

97. E. CINGOLANI e A. GAUDIANO. — **Ricerche sui benzopironi. Spettri U. V. di alcune cumarine naturali.** (*)

Riassunto. — Gli Autori hanno esaminato le proprietà spettrofotometriche delle soluzioni alcoliche, alcaline (idrato sodico N/10) e in acido perclorico di alcune cumarine naturali (cumarina, umbelliferone, erniarina, esculetina, scopoletina, dafnetina, limettina). Si mettono in evidenza, in modo particolare, le variazioni che subiscono, con il tempo, le soluzioni alcaline di questi composti e si dà una interpretazione dei risultati ottenuti.

Si descrive la preparazione della scopoletina e del suo 4-metilderivato con un metodo già descritto per il secondo di questi composti e basato sulla benzilazione dell'esculetina, metilazione del derivato monobenzilico in posizione 7 e scissione di questo a scopoletina. Tale metodo viene studiato, applicato all'esculetina e parzialmente modificato; la variazione più importante è quella apportata alla scissione del derivato monobenzilico, che viene effettuata per riscaldamento con acidi anzichè per idrogenazione catalitica. Si descrive la preparazione della 6-metossi-7-benzilossicumarina, composto non ancora noto.

Résumé. — Les Auteurs ont examiné les propriétés spectrophotométriques des solutions alcooliques, alcalines (hydrate de sodium N/10) et dans l'acide perchlorique de certaines coumarines naturelles (coumarine, ombelliférone, herniarine, esculétine, scopolétine, daphnéline, limettine). D'une façon particulière sont mises en évidence les variations que subissent, avec le temps, les solutions alcalines de ces composés et une interprétation est donnée des résultats obtenus.

On décrit la préparation de la scopolétine et de son méthyl-4-dérivé suivant une méthode déjà décrite pour le second de ces composés et basée sur la benzylation de l'esculétine, la méthylation du dérivé monobenzyl-7 et la scission de celui-ci en scopolétine. On étudie cette méthode et on l'applique, partiellement modifiée, à l'esculétine. La variation la plus importante est celle apportée à la scission du dérivé monobenzyle, laquelle est effectuée par réchauffement avec des acides au lieu de l'hydrogénation catalytique. On décrit la préparation de la méthoxy-6-benziloxy-7-coumarine, composé qui n'est pas encore connu.

(*) Parte di questa Nota ha fatto oggetto di una comunicazione al XIV Congresso Internazionale di Chimica Pura e Applicata tenutosi a Zurigo nel luglio 1955.

Summary. — The spectrophotometric properties of some natural coumarins (coumarin, umbelliferone, herniarin, esculetin, scopoletin, daphnetin, limettin) in ethanolic, alkaline (N/10 sodium hydroxide) and perchloric acid solutions were studied. In particular, the changes undergone by the alkaline solutions of these compounds after different times were observed and interpreted.

Scopoletin and its 4-methyl-derivative were prepared by a method, already described for the latter of these compounds, based on benzylation of esculetin, methylation of the 7-monobenzyl derivative and cleavage of this compound into scopoletin. This method was applied to esculetin and partially modified. The most important modification concerned the cleavage of the monobenzyl-derivative which was carried out by heating with acids instead of by catalytic hydrogenation. The preparation of 6-methoxy-7-benzyloxy-coumarin, a new compound, is described.

Zusammenfassung. — Die Verfasser haben die spektrophotometrischen Eigenschaften der alkoholischen, alkalischen (N/10 Natriumhydrat), sowie der Perchlorsäure-Lösungen einiger natürlicher Cumarine (Cumarin, Umbelliferon, Herniarin, Aesculätin, Scopoletin, Daphnetin, Limettin) untersucht. Sie heben ganz besonders die Veränderungen hervor, denen mit der Zeit die alkalischen Lösungen einiger dieser Verbindungen unterliegen und geben eine Erklärung der erhaltenen Resultate.

Es wird die Darstellung des Scopoletin und seines 4-Methyl-Derivats beschrieben. Für die zweite dieser Verbindungen ist die Methode schon beschrieben worden; sie gründet sich auf der Benzylierung des Aesculätins, der Methylierung des 7-Monobenzyl-Derivats und der Spaltung desselben zu Scopoletin.

Diese Methode wird überprüft, auf das Aesculätin angewendet und teilweise abgeändert; dabei betrifft die bedeutendste Abänderung die Spaltung des Monobenzyl-Derivats: diese erfolgt durch Erwärmung mit Säuren und nicht durch kathalytische Hydrierung. Weiterhin wird die Darstellung des 6-Methoxy-7-benzyloxy-cumarins, einer noch unbekannten Verbindung, beschrieben.

In una Nota precedente uno di noi ha riportato le proprietà spettrofotometriche di alcuni derivati delle 3- e 4-metilcumarine in diversi solventi [alcool etilico, acido perclorico e idrato sodico N/10 ⁽¹⁾].

In questa Nota abbiamo esteso tali misure ad alcune cumarine na-

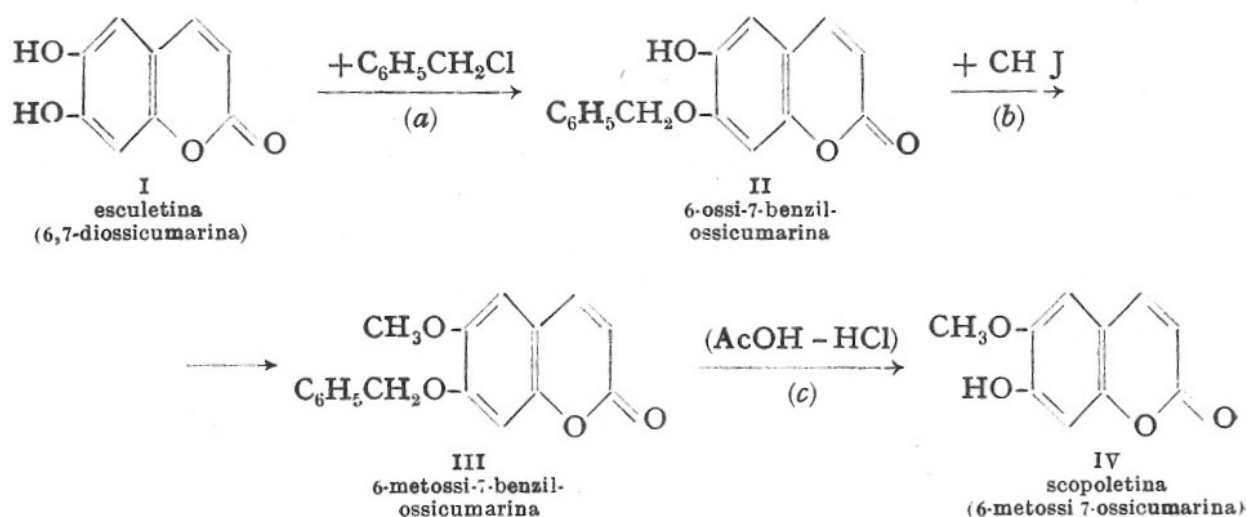
turali (cumarina, umbelliferone, erniarina, escluletina, scopoletina, dafnetina e limettina).

Gli spettri di assorbimento delle soluzioni alcooliche dei composti esaminati sono stati studiati, anche recentemente, da diversi Autori ⁽²⁾; i risultati da noi ottenuti concordano con quelli già pubblicati.

Fra i composti esaminati, la cumarina, l'umbelliferone, l'erniarina, l'escluletina, la dafnetina e la 8-ossicumarina sono stati preparati con i metodi già noti ed ampiamente descritti.

La 5,7-dimetossicumarina (limettina o citroptene) ci è stata data gentilmente da G. RODIGHIERO, che qui ringraziamo.

La 6-metossi-7-ossicumarina (scopoletina) è stata preparata con un metodo già descritto in parte, che è stato da noi modificato e che viene schematizzato nella reazione seguente:



La benzilazione dell'escluletina (reazione a) è descritta da G. AMIARD e G. NOMINÉ ⁽³⁾, oltre che, brevemente, da K. M. MERZ e W. HAGEMANN ⁽⁴⁾ a proposito della sintesi dell'esculina (6-glucosido-7-ossicumarina), ma non è descritta la sua trasformazione in scopoletina, IV; questa reazione viene effettuata, dagli Autori predetti, in soluzione metanolica in presenza di bicarbonato di potassio, mentre la benzilazione della 4-metilesculetina viene condotta da L. VELLUZ e G. AMIARD ⁽⁵⁾ in soluzione di idrato sodico. Noi abbiamo seguito ambedue i metodi, sia per l'escluletina che per il suo 4-metilderivato; quello con idrato sodico ⁽⁵⁾ è risultato più vantaggioso: contrariamente a quanto si poteva prevedere, il trattamento a caldo con alcali caustici non produce una sensibile alterazione dei prodotti.

La metilazione successiva (reazione b) è stata effettuata, sempre, in acetone con joduro di metile e carbonato di potassio e non in alcali con solfato dimetilico, come descritto per la preparazione della 4-metil-6-me-

tossi-7-benzilossicumarina ⁽⁵⁾, e ciò per evitare la formazione di eventuali prodotti di decomposizione o di acidi 2-metossi-cinnamici.

Il derivato corrispondente all'esculetina, I, e cioè la 6-metossi-7-benzilossicumarina, III, non era ancora descritto in letteratura.

Le scissione dei benzilderivati (4-metil-6-metossi-7-benzilossicumarina e 6- β -d-glucosidossi-7-benzilossicumarina) ad ossiderivati (4-metilscooletina ed esculina), veniva effettuata, dagli AA. citati ⁽⁵⁾ ⁽³⁾ ⁽⁴⁾, per idrogenazione catalitica; mentre la trasformazione della 6-metossi-7-benzilossicumarina, III, a scooletina IV, (reazione c) non era ancora descritta in letteratura. Noi abbiamo creduto più opportuno effettuare questa scissione per riscaldamento del benzilderivato (6-metossi-7-benzilossicumarina, III e 4-metil-6-metossi-7-benzilossicumarina) con una miscela di acido acetico e acido cloridrico (2:1), secondo un metodo applicato da W. BAKER e N. C. BROWN ⁽⁶⁾ per la scissione di alcuni benzileteri di fenoli e che sembra essere di applicazione generale; in tal modo si ottengono egualmente con buone rese e con un metodo molto più semplice i derivati ossidriliati (scooletina, IV, e 4-metilscooletina).

PARTE SPERIMENTALE

6-ossi-7-benzilossicumarina, II, e 4-metil-6-ossi-7-benzilossicumarina:

a) [Ved. loc. cit. in ⁽⁵⁾]. In 12 cm³ di idrato sodico etilalcoolico al 3,5% si sciolgono g 2,5 di esculetina, I, o di 4-metilesculetina, g 2,5 di cloruro di benzile ridistillato, 6 cm³ di acqua e si riscalda a ricadere per 1 ora. Si distilla quindi nel vuoto e il residuo si riprende con cloroformio; dopo aver allontanato un piccolo residuo insolubile, la soluzione cloroformica si estrae per 3 volte con una soluzione di Na₂CO₃ al 10%. La soluzione alcalina, per riacidificazione, separa il prodotto di partenza che non ha reagito; la soluzione cloroformica si estrae ancora per 2 volte con soluzione di NaOH N/4. Il monobenzilderivato si separa per acidificazione della soluzione alcalina.

La 6-ossi-7-benzilossicumarina, II, grezza, si ottiene con una resa del 65%; cristallizzata da alcool diluito o da dicloroetano fonde a 191°.

La 4-metil-6-ossi-7-benzilossicumarina, grezza, si ottiene con una resa del 55%; cristallizzata da alcool metilico diluito o da dicloroetano, fonde a 187°.

Per evaporazione del cloroformio si ottiene, nei due casi, un residuo di circa 0,5 g che è costituito, quasi esclusivamente, dal derivato 6,7-dibenzilico, che si cristallizza da alcool.

b) Con il metodo descritto in (3) e (4) i due derivati precedenti si ottengono, rispettivamente, con una resa del 30% e del 28%.

6-metossi-7-benzilossicumarina, III, e 4-metil-6-metossi-7-benzilossicumarina. — Alla soluzione di g 1,5 di benzilderivato in 50 cm³ di acetone, si aggiungono g 5 di CH₃J e g 5 di Na₂CO₃; si riscalda a ricadere per 8 ore; si filtra a caldo, si evapora l'acetone e il residuo si cristallizza da alcool etilico diluito.

La *6-metossi-7-benzilossicumarina, III*, non descritta in letteratura, cristallizza da alcool etilico diluito in aghi bianchi che fondono a 126-128°.

	trov. %:	C 72,57;	H 5,41
per C ₁₇ H ₁₄ O ₄	calc.	72,32;	5,00

La *4-metil-6-metossi-7-benzilossicumarina* fonde a 170°.

6-metossi-7-ossicumarina, IV, (scopoletina) e 4-metil-6-metossi-7-ossicumarina (4-metilscopoletina). — Alla soluzione di g 1 di derivato precedente in 10 cm³ di acido acetico glaciale, si aggiungono 5 cm³ di acido cloridrico concentrato; la soluzione si tiene a ricadere su bagnomaria bollente per 2 ore circa. Si versa quindi in 60 cm³ di acqua e si lascia in frigorifero; si filtra il precipitato che si scioglie poi in cloroformio. La soluzione cloroformica si estrae due volte con soluzione N/4 di idrato sodico; questa soluzione alcalina si acidifica e il precipitato che si forma si raccoglie, si secca e si cristallizza da alcool diluito. La scopoletina, IV, (*6-metossi-7-ossicumarina*) fonde a 200°; la *4-metilscopoletina (4-metil-6-metossi-7-ossicumarina)* fonde a 212°.

Misure spettrofotometriche. — Tutti i composti (*cumarina, umbelliferone, erniarina, esculetina, scopoletina, dafnetina, limettina, 8-ossicumarina*) furono cristallizzati da opportuno solvente fino a costanza del punto di fusione e seccati nel vuoto. Con essi furono preparate soluzioni concentrate in alcool etilico assoluto; da queste, per diluizione con lo stesso alcool o con idrato sodico N/10 o con acido perclorico al 60%, venivano preparate le soluzioni alcooliche, alcaline e in acido perclorico aventi la concentrazione molare di 5.10⁻⁵.

Le soluzioni alcooliche e quelle in acido perclorico, contenenti l'1% di alcool, venivano esaminate allo spettrofotometro subito dopo la preparazione; quelle alcaline subito e a intervalli di 10' alla lunghezza d'onda corrispondente al massimo di assorbimento; la misura completa veniva effettuata quando, a quella lunghezza d'onda, non si osservava più alcuna variazione di estinzione. Eseguita questa misura, parte della soluzione

alcalina veniva acidificata subito con due gocce di HCl conc. e parte messa in fiale chiuse e conservata in termostato a 70°. La soluzione acidificata veniva di nuovo esaminata allo spettrofotometro. Dopo 48 ore si osservava lo spettro di assorbimento delle soluzioni alcaline lasciate in termostato; eseguita la misura, queste soluzioni venivano acidificate e di nuovo esaminate allo spettrofotometro. Dopo 15-20 giorni venivano effettuate nuove misure con le soluzioni alcaline iniziali, lasciate, per quel periodo di tempo, alla temperatura del laboratorio.

L'apparecchio usato è stato quello UNICAM mod. SP 500.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Tutti i derivati cumarinici hanno, in soluzione alcoolica, un assorbimento molto forte nella zona dello spettro compresa fra 250 e 330 m μ (figg. 1 e 2); ciò in accordo con la struttura polare e insatura della molecola lattonica.

Se si suddivide la regione dello spettro, che noi abbiamo esaminata, in tre zone (la prima al disotto di 250 m μ ; la seconda fra 250 e 280 m μ e la terza al disopra di 280 m μ), si può osservare che la cumarina (come i suoi metil-derivati) ha il massimo principale nella seconda zona (275 m μ) e un altro massimo nella terza (310 m μ).

La sostituzione in posizione 6, quando è effettuata da un gruppo diverso dal metile (ossidrile o metossile), comporta un effetto batocromo con comparsa del massimo di assorbimento nella prima zona: questo massimo è sempre presente quando si ha un sostituyente (ossidrile o metossile) nella posizione 6 (esculetina, scopoletina, ecc.).

La sostituzione nella posizione 7 porta a un aumento dell'assorbimento nella terza zona: in tutti i derivati con un sostituyente (ossidrile o metossile) in questa posizione (umbelliferone, erniarina, dafnetina, limettina) il massimo principale si trova in detta zona.

La sostituzione nelle posizioni 8 o 5, che sembra avere effetto ipsocromo, si riflette soprattutto nella seconda zona, con comparsa di un altro massimo (dafnetina, limettina, 8-ossicumarina).

I derivati bisostituiti (esculetina, dafnetina, scopoletina, limettina) mostrano curve tipiche di assorbimento, in cui si ritrovano le caratteristiche spettrofotometriche dei corrispondenti derivati monosostituiti.

Ciascuna cumarina, cioè ogni derivato di questa serie con uno o più sostituenti (ossidrile o metossile, poichè il metile è senza effetto) nel nucleo benzenico, ha delle proprietà spettrofotometriche caratteristiche che permettono la sua identificazione, o meglio l'individuazione della posizione

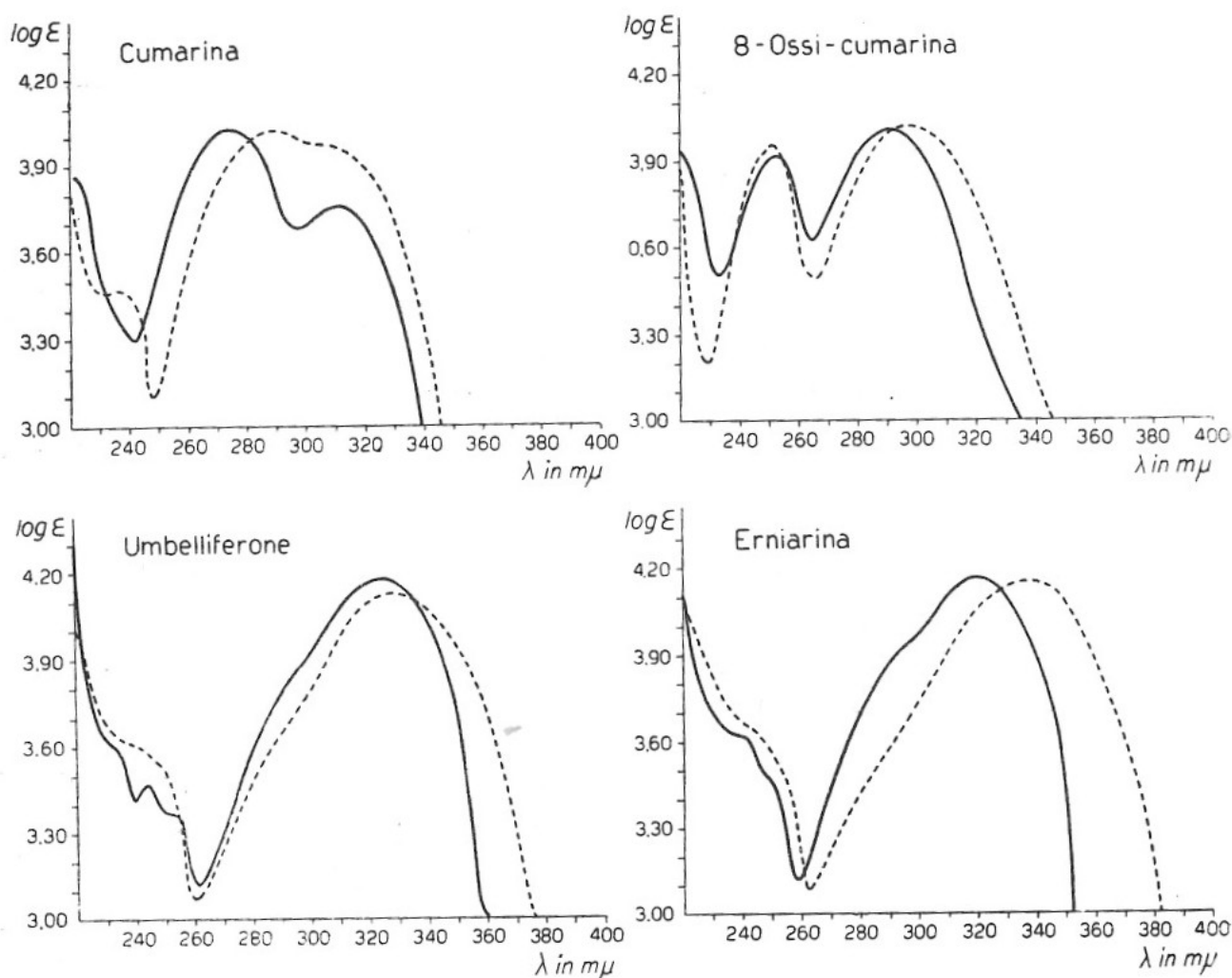


Fig. 1. - Spettri di assorbimento U.V. di cumarine in EtOH assoluto (tratto continuo) e in $HClO_4$ (tratto discontinuo).

del sostituyente: si dispone cosí di un mezzo rapido e sicuro per individuare la presenza di un derivato di questa serie, per esempio, in un estratto vegetale o in un mezzo sintetico.

Le soluzioni in acido perclorico al 60%, che sono state studiate anche precedentemente, oltre che da uno di noi ⁽¹⁾, da A. MANGINI e R. PASSE-
RINI ⁽⁷⁾, mostrano curve di assorbimento tipiche (figg. 1 e 2) che hanno un aspetto molto simile a quelle delle soluzioni alcoliche: ciò indica l'integrità dell'anello eterociclico. Si osserva talvolta una involuzione dei massimi, soprattutto nella seconda zona, e, sempre, un effetto batocromo. Quest'ultimo è causato, probabilmente, da un allargamento del sistema risonante; infatti la forma neutra, acquistando un protone, forma un sale di benzopirilio del tipo ossonio o carboonio (o carbenio). Nell'equilibrio di risonanza fra le diverse forme ioniche esistenti nella soluzione fortemente acida delle cumarine, le due strutture devono essere considerate come ibridi di risonanza in cui ciascuna di esse, e forse quella carboonio

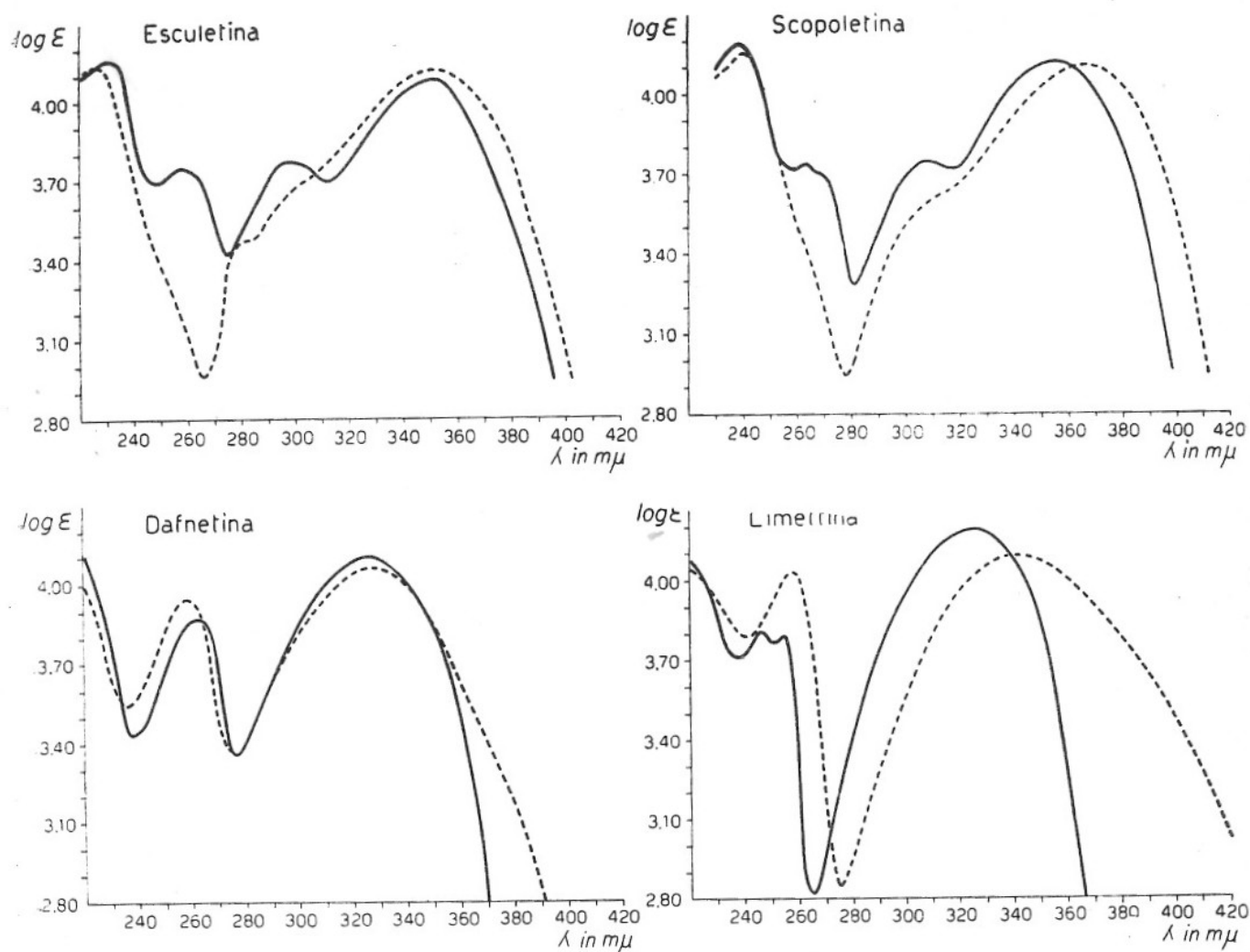
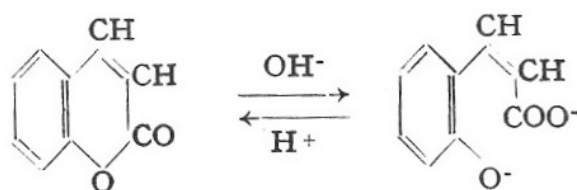


Fig. 2. - Spettri di assorbimento U.V. di cumarine in EtOH assoluto (tratto continuo) e in HClO_4 (tratto discontinuo).

o carbenio, in modo maggiore, considerate alcune proprietà chimiche di composti di questo tipo ⁽⁸⁾, vi contribuisce insieme ad altre ⁽⁹⁾.

La variazione spettrofotometrica che si osserva nelle soluzioni alcaline, preparate di recente, consiste soprattutto, e in primo luogo per i derivati nelle posizioni 6 o 8 (para e orto all'ossigeno lattonico), in un effetto batocromo; infatti queste soluzioni sono colorate in giallo. Questa variazione è causata, com'è noto, dalla apertura dell'anello lattonico con formazione dei corrispondenti acidi cumarinici (*cis*-o-ossicinnamici):



In alcuni casi questa trasformazione è rapida, in altri avviene con velocità misurabile. La velocità si può misurare sia per via spettrofoto-

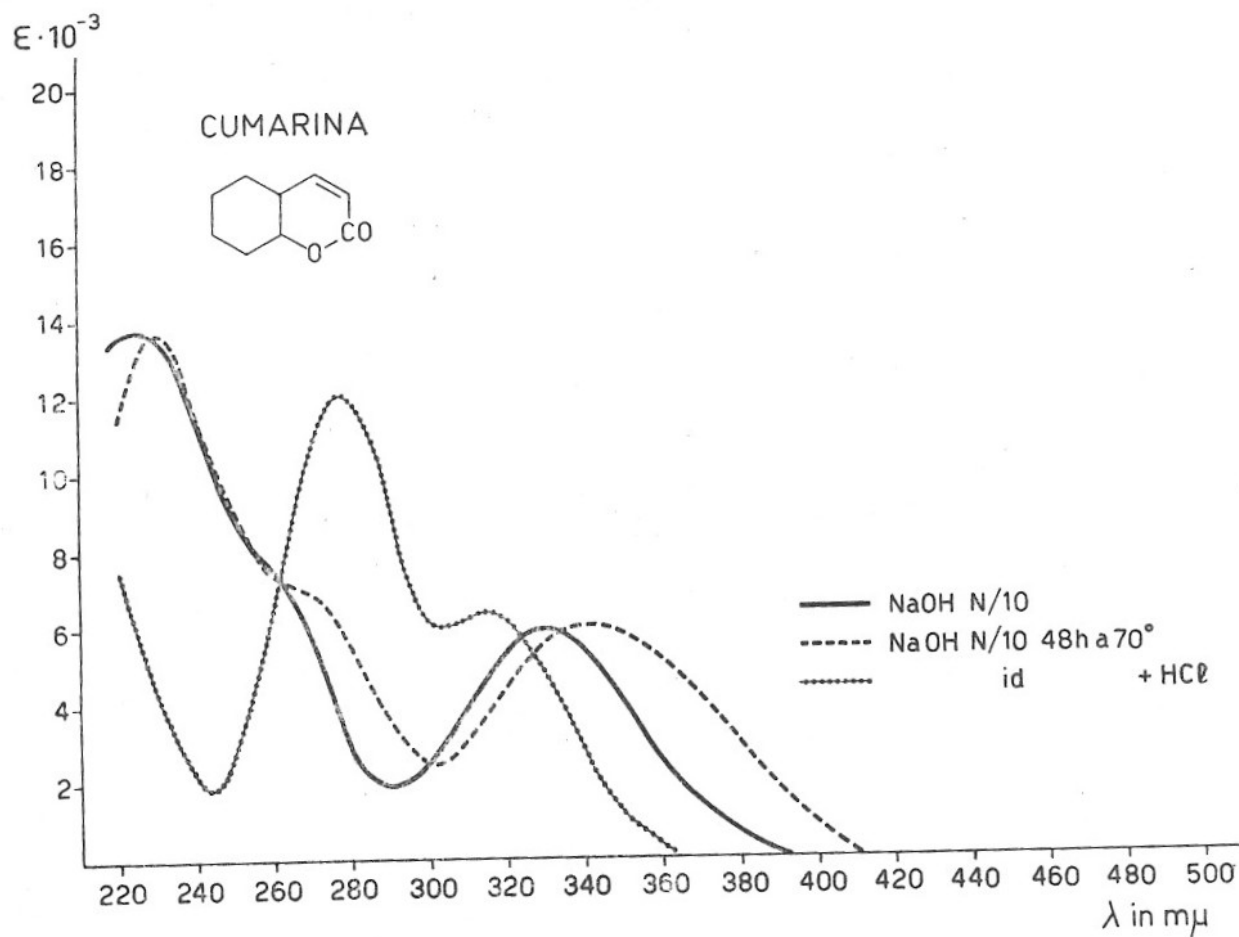


Fig. 3. - Spettri di assorbimento U.V. della cumarina.

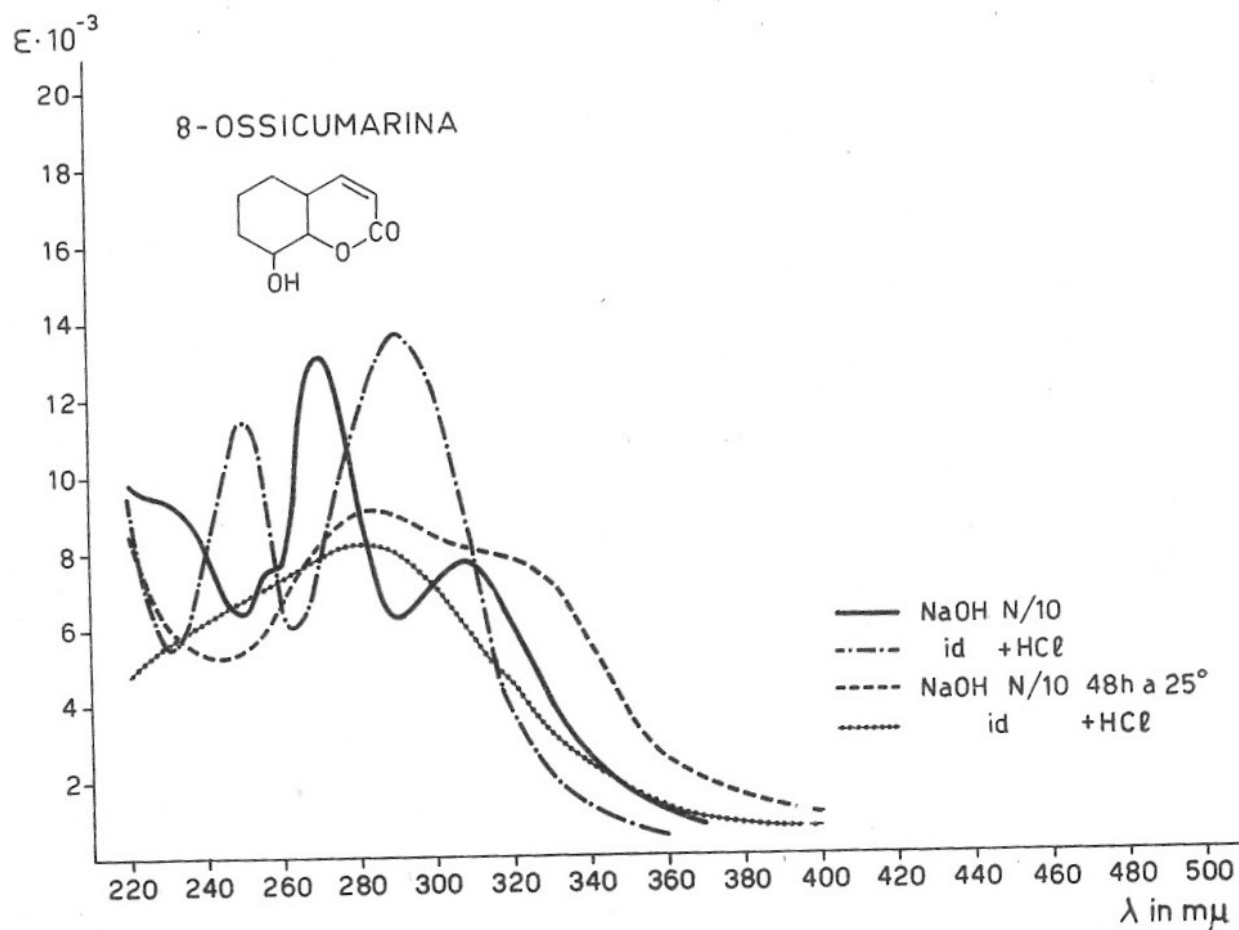


Fig. 4. - Spettri di assorbimento U.V. della 8-ossicumarina.

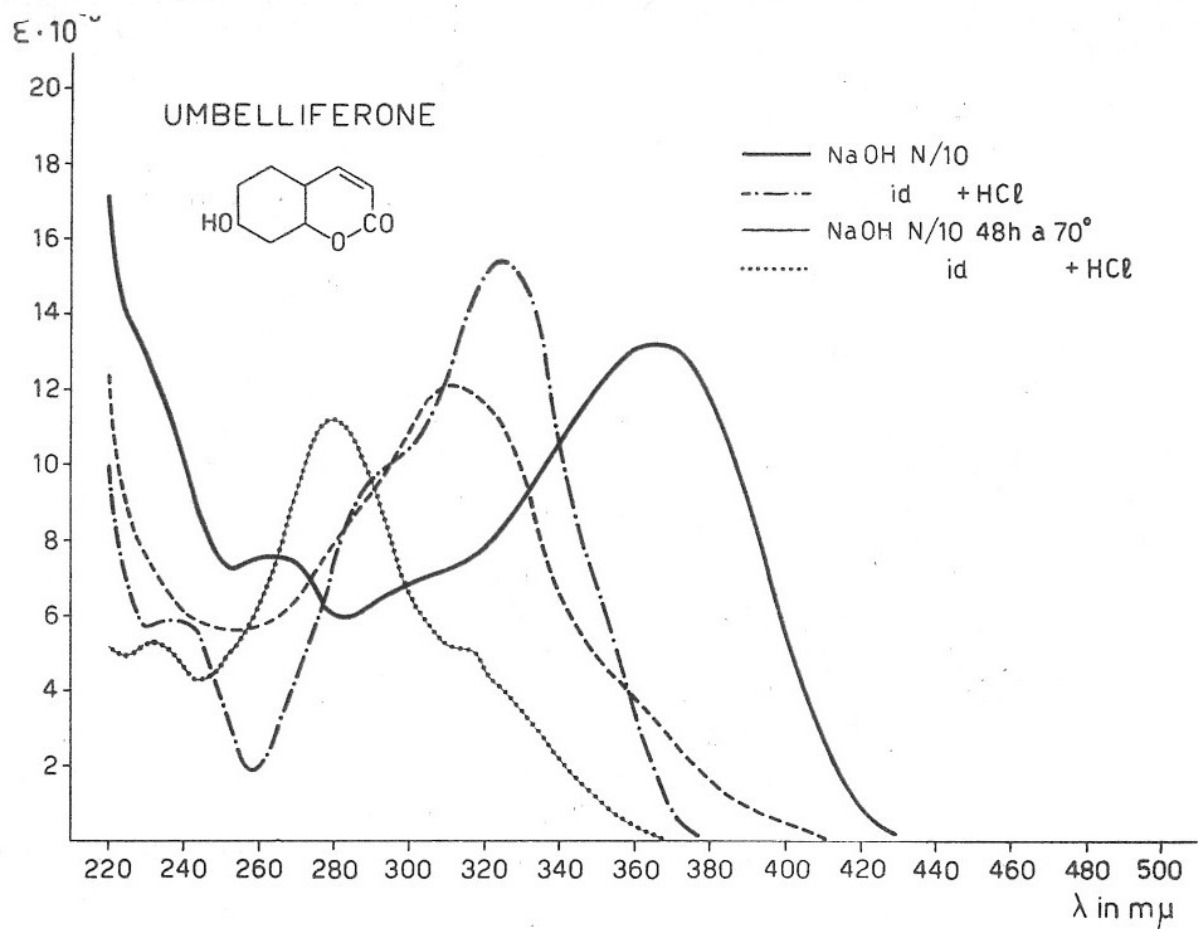


Fig. 5. - Spettri di assorbimento U.V. dell'umbelliferone.

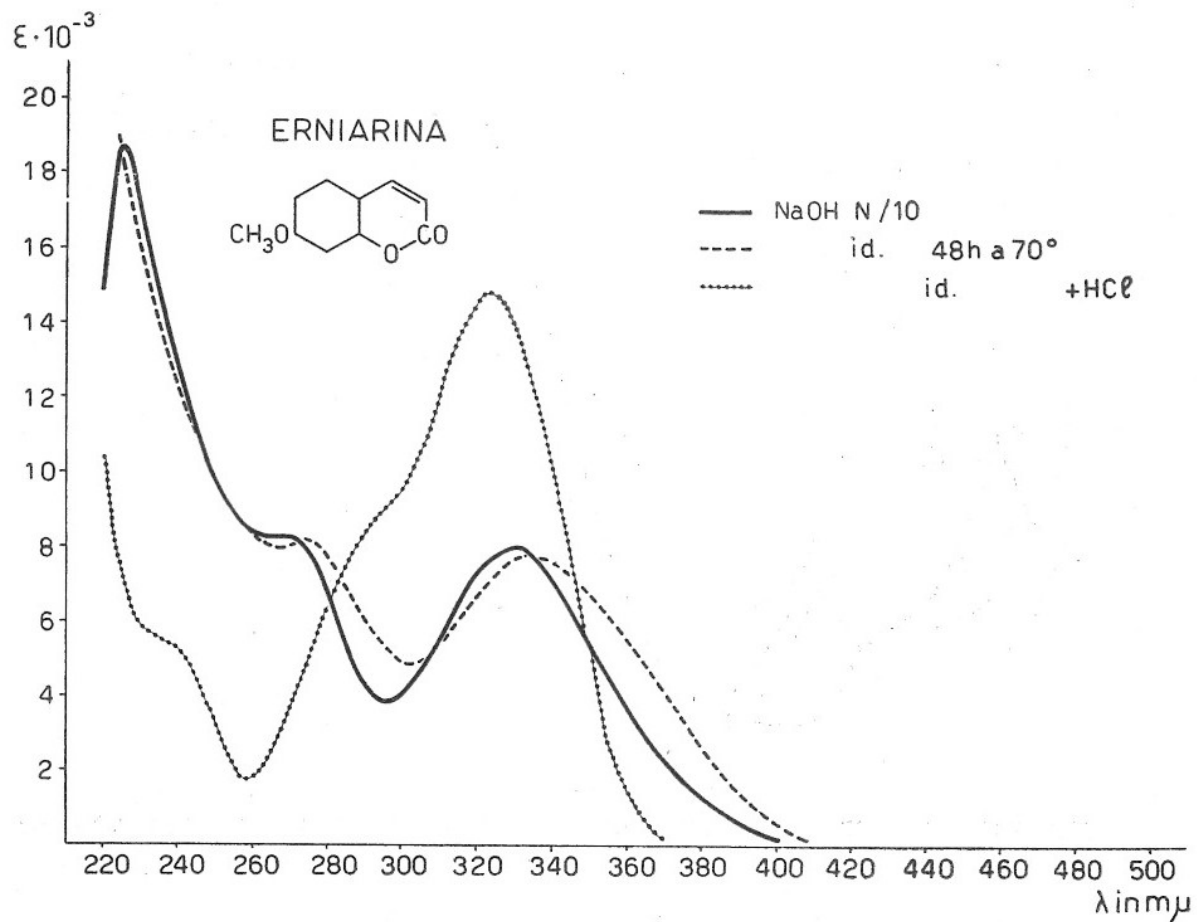


Fig. 6. - Spettri di assorbimento U.V. dell'erniarina.

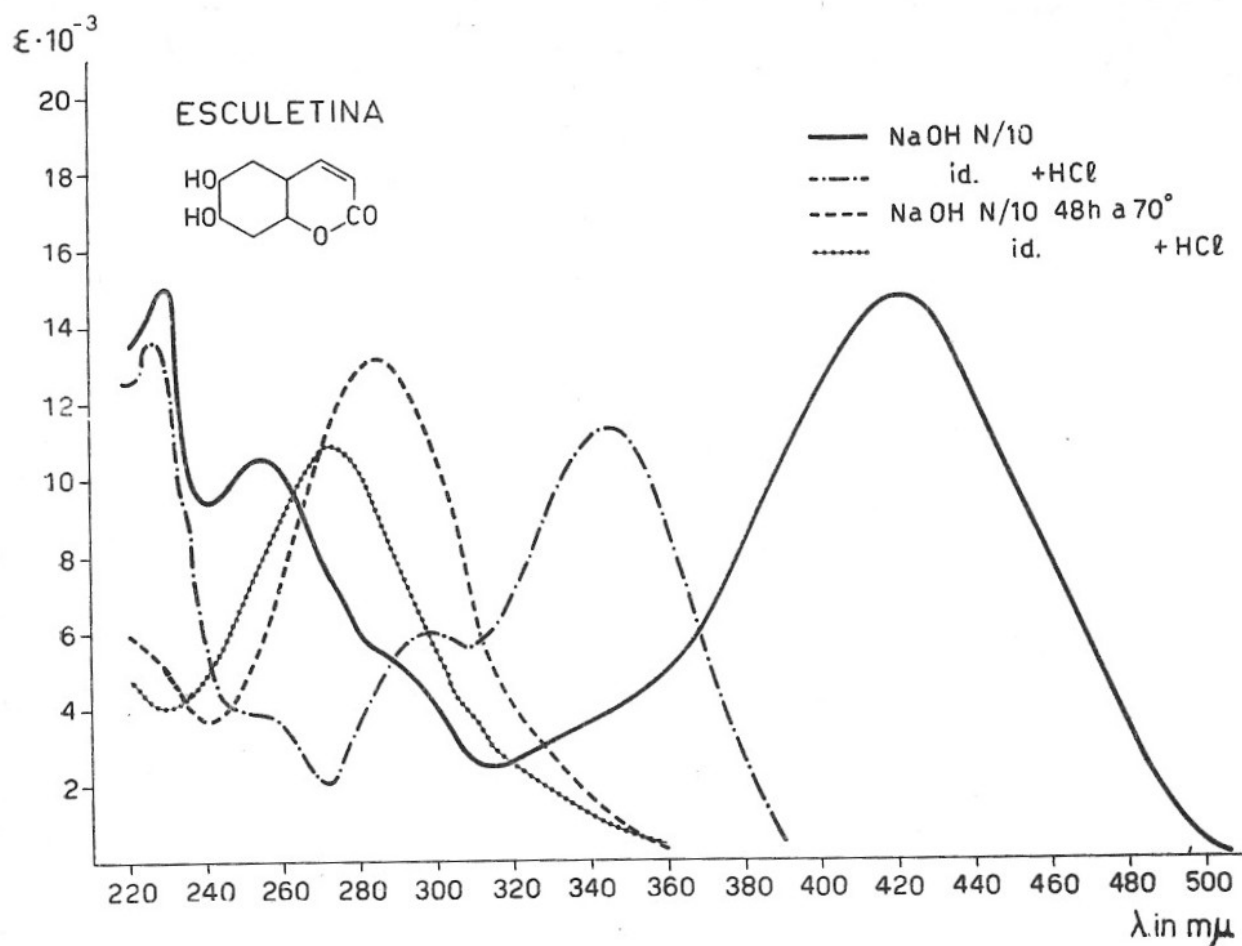


Fig. 7. - Spettri di assorbimento U.V. dell'esculetina.

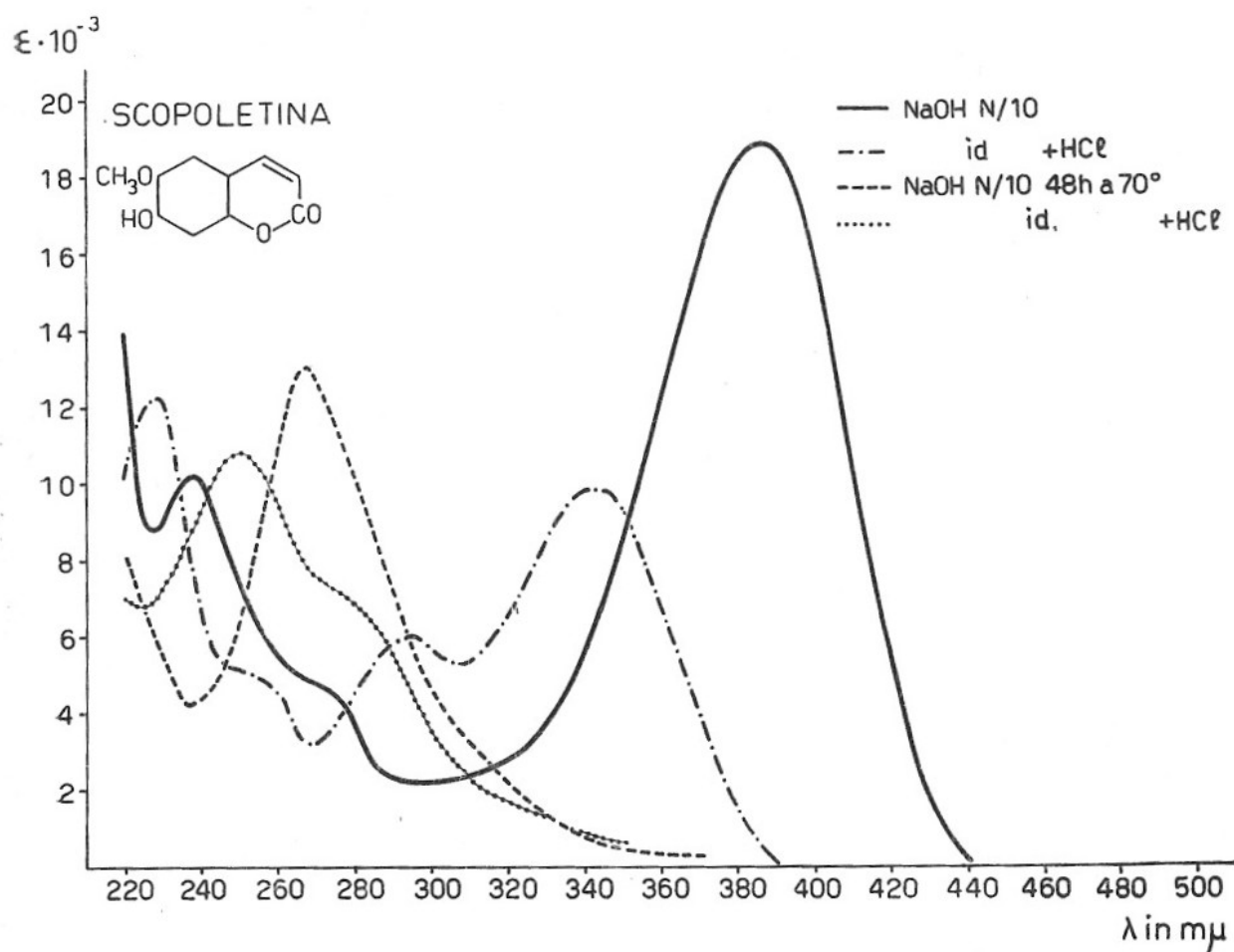


Fig. 8. - Spettri di assorbimento U.V. della scopoletina.

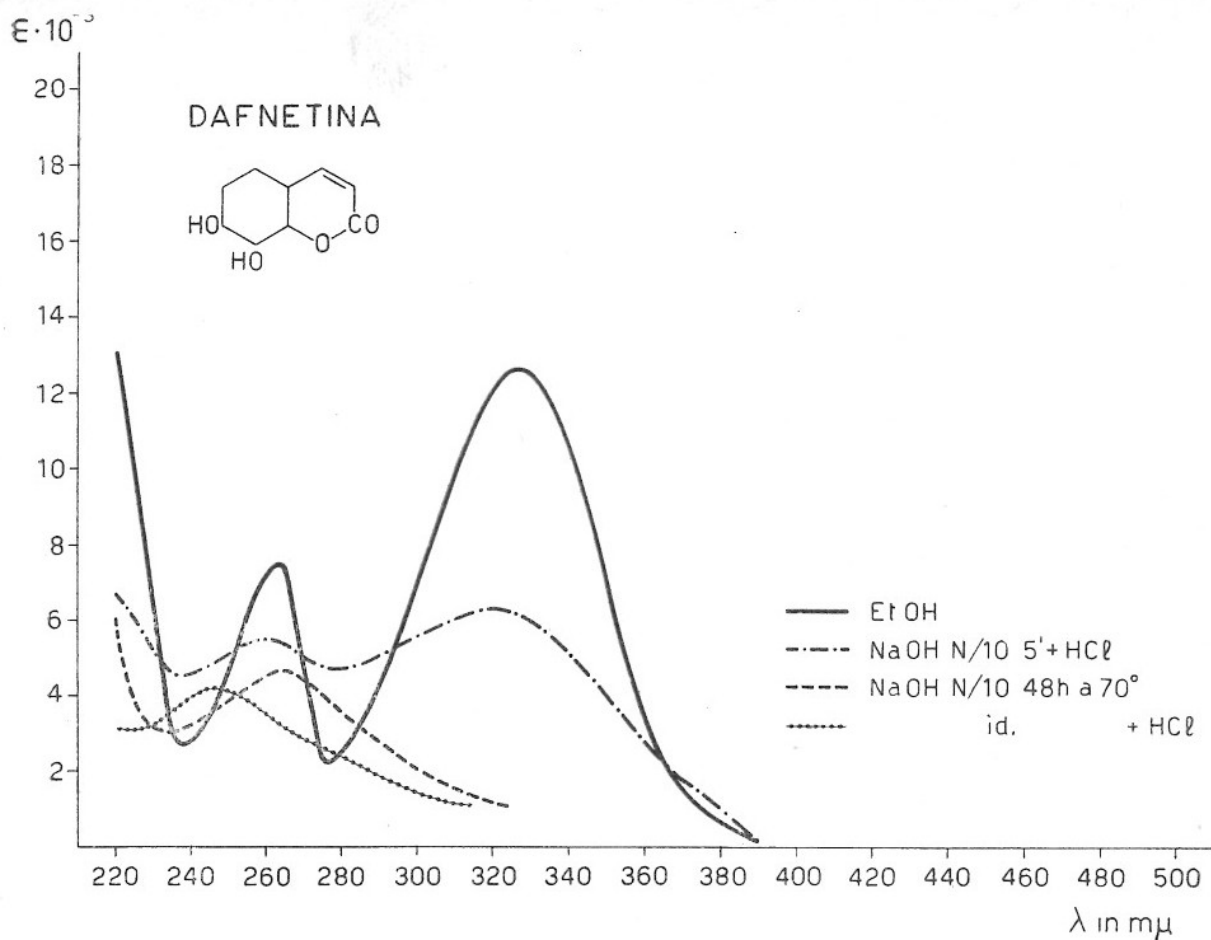


Fig. 9. - Spettri di assorbimento U.V. della dafnetina.

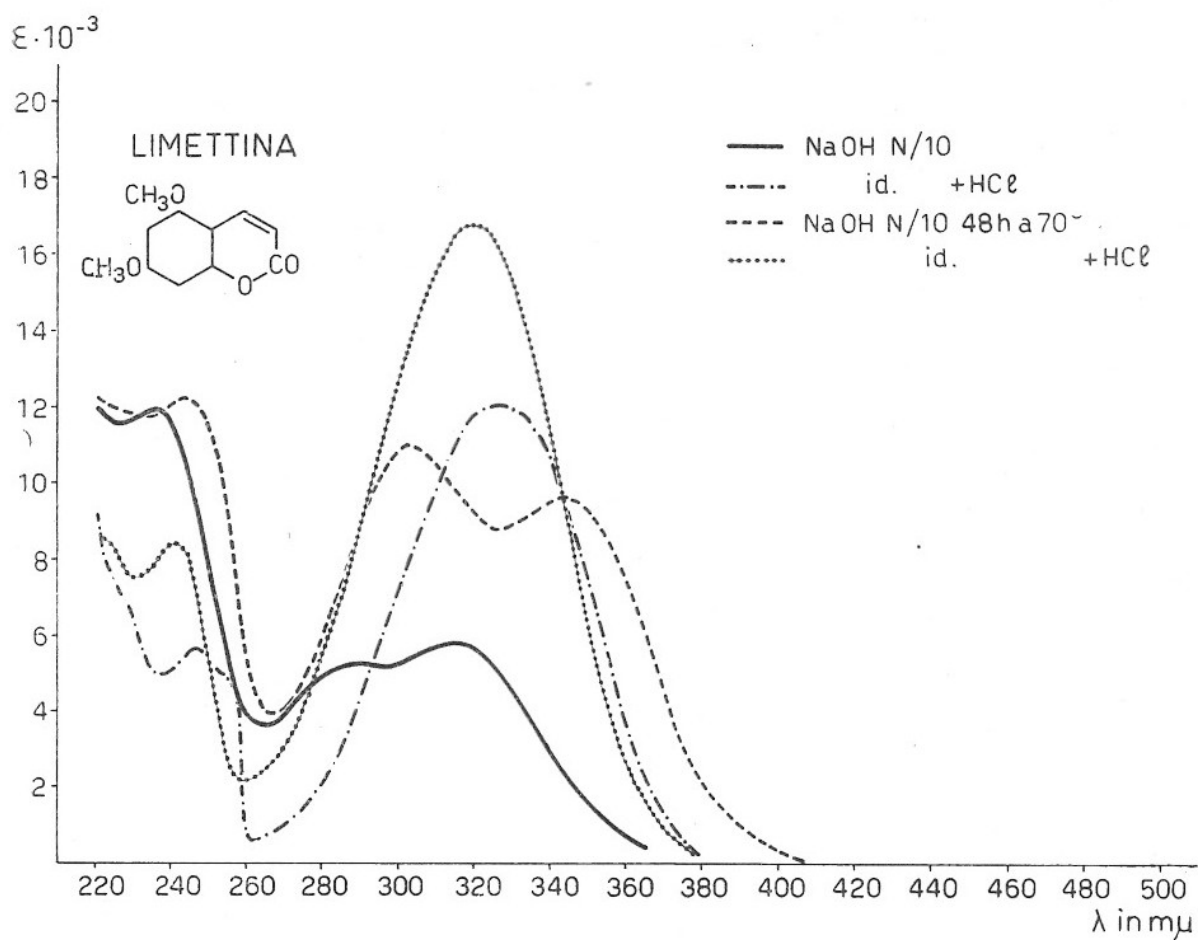


Fig. 10. - Spettri di assorbimento U.V. della limettina.

TABELLA 1.

Composti	Soluzioni in EtOH				Soluzioni in HClO ₄ 60%				Soluzioni in NaOH N/10		Id. + HCl		Soluz. in NaOH N/10- 48h a 70°		Id. + HCl	
	λ Max. mμ	log. ε	λ min. mμ	log. ε	λ Max. mμ	log. ε	λ min. mμ	log. ε	λ Max. mμ	λ min. mμ	λ Max. mμ	λ min. mμ	λ Max. mμ	λ min. mμ	λ Max. mμ	λ min. mμ
Cumarina	274 312	4,04 3,75	242 298	3,19 3,68	234 239 289	3,46 3,47 4,01	232 236 248	3,45 3,46 3,10	230 332	291	276 314	245 305	230 345	302	276 315	244 304
8-ossicumarina	253 292	3,92 4,00	234 265	3,50 3,63	252 298	3,95 4,02	230 265	3,20 3,49	270 308	250 280	250 290	230 263	285 (315-320)	245	280- 285	
Umbelliferone	244 326	3,47 4,18	240 261	3,42 3,13	331	4,14	262	3,11	263- 265 370	252 283	235 324	230 258	310	245	230 280	225 243
Erniarina	320	4,16	259	3,07	220 336	4,07 4,14	263	3,06	225 265 330	260 295	320	259	275 335	268 303	220	259
Esculetina	230 257 300 351	4,15 3,74 3,76 4,07	248 275 312	3,70 3,42 3,70	226 352	4,13 4,10	221 265	4,12 2,96	230 255 420	240 315	230 (257) 300 350	(245) 275 310	285	240	273	230
Scopoletina	229 253 298 346	4,18 3,73 3,74 4,12	248 271 30	3,71 3,28 3,71	230 357	4,15 4,10	268	2,95	237 (280) 385	227 295	228 (255) 294 345	270 308	268	238	250 (280)	225
Dafnetina	263 327	3,87 4,10	238 277	3,43 3,5	258 327	3,94 4,06	236 276	3,55 3,36			260 320	245 278	270	235	250	225
Limettina	258 340	4,03 4,08	240 275	3,79 2,84	246 255 326	3,80 3,79 4,19	238 266	3,71 2,83	236 290 315	225 265 295	246 327	235 262	243 302 343	240 268 325	243 318	230 260

metrica, osservando le variazioni di assorbimento ad una lunghezza d'onda caratteristica della soluzione alcalina a intervalli di tempo, sia fluorimetricamente, poichè la fluorescenza della forma lattonica è caratteristica, mentre la forma aperta o non è fluorescente o possiede una fluorescenza diversa.

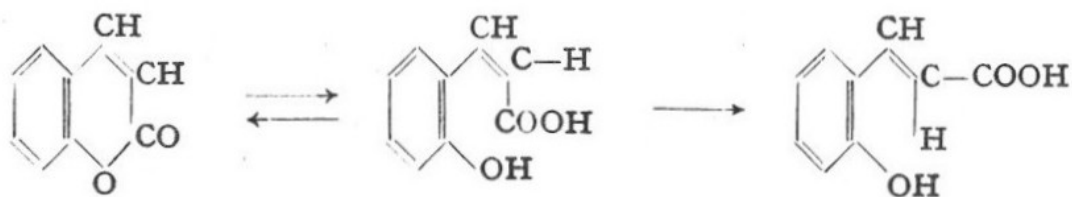
Se si acidifica subito questa soluzione, l'equilibrio cumarina $\rightleftharpoons$ acido cumarinico si sposta in favore della cumarina e si ottiene ancora, inalterato, il derivato lattonico con il suo assorbimento caratteristico (figg. da 3 a 10).

Come già fu osservato per altri derivati di questa serie, in alcuni casi le soluzioni alcaline, tenute a 70° per 48 ore in fiale chiuse (o per diverso tempo a temperatura ambiente), presentavano proprietà del tutto diverse da quelle iniziali. L'assenza dell'assorbimento caratteristico, dopo riacidificazione, indicava la perdita della struttura lattonica.

Fra i derivati studiati, la cumarina e l'erniarina non presentavano alcuna alterazione; una alterazione molto rapida veniva osservata per la dafnetina (7,8-diossycumarina): riacidificando la soluzione dopo solo 3' dalla preparazione, si osserva una forte diminuzione dell'assorbimento; ciò denota che già dopo questo tempo è avvenuta una parziale trasformazione (fig. 9); anche gli altri derivati sostituiti nella posizione 8 si alterano rapidamente. Per altri composti si osserva una alterazione graduale.

I risultati di questa esperienza sono raccolti nelle figg. 3-10 e nella tabella I.

Noi riconfermiamo l'ipotesi, già avanzata nel corso delle ricerche precedenti, che questa alterazione sia dovuta a una isomerizzazione dell'acido cumarinico (*cis*-o-ossicinnamico) in acido cumarico (*trans*-o-ossicinnamico), che, per riacidificazione, non può più formare il lattone corrispondente:



Ciò è in accordo con quanto è noto sul comportamento dei derivati cumarinici in soluzione alcalina e con il fatto che le condizioni sperimentali da noi realizzate non sono state mai così energiche da giustificare un'alterazione più profonda di questi derivati con formazione di prodotti di degradazione.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CINGOLANI E. - Gazz. Chim. It., 84: 825 (1954); questi Rendiconti, 18: 536 (1953).
 - (²) v. ad es.: TASAKI T. - Acta Phytochim., 3: 21 (1927); NAKABAYASI T. e coll. - J. Pharm. Soc. Japan, 73: 669 (1953); in Chem. Abstracts, 47: 10348 (1953); R. H. GOODWIN e B. M. POLLOCH - Arch. Biochem. Biophys., 49: 1 (1954).
 - (³) AMIARD G. e NOMINÉ G. - Bull. Soc. Chim. Franc., 15: 476 (1948); VELLUZ L. - Substances Naturelles de Synthèse, Masson et Cie, Paris, 1: 50 (1951).
 - (⁴) MERZ K. M. e HAGEMANN W. - Naturwiss., 29: 650 (1941).
 - (⁵) VELLUZ L. e AMIARD G. - Bull. Soc. Chim. Franc., 15: 1109 (1948).
 - (⁶) BAKER W. e BROWN N. C. - J. Chem. Soc., 1922 (1939); 2303 (1948).
 - (⁷) MANGINI A. e PASSERINI R. - Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. (Bologna) 9: 54 (1951).
 - (⁸) SHRINER R. L. e MOFFETT R. B. - J. Am. Chem. Soc., 61: 1474 (1939); 62: 2711 (1940); 63: 1694 (1941); LÖWENBEIN A. - Ber., 57: 1517 (1924); 59: 1377 (1926); Ann., 448: 223 (1926).
 - (⁹) GILMAN H. - Organic Chemistry, J. Wiley, New York, 4: 831 (1953).
-