalytischen Aktivitäten verschiedener Thiolamine mit der Basizität ihrer tert. Aminogruppe in Beziehung setzt. Je größer die Basizität der tert. Aminogruppe, desto mehr sollte die Zwitterionenform des Halbmercaptals (I) begünstigt sein, desto höher sollte entsprechend die katalytische Aktivität des betreffenden Thiolamins sein. Dieser Zusammenhang zwischen katalytischer Aktivität und Basizität des Katalysators gilt jedoch nur, wenn zwei Bedingungen erfüllt sind: erstens muß beim katalytischen Kreisprozeß die Hydrid-Ionen-Verschiebung im Halbmercaptal der langsamste Reaktionsschritt sein, d. h. die Einstellung des Halbmercaptal-Gleichgewichts und die Alkoholyse des Thioesters der  $\alpha$ -Hydroxysäure müssen

<sup>1)</sup> V. FRANZEN, Chem. Ber. **88**, 1361 [1955].

wesentlich schneller verlaufen als die Oxydo-Reduktion im Halbmercaptal; zweitens muß die Gleichgewichtskonstante des Halbmercaptal-Gleichgewichts bekannt sein.



Die Geschwindigkeiten der Gleichgewichtseinstellung sowie der Alkohololyse lassen sich bequem messen; beide Reaktionen verlaufen wesentlich schneller als die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion. Bei der Alkohololyse der *S*-Acetyl-*N*-dialkylthiolamine zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Art des Thiolamins. Je größer der Abstand zwischen —SH-Gruppe und Aminogruppe ist, desto langsamer verläuft die Reaktion. Ein ganz analoges Verhalten wurde auch bei der *S*-Acetylsplaltung von *S*-Acetyl- $\omega$ -amino-mercaptanen beobachtet<sup>2)</sup>.

Die Konstante des Halbmercaptal-Gleichgewichts läßt sich ebenfalls durch Titration der —SH-Gruppe bestimmen. Bei —20° zerfallen die Halbmercaptale von  $\alpha$ -Ketoaldehyden nur langsam. Gibt man eine abgemessene Menge des Thiolamins zur Lösung des  $\alpha$ -Ketoaldehyds und titriert nach bestimmten Zeitabschnitten die Menge der freien —SH-Gruppen, so ergibt sich in den ersten Minuten eine Abnahme der —SH-Gruppen-Konzentration, nach etwa 5 Min. bleibt die Konzentration konstant, das Gleichgewicht hat sich eingestellt. Aus den Einwaagen und den titrierten Werten für die —SH-Gruppen läßt sich die Gleichgewichtskonstante direkt berechnen.

In Tab. I sind die Werte der Gleichgewichtskonstanten für die Reaktion von Phenylglyoxal mit verschiedenen Thiolaminen angegeben.

Glutathion, das Coferment der Glyoxalase I, bildet mit Methylglyoxal ein Halbmercaptal; die Gleichgewichtskonstante *K* beträgt 5.5<sup>3)</sup>. Bei der enzymatischen

<sup>2)</sup> TH. WIELAND und H. HORNIG, Liebigs Ann. Chem. 600, 12 [1956].

Cannizzaro-Reaktion liegt das Gleichgewicht sehr viel günstiger für das Halbmercaptal als bei der katalytischen Cannizzaro-Reaktion.

Der gleichgewichtsbestimmende Schritt im katalytischen Kreisprozeß ist die intramolekulare Hydrid-Ionen-Verschiebung; die zeitliche Änderung der Konzentration des  $\alpha$ -Ketoaldehyds ist demnach ein direktes Maß für die Geschwindigkeit dieses

Tab. 1. Gleichgewichtskonstanten für das Halbmercaptal-Gleichgewicht.  $T = 20^\circ$

Thiolamin	$K = \frac{[\text{Thiolamin}] [\text{Phenylglyoxal}]}{[\text{Halbmercaptal}]}$
$\text{HS} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{O}$	930
$\text{HS} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \diagdown \\ \diagdown \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \diagup \end{array} \text{CH}_2$	210
$\text{HS} \cdot [\text{CH}_2]_3 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	7.1
$\text{HS} \cdot [\text{CH}_2]_6 \cdot \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	$3.2 \cdot 10^{-4}$

Reaktionsschrittes. Phenylglyoxal wurde in Gegenwart verschiedener Thiolamine in Mandelsäure-methylester umgesetzt und die zeitliche Abnahme der Phenylglyoxal-konzentration bestimmt. Die durch Thiolamine katalysierte intramolekulare Cannizzaro-Reaktion des Phenylglyoxals zeigt keine einheitliche Kinetik. Nur bei geringerem Phenylglyoxalumsatz erfolgt die Reaktion monomolekular; mit steigendem Umsatz wird die Abweichung vom monomolekularen Reaktionsverlauf immer stärker. Die

Tab. 2. Halbumsatzzeit von Phenylglyoxal ( $c = 3.75 \cdot 10^{-1}$  Mol/l) bei Gegenwart verschiedener Katalysatoren ( $c = 8.24 \cdot 10^{-2}$  Mol/l) in Methanol

Katalysator	Halbumsatzzeit (Min.)	$p_K$ Amin
<i>N</i> -Dimethyl-cysteamin	52	10.7
<i>N</i> -Diäthyl-cysteamin	47	10.7
<i>N</i> -Dipropyl-cysteamin	46	10.8
<i>N</i> -Diisobutyl-cysteamin	360	9.7
<i>N</i> -Dibenzyl-cysteamin	9000	(7.5)
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl-cysteamin	—	3.5
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin	43	11.05
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin	540	9.80
1-Diäthylamino-propan-thiol-(3)	51	10.5
1-Diäthylamino-butan-thiol-(4)	365	10.1
1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6)	520	10.1
Thiophenol + Triäthylamin	290	
Äthylmercaptan + Triäthylamin	445	

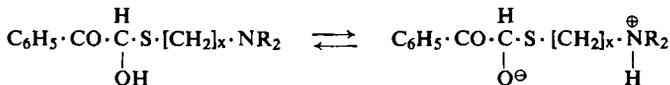
Ursache dafür liegt darin, daß mit wechselndem Phenylglyoxalverbrauch das Verhältnis Katalysator : Phenylglyoxal ansteigt. Die Lage des Halbmercaptal-Gleichgewichts bleibt während des Reaktionsverlaufs nicht konstant, sondern wird ständig zugunsten des Halbmercaptals verschoben. Als Maß für die Reaktionsgeschwindig-

3) J. O. GIRSAVICIUS und P. A. HEYFETZ, Biochem. Z. 276, 190 [1935].

keit wurde deshalb die auf gleiche Konzentration an Katalysator und Phenylglyoxal bezogene Halbumsatzzeit gewählt. In Tab. 2 sind die gemessenen Halbumsatzzeiten zusammen mit den  $p_K$ -Werten der tert. Aminogruppe der Thiolamine angegeben. Die Aktivität eines Katalysators ist um so größer, je geringer die Halbumsatzzeit ist. Bei den *N*-Dialkyl-cysteaminen besteht ein direkter Zusammenhang zwischen katalytischer Wirksamkeit und Basizität der Aminogruppe; mit steigender Basizität wächst die katalytische Aktivität.

Wenn die intramolekulare Cannizzaro-Reaktion, d. h. die Hydrid-Ionen-Verschiebung aus der Zwitterionenform des Halbmercaptals (I) heraus erfolgt, sollte unter gleichen Bedingungen die Reaktion um so schneller verlaufen, je größer die Konzentration an Halbmercaptal-Zwitterionen ist. Die Größe der Konstanten eines Zwitterionen-Gleichgewichts hängt vom Produkt der Dissoziationskonstanten von saurer und basischer Gruppe ab. Die Acidität der OH-Gruppe des Halbmercaptals wird hauptsächlich durch die benachbarte Carbonylgruppe und die Art des Restes R bestimmt. Da R bei allen Messungen gleich ist, darf die Acidität der OH-Gruppe bei den verschiedenen Halbmercaptalen aus Phenylglyoxal und Thiolamin in erster Näherung als konstant angesehen werden.

Die Basizität der tert. Aminogruppe im Halbmercaptal entspricht etwa den gemessenen  $p_K$ -Werten der  $NR_2$ -Gruppe des Thiolamins. Mit fallendem  $p_K$ -Wert der Aminogruppe verschiebt sich das Gleichgewicht:



mehr zugunsten der unpolaren Form. Aus den  $p_K$ -Werten der  $NR_2$ -Gruppe zweier Thiolamine und den Gleichgewichtskonstanten der Halbmercaptal-Gleichgewichte läßt sich das Verhältnis der Halbmercaptal-Zwitterionen-Konzentration für diese beiden Thiolamine berechnen. Für das Paar *N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin/*N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin ergibt eine solche Rechnung, gleiche Konzentration der Reaktionspartner zugrunde gelegt, den Quotienten

$$\frac{\left[ C_6H_5 \cdot CO \cdot \overset{O^\ominus}{\underset{O}{C}} \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N} \begin{array}{l} CH_2 \cdot CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2 \cdot CH_2 \end{array} \right]}{\left[ C_6H_5 \cdot CO \cdot \overset{O^\ominus}{\underset{O}{C}} \cdot S \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \overset{\oplus}{N} \begin{array}{l} CH_2 \cdot CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2 \cdot CH_2 \end{array} \right]} = 0.059 .$$

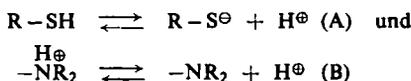
Wenn die Reaktionsgeschwindigkeit der intramolekularen Cannizzaro-Reaktion der jeweiligen Halbmercaptal-Zwitterionen-Konzentration proportional ist, sollte der Quotient der Halbumsatzzeiten dem errechneten Quotienten der Halbmercaptal-Zwitterionen entsprechen. Die katalytischen Aktivitäten der beiden Thiolamine, gemessen an den Halbumsatzzeiten, verhalten sich wie 1:0.079; das *N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin ist der wirksamere Katalysator. Der aus den  $p_K$ -Werten und Gleich-

gewichtskonstante errechnete Wert stimmt der Größenordnung nach gut mit dem experimentell gefundenen Wert überein. Die Hydrid-Ionen-Verschiebung erfolgt also tatsächlich aus dem Halbmercaptopal-Zwitterion heraus, die Reaktionsgeschwindigkeit ist der Konzentration dieses Zwitterions proportional. Die Ursache der unterschiedlichen katalytischen Aktivität verschiedener Thiolamine liegt darin, daß sie mit dem  $\alpha$ -Ketoaldehyd unter gleichen Bedingungen in verschiedenem Ausmaß ein Halbmercaptopal-Zwitterion bilden. Je höher bei Anwesenheit eines bestimmten Katalysators die Halbmercaptopal-Zwitterionen-Konzentration ist, desto schneller läuft die Cannizzaro-Reaktion ab, desto höher ist die katalytische Aktivität des Katalysators. Das Verhältnis der katalytischen Aktivitäten läßt sich direkt aus dem Halbmercaptopal-Gleichgewicht und dem  $p_K$ -Wert der basischen Gruppe des Katalysators berechnen.

Mit wachsendem räumlichem Abstand zwischen Amino- und  $-SH$ -Gruppe nimmt die katalytische Wirksamkeit rapide ab. Obwohl beim 1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6) im Gegensatz zu den Cysteaminen das Halbmercaptopal-Gleichgewicht fast ganz auf der Seite des Halbmercaptals liegt und die tert. Aminogruppe basischer als bei den *N*-Dialkyl-cysteaminen ist, ist die katalytische Aktivität wesentlich geringer. Man erkennt daraus, daß die Ausbildung des Halbmercaptopal-Zwitterions (I) durch einen geringen Abstand zwischen saurer und basischer Gruppe begünstigt wird.

#### BESTIMMUNG DER $p_K$ -WERTE VON $-SH$ - UND TERT. AMINOGRUPPE IN DEN THIOLAMINEN

Die  $p_K$ -Werte der Thiolamine wurden durch potentiometrische Titration in wäßrig-alkoholischer Lösung bestimmt. Alle Cysteamin-Derivate ergaben eine Titrationskurve mit zwei ausgeprägten Stufen. Als Beispiel zeigt Abbild. 1 die Titrationskurve des *N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholins. Beim 1-Diäthylamino-butan-thiol-(4) und 1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6) dagegen beobachtet man nur noch eine einzige große Stufe. Hier müssen die  $p_K$ -Werte von  $-SH$ - und Aminogruppe etwa gleich sein. Die beiden Stufen müssen den beiden Dissoziationsgleichgewichten



zugeordnet werden. Eine unzweideutige Zuordnung der  $p_K$ -Werte zum Gleichgewicht A oder B kann allein aus der Titrationskurve nicht getroffen werden. Das Mercaptid-Anion weist, im Gegensatz zur  $-SH$ -Gruppe, bei 245  $m\mu$  eine charakteristische Absorptionsbande auf<sup>4)</sup>. Aus der  $p_H$ -Abhängigkeit dieser Absorptionsbande kann deshalb das Dissoziationsgleichgewicht der  $-SH$ -Gruppe unzweideutig gemessen werden. Die gestrichelte Linie in Abbild. 1 gibt die photometrische Titration von *N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin wieder. Die erste Stufe der potentiometrischen Titrations-

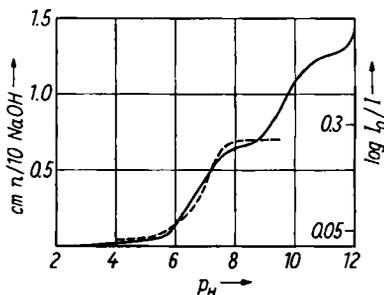


Abbildung 1. Potentiometrische (—) und photometrische (---) Titration von *N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin in Methanol-Wasser 1:1

<sup>4)</sup> L. H. NODA, S. A. KUBY und H. A. LARDY, J. Amer. chem. Soc. **75**, 913 [1953].

kurve muß also dem Gleichgewicht A, die zweite Stufe dem Gleichgewicht B zugeordnet werden. Tab. 3 zeigt die  $p_K$ -Werte der untersuchten Thiolamine.

Tab. 3.  $p_K$ -Werte von Thiolaminen in Wasser/Methanol 1:1 bei 18°

Thiolamin	$p_K(-SH)$	$p_K(-NR_2)$
<i>N</i> -Dimethyl-cysteamin	7.95	10.7
<i>N</i> -Diäthyl-cysteamin	7.8	10.75
<i>N</i> -Dipropyl-cysteamin	8.00	10.8
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin	7.95	11.05
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin	6.65	9.80
1-Diäthylamino-propan-thiol-(3)	8.0	10.5
1-Diäthylamino-butan-thiol-(4)	10.1	10.1
1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6)	10.1	10.1
Methyl- $[\beta$ -diäthylamino-äthyl]-sulfid	—	9.8

Aus den  $p_K$ -Werten von  $-SH$ - und Aminogruppe ergibt sich, daß die *N*-Dialkyl-cysteamine in wäßriger Lösung zum größten Teil in der Zwitterionenform  $^{\ominus}S-CH_2 \cdot CH_2 \cdot N^{\oplus}HR_2$  vorliegen. Das Vorhandensein von Zwitterionen gibt sich dadurch zu erkennen, daß wäßrige Lösungen von *N*-Diäthyl-cysteaminen eine Absorptionsbande mit einem Maximum bei 248  $m\mu$  zeigen; in der Lösung muß das Mercaptid-Anion vorhanden sein. Wäßrig-alkoholische Lösungen von 1-Diäthylamino-butan-thiol-(4) und 1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6) zeigen keine Absorption im UV. Die nur sehr schwache alkalische Reaktion wäßriger Lösungen von *N*-Dialkyl-cysteaminen ist darauf zurückzuführen, daß diese Thiolamine in Lösung als Zwitterion vorliegen.

Beim Cystein war die Zuordnung der gemessenen  $p_K$ -Werte zur  $-SH$ -Gruppe und zur Aminogruppe lange Zeit unklar. Erst kürzlich konnte eine unzweideutige Zuordnung getroffen werden<sup>5)</sup>. Genau wie bei den *N*-Dialkyl-cysteaminen hat die  $-SH$ -Gruppe gegenüber der Aminogruppe den niedrigeren  $p_K$ -Wert.

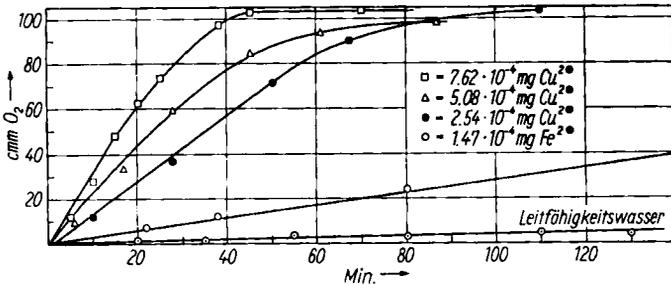
Die Acidität der  $-SH$ -Gruppe in den *N*-Dialkyl-cysteaminen ist etwa so groß wie im Thiophenol ( $p_K$  7.8)<sup>6)</sup>. Diese starke Steigerung der Acidität der  $-SH$ -Gruppe gegenüber Äthylmercaptan wird zweifellos durch die benachbarte positiv geladene Ammoniumgruppe verursacht. Die positive Ladung erleichtert durch elektrostatische Wechselwirkung die Abtrennung des Protons aus der  $-SH$ -Gruppe ganz wesentlich. Mit zunehmender räumlicher Entfernung zwischen Aminogruppe und  $-SH$ -Gruppe sollte sich die elektrostatische Wirkung der positiv geladenen Ammoniumgruppe auf die  $-SH$ -Gruppe immer weniger bemerkbar machen. Ganz entsprechend steigen die  $p_K$ -Werte der  $-SH$ -Gruppe vom *N*-Dialkyl-cysteamin zum 1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6) an.

Die tert. Aminogruppe im *N*-Diäthyl-cysteamin hat einen höheren  $p_K$ -Wert als im Triäthylamin. Diese Steigerung der Basizität der Aminogruppe im Thiolamin ist durch die negative Ladung des Mercaptid-Ions bedingt, die die Ablösung des Protons von der Ammoniumgruppe erschwert.

<sup>5)</sup> R. E. BENESCH und R. BENESCH, J. Amer. chem. Soc. 77, 5877 [1955]; G. GORIN, ebenda 78, 767 [1956].

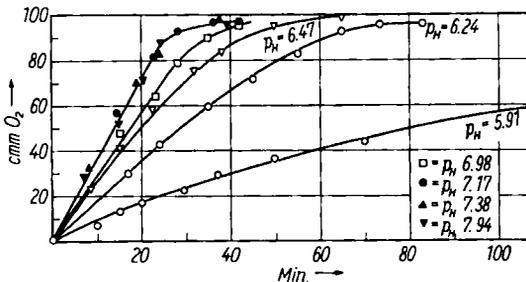
<sup>6)</sup> G. SCHWARZENBACH und H. EGLI, Helv. chim. Acta 17, 1176 [1934].

**Oxydation der Thiolamine:** Die Oxydation der Thiolamine ergibt die entsprechenden Disulfide. Seit langer Zeit ist bekannt, daß die Oxydation von Thiolverbindungen mit Sauerstoff stark  $p_H$ -abhängig ist. Die Oxydationsgeschwindigkeit von Thioglykolsäure steigt mit steigendem  $p_H$  an<sup>7)</sup>, so daß man daraus schließen könnte, daß die Oxydation über das Mercaptid-Anion verläuft. Gleichzeitig bedarf die Oxydationsreaktion oftmals noch eines Schwermetallkatalysators<sup>8)</sup>. Um eine klare Entscheidung treffen zu können, ob das Mercaptid-Anion oder die undissoziierte SH-Verbindung oxydiert wird, wurde in der Warburg-Apparatur die Oxydationsgeschwindigkeit verschiedener Thiolamine in Abhängigkeit vom  $p_H$  der Lösung untersucht. Diese Oxydationsreaktion verläuft nur in Anwesenheit eines Schwermetallkatalysators; am besten ist  $Cu^{2+}$ . Abbild. 2 zeigt die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von



Abbild. 2. Schwermetallkatalyse der Oxydation von *N*-β-Mercaptoäthyl-morpholin

Art und Menge des Katalysators. In Leitfähigkeitswasser findet keine Oxydation des Thiolamins statt. Durch Cyanid-Ionen wird die Oxydation der Thiolamine vollständig unterbunden.



Abbild. 3.  $p_H$ -Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit von *N*-β-Mercaptoäthyl-morpholin, gemessen in der Warburg-Apparatur

Abbild. 3 gibt den Zusammenhang zwischen Oxydationsgeschwindigkeit von *N*-β-Mercaptoäthyl-morpholin und  $p_H$  der Lösung wieder. Der  $p_K$ -Wert der SH-Gruppe beträgt 6.65. Ist der  $p_H$  der Lösung so hoch, daß alles Thiolamin vollständig dissoziiert ist, so steigt mit wachsendem  $p_H$  der Lösung die Reaktionsgeschwindigkeit nicht mehr an. In denjenigen  $p_H$ -Bereichen, bei denen das *N*-β-Mercaptoäthyl-mor-

7) M. DIXON und H. E. TUNNICLIFFE, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. B 94, 266 [1923].

8) O. WARBURG, Biochem. Z. 119, 134 [1921]; 187, 255 [1927].

pholin vollständig in der SH-Form vorliegt, wird es von Sauerstoff nicht oxydiert. In dem  $p_H$ -Intervall aber, in welchem Mercaptid-Anion und undissoziierte Verbindung nebeneinander vorhanden sind, zeigt sich eine starke  $p_H$ -Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit, die der der Mercaptid-Anionen-Konzentration proportional ist. Daraus ergibt sich eindeutig, daß die Oxydation der Thiolamine über das Mercaptid-Anion verläuft; die undissoziierte SH-Verbindung wird nicht oxydiert.

Da Thiolverbindungen gewöhnlich nur in alkalischer Lösung leicht durch Sauerstoff oxydiert werden, darf man wohl annehmen, daß analog wie bei den Thiolaminen diese Oxydation allgemein über das Mercaptid-Anion verläuft. Sauerstoff ist ein divalentes Oxydationsmittel, das Mercaptid-Anion dagegen ist leicht monovalent oxydierbar. Eine Reaktion kann deshalb nur stattfinden, wenn bei der Sauerstoffmolekel gleichzeitig entweder zwei Mercaptid-Anionen oder ein Mercaptid-Anion und ein anderes monovalent oxydierbares Ion zugegen sind. Alle Schwermetallionen, die die Oxydation von SH-Verbindungen katalysieren, sind leicht monovalent oxydier- und reduzierbar. Der Katalysator hat offenbar die Aufgabe, als reversibler Überträger eines Elektrons zu wirken, so daß das divalente Oxydationsmittel Sauerstoff zusammen mit dem Katalysator das Mercaptid-Anion monovalent oxydieren kann.

Thiolamine bilden mit Schwermetallen in Lösungen Komplexe. Die Oxydation der Thiolamine durch Sauerstoff verläuft sicherlich über solche Komplexe mit monovalent oxydierbaren Schwermetallionen. Daß die Wirkung des Katalysators aber nicht allein auf der Komplexbildung beruhen kann, muß man aus der Tatsache schließen, daß Zink-Ionen, welche feste Komplexe mit Thiolaminen bilden aber nicht monovalent oxydier- und reduzierbar sind, die Oxydation durch Sauerstoff nicht katalysieren.

Herrn Prof. Dr. R. KUHN danke ich für seine großzügige Förderung.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die *N-Dialkyl-cysteamine* (s. Tab. 4) werden nach der Methode von H. SNYDER, J. M. STEWART und J. B. ZIEGLER<sup>9)</sup> aus Äthylensulfid und dem entsprechenden sek. Amin durch Erhitzen auf 80–100° im Bombenrohr dargestellt.

Tab. 4. Siedepunkte und Ausbeuten der Thiolamine

	Sdp./Torr	%Ausb.
<i>N</i> -Dimethyl-cysteamin	45–47°/40	53
<i>N</i> -Diäthyl-cysteamin	65–66°/23	77
<i>N</i> -Dipropyl-cysteamin	92–94°/14	70
<i>N</i> -Diisobutyl-cysteamin	102–104°/18	67
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin	84–87°/16	85
<i>N</i> - $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin	102°/14	78
<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -phenyl-cysteamin	152°/15	42

Zur Darstellung des *N-Methyl-N-phenyl-cysteamins* wird das Äthylensulfid mit Methyl-anilin zunächst 24 Std. auf 100° erhitzt, anschließend 12 Std. auf 130°.

<sup>9)</sup> J. Amer. chem. Soc. 69, 2672 [1947].

*Methyl-[\beta-d\ddot{a}thylamino-\ddot{a}thyl]-sulfid*: Zu einer L\u00f6sung von 20 g *N-Di\ddot{a}thyl-cysteamin* in 35 ccm \u00c4thanol l\u00e4\u00dft man unter Eisk\u00fchlung langsam die berechnete Menge *Methyljodid* zutropfen. Allm\u00e4hlich bildet sich ein wei\u00dfes Niederschlag. Nachdem alles *Methyljodid* zugegeben ist, l\u00e4\u00dft man noch 1 Stde. im Eis stehen. Anschließend wird 90 Min. unter R\u00fcckflu\u00df erhitzt. Das \u00c4thanol wird zur H\u00e4lfte abgedampft und der R\u00fcckstand mit 2n NaOH versetzt. Die leichtere Schicht wird abgenommen, getrocknet und destilliert. Sdp.<sub>25</sub> 78°. Farbloses \u00d6l. Ausb. 19.3 g (86.5% d. Th.).

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NS (147.2) Ber. C 57.10 H 11.64 Gef. C 57.20 H 11.60

*1-Di\ddot{a}thylamino-propan-thiol-(3)*: Man versetzt die L\u00f6sung von 59.5 g *1-Chlor-propanol-(3)* in 150 ccm absol. Alkohol mit 130 ccm *Di\ddot{a}thylamin* und 2 g Natriumjodid, erhitzt 6 Stdn. unter R\u00fcckflu\u00df und destilliert dann den Alkohol unter Normaldruck weitgehend ab. Zum R\u00fcckstand gibt man soviel 50-proz. Natronlauge, bis alle Salzr\u00fcckst\u00e4nde gel\u00f6st sind. Die obere Schicht wird abgenommen und nach dem Trocknen \u00fcber KOH destilliert. Das *1-Di\ddot{a}thylamino-propanol-(3)* siedet bei 90°/20 Torr. Ausb. 62% d. Th.

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>ON (131.2) Ber. C 64.07 H 13.06 Gef. C 64.00 H 13.26

Die L\u00f6sung von 45 g *1-Di\ddot{a}thylamino-propanol-(3)* und 100 g *Thioharnstoff* in 620 ccm 48-proz. Bromwasserstoffs\u00e4ure wird 6 Stdn. unter R\u00fcckflu\u00df gekocht. Nach dem Abk\u00fchlen l\u00e4\u00dft man die zur Neutralisation der Bromwasserstoffs\u00e4ure notwendige Menge 40-proz. Natronlauge unter Stickstoff eintropfen und kocht weitere 2 Stdn. unter Stickstoff. Das *1-Di\ddot{a}thylamino-propan-thiol-(3)* schwimmt als leichte Schicht auf dem Wasser. Nach dem Erkalten wird die obere Schicht abgenommen, mit KOH getrocknet und im Stickstoffstrom destilliert. Sdp.<sub>14</sub> 70°, Ausb. 20.3 g.

C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>NS (147.2) Ber. C 57.10 H 11.64 Gef. C 56.98 H 11.80

*1-Di\ddot{a}thylamino-butan-thiol-(4)*: 23 g *1-Di\ddot{a}thylamino-butanol-(4)* werden mit 50 g *Thioharnstoff* und 450 g 48-proz. Bromwasserstoffs\u00e4ure 14 Stdn. unter R\u00fcckflu\u00df erhitzt. Anschließend l\u00e4\u00dft man unter Stickstoffatmosph\u00e4re die L\u00f6sung von 105 g NaOH in 300 ccm Wasser zutropfen. Die L\u00f6sung teilt sich in 2 Phasen; sie wird weitere 2 Stdn. unter Stickstoff und R\u00fcckflu\u00df gekocht. Nach dem Erkalten werden die Phasen getrennt, die w\u00e4\u00dfr. Phase wird ausge\u00e4thert und der \u00c4therauszug mit der organischen Schicht vereinigt. Nach Trocknen \u00fcber KOH wird im Stickstoffstrom destilliert. Das *1-Di\ddot{a}thylamino-butan-thiol-(4)* siedet bei 90°/16 Torr. Ausb. 15 g.

C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NS (161.2) Ber. C 59.64 H 11.9 Gef. C 59.46 H 11.71

*1-Di\ddot{a}thylamino-hexan-thiol-(6)*: 76 g *1-Chlor-n-hexanol-(6)*, in 220 ccm 95-proz. \u00c4thanol gel\u00f6st, werden mit 150 ccm *Di\ddot{a}thylamin* und 1 g Natriumjodid 8 Stdn. unter R\u00fcckflu\u00df erhitzt. Anschließend wird das \u00c4thanol weitgehend abgezogen, der R\u00fcckstand mit 2n NaOH versetzt und ausge\u00e4thert. Die \u00e4therische L\u00f6sung wird destilliert. *1-Di\ddot{a}thylamino-hexanol-(6)* siedet bei 124–126°/13 Torr. Ausb. 54 g.

C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>ON (173.3) Ber. C 69.30 H 13.39 Gef. C 69.53 H 13.60

50 g *1-Di\ddot{a}thylamino-hexanol-(6)* werden mit 100 g *Thioharnstoff* und 900 g 48-proz. Bromwasserstoffs\u00e4ure 8 Stdn. unter R\u00fcckflu\u00df erhitzt. Nach dem Erkalten l\u00e4\u00dft man unter Stickstoff die zur Neutralisation der Bromwasserstoffs\u00e4ure gerade notwendige Menge 40-proz. NaOH zutropfen, kocht 2 Stdn., hebt die obere Schicht nach dem Erkalten ab und \u00e4thert die w\u00e4\u00dfrige Phase aus. Der \u00c4therauszug wird mit der organischen Schicht vereinigt, mit KOH getrocknet und im Stickstoffstrom destilliert. *1-Di\ddot{a}thylamino-hexan-thiol-(6)* siedet bei 117°/16 Torr. Ausb. 24.8 g (48% d. Th.).

C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NS (183.9) Ber. C 63.44 H 12.24 Gef. C 63.20 H 12.25

*Messung der Umsetzungsgeschwindigkeit des Phenylglyoxals:* Zu 20 ccm einer methanol. Lösung von Phenylglyoxal ( $c = 3.75 \cdot 10^{-1}$  Mol/l) werden jeweils 0.25 ccm, 0.50 ccm und 1.00 ccm Katalysator gegeben. In bestimmten Zeitabständen werden 2 ccm der Lösung entnommen und das nicht umgesetzte Phenylglyoxal mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin als Osazon ausgefällt. Die Menge des ausgefallenen Osazons wird durch Wägung bestimmt. Bei den Versuchen mit Thiophenol und Äthylmercaptan werden jeweils 0.25 ccm, 0.50 ccm und 1.00 ccm zusammen mit der gleichen Menge Triäthylamin zur Phenylglyoxal-Lösung gegeben.

*N*-Dimethyl-cysteamin,  $c = 6 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	30	60	120
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	51.0	37.2	21.0	4.96

*N*-Diäthyl-cysteamin,  $c = 8.24 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	15	30	60	135
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	68.5	52.7	41.4	28.4	6.55

*N*-Dipropyl-cysteamin,  $c = 7.8 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	15	30	60	95
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	57.3				17.7

*N*-Diisobutyl-cysteamin,  $c = 2.28 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	95	190	450	640	890
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	55.6	51.0	42.0	25.3	21.7	13.4

*N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin,  $c = 3.28 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	95	190	450	640
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	51.9	48.0	43.8	26.3	15.1

*N*- $\beta$ -Mercaptoäthyl-piperidin,  $c = 6.9 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	15	25	40	55	70
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	51.4	43.2	36.1	26.8	20.0	12.4

1-Diäthylamino-propan-thiol-(3),  $c = 7.34 \cdot 10^{-2}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	15	30	60	135
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	68.5	52.6	41.2	28.4	6.3

1-Diäthylamino-butan-thiol-(4),  $c = 2.0 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	95	190	450	640	890
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	47.1	43.0	33.0	17.3	11.3	6.3

1-Diäthylamino-hexan-thiol-(6),  $c = 2.0 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	30	60	120	270	390	600	1350
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	56.2	55.5	56.0	50.9	42.3	37.2	24.7	6.4

Thiophenol (1 ccm),  $c = 4.9 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	30	90	240
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	58.4	56.5	42.5	34.0

Äthylmercaptan (1 ccm),  $c = 6.82 \cdot 10^{-1}$  Mol/l

Zeit (Min.)	0	30	90	240	360	570
Phenylglyoxal-Konz. (mg)	61.0	59.0	53.8	42.3	38.0	22.6

*Messung der  $p_K$ -Werte von Dialkylcysteaminen:* Die Lösung von etwa 100 mg des Dialkylcysteamins in 20 ccm Methanol wird mit 1 ccm  $n/10$  HCl versetzt und mit Wasser auf 20 ccm aufgefüllt. 2 ccm davon werden mit  $n/10$  NaOH in einer  $H_2$ -Atmosphäre titriert, wobei gleichzeitig mit einer Platin-Wasserstoff-Elektrode die Wasserstoff-Ionen-Konzentration der Lösung bestimmt wird. Die Potentiale stellen sich bis etwa  $p_H$  9.5 momentan ein, in stärker alkalischer Lösung ist die Potentialeinstellung etwas verzögert. Eine Vergiftung der Platin-Elektroden tritt nur auf, wenn die Substanz in alkalischer Lösung ausfällt und die Elektrodenoberfläche bedeckt. Durch Eintauchen in Salzsäure läßt sich diese Vergiftung der Elektrode leicht wieder rückgängig machen.

Die einzelnen Stufen sind gut reproduzierbar. Man kann auch umgekehrt die alkalische Lösung mit  $n/10$  HCl titrieren; die Stufen liegen gleich.

*Photometrische Titration von  $N$ - $\beta$ -Mercaptoäthyl-morpholin:* Als Lösungsmittel ist Leitfähigkeitswasser erforderlich, da gewöhnliches dest. Wasser in der Regel soviel Schwermetall-Ionen enthält, daß das Thiolamin sich schnell oxydiert; eine gute Messung gelingt nur bei Abwesenheit von Schwermetallen in der Lösung. Das Thiolamin ( $c = 10^{-3}$  Mol/l) wird in Pufferlösungen verschiedener  $p_H$  gelöst und die Extinktion bei 248  $m\mu$  im Beckman-Spektralphotometer gemessen.

*Messung der Oxydation der  $N$ -Dialkyl-cysteamine:* Die Messungen werden in der Warburg-Apparatur bei 25° durchgeführt. Einwaage an Thiolamin jeweils 33 mg. Als Pufferlösungen werden Phosphat und Boratpuffer verwendet. Darstellung des Na-Borats und Pyrophosphats nach O. WARBURG<sup>8)</sup>. Als Lösungsmittel wird Leitfähigkeitswasser benutzt. Zu den Reaktionsansätzen, die zur Messung der  $p_H$ -Abhängigkeit der Oxydationsgeschwindigkeit dienen, wird  $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$  zugegeben, so daß jeweils  $5 \cdot 10^{-3}$  mg  $Cu^{2\oplus}$  zugegen sind. Die Manometer sind stets mit Luft gefüllt.