

ESR-UNTERSUCHUNGEN DES L-ADRENALIN-SEMICHINONS

Hartmut B. Stegmann*, Klaus Stolze, H. Ulrich Bergler und Klaus Scheffler
Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen 1, Germany

SUMMARY. L-Adrenalin-semiquinone radicals generated by autoxidation of L-adrenalin have been studied in several organic solvents with different counterions by ESR-spectroscopy. A complete assignment of the hyperfine splitting constants has been made. The proton coupling constants are temperature independent and therefore a rigid conformation of the radical anion is proposed.

Catecholamine haben als Neurotransmitter eine große physiologische und pharmakologische Bedeutung. Aus diesem Grunde beschäftigen wir uns mit der Untersuchung der Semichinonradikale dieser Substanzklasse¹⁾. E. Perez-Reyes und R.P. Mason beschreiben die paramagnetischen Autoxidationsprodukte von 6-Amino- bzw. 6-Hydroxydopamin²⁾, während C.C. Felix und R.C. Sealy³⁾ in neuester Zeit das Dopa-Semichinon durch Photolyse im wässrigen Medium auch in Gegenwart von Schwermetallionen hergestellt und ESR-spektroskopisch untersucht haben. Wir beschreiben in dieser Arbeit das Radikal, das bei Autoxidation von L-Adrenalin in organischen Lösungsmitteln entsteht.

Nach Vereinigung etwa äquimolarer Mengen von Adrenalin und Diorganothalliumhydroxiden in organischen Lösungsmitteln (vgl. Tab. 1) lassen sich nach kurzer Zeit intensive ESR-Signale beobachten. Die Auflösung der Hyperfeinstruktur (HFS) kann durch Entfernung des zur Oxidation nicht benötigten, überschüssigen Sauerstoffs erheblich gesteigert werden. Die Zugabe der metallorganischen Komponente ist erforderlich, da aus dieser die notwendigen Gegenionen leicht gebildet werden können. Diorganothallium-Kationen haben den Vorteil der guten Löslichkeit, und darüber hinaus tragen sie wesentlich zur Stabilisierung¹⁾ empfindlicher Anionenradikale bei, so daß wir ohne Verwendung von Durchflußsystemen sehr gute Signal/Rausch-Verhältnisse bei Linienbreiten von ca. 300 mG erhalten (vgl. Abb. 1 a). Die ESR-Signale, die außer der Protonen-HFS auch Thallium-Aufspaltungen zeigen, lassen sich mit Hilfe von Spektrensimulationen vollständig interpretieren (vgl. Abb. 1 b), wenn eine Wechselwirkung mit 6 verschiedenen $I = \frac{1}{2}$ Kernen angenommen wird. Diese Spektren zeigen stets eine große Dublettaufspaltung mit jeweils weiteren zum Teil nicht vollständig aufgelösten HFS-Komponenten. Der Tieffeld-Teil der Signale ist bei derartigen Radikalen vom Semichinontyp infolge

größerer Linienbreiten schlechter aufgelöst⁴⁾.

Die Zuordnung der Protonenkopplungen wird durch Vergleich mit bekannten Semichinonen vorgenommen⁵⁾. Systematische Untersuchungen an einer Reihe von Semichinonen haben ergeben, daß durch das Diorganothallium-Kation die Protonenkopplungsparameter nur unwesentlich beeinflusst werden⁶⁾. Daraus folgt, daß die kleinste und die größte Aufspaltung durch zwei Thalliumkerne hervorgerufen werden. Die große Thalliumkopplung ist dem durch die beiden Brenzcatechinsauerstoffatome

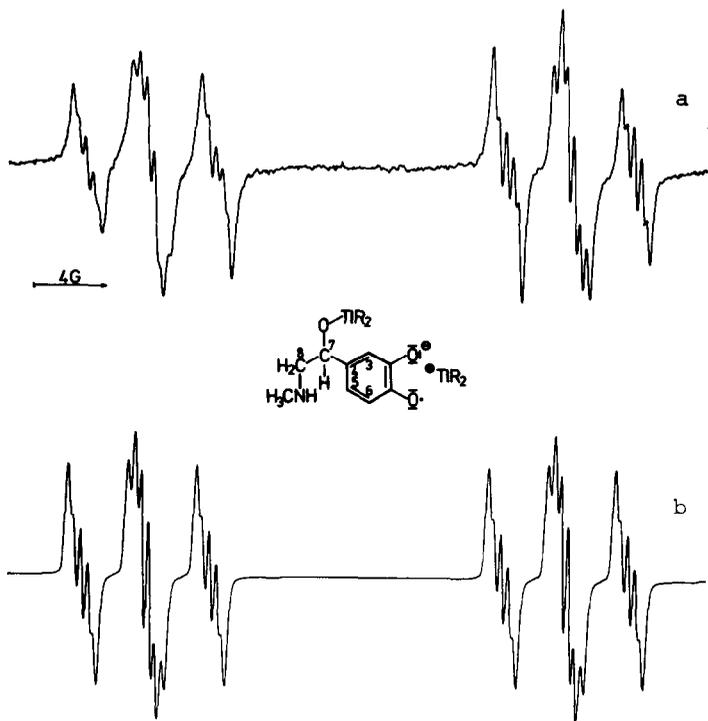


Abb. 1 ESR-Spektrum des Adrenalinsemichinon-Dimesitylthallium-Ionenpaares in MTHF bei Raumtemperatur; a = experimentell, b = simuliert

chelierten Kern zuzuordnen⁶⁾, während die wesentlich kleinere Aufspaltung offenbar von einem weiteren Thalliumkern, der an die Äthanolaminseitenkette gebunden ist, verursacht wird. Die durch Simulation ermittelten Kopplungsparameter sind in Tab. 1 angegeben.

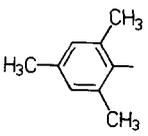
Die Protonenkopplungsparameter des Adrenalinsemichinons sind gegenüber Variation des metallorganischen Kations und des Lösungsmittels weitgehend unempfindlich, so daß dadurch die Spindichteverteilung und die Geometrie des Radikalanions offenbar nicht beeinflusst werden. Änderung der Meßtemperatur in einem Bereich von -30 bis $+80^{\circ}\text{C}$ bewirkt nur eine Änderung der großen Thalliumkopplung. So beträgt z.B. für das Ionenpaar 2

$$da_{T_1}/dT = + 46 \text{ mG}/^{\circ}$$

Temperaturabhängigkeit ist durch eine Änderung der Solvation der paramagnetischen Spezies, die als Ionenpaar zwischen Semichinon-Anion und Diorganothallium-Kation aufgefaßt werden muß, zu erklären⁷⁾. Das Auftreten dieser Kationen-HFS ist eine wesentliche Stütze für das Vorliegen des L-Adrenalin-Semichinon-Anions in unserem System. Alle Protonenkopplungsparameter einschließlich denen des Pro-

tions am C-Atom 7 und die kleine Thalliumkopplung zeigen im untersuchten Temperaturbereich keine Variation. Dieses Ergebnis läßt sich mit zwei grundsätzlich verschiedenen Konformationen interpretieren. Die erste Möglichkeit besteht darin, daß entweder eine freie Rotation oder eine Torsionsschwingung um die C4-C7-Bindung stattfindet, wobei der mittlere Torsionswinkel (τ_1) C5-C4-C7-H7 45° betragen müßte. Die zweite Erklärung würde ein bezüglich der C4-C7-Bindung starres Molekül erfordern, wobei der Hyperkonjugationswinkel $\theta = 90 - \tau_1$ des H7-Protons 53° beträgt, so daß C8 sich etwa unter bzw. über der Aromatenebene C5-C4-C3 befindet (vgl. Abb. 2).

Tab. 1 Kopplungskonstanten^{*)} [G], Linienbreiten [G] und g-Faktoren einiger L-Adrenalin-Semichinon-Diorganothallium-Ionenpaare bei Raumtemperatur

Nr.	Kation R_2Tl^+ R =	Lösungs- mittel	a_{T1}	a_{T1}	a_{3H}	a_{5H}	a_{6H}	a_{7H}	$\Delta H^{**})$	g
<u>1</u>		Dioxan	21.8	0.25	0.40	3.68	0.75	3.08	0.325	2.00331
<u>2</u>		MTHF	23.4	0.25	0.40	3.68	0.75	3.24	0.312	2.00328
<u>3</u>		THF	22.1	0.25	0.40	3.68	0.75	3.24	0.312	2.00332
<u>4</u>		Pyridin	21.8	0.25	0.40	3.70	0.75	3.23	0.350	2.00335
<u>5</u>		Pyridin	11.6	0.23	0.50	3.65	0.90	3.05	0.275	2.00361
<u>6</u>	CH ₃	Pyridin	21.8	0.25	0.40	3.68	0.75	3.08	0.325	-

*) Die Bezifferung entspricht der in Abb. 1.

***) Linienbreiten der Hochfeldkomponenten.

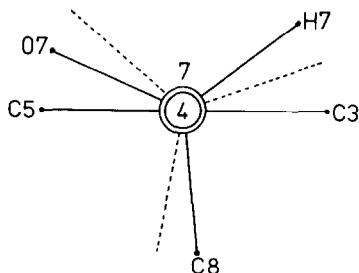


Abb. 2 Konformation des L-Adrenalinsemichinons aus ESR-Daten (ausgezogene Linien); aus Röntgenstruktur (gestrichelte Linien)

Dieses Ergebnis wird durch Auswertung der Kopplungsparameter a_{7H} mit Hilfe der Gleichung

$$a_{7H} = (B_0 + B \cos^2 \theta) \rho_{C4}$$

unter Verwendung der üblichen Beträge $|B_0| = 0$ und $|B| = 54$ [G] erhalten. Die Spindichten ρ_{C4} und ρ_{C5} werden als näherungsweise gleich angenommen und aus der Kopplung a_{5H} unter Verwendung von $|Q| = 23$ [G] berechnet. Diese starre Konformation ist insofern überraschend, da bei vergleichbaren Systemen^{1, 8)} eindeutig gehinderte Rotation vorliegt. Grundsätzliche Untersuchungen zur Klärung

dieser Verhältnisse sind in Bearbeitung.

Röntgenstruktur-Untersuchungen am L-Adrenalin⁹⁾ haben ergeben, daß im Festkörper das Molekül als Zwitter-Ion (O₂ negativ und Stickstoff positiv geladen) vorliegt. Der Brenzcatechinteil des Moleküls ist praktisch planar. Der Torsionswinkel (τ_2) C5-C4-C7-C8 beträgt 80.5°. Da aufgrund der angegebenen Daten der Tetraederwinkel an C7 nicht wesentlich vom idealen Wert abweicht, entspricht das einem τ_1 von 20° bzw. einem Hyperkonjugationswinkel $\theta = 70^\circ$. Diese Geometrie ist mit unseren ESR-Daten nicht zu vereinbaren, so daß die Konformation im Kristall im wesentlichen durch Wasserstoffbrücken verursacht von der in Lösung erheblich abweicht.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

LITERATUR

- 1) H.B. Stegmann, H.U. Bergler und K. Scheffler, *Angew.Chem.* 1981, im Druck.
- 2) E. Perez-Reyes and R.P. Mason, *Molecular Pharmacology* 18, 594 (1980).
- 3) C.C. Felix and R.C. Sealy, *J.Am.Chem.Soc.*, im Druck.
- 4) B. Leykamm, Zulassungsarbeit, Universität Tübingen 1975.
- 5) K.B. Ulmschneider und H.B. Stegmann, in *Landolt-Börnstein, Zahlenwerte und Funktionen aus Naturwissenschaften und Technik, II/9 d 1*, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1980.
- 6) H.B. Stegmann, K.B. Ulmschneider und K. Scheffler, *J.Organomet.Chem.* 101, 145 (1975).
- 7) H.B. Stegmann, R. Schrade, H. Saur, P. Schuler und K. Scheffler, *J.Organomet.Chem.*, im Druck.
- 8) K. Scheffler, K. Hieke, P. Schuler und H.B. Stegmann, *Z.Naturforsch.* 31 a, 1620 (1976).
- 9) A.M. Andersen, *Acta Chemica Scandinavia* B 29, 239 (1975).

(Received in Germany 21 May 1981)