

ESR-Untersuchungen des Adrenalon-Semichinons und analoger Verbindungen

ESR-Investigations of Adrenalone-Semiquinones and Related Compounds

Hartmut B. Stegmann*, Klaus Stolze und Klaus Scheffler

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

Z. Naturforsch. **38b**, 243–247 (1983); eingegangen am 1. September 1982

Adrenalone, Semiquinones, ESR Spectra

The autoxidation of adrenalone and other 4-acyl-catecholamines in the presence of diorganothalliumhydroxide are investigated by ESR-spectroscopy. On the basis of the counterion splitting and the proton coupling constants as well as the *g*-values a semiquinone structure was established. By comparing several monosubstituted *o*-benzosemiquinones an increment system for the assignment of the different proton coupling constants was developed. The agreement between experimental and calculated values is good for all compounds investigated. Prolonged autoxidation of adrenalone yields a stable paramagnetic secondary product.

Einführung

Die Oxidation von Adrenalon und anderen 4-Acyl-brenzkatechinen wurde von verschiedenen Autoren [1, 2] mit Hilfe optischer Methoden untersucht. Eine Charakterisierung der Oxidationsprodukte durch ESR-Spektroskopie ist bisher nicht durchgeführt worden. Im Zuge unserer Untersuchungen der Autoxidation von Catecholaminen [3, 4] haben wir Adrenalon **1** und andere Dihydroxyacetophenone **2–7** in verschiedenen Lösungsmitteln mit Diorganothalliumhydroxiden umgesetzt. Die ESR-Spektren zeigen eine große Doubletaufspaltung, die in Abhängigkeit von dem verwendeten Kation und Lösungsmittel zwischen 9,15 und 25,2 G variiert (vgl. Tab. I) und somit eindeutig der Kopplung des freien Elektrons mit den magnetischen Thalliumkernen zugeordnet werden kann. Sowohl die low field- als auch die high field-Komponente (Abb. 1) zeigen weitere Hyperfeinstrukturkomponenten, die auf Protonenkopplungen zurückgeführt werden können. Die ohne weiteres aus den Spektren zugänglichen Kopplungsparameter sind in Tab. I angegeben. Diese Spektreninterpretation läßt sich durch Simulation bestätigen (vgl. Abb. 2).

Experimenteller Teil

Adrenalon wurde von der Firma Fluka AG käuflich erworben. Das 4-Acetyl-5-methyl-brenzkatechin

wurde von der Firma Boehringer/Ingelheim zur Verfügung gestellt. Beide Substanzen sind ohne weitere Reinigung für die Untersuchungen verwendet worden. Das dem Semichinon **4** entsprechende Brenzkatechin wurde durch Spaltung des Dibenzylethers (Firma Boehringer/Ingelheim) erhalten. Die den Semichinonen **2, 3, 5, 7** entsprechenden Brenzkatechine wurden nach Literaturvorschriften [5–7] dargestellt. Ihre Struktur wurde durch ¹H- und ¹³C-NMR-Untersuchungen gesichert.

Die Zubereitung der ESR-Proben wurde wie folgt durchgeführt: Die Diorganothallium-Verbindung und das entsprechende Brenzkatechin werden im Molverhältnis von *ca.* 2:1 in das ESR-Meßröhrchen eingewogen, wobei durch den Überschuß an Thalliumkomponente höhere Radikalkonzentrationen erzeugt und Sekundärreaktionen des Semichinons stark vermindert werden. Nach Überschichten mit dem gewünschten Lösungsmittel und *ca.* 1-min.

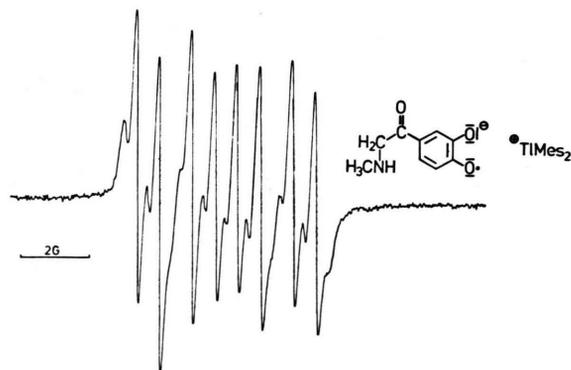


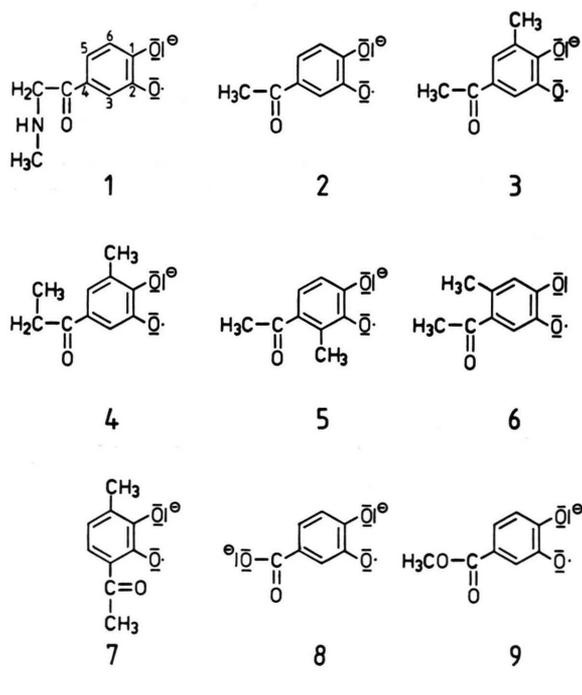
Abb. 1. ESR-Spektrum des Adrenalonsemichinon-dimethylthallium-Komplexes in Pyridin bei Raumtemperatur (high-field-Komponente).

* Sonderdruckanforderungen an Prof. Dr. H. B. Stegmann.

Tab. I. ESR-Daten von Acyl-*o*-semichinonen.

Nr.	Lösungs- mittel	Kation	a_{TL}	a_3	a_4	a_5	a_6	g	ΔH_{HF}
1	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	9,15	1,6	—	2,85	0,65		400 mG
	Py ^a	$\oplus Tl(Mes)_2$	21,4	1,6	0,3(2)	2,9	0,7	2,00396	[200 mG]
	Py	$\oplus Tl(CH_3)_2$	20,15	1,9	—	2,8	0,85	2,00431	350 mG
	MTHF ^a	$\oplus Tl(CH_3)_2$	23,20	1,8	—	2,8	0,85		400 mG
2	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	9,15	1,78	—	2,83	0,75	2,00426	200 mG
	Py	$\oplus Tl(Mes)_2$	21,1	1,59	—	2,93	0,66	2,00397	280 mG
	Py	$\oplus Tl(CH_3)_2$	19,95	1,90	—	2,75	0,85	2,00434	
	MTHF	$\oplus Tl(Mes)_2$	22,55	1,48	—	2,95	0,66	2,00394	290 mG
3	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	10,4	1,39	—	2,29	0,45(3)	2,00411	300 mG
	Py	$\oplus Tl(Mes)_2$	22,3	1,22	—	2,41	0,35(3)	2,00383	150 mG
	Py	$\oplus Tl(CH_3)_2$	21,35	1,50	—	2,24	0,51(3)	2,00422	320 mG
	MTHF	$\oplus Tl(CH_3)_2$	24,0	1,35	—	2,45	0,40(3)	2,00408	250 mG
4	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	10,5	1,35	—	2,35	0,45(3)		
	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	11,1	1,93(3)	0,40(3)	3,41	0,4	2,00394	150 mG
	Py	$\oplus Tl(Mes)_2$	23,15	1,68(3)	0,35(3)	3,4	0,35	2,00363	200 mG
	Py	$\oplus Tl(CH_3)_2$	22,05	2,05(3)	0,42(3)	3,32	0,42	2,00405	200 mG
5	MTHF	$\oplus Tl(CH_3)_2$	25,2	1,81(3)	0,40(3)	3,35	0,4	2,00387	250 mG
	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	8,6	1,79	—	3,42(3)	0,31	2,00413	150 mG
	Py	$\oplus Tl(Mes)_2$	20,05	1,6	—	3,6(3)	0,2	2,00383	150 mG
	7	Py ^b	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	12,0	—	1,97	5,33	1,97(3)	2,00356
Py ^b		$\oplus Tl(Mes)_2$	22,8	—	2,15	5,25	1,7(3)	2,00327	200 mG
Py ^b		$\oplus Tl(CH_3)_2$	22,2	—	2,05	5,3	2,05(3)	2,00361	250 mG
8	DMF/H ₂ O	Na ⁺	—	1,4	—	3,3	0,9		
	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	11,00	1,25	—	3,2	0,72	2,00405	180 mG
	Py	$\oplus Tl(Mes)_2$	22,5	1,20	0,66	3,25	0,66	2,00375	240 mG
9	Py	$\oplus Tl(C_6H_5)_2$	9,6	1,83	0,21(3)	2,84	0,82	2,00411	400 mG

^a Oxidation mit Ag₂O; ^b Zuordnung zu 4- bzw. 5-Stellung ist unsicher.



Spülung mit Reinststickstoff werden die Röhren abgeschmolzen und anschließend sofort gemessen.

Wenn die Signalintensität zu gering ist, kann durch Zugabe von Ag₂O oder PbO₂ die Radikalkonzentration gesteigert werden. Beim System Adrenalon/Dimethylthalliumhydroxid in Pyridin dagegen war ein vorheriges Spülen des Pyridins mit Reinststickstoff notwendig; hierbei darf nach Auflösung der Feststoffe nur noch eine schwach hellgrüne Färbung erkennbar sein. Dunkelbraune oder völlig farblose Lösungen (nach zu langer Stickstoffspülung) zeigen nur schwache ESR-Signale.

ESR-Messungen

Für die ESR-Messungen wurden Geräte der Firma Varian benutzt. Für die Bestimmung der Temperaturabhängigkeit der Kopplungsparameter fand ein E4-Spektrometer mit 25 kHz Feldmodulation Verwendung, während die g -Faktoren unter Anwendung eines Doppelhohlraumresonators bei 10 bzw. 100 kHz Modulation in einem E12-Gerät bestimmt wurden. Als Vergleichssubstanz diente 4-*tert*-Butoxy-2,6-di-*tert*-butylphenoxyl ($g = 2,004627$ in Benzol). Die g -Faktoren wurden auf Verschiebung zweiter Ordnung korrigiert. Die Simulation der experimentellen Spektren erfolgte mit dem Datensystem S 122.

Tab. II. Berechnung der Inkremente Δ [G] für 4-Acyl-semichinone.

	3	4	5	6	3	4	5	6
<i>o</i> -BS	0,88	3,56	3,56	0,88	0,88	3,56	3,56	0,88
4-Acyl- <i>o</i> -BS	1,78	—	2,83	0,75	0,75	—	2,83	1,78
Δ_4 -COCH ₃	0,9	—	—0,73	—0,13	—0,13	—	—0,73	0,90

Ergebnisse und Diskussion

Die für **1** ermittelten Kopplungskonstanten weichen erheblich von den Werten, die für *o*-Semichinone [8] ermittelt wurden, ab, so daß eine Zuordnung nicht ohne weiteres möglich ist. Relativ ähnliche Kopplungsparameter wurden für 4-Carboxylat-*o*-benzosemichinone angegeben, jedoch wird die Zuordnung zu den 3- und 6-Stellungen von den verschiedenen Autoren [9] unterschiedlich vorgenommen. Da auch Spindichteberechnungen [10] keine befriedigende Lösung dieser Frage geben können, haben wir die Semichinone **2–7** dargestellt und untersucht. Als Modellverbindung für das Adrenalon diente uns das 4-Acyl-*o*-semichinon **2**. Die experimentell ermittelten Kopplungsparameter (vgl. Tab. II) weichen nur unerheblich von den für das Adrenalonsemichinon ermittelten Werten ab, so daß die Methylaminogruppe in den verwendeten Lösungsmitteln auch bei unterschiedlichen Gegenionen nur einen geringen Einfluß auf die Spektren ausübt.

Die Zuordnung der ermittelten Kopplungsparameter für die 4-Acyl-methyl-*o*-benzosemichinone haben wir mit Hilfe von Inkrementrechnungen durchgeführt. Dazu wurden die als Diphenylthallium-Komplexe in Pyridin bestimmten Protonenkopplungen des unsubstituierten bzw. des 3- oder 5-methyl-substituierten *o*-Benzosemichinons (*o*-BS) [11] mit den entsprechenden 4-Acyl-Verbindungen verglichen. Hierbei wurde die Quartettaufspaltung der Methylgruppe mit dem Faktor $Q/B = 0,85$ reduziert und die experimentell gesicherte Tatsache (vgl. Tab. I), daß die Positionen 4 und 5 durch große Kopplungen und die Positionen 3 und 6 durch kleine Aufspaltungen zu erkennen sind, berücksichtigt. Somit liefert der Vergleich der Kopplungen von *o*-Benzosemichinon mit denen des 4-Acyl-*o*-BS (s. Tab. II) zwei Sätze von Inkrementen Δ_4 -COCH₃, die den Einfluß dieses Substituenten auf die Beträge der Kopplungsparameter in 3-, 5- und 6-Stellung beschreiben.

Analog können für die vier im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Verbindungen **2, 3, 5** und **6** ins-

gesamt zehn Inkrementsätze ermittelt werden, von denen aufgrund ihrer guten numerischen Übereinstimmung je Verbindung ein Satz in der engeren Wahl verblieb. Die sich daraus durch Mittelung ergebenden optimalen Δ_4 -COCH₃-Inkremente sind in Tab. III aufgeführt.

Tab. III. Acetyl- und Methylinkremente Δ [G] für die Positionen 3–6.

	3	4	5	6
Δ_4 -COCH ₃	+ 0,91	—	—0,65	—0,12
Δ_3 -CH ₃	—0,41	—0,63	+ 0,24	—0,24
Δ_5 -CH ₃	+ 0,10	+ 0,15	+ 0,16	—0,57
Δ_6 -CH ₃	—0,24	+ 0,24	—0,63	—0,41
Δ_4 -CH ₃	—0,57	+ 0,16	+ 0,15	+ 0,10

Mit der Optimierung der Inkrementsätze ist die Zuordnung der experimentell ermittelten Kopplungsparameter festgelegt. Damit kann das Verfahren auch auf die Bestimmung der CH₃-Inkremente ausgedehnt werden. Ausgehend vom unsubstituierten *o*-Benzosemichinon ergeben sich mit den Kopplungen der methyl-substituierten Verbindungen [11] die entsprechenden Inkrementwerte für Methylsubstituenten. Diese sind ebenfalls in Tab. III angegeben.

Somit können jetzt, ausgehend von den Kopplungen des unsubstituierten Benzosemichinons, die HFS-Parameter der Verbindungen dieser Arbeit, aber auch weiterer entsprechend substituierter *o*-Benzosemichinon-Systeme berechnet und durch Vergleich mit den experimentellen Daten zugeordnet werden (vgl. Tab. IV). In Analogie zu den Acylverbindungen **1–6** haben wir auch die Kopplungen der Carbonsäure-Derivate **8** und **9** zugeordnet, so daß die in der Literatur [8] für **8** angegebenen Werte nicht korrekt sein dürften.

Das Semichinon **1** zeigt bei optimaler Probenzubereitung außer den Kopplungen, die auf die Protonen des aromatischen Rings zurückzuführen sind, weitere Aufspaltungen von **2** äquivalenten

Tab. IV. Beträge der experimentellen und berechneten (in Klammern angegeben) Kopplungen^a einiger *o*-Benzosemichinone [G].

	3	4	5	6	Lit.
<i>o</i> -BS	0,88	3,56	3,56	0,88	[11]
2	1,78 (1,79)	—	2,83 (2,91)	0,75 (0,76)	
3	1,39 (1,55)	—	2,29 (2,28)	0,38 (0,35)	
5	1,64 (1,38)	—	3,41 (3,15)	0,40 (0,52)	
6	1,79 (1,89)	—	2,9 (3,07)	0,31 (0,19)	
5-CH ₃ - <i>o</i> -BS ^b	0,98 (0,98)	3,71 (3,71)	3,72 (3,72)	0,31 (0,31)	[11]
3-CH ₃ - <i>o</i> -BS ^b	0,47 (0,47)	2,93 (2,93)	3,80 (3,80)	0,64 (0,64)	[11]
4.5-Di-CH ₃ - <i>o</i> -BS	0,5 (0,41)	3,57 (3,87)	3,57 (3,87)	0,5 (0,41)	[11]
3.4.5-Tri-CH ₃ - <i>o</i> -BS ^c	— (0,0)	— (3,24)	— (4,11)	— (0,15)	
3.5.6-Tri-CH ₃ - <i>o</i> -BS ^d	0,0 (0,34)	3,91 (3,33)	3,32 (3,32)	0,0 (0,33)	

^a Für die Methylprotonen sind die reduzierten Kopplungen (s. Text) angegeben;

^b Eichverbindungen;

^c bisher nicht vermessen;

^d die Angaben in der Literatur [Landolt-Börnstein, Neue Serie, Bd. 9 d1, S. 150 sowie E. Müller, F. Günther, K. Scheffler, K. Ziemek und A. Rieker, Justus Liebigs Ann. Chem. **688**, 134 (1965)] sind nicht korrekt.

Wasserstoffkernen. Vergleichbare Kopplungen werden auch bei **5** aufgefunden (vgl. Abb. 2), wobei allerdings **3** zusätzliche Kerne, die mit dem Ringproton in Position 6 entartet sind, zur beobachteten Hyperfeinstruktur beitragen.

Wir ordnen diese Aufspaltung den zur Carbonylgruppe α -ständigen Protonen zu, so daß dadurch ein weiterer Hinweis auf die Beteiligung des Substituenten an der Radikalmesomerie gegeben ist. Damit in Übereinstimmung befindet sich auch die Tatsache, daß bei allen untersuchten 4-Acyl-semichinonen die Thalliumkopplung *ca.* 20% kleiner ist als bei den entsprechenden Vergleichsverbindungen. Demgegenüber zeigt die Temperaturabhängigkeit der Metallaufspaltung praktisch keinen Einfluß der 4-Acylgruppe. Für 4-Methyl-*o*-benzosemichinon wurden bei Verwendung von Diphenylthallium 37 mG/° und bei Dimesitylthallium 25 mG/° gefunden. Die entsprechenden Werte für das 4-Acetyl-5-methyl-*o*-semichinon betragen 41 bzw. 25 mG/°.

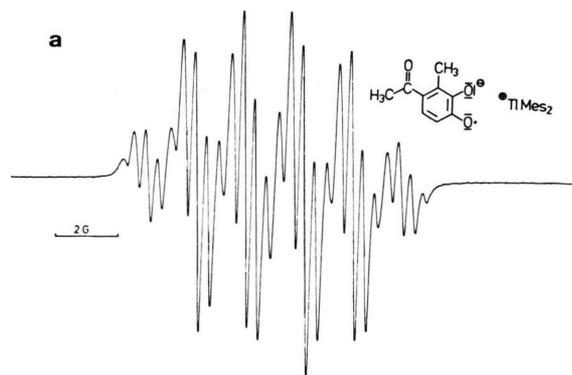


Abb. 2a

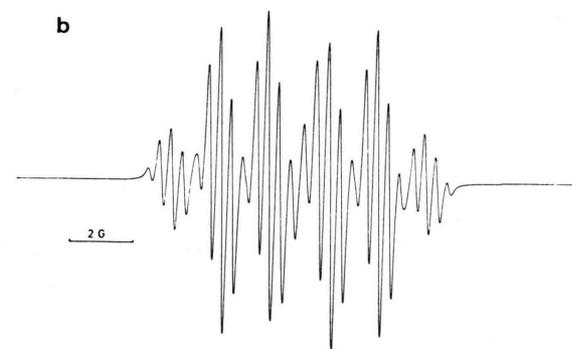


Abb. 2b

Abb. 2. ESR-Spektrum des 4-Acyl-3-methyl-*o*-benzosemichinon-dimesitylthallium-Komplexes (**5**) in MTHF bei Raumtemperatur; a = experimentell, b = simuliert.

Bei längerer Einwirkung von Luftsauerstoff auf die Lösungen von **1** in Pyridin wird nach Zusatz der Thalliumkomponente ein intensives ESR-Signal (Abb. 3) beobachtet.



Abb. 3. ESR-Signal des Sekundärradikals von **1** in Pyridin.

Die Hyperfeinstruktur besteht aus 11 Triplets, die Gesamtbreite beträgt etwa 80 G. Obwohl das Signal bisher nicht interpretiert werden konnte, läßt sich eine derartig ausgedehnte HFS nicht mit den Sekundärprodukten, die von W. Bors [1] bei pulsradiolytischen Untersuchungen aufgefunden wurden, erklären. Bei den Verbindungen 2–7 werden entsprechende sekundäre Radikale nicht beobachtet, so daß für ihre Bildung der Methylaminosubsti-

tuent verantwortlich sein dürfte. Weitere Untersuchungen zur Identifizierung dieser Folgeprodukte sind geplant.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft und der Fonds der Chemischen Industrie haben diese Arbeiten unterstützt. Wir danken beiden Institutionen für ihre Hilfe. Der Firma Boehringer/Ingelheim danken wir für die Überlassung von Substanzen.

-
- [1] W. Bors, M. Saran und C. Michel, *J. Phys. Chem.* **83**, 2447 (1979); **83**, 3085 (1979).
- [2] E. Pelizzetti und E. Mentasti, *Z. Phys. Chem., Neue Folge* **105**, 21 (1977).
- [3] H. B. Stegmann, H. U. Bergler und K. Scheffler, *Angew. Chem.* **93**, 398 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20/4**, 389 (1981).
- [4] H. B. Stegmann, K. Stolze, H. U. Bergler und K. Scheffler, *Tetrahedron Lett.* **22**, 41, 4057 (1981).
- [5] F. von Bruchhausen, *Arch. Pharm.* **263**, 570 (1925).
- [6] J. C. Lovie und R. H. Thomson, *J. Chem. Soc.* **1961**, 485.
- [7] K. W. Rosenmund und H. Lohfert, *Chem. Ber.* **61**, 2601 (1928).
- [8] Landolt-Börnstein, *Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaft und Technik, Neue Serie Band 9, d 1*, S. 113ff.
- [9] W. T. Dixon, M. Moghimi und D. Murphy, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II*, **70**, 1713 (1974); P. Neta und R. Fessenden, *J. Phys. Chem.* **78**, 523 (1974); K. Guenther, W. G. Filby und K. Eiben, *Tetrahedron Lett.* **251** (1971); T. J. Stone und W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* 1965, 1488.
- [10] J. Spanget-Larsen, *Int. J. Quantum Chem.* **18**, 365 (1980); J. Spanget-Larsen, *Theor. Chim. Acta* **47**, 315 (1978); Y. Shinagawa, N. Uyesaka und K. Fukuda, *Int. J. Quantum Chem.* **18**, 357 (1980); K. Kuwata und Y. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**, 864 (1969); D. R. Eaton, *Inorg. Chem.* **3**, 1268 (1964).
- [11] H. B. Stegmann, K. B. Ulmschneider und K. Scheffler, *J. Organomet. Chem.* **101**, 145 (1975).