

CCA-280

545.33:547.587.51

Originaler wissenschaftlicher Beitrag

Über die polarographische Untersuchung der Cumarine. II.*

M. Deželić und M. Trkownik

Chemisches Institut der Universität Sarajevo, Sarajevo, Bosnien, Jugoslawien

Eingegangen am 2. November 1962.

Es wurde festgestellt, dass die Cumarine in gepufferten wässrig-äthanolischen Lösungen eine für die $C=C$ -Doppelbindung in 3,4-Stellung charakteristische polarographische Stufe besitzen. Diese Stufe verschwindet wenn sie durch Hydrierung gesättigt wird, oder wenn die π -Elektronen dieser Doppelbindung delokalisiert werden. Das ist der Fall z. B. bei 4-Hydroxycumarinderivaten die in 3-Stellung eine substituierte Seitenkette besitzen welche es ermöglicht, dass sich das System der konjugierten Doppelbindungen in die Seitenkette verbreitet und dadurch die Aromatisierung des Lactonrings hervorruft.

In unserer ersten Arbeit¹ haben wir festgestellt, dass die Cumarine, welche lokalisierte π -Elektronen zwischen der $C=C$ -Doppelbindung in 3,4-Stellung des Cumarinsystems besitzen, polarographisch aktiv sind. Dagegen sind diejenigen Cumarinderivate, bei welchen diese Doppelbindung durch Wasserstoff gesättigt ist, polarographisch inaktiv.

Die 4-Hydroxycumarinderivate, bei welchen die π -Elektronen delokalisiert sind und dadurch eine aromatische Struktur des Lactonringes entsteht, haben ebenfalls keine polarographische Stufe die für die genannte Doppelbindung charakteristisch ist.

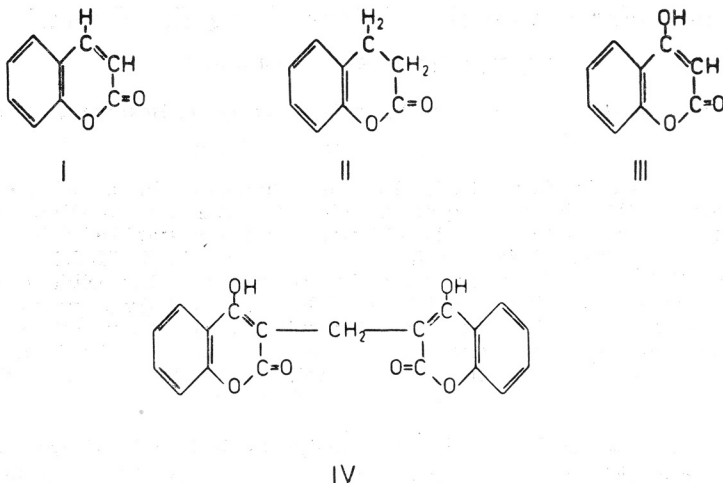
In dieser Arbeit wurden in gepufferten wässrig-äthanolischen Lösungen folgende Cumarine polarographisch untersucht: Cumarin (I), 3,4-Dihydrocumarin (II), 4-Hydroxycumarin (III), Dicumarol (IV) und Warfarin (V). Als Grundelektrolyt diente der Teorell-Stenhagen'sche Universalpuffer.

Das Cumarin zeigte bei verschiedenen pH-Werten (zwischen pH 4,75 und pH 10,62) eine gut ausgeprägte Stufe mit dem praktisch unveränderten Halbstufenpotential (HSP) bei $-1,55$ V (siehe Tab. I und Abb. 1). In ungepufferten wässrig-äthanolischer Lösung bei pH = 6 (Zusatzelektrolyt 0,1 M-Ammoniumchlorid) lag das Halbstufenpotential praktisch bei demselben Wert $-1,58$ V.

Um zu zeigen, dass die Reduktion der verschiedenen Cumarinderivate wirklich von der $C=C$ -Doppelbindung in 3,4-Stellung herrührt¹⁻⁴ und dass die Carbonylgruppe in dem Lactonring polarographisch inaktiv ist, haben wir das 3,4-Dihydrocumarin in gepufferten Lösungen polarographisch aufgenommen. Diese Verbindung zeigt sich im breiten pH Bereich von 3,16 bis 12,64 als polarographisch vollkommen indifferent. Dies haben wir auch erwartet, da die Doppelbindung in dieser Verbindung mit Wasserstoff gesättigt ist.

¹ I. Mitteilung: *Croat. Chem. Acta* 33 (1961) 209.

Diese Resultate bestätigen, dass die polarographische Aktivität des Cumarins und seiner Alkyl- oder Aryl-Derivate nur von der Anwesenheit der lokalisierten π -Elektronen die primär zwischen der 3,4-Stellung des Lactonrings vorkommen, herrührt. Demnach ist die Carbonylgruppe im Lactonring des Cumarinsystems polarographisch inaktiv.



P. Zuman hat in einer Arbeit⁵ über den interessanten Einfluss der Keto-Enol-Tautomerie auf die polarographische Reduktion bei einigen Carbonyl-Verbindungen berichtet. Bei Cumarinderivaten konnte man jedoch denselben Reaktionsmechanismus nicht anwenden, da die Ketogruppe im Lactonring des Cumarinsystems nicht einem aliphatisch-aromatischen Keton entspricht.

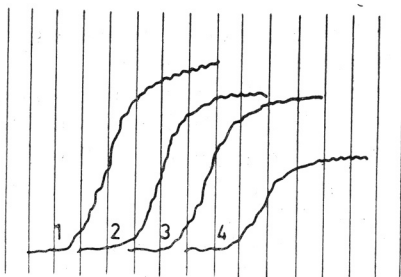


Abb. 1. — pH Abhängigkeit der polarographischen Stufen des Cumarins. Teorell-Stenhagen-Puffer mit 10^{-3} M Cumarin. Kurve: 1. pH 6,24; 2. pH 8,80; 3. pH 9,50; 4. pH 10,62. Von der $-1,4$ V angefangen, 50 mV/Absz., Empf. 1 : 100.

Weiter fanden wir, dass die HSP von 4-Hydroxycumarin und Dicumarol (3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycumarin) im Vergleich zu den HSP, die wir im ungepufferten System bekamen, stark zu den positiven Werten hin verschoben sind. Da die Halbstufenpotentiale von 4-Hydroxycumarin und Dicumarol vom pH-Wert abhängig sind, scheint es jedoch, dass vor allem die Natur und Konzentration der Ione des Grundelektrolyten (z. B. der Katione) die Halbstufenpotentiale beeinflusst.

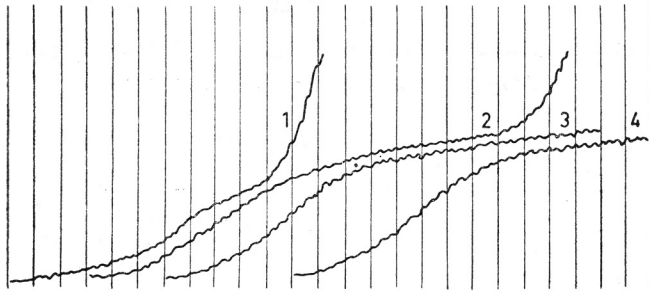


Abb. 2. — pH-Abhängigkeit der polarographischen Stufen des 4-Hydroxycumarins. Teorell-Stenhagen-Puffer mit 10^{-3} M 4-Hydroxycumarin. Kurve: 1. pH 3,16; 2. pH 6,24; 3. pH 8,80; 4. pH 10,62. Von der $-0,8$ V angefangen, 50 mV/Absz., Empf. 1 : 100.

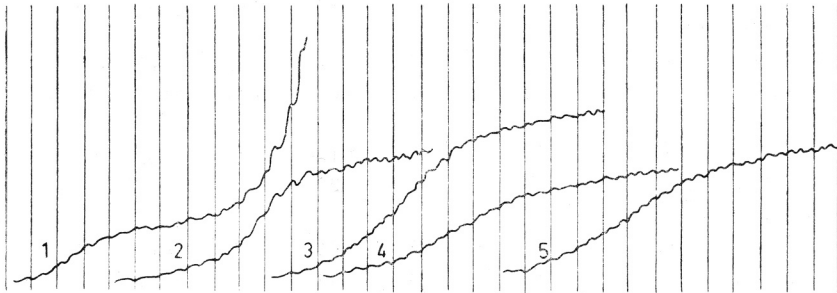


Abb. 3. — pH-Abhängigkeit der polarographischen Stufen des Dicumarols (3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycumarin). Teorell-Stenhagen-Puffer mit 10^{-3} M Dicumarol. Kurve: 1. pH 4,23; 2. pH 5,24; 3. pH 7,49; 4. pH 8,80; 5. pH 10,62. Die Kurve 1. von $-1,0$ V und alle andere Kurven von $-0,8$ V angefangen; 50 mV/Absz., Empf. 1 : 100.

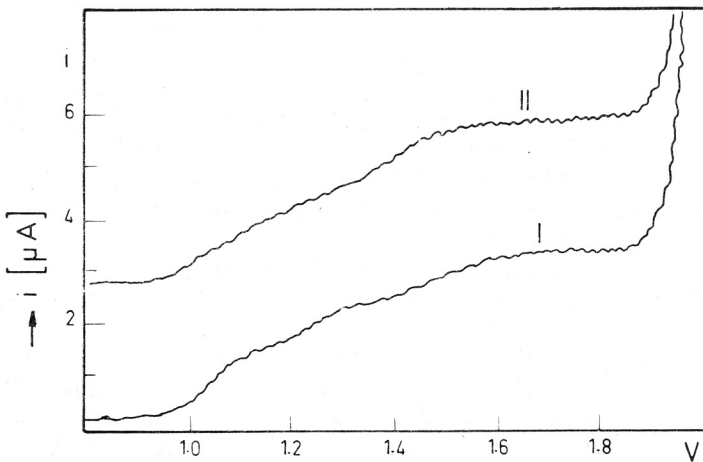


Abb. 4. — Die Polarogramme von 4-Hydroxycumarin (I) und Dicumarol (II) bei pH 12,64. Grundlösung Teorell-Stenhagen-Puffer, Empf., 1 : 100.

TABELLE I

*Halbstufenpotentiale von Cumarinen bei verschiedenen pH-Werten im
Teorell-Stenhagenischen Puffer bei 20°*

Substanz	$E_{1/2}$ V gegen ges. Kalomelektrode pH-Wert					
Cumarin	$E_{1/2}$:	—	—1,53	—1,55	—1,56	—1,55
	pH:	3,16	4,75	5,12	6,24	7,26
Cumarin	$E_{1/2}$:	—1,55	—1,56	—1,55	—1,55	—
	pH:	8,80	8,85	9,50	10,62	12,64
4-Hydroxycumarin	$E_{1/2}$:	—1,12	—1,10	—1,08	—1,06	—1,04
	pH:	3,16	4,23	5,24	6,24	7,49
4-Hydroxycumarin	$E_{1/2}$:	—1,03	—1,02	—1,01	—1,05	—1,03 (—1,51)
	pH:	8,05	8,80	9,30	10,62	12,64
Dicumarol	$E_{1/2}$:	—1,06	—1,12	—1,10	—1,08	—1,06
	pH:	3,16	4,23	5,24	6,24	7,49
Dicumarol	$E_{1/2}$:	—1,05	—1,04	—1,03	—1,06	—1,05 (—1,43)
	pH:	8,05	8,80	9,30	10,62	12,64
3,4-Dihydrocumarin und Warfarin	$E_{1/2}$:	—	—	—	—	—
	pH:	3,16	4,23	5,24	6,24	7,49
3,4-Dihydrocumarin und Warfarin	$E_{1/2}$:	—	—	—	—	—
	pH:	8,05	8,80	9,30	10,62	12,64

Zwischen den Halbstufenpotentialen und dem pH-Wert wurde zwar eine lineare Abhängigkeit gefunden (Tab. I, Abb. 5), die Verschiebung beträgt jedoch nur 0,01 V/pH und diese Abhängigkeit hat bei den meisten organischen Verbindungen eine entgegengesetzte Richtung d. h. die Halbstufenpotentiale werden hier mit steigendem pH-Wert zu positiveren Potentialen verschoben (Abb. 2 und Abb. 3). Da dieser Vorgang durch ein vorgelagertes acido-basisches Gleichgewicht nicht verursacht werden kann, muss eine andere Erklärung gesucht werden, z. B. kann es sich um einen Effekt der Konzentration der Kationen in der Pufferlösung handeln. Ob es sich um Komplexbildung oder einen Doppelschichteffekt handelt, wurde nicht entschieden. Mit dieser Vorstellung stimmt auch die Beobachtung überein, dass in ungepufferten Ammoniumchloridlösungen das HSP des 4-Hydroxycumarins bei $-1,65$ V lag. Dieser Wert ist um 0,6 V negativer als derjenige der dem pH-Wert (cca 6) der Lösung entspricht. Eine solche Verschiebung könnte durch Austausch der Kationen des Grundelektrolyten verursacht werden.

Die Reduktionsstufe bei $-1,01$ V bis $-1,12$ V wurde der Reduktion der $C = C$ -Doppelbindung in der 3,4-Stellung in Cumarinsystem zugeschrieben. In unserer ersten Mitteilung¹ haben wir die vergrößerte Stabilität des 4-Hydroxycumarins mit der teilweisen Delokalisierung der π -Elektronen im Lactonring, die durch Cumarin-Chromon-Tautomerie hervorgerufen wird, erklärt. Diese Stabilität des 4-Hydroxycumarins kommt auch bei der katalytischen Hydrierung dieser Verbindung zum Vorschein. Während sich das Cumarin mit Wasserstoff (Pd-Katalysator) leicht hydrieren lässt, kann man das 4-Hydroxycumarin mit Wasserstoff, unter gleichen Bedingungen nicht sättigen.

Das Verhalten der 4-Hydroxycumarinderivaten ist von den 6-Hydroxy-, 7-Hydroxy- und 8-Hydroxy-cumarinen (bei welchen die Chromonform nicht vorkommen kann) grundsätzlich unterschiedlich, da bei den letztgenannten Verbindungen die HSP wesentlich vom pH-Wert abhängen.²

Die Spaltung des Lactonrings, die bei anderen Cumarinen das Verschwinden der Stufe bei $-1,5$ V in alkalischer Lösung verursacht,² scheint bei 4-Hydroxycumarin und Dicumarol eine viel kleinere Rolle zu spielen. Die Stufen bei $-1,03$ V bzw. bei $-1,05$ V dieser Verbindungen waren auch bei pH 12,6 zu beobachten. Neben diesen Stufen wurde jedoch eine weitere Stufe bei $-1,51$ V (bei 4-Hydroxycumarin) bzw. $-1,43$ V (bei Dicumarol) beobachtet (siehe Abb. 4), deren Herkunft noch nicht geklärt wurde.

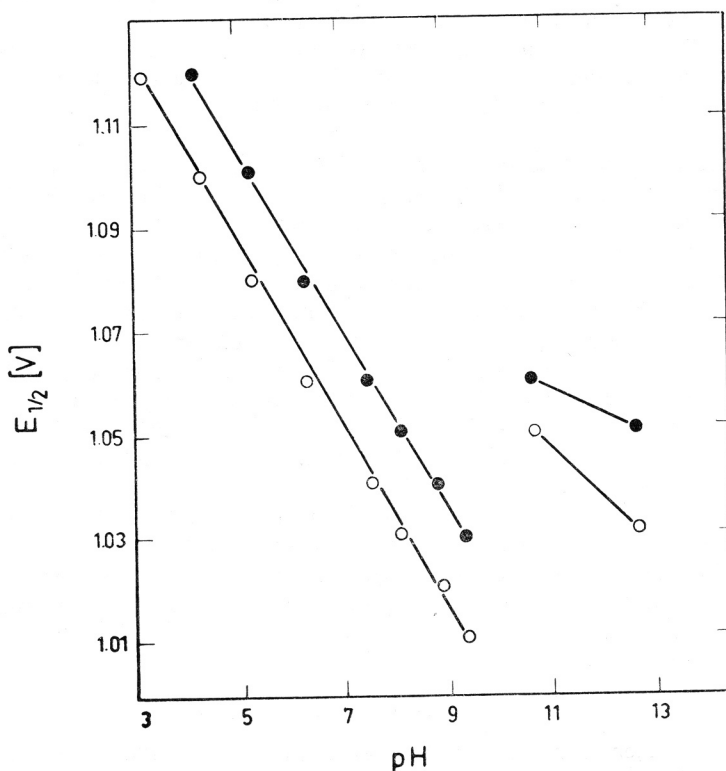
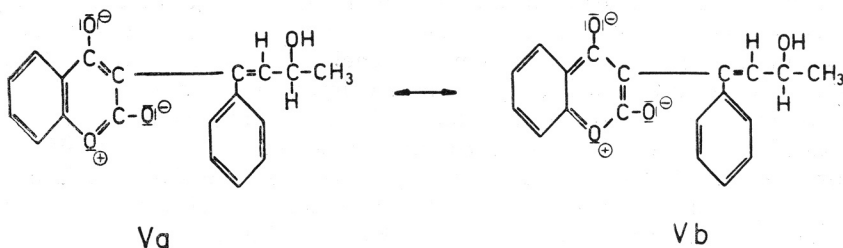


Abb. 5. — Diagramm der pH-Abhängigkeit der Halbstufenpotentiale ($E_{1/2}$) der Cumarine: ○ 4-Hydroxycumarin; ● Dicumarol.

Sehr interessant ist auch die Beobachtung, dass das bekannte Antikoagulationsmittel Warfarin, 3-(α -Acetonyl-benzyl)-4-hydroxycumarin, in breitem pH-Bereich polarographisch indifferent ist, was auch schon J Kovač⁶ beobachtete.



Diese Verbindung hat in 3-Stellung eine substituierte Seitenkette welche ermöglicht, dass sich das System von konjugierten Doppelbindungen in die Seitenkette verbreitet, sowie eine vollständige Delokalisierung von π -Elektronen und eine gemeinsame Potentialmulde bildet, in welcher sich die π -Elektronen frei bewegen können. Auf diese Weise entsteht die Aromatisierung des Lactonrings und die beträchtliche Stabilität des ganzen Systems. Ebenfalls nehmen wir an, dass die Acetonyl-gruppe, der gemeinsamen Potentialmulde wegen, nicht mehr die Fähigkeit besitzt sich polarographisch zu reduzieren. Wir nehmen an, dass das Warfarin in gepufferten sowie auch in ungepufferten Lösungen in einer stabilen aromatischen Form vorkommt. Diese kann man auch als Resonanzgrenzstrukturen darstellen (Formeln Va und Vb).⁸

Wir nehmen an, dass der sterische Effekt bei dieser Verbindung keinen entscheidenden Einfluss auf die Reduzierbarkeit ausübt. Am Modell dieser Verbindung konnten wir zeigen, dass sich die Seitenkette mit dem Cumarinskelett in derselben Ebene befindet, was die vollkommene Delokalisierung von π -Elektronen ermöglicht. Auch einfach gebaute Verbindungen, wie z. B. Derivate des 4-Hydroxycumarins bei welchen in 3-Stellung ein Alkyl-acyl-Rest substituiert ist, zeigen nicht die für die genannte C = C — Doppelbindung charakteristische Reduktion. Auch bei diesen Verbindungen kommt es zur Delokalisierung von π -Elektronen und zur Bildung einer gemeinsamen Potentialmulde. Die 3-Aryl-4-hydroxycumarine sind jedoch reduzierbar, wie B. van Zanten und W. Th. Nauta⁷ fanden, weil hier π -Elektronen in 3,4-Stellung lokalisiert bleiben.

Wahrscheinlich handelt es sich bei den stabilisierten 4-Hydroxycumarinderivaten nicht um eine einfache Verbreitung von konjugierten Doppelbindungen, wie z. B. bei den meisten konjugierten acyclischen Systemen, weil die letztgenannten mit der Vergrößerung des konjugierten Systems immer leichter reduzierbar sind. Wir haben in unseren früheren Mitteilungen^{1, 8} über dieses Problem ausführlich referiert.

EXPERIMENTELLER TEIL

Alle Messungen wurden mit dem Polarographen »Radiometer, Copenhagen« Typ PO 3h, ausgeführt. Als Grundelektrolyt diente der Teorell-Stenhagensche Universalpuffer.⁹ Die untersuchten Substanzen wurden durch Kristallisation bzw. Destillation im Vacuum gereinigt. Alle Substanzen wurden in redestillierten 96%-tigen

Äthanol gelöst und mit Puffer verdünnt, so dass eine 0,001 molare Lösung entstand (1 ml 0,01 M alkoholischer Substanzlösung und 9 ml Pufferlösung gab die betreffende Konzentration). Alle untersuchten Substanzen, ausgenommen Dicumarol, sind in 96%igen Äthanol leicht löslich. Ein Teil von Dicumarol war ungelöst geblieben, was man aus der Höhe der Stufen auch bemerken kann.

Die Galvanometerempfindlichkeit war 1:100. Als Anode diente eine gesättigte Kalomelektrode und als Kathode eine Quecksilbertropfelektrode die bei pH 6,24 und bei $-1,5$ V und 20° C folgende Charakteristik besass: Ausströmungsgeschwindigkeit $m = 3,19$ mg/sec und Tropfzeit $t = 3,16$ sec ($h = 25$ cm).

Die pH-Werte wurden nach Aufnahme der Polarogramme mit dem Röhren pH-Meter der Firma »Radiometer, Copenhagen«, Type PHM 22 r, gemessen.

Die Polarogramme wurden erst nach dem Verdrängen des Luftsauerstoffs aus der Lösung durch reinen Wasserstoff aufgenommen.

Wir danken Herrn Prof. Dr. A. Mangini, Bologna, für die bereitwillige Zusendung von Dihydrocumarin.

LITERATUR

1. M. Deželić und M. Trkovnik, *Croat. Chem. Acta* **33** (1961) 209.
2. R. Patzak und L. Neugebauer, *Mh. Chem.* **82** (1951) 662; **83** (1952) 776.
3. O. Čapka, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **15** (1950) 965.
4. A. Foffani, E. Fornasari und G. Semerano, *Ric. Sci.* **26** (1956) Suppl. II, 293.
5. P. Zuman, *Nature* **192** (1961) 655.
6. J. Kovač, *Chem. Zvesti* **8** (1954) 342.
7. B. van Zanten und W. Th. Nauta, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **80** (1961) 131.
8. M. Deželić und M. Trkovnik, *Glasnik Društva hem. i tehnol. Bosne i Hercegovine* **9** (1960) 5.
9. T. Teorell und E. Stenhagen, *Biochem. Ztschr.* **61** (1938) 416.

IZVOD

O polarografskim istraživanjima kumarinskih derivata. II.

M. Deželić i M. Trkovnik

U ovom radu istražili smo polarografski: kumarin, 3,4-dihidro-kumarin, 4-hidroksi-kumarin, dikumarol i varfarin. Mjerenja smo vršili u vodeno-etanoliskim otopinama uz Teorell-Stenhagenov univerzalni pufer kao osnovni elektrolit.

Svi derivati kumarina, koji imaju lokaliziranu $C = C$ dvostruku vezu u položaju 3,4, daju karakterističnu polarografsku stepenicu. Ova stepenica isčezava, kada se spomenuta dvostruka veza zasiti hidriranjem sa vodikom, pa je zbog toga 3,4-dihidro-kumarin polarografski indiferentan u širokom području pH-vrijednosti. Ovi rezultati potvrđuju, da polarografska aktivnost kumarina i njegovih alkil odnosno aril derivata potječe od prisutnih lokaliziranih π -elektrona, koji dolaze primarno između položaja 3,4 u kumarinskom sistemu. Prema tome je karbonilna grupa u laktonskom prstenu kumarina polarografski inaktivna.

Potencijali polovice stepenica (PPS) kod 4-hidroksikumarina i dikumarola pomaknuti su pozitivnijim vrijednostima u odnosu na PPS dobivene u 0,1 M- NH_4Cl kao osnovnom elektrolitu. Zavisnost između pH i PPS u Teorell-Stenhagenovom puferu je linearna funkcija. Sa porastom pH-vrijednosti pomiče se PPS prema pozitivnijim vrijednostima za 0,01 V/pH.

Nadalje smo utvrdili, da karakteristična polarografska stepenica također nestaje, kada su delocirani π -elektroni, koji stvaraju dvostruku vezu u položaju 3,4 u kumarinskom sistemu. Takav je slučaj kod varfarina, koji ima u položaju 3 supstituiran pobočni lanac u koji se može proširiti sistem konjugiranih dvostrukih veza. Na taj način se formira zajednička potencijalna jama u kojoj se π -elektroni mogu slobodno kretati, a to dovodi do aromatizacije laktonskog prstena i do stabilizacije čitavog sistema. Zbog toga je varfarin polarografski indiferentan.