

Die polarographische Reduktion der 2-Piperidinomethyl-benzocycloalkanone-(I). II¹⁾

VON MANFRED MÜHLSTÄDT UND RAINER HERZSCHUH

Mit 6 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Die Untersuchungen zum polarographischen Verhalten von 1-Piperidinomethyl-cycloalkanonen-(2) in Abhängigkeit von der Ringgröße wurden auf die benzkondensierten Verbindungen des cycloaliphatischen 5-, 6- und 7-Ringes ausgedehnt.

Die Reduzierbarkeit der Carbonylgruppe ist durch den polaren Feldeffekt der Amino- bzw. Ammoniumgruppierung sowie durch die Konjugation mit dem aromatischen Kern bedingt. Die in gepufferter Lösung eintretende Amin-Eliminierung der β -Ketobasen läßt sich polarographisch verfolgen.

Experimentelle Angaben

Die Messungen wurden mit einem HEYROVSKY-Polarograph, Modell V 301, durchgeführt. Die Kapillare hatte beim Potential der gesättigten Kalomelektrode eine Ausflußgeschwindigkeit von 2,5 mg/Sek. und eine Tropfzeit $t = 3,2$ Sek. Die Quecksilberhöhe betrug 55 cm. Alle Halbstufenpotentiale sind auf die gesättigte Kalomelektrode (SCE) bezogen. Als Pufferlösung dienten Standardlösungen des Feinchemikalienwerkes Sebnitz (BRITTON-ROBINSON-Lösung). Die Lösungen wurden zur Verdrängung von gelöstem Luft-sauerstoff mit Glühlampenstickstoff jeweils 3 Minuten begast.

Die Basenhydrochloride von 2-Piperidinomethyl-indanon-(1)²⁾ (I), -tetralon-(1)³⁾ (II) und -benzuberone-(1)⁴⁾ (III) wurden zur Reinigung mehrmals umkristallisiert (aus Alkohol/Essigester 1:4, Alkohol/Aceton 1:4 bzw. trockenem Aceton). Zum polarographischen Vergleich standen von 2-Methylen-indanon-(1), -tetralon-(1) und -benzuberone-(1)⁵⁾ (Tab. 3)

¹⁾ 1. Mitteilung vgl. M. MÜHLSTÄDT u. R. HERZSCHUH, J. prakt. Chem. [4] **20**, 20 (1963).

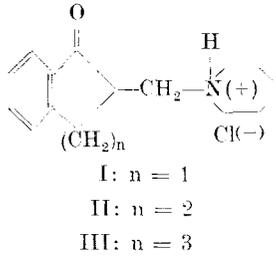
²⁾ K. HOFFMANN u. H. SCHELLENBERG, Helv. chim. Acta **27**, 1784 (1944).

³⁾ C. MANNICH, F. BORKOWSKY u. W. H. LIN, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **275**, 54 (1937).

⁴⁾ D. S. TARBELL, H. F. WILSON u. E. OTT, J. Amer. chem. Soc. **74**, 6263 (1952).

⁵⁾ Sämtliche benzkondensierten exo-Methylen-cycloketone vorliegender Arbeit, ebenso die nach ²⁾ und ⁴⁾ bereiteten Basenhydrochloride I–III, entstammen der Diplomarbeit H.-J. GENSCHICH, Math.-Nat. Fakultät der Karl-Marx-Universität Leipzig, 1962.

analysenreine Proben (C, H-Werte, M.-G. kryoskop. in Benzol) zur Verfügung (Aufbewahrung über festem Kohlendioxyd).



2-Piperidinomethyl-indanon-(1)-hydrochlorid (I)

Das 2-Piperidinomethyl-indanon-(1)-hydrochlorid ist im gesamten pH-Bereich ($\text{pH} = 1-13$) polarographisch reduzierbar. Während bei einem pH-Wert von 1 bzw. 2 die Stufe in der Nähe des Endanstieges der Wasserstoffabscheidung liegt, bildet sie sich mit wachsendem pH-Wert immer deutlicher heraus. Ab $\text{pH} = 8$ wird der Verlauf der polarographischen Reduktion durch das Auftreten weiterer Stufen infolge rascher Eliminierungsreaktion weniger übersichtlich. Im pH-Bereich oberhalb $\text{pH} = 9$ dürfte kaum noch die MANNICH-Base vorliegen, sondern nur noch Eliminierungsprodukt. Mit der weiteren Abnahme der Protonenkonzentration nimmt auch die Stufenhöhe stark ab. — Die Lage der Halbstufenpotentiale (vgl. Abb. 1) verschiebt sich mit wachsendem pH-Wert nach negativeren Werten. Im mittleren pH-Bereich beträgt der Zuwachs etwa 50 mV/pH .

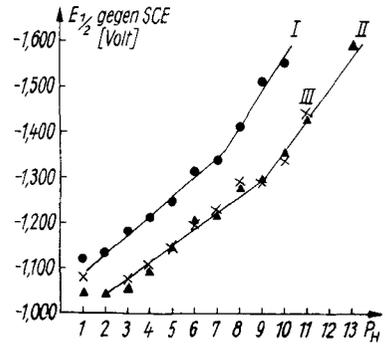


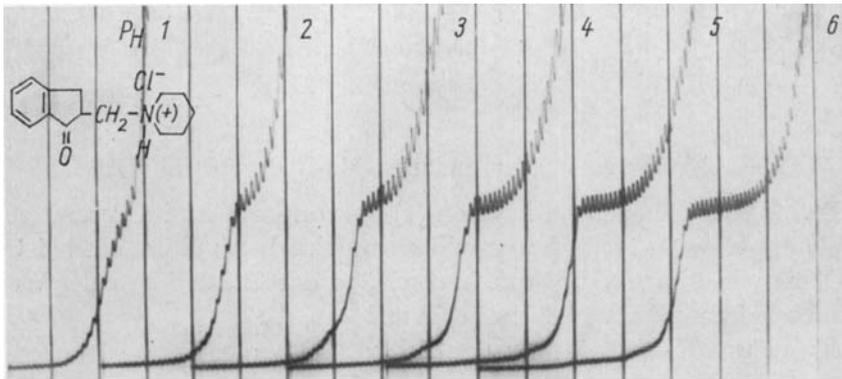
Abb. 1. Die polarographische Reduktion in Abhängigkeit vom pH-Wert

2-Piperidinomethyl-tetralon-(1)-hydrochlorid (II)

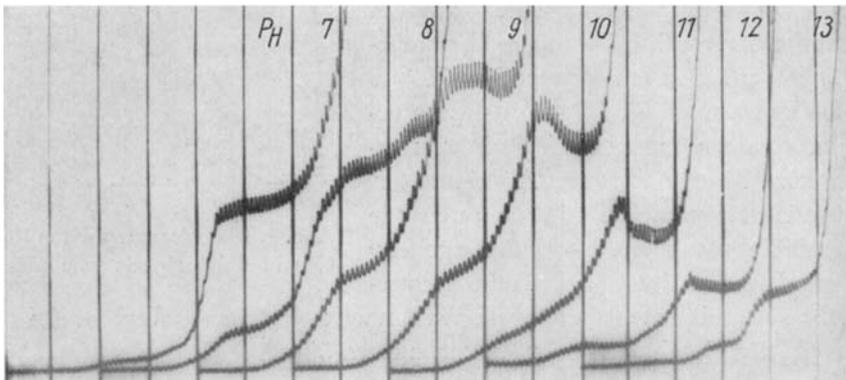
Die Reduktion von II am Quecksilbertropfen läßt sich bei allen pH-Werten ($\text{pH} = 1-13$) verwirklichen. Ab $\text{pH} = 9$ kann man ein deutliches Absinken des Diffusionsstromes mit wachsendem pH-Wert beobachten. Allerdings erfolgt dieser Vorgang im Vergleich zu I weniger rasch. Die im alkalischen Medium vorgelagerte Welle deutet auf einsetzende Eliminierung zum Methylenketon hin. Die Verschiebung des Halbstufenpotentials mit der Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration in negativer Richtung beträgt etwa 45 mV/pH ; einzelne Werte für $E_{1/2}$ vgl. Abb. 1.

2-Piperidinomethyl-benzsuberon-(1)-hydrochlorid (III)

Im pH-Bereich 1–13 ist III polarographisch aktiv. Bis pH = 5 ist der Verlauf der Reduktion dem von I bzw. II ähnlich, wenn man von einer geringeren Stufenhöhe bei gleicher Konzentration absieht. Ab pH = 5 bildet sich eine weitere Stufe aus, die hinter der normal zu erwartenden Stufe folgt



2a)

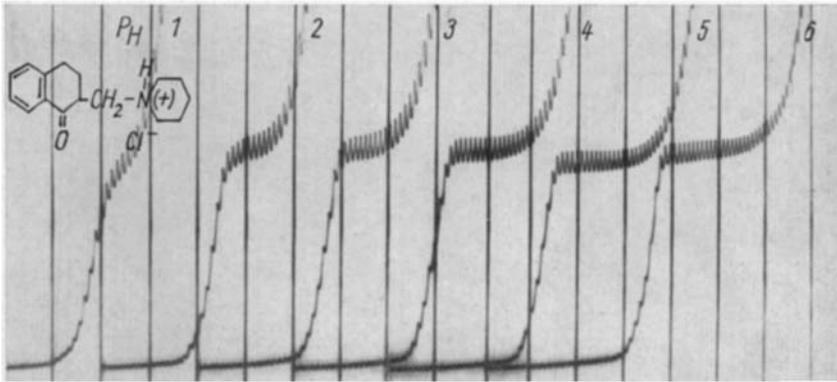


2b)

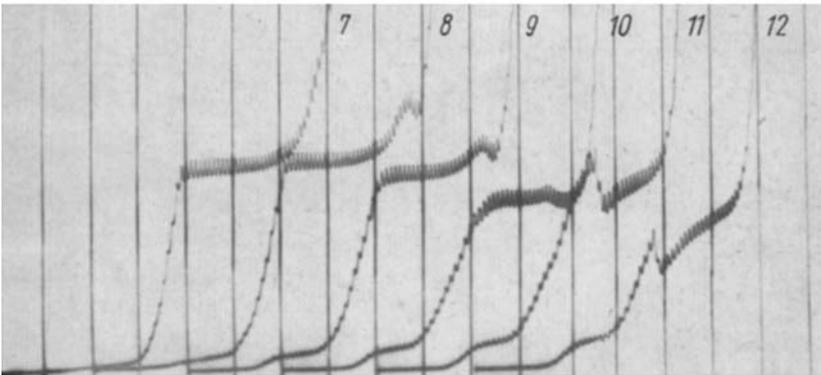
Abb. 2a und b. Polarographische Reduktion von 2-Piperidinomethyl-indanon-(1)-hydrochlorid (I) in BRITTON-ROBINSON-Puffer, Depolarisatorkonzentration $c = 10^{-3}$ molar, Kurvenbeginn $-0,80$ Volt, 200 mV/Absz., Empfindlichkeit 1:20

und bei den anderen Verbindungen (I und II) nicht beobachtet wird. Die bei höheren pH-Werten vorgelagerte kleine Stufe ist wiederum auf Eliminierung zurückzuführen. Die Abnahme des Grenzstromes mit der Verringerung der Protonenkonzentration im alkalischen Bereich wird auch hier beobachtet. Dabei ist bemerkenswert, daß der Grenzstrom vorwiegend auf

Kosten der zweiten, nachgelagerten Stufe abnimmt. Die Halbstufenpotentiale (Abb. 1) liegen für die erste Stufe ganz in der Nähe der Reduktionspotentiale von II (die resultierenden Kurven decken sich fast). Für die zweite Stufe kann man ebenfalls eine Verschiebung der Halbstufenpotentiale mit wachsendem pH-Wert feststellen.



3 a)



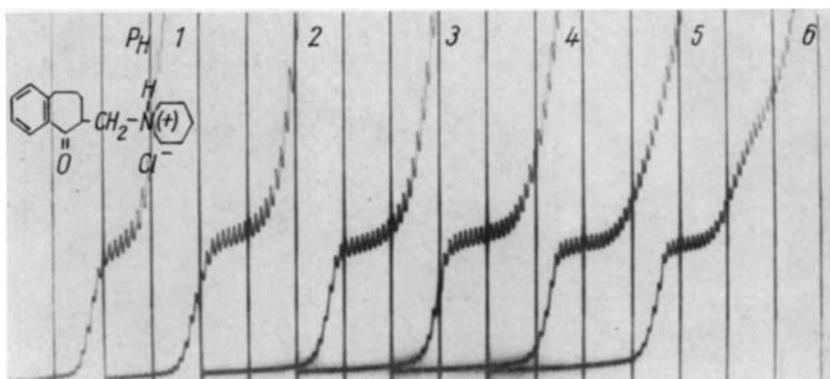
3 b)

Abb. 3a und b. Polarographische Reduktion von 2-Piperidinomethyl-tetralon-(1)-hydrochlorid (II) in BRITTON-ROBINSON-Puffer, Depolarisatorkonzentration $c = 10^{-3}$ molar, Kurvenbeginn $-0,80$ Volt, 200 mV/Absz., Empfindlichkeit $1:20$

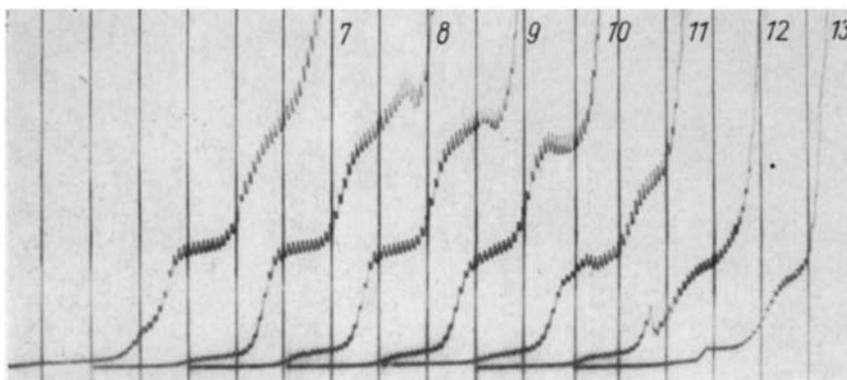
Der Verlauf der Methylenketonbildung

Die Amin-Eliminierung der MANNICH-Basen der benzcondensierten Cycloalkenone zu α -Methylenketonen läßt sich ähnlich wie an den entsprechenden Cycloalkanon-Derivaten polarographisch untersuchen. Während bei den alicyclischen Verbindungen der Gesamtstromverbrauch unabhängig vom Grad der Eliminierung ist (die reduzierbare Carbonylgruppe der

β -Aminoketone wird zur polarographisch inaktiven Carbonylgruppe des Methylenketons, das dafür eine reduktionsfähige Doppelbindung besitzt) fanden wir bei den Benzhomologen mit fortschreitender Eliminierung einen steigenden Elektronenverbrauch. Dieser ist auf die zusätzliche Reduzierbarkeit der Carbonylgruppe in benzcondensierten Methylenketonen zurückzuführen.



4 a)



4 b)

Abb. 4a und b. Polarographische Reduktion von 2-Piperidinomethylbenzuberone-(1)-hydrochlorid (III) in BRITTON-ROBINSON-Puffer, Depolarisatorkonzentration $c = 10^{-3}$ molar, Kurvenbeginn $-0,80$ Volt, 200 mV/Absz., Empfindlichkeit $1:20$

An Stelle einer zwei-elektronischen Reduktion bei 1-Piperidinomethylcycloalkanonen-(2) beobachtet man deshalb bei den exo-Methylen-Verbindungen des Indanons, Tetralons und Benzuberons zwei zwei-elektronische Reduktionsstufen.

Die Eliminierung zum Methylenketon setzt etwa zwischen $\text{pH} = 7$ und 8 ein. Mit Zunahme der Hydroxylionenkonzentration nimmt auch die Eliminierungsgeschwindigkeit stark zu. Die Geschwindigkeit der Methylenketonbildung ist bei den drei untersuchten Verbindungen unterschiedlich. Während bei den MANNICH-Basen des Tetralons(II) und des Benzsuberons(III) der zeitliche Verlauf der Eliminierung verfolgt werden konnte, gelang dies bei dem Indanon-(1)-Derivat(I) wegen zu hoher Geschwindigkeit der Reaktion nicht.

Der Tab. 1 kann man entnehmen, daß auch die Eliminierung bei III rascher verläuft als bei II; es gilt also die Reihenfolge $k_I \gg k_{III} > k_{II}$.

Tabelle 1
k-Werte⁶⁾ der Eliminierungsreaktion von 2-Piperidinomethyl-tetralon-(1) (II) und -benzsuberon-(1) (III) bei $\text{pH} = 9$ (10°C)

Substanz II		Substanz III	
Zeit (min)	$k \cdot 10^{-2}$	Zeit (min)	$k \cdot 10^{-2}$
30	0,59	30	0,91
60	0,46	60	0,66
180	0,37	120	0,52
1200	0,10	1140	0,35

Tabelle 2
Halbstufenpotentiale ($E_{1/2}$) der *exo*-Methylengruppen aus der Amin-Eliminierung der 2-Piperidinomethyl-benzocycloalkenone-(1) (I–III) ($\text{pH} = 9$)

Methylenketon aus	$E_{1/2}$ (Volt)
I	-1,072
II	-0,986
III	-1,073

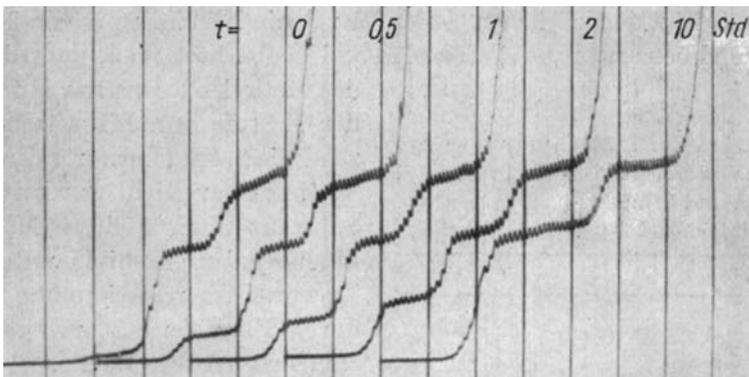


Abb. 5. Die zeitliche Abhängigkeit der Basen-eliminierung aus 2-Piperidinomethyl-benz-suberon-(1)-hydrochlorid(III) in BRITTON-Robinson-Puffer von $\text{pH} = 9$, Depolarisator-konzentration $c = 10^{-3}$ molar, Kurvenbeginn $-0,60$ Volt, $200\text{mV}/\text{Absz.}$, Empfindlichkeit $1:20$, Temperatur 10°C

⁶⁾ Diese für eine Reaktion I. Ordnung erhaltenen k-Werte sind nur als Überschlagswerte¹⁾ zu betrachten. Das Medium vom $\text{pH} = 9$ erwies sich für diese Untersuchungen als am günstigsten.

Die Halbstufenpotentiale der 1. Stufe der Methylenketone, die der Reduktion der exo-Methylengruppe zur Methylgruppe entsprechen, liegen um etwa 300 mV positiver als die Reduktionspotentiale der entsprechenden MANNICH-Basen.

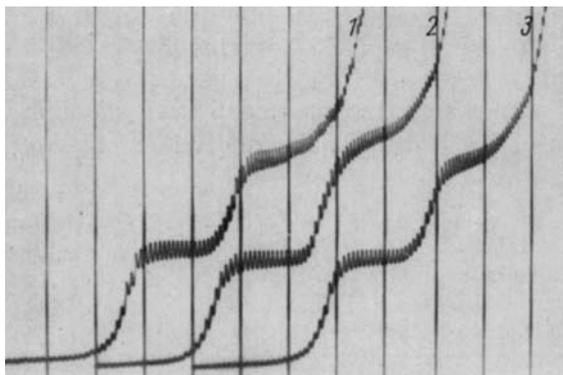


Abb. 6. Polarographische Reduktion von 2-Methylenindanon-(1) (Kurve 1), -tetralon-(1) (Kurve 2) und -benzsuberon-(1) (Kurve 3) in 0,15 molarer $[N(CH_3)_4]J$ -Lösung mit 50% Alkoholzusatz, Depolarisatorkonzentration $c = 10^{-3}$, Kurvenbeginn $-0,4$ Volt, 200 mV/Absz., Empfindlichkeit 1:20

Abb. 5 zeigt den zeitlichen Verlauf der Amin-Eliminierung von 2-Piperidinomethyl-benzsuberon-(1) (III). Hierbei beobachtet man, daß die Stufe des Methylenketons nur auf Kosten

der 1. Stufe von III wächst, während die 2. Stufe unverändert folgt.

Zum Vergleich wurden die in Substanz dargestellten Methylenketone polarographisch untersucht. Es wurde Übereinstimmung mit den durch Eliminierung erzeugten Methylenstufen festgestellt.

Die in Tetramethylammoniumjodid-Lösung polarographisch untersuchten 2-Methylenketone des Indanons-(1), Tetralons-(1) und Benz-

suberons-(1) (Abb. 6 bzw. Tab. 3) zeigen zwei gut ausgebildete Stufen von gleicher Höhe, die jeweils einer zwei-elektronischen Reduktion entsprechen.

Tabelle 3

Reduktion der 2-Methylenverbindungen von Indanon-(1), Tetralon-(1) und Benzsuberon-(1) (in Tetramethylammoniumjodid-Lösung, 50% Alkohol)

	$E_{1/2}$ Volt
2-Methylenindanon-(1)	-1,281
	-1,726
2-Methylentetralon-(1)	-1,246
	-1,690
2-Methylenbenzsuberon-(1)	-1,308
	-1,744

Diskussion und Ergebnis

Während Cycloalkanone erst durch Einführung einer Piperidinomethylgruppe in α -Stellung zur CO-Gruppe polarographisch reduzierbar werden, sind Indanon-(1), Tetralon-(1) und Benzsuberon-(1) durch die Nachbarstellung des Benzolringes zur Carbonylgruppe polarographisch aktiv. Die Umwandlung dieser benzkondensierten Cycloalkanone in Piperidinomethyl-Derivate verstärkt den positivierenden Effekt und erniedrigt das Halbstufenpotential für die Reduktion der Carbonylgruppe noch weiter.

Außerdem stellt man den von uns an vergleichbaren Derivaten der Cycloketone gefundenen sterischen Einfluß auf die Reduzierbarkeit der Carbonylgruppe fest. Insgesamt hängt die Reduzierbarkeit von Verbindungen des Typs I—III also von drei strukturell bedingten Faktoren ab.

Der konjugative Effekt des aromatischen Ringes verschiebt das Halbstufenpotential der MANNICH-Basen der Benzhomologen (I—III) um etwa 200—300 mV positiv. Der Feldeffekt der Aminogruppe positiviert die Reduktionsspannung der Benzocycloketone um etwa 100—250 mV (Tab. 4).

Tabelle 4

Vergleich der Halbstufenpotentiale ($E_{1/2}$) der Piperidinomethyl-Derivate von Benzocycloalkanonen (I—III) und Cycloalkanonen¹⁾ sowie von Benzocycloalkanonen selbst (pH = 9)

$E_{1/2}$		$E_{1/2}$	
I	-1,400	1-Piperidinomethyl-cyclopentanon-(2)	-1,580
II	-1,291	1-Piperidinomethyl-cyclohexanon-(2)	-1,517
III	-1,290	1-Piperidinomethyl-cycloheptanon-(2)	-1,595
		Indanon-(1)	-1,519
		Tetralon-(1)	-1,499
		Benzsuberon-(1)	-1,560

Der sterisch bedingte Einfluß der Ringweite auf die Reduzierbarkeit der Benzocycloalkanon-Derivate (I—III) tritt im Vergleich zum Konjugationseffekt des Benzolkernes bzw. dem Feldeffekt der Aminogruppe weit zurück. Trotzdem zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Reduzierbarkeit des Fünfringderivates (I) und der von II bzw. III. Zwischen II und III fehlt jedoch die wesentliche Differenz in den Halbstufenpotentialen (vgl. Abb. 1), die man bei den 1-Piperidinomethyl-cycloalkanonen-(2)¹⁾ feststellt.

Das Indanon-(1)-Derivat (I) zeigt ähnlich dem 1-Piperidinomethylcyclopentanon-(2)¹⁾ die höchste Eliminierungsgeschwindigkeit der ringhomo-logen Reihe, während für II und III wenig Unterschied besteht. Die Eliminierungsreaktion der benzhomologen Reihe ist um etwa eine Zehnerpotenz rascher als die der Cycloalkanonderivate.

Für die 2-Methylenbenzocycloalkanone-(1) aus I—III besteht für das Halbstufenpotential sowohl der Methylen- als auch der Ketogruppe eine charakteristische Abhängigkeit von der Ringgröße. Der Gang des Halbstufenpotentials der Ringhomologen mit dem positivsten Wert für das benz kondensierte Sechsringerderivat (aus II) und ähnlichen Werten für 2-Methylenindanon-(1) (aus I) bzw. 2-Methylen-benzuberone (aus III) (Tab. 3) gleicht der Reihenfolge bei den nicht-benz kondensierten α -Methylenketonen. — Die Verschiebung der Halbstufenpotentiale der exo-Methylengruppe mit zunehmender Ringgröße der 2-Methylenbenzocycloalkanone-(1) wiederholt sich mit nahezu gleichen Differenzen in den entsprechenden Werten für die Carbonylgruppe. Hieraus und aus den Befunden der 1. Mitteilung¹⁾ kann man schließen, daß zwei benachbarte semicyclische Doppelbindungen ($C = CH_2$ und $C=O$) am cycloaliphatischen Ring normaler Größe in erster Näherung gleichen sterischen Einflüssen unterliegen.

Leipzig, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 2. Mai 1964.

Verantwortlich

für die Schriftleitung: Prof. Dr.-Ing. Dr. h. c. E. Leibnitz, 705 Leipzig, Permoserstraße 15; für den Anzeigenteil: DEWAG-Werbung Leipzig, 701 Leipzig, Friedrich-Ebert-Str. 110, Ruf 7851. Z. Z. gilt Anzeigenpreisliste 4; Verlag: Johann Ambrosius Barth, 701 Leipzig, Salomonstraße 18B; Fernruf 27681 und 27682. Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 1395 des Presseamtes beim Vorsitzenden des Ministerrates der DDR

Printed in Germany



Druck: Paul Dünhaupt, Köthen (IV/5/1) L 52/65