

# Über polarographische Untersuchungen von Cumarinen. II.

Von

R. Patzak und L. Neugebauer.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

Mit 6 Abbildungen.

(Eingelangt am 14. März 1952. Vorgelegt in der Sitzung am 27. März 1952.)

In Fortsetzung der polarographischen Untersuchungen an Cumarinen beschäftigten wir uns mit einer Anzahl von Cumarinderivaten, an welchen wir den Einfluß verschiedener Substituenten auf die Lage des Halbstufenpotentials, die Höhe des Diffusionsstromes und das Verhalten bei pH-Werten im alkalischen Bereich studierten.

## I. Alkyl- und Arylcumarine.

Von den hierhergehörenden Verbindungen untersuchten wir die folgenden Derivate:

- 3-Methyl-cumarin, Schmp. 89°<sup>1</sup>.
- 4-Methyl-cumarin, Schmp. 81°.
- 3,4-Dimethyl-cumarin, Schmp. 115°.
- 4,7-Dimethyl-cumarin, Schmp. 132°.
- 3,4,7-Trimethyl-cumarin, Schmp. 114°.
- 3-Phenyl-cumarin, Schmp. 140°.
- 4-Phenyl-cumarin, Schmp. 105°.

Die Auswertung der bei verschiedenen pH-Werten (kleiner als pH 8,0) aufgenommenen Polarogramme ergab die in Tabelle I zusammengestellten Resultate.

Bei den Methylcumarinen zeigt sich eine stabilisierende Wirkung auf das konjugierte  $\text{—C=C—C=O}$ -System, welche sich in einer Verschiebung des Halbstufenpotentials nach negativen Werten auswirkt.

---

<sup>1</sup> Alle angegebenen Schmelzpunkte sind korrigiert.

Tabelle 1.

Verbindung	$E_{1/2}$ (25°) [V]	pH-Ab- hängigkeit	$i_d/c \cdot k_0$ [ $\mu A$ ]	Elektronen- aufnahme
Cumarin .....	-1,53	—	1,60	1
3-Methyl-cumarin .....	-1,68	—	1,20	1
4-Methyl-cumarin .....	-1,64	—	1,28	1
3,4-Dimethyl-cumarin .....	-1,73	—	1,10	1
4,7-Dimethyl-cumarin .....	-1,72	—	1,08	1
3,4,7-Trimethyl-cumarin .....	-1,81 <sub>5</sub>	—	0,98	1
3-Phenyl-cumarin .....	-1,52 <sub>5</sub>	—	0,95	1
4-Phenyl-cumarin .....	-1,52 <sub>5</sub>	—	1,08	1

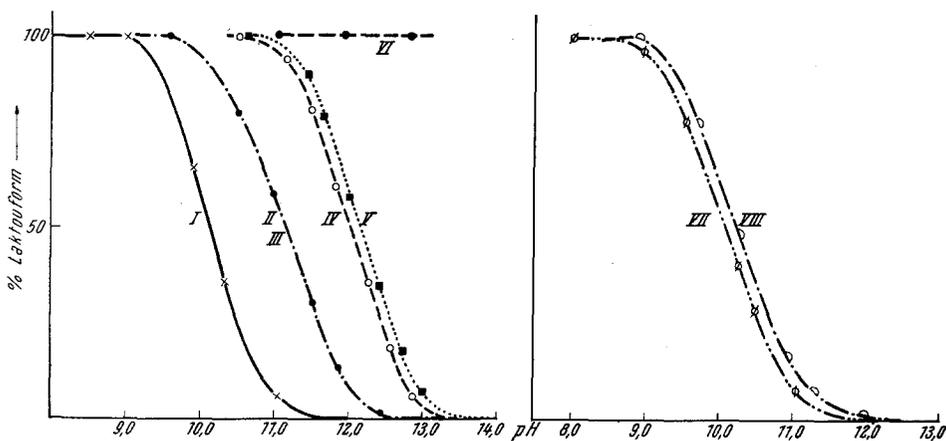


Abb. 1a und b.

- I. Cumarin.  
 II. 3-Methyl-cumarin.  
 III. 4-Methyl-cumarin.  
 IV. 3, 4-Dimethyl-cumarin.

- V. 4, 7-Dimethyl-cumarin.  
 VI. 3, 4, 7-Trimethyl-cumarin.  
 VII. 4-Phenyl-cumarin.  
 VIII. 3-Phenyl-cumarin.

Diese Erscheinung steht mit einer Veröffentlichung von *G. Proske*<sup>2</sup>, sowie mit den an Chinolen von *F. Wessely* und *F. Sinwel*<sup>3</sup> gewonnenen Ergebnissen in Übereinstimmung. Die Stellung der Methylgruppe zur C=C-Doppelbindung scheint auf die Lage des Halbstufenpotentials keinen merklichen Einfluß zu haben.

Hingegen zeigte sich bei den Untersuchungen von Phenylcumarinen kein Einfluß der Substituenten auf das Halbstufenpotential, welches innerhalb der Fehlergrenzen den gleichen Wert wie der Stammkörper Cumarin aufweist. Diese Tatsache kann nur so gedeutet werden, daß die Phenylgruppe nicht in einer Ebene mit den beiden anderen Ring-

<sup>2</sup> *G. Proske*, *Angew. Chem.* **56**, 24 (1943).

<sup>3</sup> *F. Wessely* und *F. Sinwel*, *Mh. Chem.* **81**, 1055 (1950).

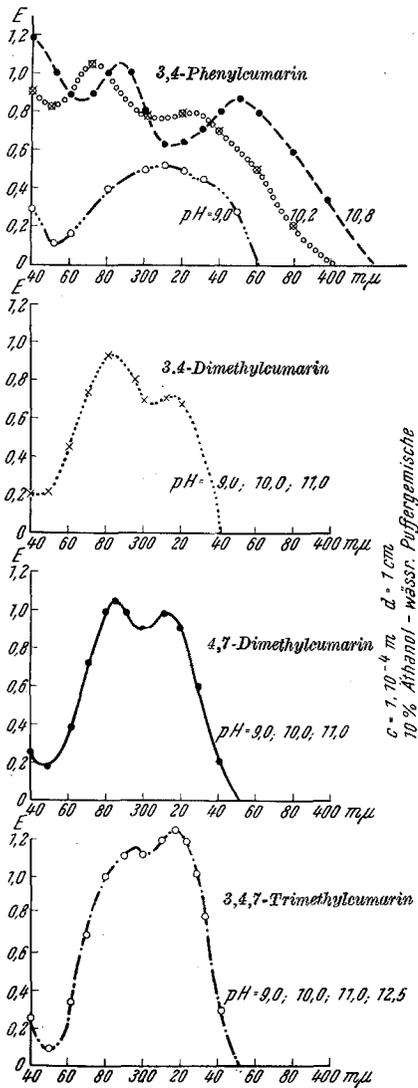


Abb. 2.

direkt proportional. Die Änderungen des Diffusionsstromes bei pH-Werten, bei welchen Aufspaltung des Laktorings (im folgenden kurz „Entlaktionisierung“ genannt) eintritt, geben die in Abb. 1 abgebildeten Entlaktionisierungskurven.

systemen liegt und dadurch keinen Einfluß auf das Elektronensystem des Laktorings ausüben kann. Betrachtungen an Kalottenmodellen nach *Stuart* (Fa. Fisher Scientific Co., USA.) der beiden Verbindungen zeigen gleichfalls, daß der Phenylring in 3- und 4-Stellung nicht in der Ebene des Coumarinrestes liegen kann.

Die Elektronenaufnahmen betragen durchwegs unabhängig von den Substituenten 1 Elektron pro Molekül und wurden wie bei der ersten Arbeit<sup>4</sup> aus der Steigung der Stufe bestimmt. Durch diese Übereinstimmung mit dem Coumarin selbst liegt die Vermutung nahe, daß bei den Alkyl- und Arylcoumarinen die gleiche Elektrodenreaktion auftritt wie bei der ersten Stufe des Stammkörpers, nämlich eine Dimerisation der durch Elektronenaufnahme entstehenden Radikale.

Der Diffusionsstrom besitzt bei pH-Werten, bei welchen noch keine Öffnung des Laktorings stattfindet, einen konstanten Wert, wie dies auch beim Stammkörper der Fall ist. Erwartungsgemäß verringert sich der Diffusionsstrom mit zunehmender Raumerfüllung des Substituenten geringfügig und ist innerhalb der gebräuchlichen Konzentrationsintervalle ( $10^{-4}$  bis  $10^{-2}$  molar) der Konzentration

<sup>4</sup> R. Patzak und L. Neugebauer, *Mh. Chem.* **82**, 662 (1951).

Es zeigt sich ein beachtlicher Unterschied in der Stabilität des Laktonringes der substituierten Cumarine in alkalischer Lösung, die in einer auffallenden Parallelität mit der Lage des Halbstufenpotentials steht. Je negativer bei einer Verbindung das Halbstufenpotential liegt, desto stabiler erweist sich der Laktonring im alkalischen Bereich. Auch hier zeigt sich der geringe Einfluß der Phenylsubstituenten auf die Stabilität des Laktonringes. Die Untersuchung der pH-Abhängigkeit des Diffusionsstromes erlaubt also nur geringe Rückschlüsse auf die Konstitution der betreffenden Cumarine.

In Übereinstimmung mit den polarographischen Befunden stehen unsere Untersuchungen der UV-Spektren der folgenden vier Cumarinderivate bei verschiedenen pH-Werten, welche in Abb. 2 wiedergegeben sind.

Wie aus obenstehender Abbildung ersichtlich ist, tritt innerhalb des Stabilitätsbereiches des Laktonringes, bezogen auf den pH-Wert der Lösung, keine Änderung der dem Cumarin ähnlichen Spektren auf.

Bei Bestrahlung von Lösungen obiger Cumarine in  $n/10$  LiOH-Lösung (enthaltend 50% Alkohol) konnte nur bei den Cumarinen, deren Laktonring dabei aufgespalten wird, nach Einstellung eines pH-Wertes von ungefähr 8,0 eine Verminderung des polarographischen Diffusionsstromes festgestellt werden, worüber in der I. Mitt.<sup>4</sup> nähere Angaben gemacht wurden. Über die bei dieser Bestrahlung auftretenden Umwandlungsprodukte wurde von

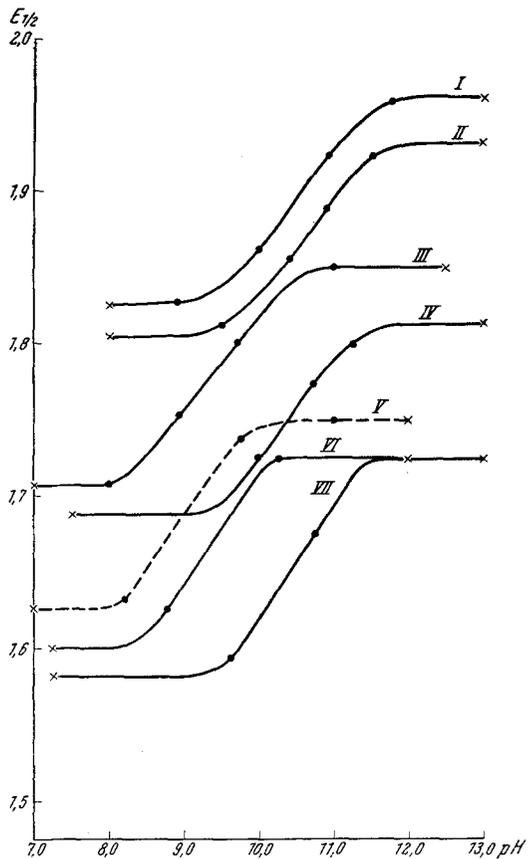


Abb. 3.  
 Åskuletin (I).  
 4-Methylumbelliferon (II).  
 Scopoletin (III).  
 7-Oxycumarin (IV).  
 Fraxetin (V).  
 Fraxidin (VI).  
 6-Oxycumarin (VII).

uns keine Untersuchung angestellt, doch dürfte es sich um den beim Cumarin analogen Vorgang der Umwandlung in die entsprechenden Cumarsäuren handeln. Das Trimethylcumarin, welches in n/10 LiOH-

Lösung nicht entlaktonisiert wird, zeigt daher bei Bestrahlung keine Veränderungen. Alle im Dunkeln aufbewahrten alkalischen Cumarinlösungen zeigen nach Einstellung eines pH-Wertes von 8,0 die ursprüngliche Höhe des polarographischen Diffusionsstromes.

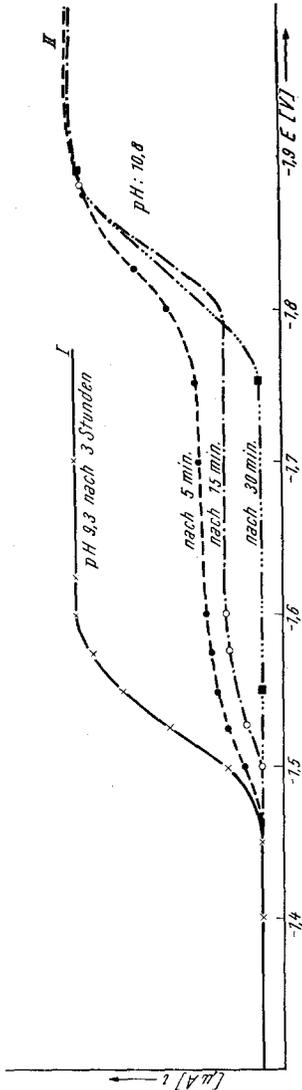


Abb. 4.

## II. Oxycumarine und deren O-Alkyl- und O-Acetyl-derivate.

Aus dieser Verbindungsklasse untersuchten wir nachstehende Substanzen:

7-Oxy-cumarin (Umbelliferon), Schmp. 236°.

7-Acetoxy-cumarin (Acetylumbelliferon), Schmp. 140°.

7-Methoxy-cumarin (Herniarin), Schmp. 118°.

Umbelliferonprenyläther, Schmp. 76°.

6-Oxy-cumarin, Schmp. 249°.

8-Methoxy-cumarin, Schmp. 89°.

5,7-Dimethoxy-cumarin (Limettin), Schmp. 147°.

6,7-Dioxy-cumarin (Äskuletin), Schmp. 271°.

6-Methoxy-7-oxy-cumarin (Scopoletin), Schmp. 205°.

6,7-Methylendioxy-cumarin (Ayapin), Schmp. 230°.

7,8-Dioxy-cumarin (Daphnetin), Schmp. 256°.

6-Methoxy-7,8-dioxy-cumarin (Fraxetin), Schmp. 228°.

6-Methoxy-7,8-dioxy-8-glucosido-cumarin (Fraxin), Schmp. 205°.

6,7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin (Fraxidin), Schmp. 195°.

7-Methoxy-8-[ $\gamma,\gamma'$ -dimethyl-allyl]-cumarin (Osthon), Schmp. 82°.

6-Geranyl-7-oxy-cumarin (Ostruthin), Schmp. 119°.

4-Methyl-7-oxy-cumarin (4-Methylumbelliferon), Schmp. 185°.

4-Methyl-7-acetoxy-cumarin, Schmp. 150°.

Tabelle 2.

Verbindung	$E_{1/2}$ (25° C) [V]	pH-Ab- hängigkeit	$i/c \cdot k_0$ [ $\mu A$ ]	Elektronen- aufnahme
6-Oxy-cumarin .....	— 1,56	+	1,06	1
7-Oxy-cumarin .....	— 1,67	+	1,10	1
7-Methoxy-cumarin .....	— 1,63	—	1,25	1
7-Acetoxy-cumarin .....	— 1,53	—	1,15	1
Umbelliferonprenyläther .....	— 1,63	—	1,10	1
8-Methoxy-cumarin .....	— 1,56	—	1,28	1
5,7-Dimethoxy-cumarin .....	— 1,67	—	1,16	1
6,7-Dioxy-cumarin .....	— 1,83	+	1,08	1
	(— 1,96) <sup>5</sup>			
6-Methoxy-7-oxy-cumarin .....	— 1,67	+	1,00	1
	(— 1,85)			
6,7-Methyldioxy-cumarin .....	— 1,63	—	1,00	1
7,8-Dioxy-cumarin .....	— 1,80	+	1,05	1
	(— 1,95)			
6-Methoxy-7,8-dioxy-cumarin .....	— 1,65	+	1,03	1
	(— 1,77)			
Fraxin .....	— 1,81	+	1,05	1
	(— 1,93)			
6,7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin .....	— 1,61	+	1,08	1
	(— 1,72)			
Osthol .....	— 1,67 <sub>5</sub>	—	0,95	1
6-Geranyl-7-oxy-cumarin .....	— 1,71	+	1,00	1
	(— 1,85)			
4-Methyl-7-oxy-cumarin .....	— 1,82	+	1,15	1
	(— 1,95)			
4-Methyl-7-acetoxy-cumarin .....	— 1,63	—	1,17	1

Erwartungsgemäß tritt bei den Oxycumarinen im Gegensatz zu ihren Methoxy- und Acetoxyderivaten eine pH-Abhängigkeit des Halbstufenpotentials auf. Die Abb. 3 (S. 779) zeigt diese Abhängigkeit bei gleichbleibender Höhe des Diffusionsstromes.

Vergleicht man die Halbstufenpotentiale der Oxycumarine bei pH-Werten, bei welchen noch keine Dissoziation der phenolischen OH-Gruppen und demnach eine Negativierung des Halbstufenpotentials eintritt, mit dem des Cumarins, so ist ebenfalls ein stabilisierender Einfluß der OH-Gruppe sichtbar, welcher besonders in Stellung 7 eine starke Verschiebung des Halbstufenpotentials bewirkt. Die O-Acetylivate der 7-Oxycumarine zeigen ein bedeutend positiveres Halbstufenpotential als die freien Oxyverbindungen, es entspricht dem des Cumarins.

<sup>5</sup> Die zweite eingeklammerte Zahlenangabe stellt den Grenzwert des Halbstufenpotentials in alkalischen Lösungen dar.

Ebenso wie die Einführung einer Methylgruppe bewirkt auch die einer OH-Gruppe eine größere Stabilität des Laktonringes gegen seine Aufspaltung, wie aus den Meßpunkten in der Abb. 3 hervorgeht. Sobald

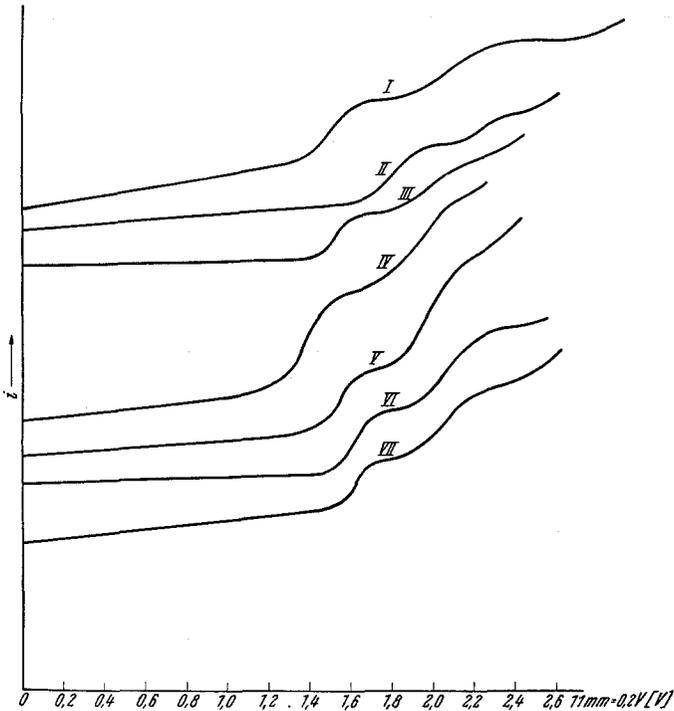


Abb. 5.

I. 4-Phenylcumarin . . . . .	$1 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{100}$
II. 4-Methylumbelliferon . . . . .	$1 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{100}$
III. Umbelliferoprenyläther . . . . .	$0,8 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{100}$
IV. 5,7-Dimethoxycumarin . . . . .	$2,25 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{2}{300}$
V. Pimpinellin . . . . .	$0,3 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{50}$
VI. Isoimperatorin . . . . .	$0,85 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{100}$
VII. Imperatorin . . . . .	$1 \cdot 10^{-3}$ m	$E = \frac{1}{100}$

jedoch der Laktonring aufgespalten ist, gehen unter starker zunehmender Farbbildung irreversible Umwandlungen vor sich.

Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, vergleichbare Werte mit den an Alkylcumarinen gewonnenen Entlaktonisierungskurven zu erhalten. Als ein ungefähres Maß für die Entlaktonisierung könnte in diesem Fall die zeitliche Verminderung des polarographischen Diffusionsstromes gelten, der jedoch hier keinen Grenzwert der Gleichgewichtseinstellung erreicht.

Besonders leicht werden die O-Acetylverbindungen der 7-Oxycumarine entacetyliert, wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, welche das Verhalten des

O-Acetylbelliferons beschreibt. Während bei  $\text{pH} = 9,3$  auch nach 3 Stdn. die Form der Kurve unverändert bleibt (Kurve I), tritt bei  $\text{pH} = 10,8$  rasch eine Verminderung des Diffusionsstromes der Acetylverbindung ein, wobei gleichzeitig die Stufe des Umbelliferons erscheint (Kurve II).

Der Diffusionsstrom der verschiedenen Oxycumarine und ihrer Derivate liegt in der gleichen Größenordnung wie bei den Alkyl- und Arylcumarinen. Er ist jedoch bei den Cumarinen mit einer freien OH-

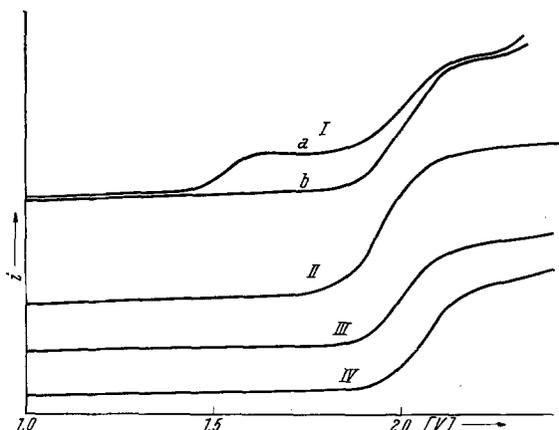


Abb. 6.

Alkalische Cumarinlösung  $E_{1/2} = -1,98$  (I).  
 Zimtsäure  $E_{1/2} = -1,95$  (II).  
 p-Methoxyzimtsäure  $E_{1/2} = -2,00$  (III).  
 Cumarsäure  $E_{1/2} = -2,06$  (IV).

Gruppe um 20 bis 30% niedriger als bei den entsprechenden Methyläthern.

### III. Furocumarine.

Aus dieser Gruppe standen folgende von uns untersuchte Verbindungen zur Verfügung:

- Furo-2'3':7,8-cumarin (Angelicin), Schmp. 138°.
- 5-Methoxy-angelicin (Isobergapten), Schmp. 224°.
- 5,6-Dimethoxy-angelicin (Pimpinellin), Schmp. 118°.
- 5,8-Dimethoxy-psoralen (Isopimpinellin), Schmp. 149°.
- Isoimperatorin, Schmp. 109°.
- Imperatorin, Schmp. 102°.
- Alloimperatorin, Schmp. 231°.
- Alloimperatorinmethyläther, Schmp. 113°.
- Oxypeucedanin, Schmp. 142°.
- Ostruthol, Schmp. 136°.

Die an diesen Verbindungen gewonnenen Ergebnisse zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3.

Verbindung	$E_{1/2}$ (25° C)	pH-Abhängigkeit	$i_d/c \cdot k_0$	Elektronenaufnahme
Angelicin .....	— 1,65	—	1,00	1
Isobergapten .....	— 1,64	—	1,05	1
Pimpinellin .....	— 1,61	—	1,03	1
Isopimpinellin .....	— 1,58	—	1,08	1
Isoimperatorin .....	— 1,60	—	1,04	1
Imperatorin .....	— 1,58	—	1,04	1
Alloimperatorin .....	— 1,75 (— 1,80)	+	0,98	1
Alloimperatorin-methyläther .....	— 1,56	—	1,00	1
Oxypeucedanin .....	— 1,57	—	1,00	1
Ostruthol .....	— 1,63	—	1,00	1

Die Halbstufenpotentiale dieser Verbindungen liegen ziemlich unabhängig von ihren Substituenten in dem gleichen engen Potentialbereich wie die übrigen bisher untersuchten Cumarinderivate. Mit Ausnahme des Alloimperatorins, welches eine freie OH-Gruppe besitzt, besteht keine pH-Abhängigkeit bei den untersuchten Verbindungen dieser Klasse. Infolge der Molekülgröße liegen die Diffusionsströme oft sehr niedrig. Auch bei diesen Verbindungen läßt sich aus der Steilheit der Stufe der Schluß ziehen, daß hier dieselbe Elektronenreaktion wie bei Cumarin vorliegt. Alle Furocumarine zeigen bei Zugabe der alkalischen Pufferlösungen (pH größer als 9,00) das Auftreten von gelben bis braungelben Farbtönen. Das Angelicin liefert hierbei eine mit der Zeit zunehmende Grünfärbung. Mit Zunahme dieser Färbung vermindert sich infolge irreversibler Veränderungen der polarographische Diffusionsstrom. Die Stabilität der Laktanform obiger Furocumarine dürfte ähnlich wie beim Cumarin selbst sein.

#### IV. Die zweite Stufe der Cumarinreduktion.

Wie wir bereits in unserer I. Mitt. eingangs erwähnten, läßt sich bei Verwendung von Tetraalkylammoniumbromid bzw. -hydroxyd als Leitsalz mit Sicherheit eine 2. Stufe nachweisen, welche in den meisten Fällen die gleiche Höhe wie die 1. Stufe aufweist, jedoch immer einen viel flacheren Verlauf nimmt.

Einige dieser typischen Cumarinkurven zeigt Abb. 5, in welcher ebenso wie in Abb. 6 nur die Lage der Halbstufenpotentiale richtig eingetragen ist, während auf eine Größenangabe der Stromstärke verzichtet wurde. Die Steigung der 2. Stufe ergibt entsprechend der Auswertung nach

*Stackelberg* eine Elektronenaufnahme von 0,5, welche auf einen irreversiblen Elektrodenprozeß hindeutet.

Während bei zunehmenden pH-Werten die Höhe der 1. Stufe der Cumarinlösung eine Verminderung zeigt, tritt eine entsprechende Erhöhung der 2. Stufe ein. Die Form dieser Stufe zeigt starke Ähnlichkeit mit den in der Abb. 6 abgebildeten Stufen der Zimtsäurederivate. Zieht man noch die Ergebnisse hinzu, welche mit Na-Amalgam-Reduktion an Cumarinen erzielt wurden, so ließe sich für die 2. Stufe eine vollständige zweielektronische Reduktion der Cumarine annehmen, welche ebenfalls auch bei den Zimtsäurederivaten eintritt.

### Experimenteller Teil.

#### *Polarographische Messungen.*

Die Untersuchungen über die Alkyl- und Arylcumarine, die Oxycumarine und ihre Derivate und über die Furocumarine wurden mit demselben Gerät und den gleichen Methoden, wie in Teil I<sup>4</sup> beschrieben, durchgeführt. Die Studien über die 2. Stufe der Cumarinreduktion erfolgten mit einem *Heyrovsky-Shikata*-Polarograph (Modell 1939). Die Untersuchungslösungen bestanden aus 0,1 m Tetraäthylammoniumbromid- bzw. -hydroxydlösungen, 50% Äthylalkohol enthaltend.

Die *Spektren* wurden in der gleichen Weise, wie im Teil I beschrieben, mit einem *Beckman*-Spektrographen aufgenommen.

Die von uns untersuchten Substanzen entstammten zum Teil aus früheren, am hiesigen Institut durchgeführten Naturstoffuntersuchungen, zum Teil wurden sie von uns synthetisiert.

Für weitere Anregungen und für wertvolle Unterstützungen dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, Vorstand des II. Chemischen Universitätslaboratoriums, Wien.