

Über die Darstellung von Cysteamin-³⁵S und Cystamin-³⁵S

VON U. DREHMANN UND K. WIESENER¹⁾

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Zur Darstellung von Cysteamin-³⁵S und Cystamin-³⁵S wurde eine markierte Synthese im 10-mMol-Maßstab ausgearbeitet, die bei einem Überschuß des nicht markierten Reaktionspartners, Äthylenimin, eine weitgehende Umsetzung des isotopen Ausgangsmaterials gewährleistet. Besonders deutlich wird die Wirkung dieser bei markierten Synthesen gern gebrauchten Arbeitsweise bei der sofortigen Oxydation des sehr unbeständigen Cysteamins-³⁵S zum Cystamin-³⁵S, wobei fast quantitative Ausbeuten erhalten werden.

Cysteamin und Cystamin, die wirksame Schutzmittel gegen radioaktive, vor allem gegen γ -Strahlen darstellen, haben entsprechend der Entwicklung der Kerntechnik an Bedeutung gewonnen²⁾. Aussichtsreich erscheint auch ihre Anwendung als Strahlenschutzmittel bei der Krebsbekämpfung durch γ -Strahlen³⁾.

Die radioaktive Markierung der beiden genannten Verbindungen ermöglicht den Nachweis ihrer Verteilung im Organismus und die Untersuchung ihres Wirkungsmechanismus⁴⁾.

Zur Darstellung von ³⁵S-markiertem Cysteamin und Cystamin sind 2 Methoden bekannt. ELDJARN⁵⁾ führt den Radioschwefel schon frühzeitig in den Synthesegang ein und verwendet Kaliumrhodanid-³⁵S als isotopes Ausgangsmaterial. SIMON und APEL⁶⁾ stellen Cysteamin-³⁵S nach einer Mikromethode dar, die die inaktive Synthese von BESTIAN⁷⁾ als Grundlage benutzt.

1) Auszug aus der Diplomarbeit von K. WIESENER.

2) R. REGH u. S. C. WANG, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **83**, 411 (1953).

3) A. TRUHANT, Therapiewoche **4**, 414 (1954).

4) L. ELDJARN, Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. **6**, 1 (1954) und **1. c. 6**, 160 (1954).

5) L. ELDJARN, Acta chim. scand. **5**, 677 (1951).

6) H. SIMON u. G. APEL, Z. Naturforschg. **11b**, 693 (1956).

7) H. BESTIAN, Ann. Chem. **566**, 210 (1950).

Wir arbeiteten ebenfalls nach der Methode von BESTIAN, übertrugen sie auf den 10-mMol-Maßstab und berichten im folgenden über unsere Ergebnisse, da wir eine andere Arbeitstechnik benutzten als die genannten Autoren.

Im Bestreben eine möglichst hohe Isotopenausbeute zu erzielen, versuchten wir die Schwefelwasserstoffkonzentration im Vergleich zur Äthyleniminkonzentration soweit wie möglich herabzusetzen und gleichzeitig eine optimale Kältetemperatur für die Einleitung des Schwefelwasserstoffs zu finden.

Durch inaktive Reihenversuche, bei denen Äthylenimin in 4,4proz. absolutalkoholischer Lösung mit $\frac{2}{3}$, 1 und $1\frac{1}{3}$ der stöchiometrischen Schwefelwasserstoffkonzentration bei 0°C, -30°C und -70°C mit völlig wasserfreiem Schwefelwasserstoffgas zur Umsetzung gebracht wurde, stellten wir fest, daß bei -70°C und stöchiometrischer Schwefelwasserstoffkonzentration die besten Ergebnisse erzielt werden. Da die Anwendung eines Unterschusses an Schwefelwasserstoff bis etwa 33% in der Gesamtausbeute nur wenig nachstand, wurde für die aktive Synthese 80% der äquivalenten Schwefelwasserstoffkonzentration bei einer Einleitungstemperatur von -70°C festgelegt.

In einer gasdichten Apparatur (Abb. 1), die vor dem Versuch mit Stickstoff gefüllt wird, entwickelten wir aus 0,825 g entwässertem Natriumsulfid-³⁵S (100 µC)⁸⁾ 0,300 g H₂³⁵S (die jodometrische Titration des getrockneten Natriumsulfids ergab 36,34% wirksamen Schwefelwasserstoff), indem wir 0,825 g inaktives Natriumsulfid mit 0,1 bis 0,2 ml

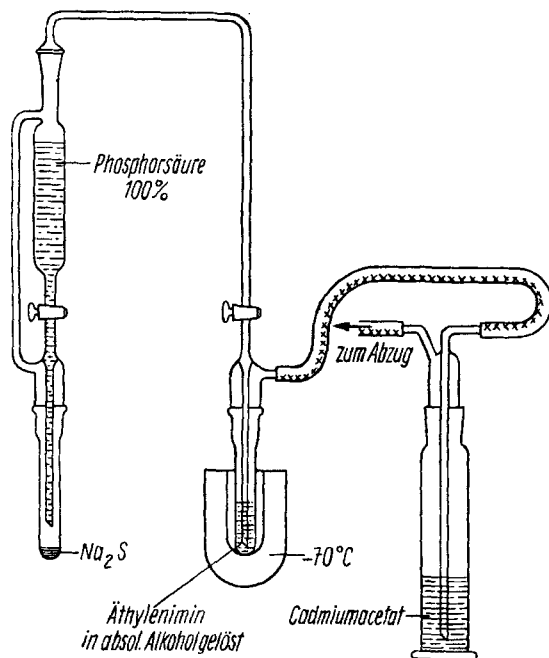


Abb. 1. Apparatur zur Darstellung von Cysteamin-³⁵S

⁸⁾ Die Synthesen wurden als Modellversuche mit geringen Aktivitäten durchgeführt. Durch Einsatz größerer Aktivitätsmengen im Ausgangsmaterial können nach den geschilderten Methoden entsprechend höhere Endaktivitäten erhalten werden.

einer wäßrigen Natriumsulfid- ^{35}S -Lösung hoher spezifischer Aktivität befeuchteten und dann aus dem Tropftrichter eine Mischung von selbsthergestellter sirupöser Phosphorsäure und Phosphorpentoxyd zutropften. Der über dem Natriumsulfid entstehende Schaum von Phosphorsäure, Natriumphosphat und Phosphorpentoxyd trocknet den Schwefelwasserstoff vollkommen. Die Zutropfgeschwindigkeit der Phosphorsäure wurde auf eine Schwefelwasserstoffentwicklung von 1 Blase pro Sekunde reguliert und die Reaktion durch leichtes Erwärmen mit einer

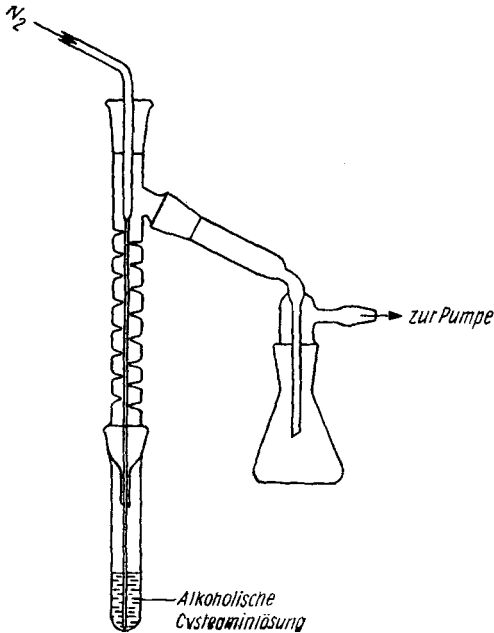


Abb. 2. Apparatur zur Entfernung des Lösungsmittels bei der Cysteamin- ^{35}S -Darstellung

Gasflamme bei Phosphorsäureüberschuß beendet. Hinter den Reaktionskolben schalteten wir aus Sicherheitsgründen eine Waschflasche mit Kadmiumacetatlösung. Um den Schwefelwasserstoff- ^{35}S vollständig in das Reaktionsröhrchen überzuführen, das eine auf -70°C abgekühlte Lösung von 0,478 g Äthylenimin in 8 ml kurz vorher hergestelltem absolutem Alkohol enthielt, wurde ein trockener Stickstoffstrom durch die Apparatur geleitet. Nach langsamem, 3 bis 4 Stunden dauerndem Erwärmen auf Zimmertemperatur bei geschlossenem Gaseinleitungshahn wurde das Reaktions-

glas von der Apparatur entfernt und das Lösungsmittel im trockenen Stickstoffstrom bei 100 Torr und 30 bis 40°C über eine Halbmikrolonne abdestilliert (Abb. 2).

Nach Verringerung des Lösungsvolumens auf 1 bis 2 ml kristallisierte beim Abkühlen auf 0°C Cysteamin- ^{35}S aus. Es wurde mit 1 bis 2 Tropfen absolutem Alkohol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet.

Cysteamin- ^{35}S ist sehr unbeständig und kann nur in zugeschmolzenen Gefäßen unter Stickstoff wenige Tage aufbewahrt werden.

Ausbeute: 0,296 g Cysteamin- ^{35}S mit $4,5\ \mu\text{C}$.

Chemische Ausbeute bezogen auf H_2S : 44,7% d. Th.

Isotopenausbeute: 4,7% d. s., 10,5% der H₂S-Ausbeute⁹⁾.

F.: 95 bis 96° C.

Cystamin-³⁵S konnte entweder durch Oxydation der alkoholischen Cysteaminlösung mit Wasserstoffsperoxyd gewonnen werden oder direkt aus Äthylenimin ohne Isolierung des Zwischenprodukts. Beide Reaktionen verlaufen fast quantitativ. Wir verwendeten die gleiche Apparatur und Methode wie zur Cysteamin-³⁵S-Darstellung (Abb. 1). Nach dem Einleiten von H₂³⁵S und langsamem Erwärmen auf Zimmertemperatur wurden kleine Mengen nicht umgesetzter Schwefelwasserstoff-³⁵S durch Anlegen eines Vakuums von 100 Torr bei Zimmertemperatur entfernt. Wir führten das erhaltene Gemisch von Cysteamin-³⁵S und Cystamin-³⁵S nach Anfeuchten mit wenig Wasser durch Oxydation mit 10proz. Wasserstoffsperoxydlösung vollständig in Cystamin-³⁵S über. Nach Ansäuern der Lösung mit Salzsäure bis p_H = 4 und Eindampfen der Lösung im Vakuumtrockenschrank bei 40 bis 50° C bis zur beginnenden Ausscheidung des Hydrochlorids kristallisierten wir aus Alkohol um. Bei einem Ansatz von 0,300 g H₂³⁵S (185 μC) und 0,478 g Äthylenimin erhielten wir 0,922 g Cystaminhydrochlorid mit 17,2 μC.

Chemische Ausbeute bezogen auf H₂S: 93% d. Th.

Isotopenausbeute: 9,3% d. s., 10% der H₂S-Ausbeute⁹⁾.

F.: 214° C.

C 22,5% (Theorie 22,3%) H 6,23% (Theorie 6,25%).

Für die Durchführung der Mikroelementaranalysen danken wir Herrn GÜNTHER HOTZKOW.

⁹⁾ Die geringen Isotopenausbeuten werden erklärt durch die im Passport angegebenen ³⁵S-Verunreinigungen des käuflichen Na₂³⁵S. Diese Verunreinigungen bleiben nach der Schwefelwasserstoffentwicklung im phosphorsauren Rückstand und können durch Messung einer eingedampften Probe nachgewiesen werden.

Berlin-Buch und Dresden, Bereich angewandte Isotopenforschung des Instituts für Medizin und Biologie der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin und Institut für Anwendung radioaktiver Isotope der Technischen Hochschule Dresden.

Bei der Redaktion eingegangen am 15. Juli 1958.