

PRÁCTICA VI.2

ESTUDIOS SOLVATOCRÓMICOS DE CUMARINAS

SOLVATOCHROMIC STUDIES ON COUMARINS

Profesora Juana Silber, Profesora Liliana Giacomelli y Profesora Rosa Cattana.
Departamento de Química. Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales.
Universidad Nacional de Río Cuarto. Agencia Postal Nro. 3. 5800 Río Cuarto - Argentina
rcattana@exa.unrc.edu.ar

Las cumarinas representan una clase de compuestos orgánicos que poseen diversas aplicaciones. Poseen distintas actividades biológicas y terapéuticas, tales como inhibición enzimática, hipotoxicidad, acción carcinogénica, anticoagulante y antibiótico¹. El mecanismo molecular de la actividad biológica de estos compuestos es complejo y no ha sido aun dilucidado.

El estudio de las interacciones moleculares contribuye a la elucidación del mecanismo de acción de compuestos bioactivos^{2, 3}.

Dichas interacciones se clasifican en (i) interacciones no específicas, causadas por efectos de polaridad-polarizabilidad y (ii) interacciones específicas tales como puente de hidrógeno, transferencia de carga o interacciones electrón dador-aceptor.

La posición e intensidad de las bandas de absorción de los espectros U.V visible de la mayoría de los compuestos, sufren importantes cambios con la modificación del solvente o con la concentración. Esto es explicable teniendo en cuenta las interacciones moleculares débiles soluto-solvente, solvente-solvente y/o soluto-soluto. El efecto del solvente en el espectro electrónico de una molécula es denominado "solvatocromismo"⁴. Los corrimientos solvatocrómicos permiten detectar, separar y cuantificar las interacciones en las que puede participar el compuesto estudiado.

El método de comparación solvatocrómica de Kamlet y Taft⁴ permite cuantificar las interacciones específicas y separarlas de los efectos de polaridad y polarizabilidad en base al uso de una combinación lineal de parámetros empíricos que caracterizan la polaridad y la capacidad dadora y aceptora de unión hidrógeno de los diferentes solventes.

$$\nu_{\max} = \nu_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta \quad (1)$$

Donde:

ν = frecuencia del máximo de absorción

ν_0 = posición del máximo de absorción en solvente no interactuante.

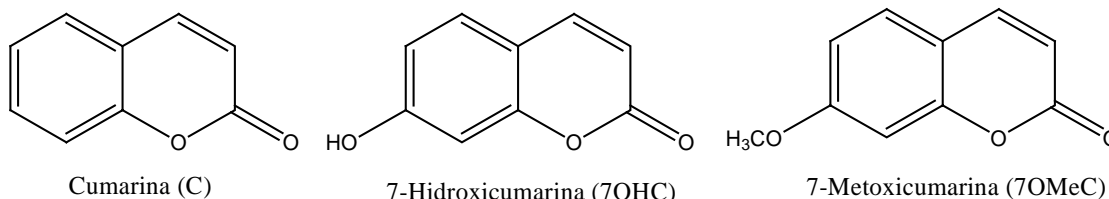
π^* = medida de polaridad-polarizabilidad del solvente.

α = capacidad del solvente para dar puente hidrógeno.

β = capacidad del solvente para aceptar puente hidrógeno.

s, a, b = son los coeficientes de sensibilidad

Se estudió el efecto de solvente mediante espectroscopía UV- Visible de: cumarina (C) y 7-hidroxi cumarina (7-OHC) y 7-metoxi cumarina (7-OMeC) con el fin de tratar de dilucidar las interacciones moleculares entre estos compuestos y el medio.



Los valores de ν_{\max} obtenidos en distintos solventes se muestran en la Tabla 1⁵

Problema 1: Utilizando cualquier programa de estadística, aplique el método de análisis de regresión múltiple y obtenga la mejor correlación de los valores de ν (Tabla 1) con parámetros empíricos de solvente de Kamlet y Taft (Tabla 2) para los tres compuestos.

a) Elabore conclusiones acerca de las interacciones con el medio detectadas en cada compuesto.

b) Relacione los valores del coeficiente s de la correlación con los momentos bipolares (Tabla 3) de cada compuesto.

Tabla 1 : Frecuencia del máximo de absorción (en $\text{kK} = 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$) de 7OHC, 7OMeC y Cumarina en distintos solventes

Soluto/ Solvente	7OHC	7OMeC	C
Acetato de etilo	31,22	31,47	37,04
Acetonitrilo	31,33	31,38	36,82
Butanol	30,84	31,35	-----
Ciclohexano	----	----	37,40
Cloroformo	31,68	31,36	36,91
1,2-Dicloroetano	31,72	31,39	36,82
Diclorometano	31,68	31,33	36,73
Dimetilformamida	31,01	31,35	36,73
Etil éter	----	----	37,29
Hexano	----	----	37,22
i-Propanol	30,74	31,38	36,91
Metanol	31,04	31,31	36,78
Tetracloruro de Carbono	----	----	37,28
Tetrahidrofurano	31,10	31,45	36,73
Tolueno	31,59	31,46	-----

Tabla 2: Parámetros empíricos de solvente de Kamlet y Taft⁶

Solvente	π^*	α	β
Acetato de etilo	0,55	0,00	0,45
Acetonitrilo	0,75	0,19	0,40
Butanol	0,47	0,84	0,84
Ciclohexano	0,00	0,00	0,00
Cloroformo	0,58	0,20	0,10
1,2-Dicloroetano	0,81	0,00	0,10
Diclorometano	0,82	0,13	0,10
Dimetilformamida	0,88	0,00	0,69
Etil éter	0,27	0,00	0,47
Hexano	-0,04	0,00	0,00

i-Propanol	0,48	0,76	0,84
Metanol	0,60	0,98	0,66
Tetracloruro de Carbono	0,28	0,00	0,10
Tetrahidrofurano	0,58	0,00	0,55
Tolueno	0,54	0,00	0,11

Tabla 3: Momentos dipolares de 7OHC, 7OMeC y C

Soluto	μ^5
C	4,82
7OHC	3,73
7OMeC	3,83

REFERENCIAS

- ¹ R. O'Kennedy, R.D. Thornes (Eds.). *Coumarins. Biology, Applications, and Mode of Action*, John Wiley, Chichester (1997)
- ² A.H. Lowrey, C.J. Cramer, J.J. Urban, G.R. Famini. *Computers Chem.* **19**, 209 (1995)
- ³ Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 8th ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires (1991).
- ⁴ Ch. Reichardt, *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, Weinheim (1990).
- ⁵ Dra. Liliana Giacomelli. Doctoral Thesis, Universidad Nacional de Río Cuarto. Año 1996
- ⁶ Y. Marcus. *Chem. Soc. Rev.* 409 (1993).

Profesora Rosa Cattana.

rcattana@exa.unrc.edu.ar

El trabajo en los laboratorios de Medicinal Chemistry debe mantener altos estándares de precaución y buen uso. El manejo de instrumental eléctrico, la utilización de calor, el material de cristal y los disolventes no presentan un especial problema, si se siguen las instrucciones del supervisor.

Este documento ha sido supervisado por el Prof. Dra. Rosa Cattana(rcattana@exa.unrc.edu.ar) quien informa que no existen problemas específicos de seguridad en la realización de este ejercicio, incluyendo toxicidad, inflamabilidad y explosión, ni cualquier otro destacable, dentro de lo usual en un laboratorio de Medicinal Chemistry.

Se agradecerá comunicar al Editor cualquier posible incidencia.

EXERCISE VI.2

SOLVATOCHROMIC STUDIES ON COUMARINS

Juana Silber, Liliana Giacomelli, and Rosa Cattana

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales,
Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia Postal Nr. 3, 5800 Río Cuarto, Argentina*

E-mail: rcattana@exa.unrc.edu.ar

Coumarins are a type of organic compound with a variety of applications due to their biological and therapeutic activity such as enzymatic inhibition, hypotoxicity, and carcinogenic, antibiotic, and anticoagulant action.¹ The molecular mechanisms of the biological activity of these compounds are quite complex and have not yet been completely elucidated.

The study of molecular interactions can contribute to explain the mechanism of action of bioactive compounds^{2,3}.

Weak molecular interactions can be classified as (i) nonspecific, due to electrostatic, dipolar, and dispersion interactions usually termed as polarity–polarizability interactions, and (ii) specific, such hydrogen-bond and electron donor/acceptor interactions.

The position and intensity of the absorption bands in the UV–vis spectra of the majority of organic compounds are quite sensitive to changes in the solvent or concentration of the solute. These effects can be explained taking into account solute–solvent, solvent–solvent, and/or solute–solute weak molecular interactions. The effect of the solvent in the electronic spectra of a given solute is called “solvatochromism”.⁴ The solvatochromic shifts allow us to detect, disclose, and quantify the type of interactions in which the studied compound is involved

The Kamlet and Taft’s solvatochromic comparison method⁴ allows us to quantify specific interactions and separate them from polarity–polarizability effects by means of a linear combination of empirical solvent parameters as shown in eq. 1.

$$\nu_{\max} = \nu_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta \quad (1)$$

Where:

ν = frequency of the absorption maxima

ν_0 = frequency of the absorption maxima in a non-interacting solvent

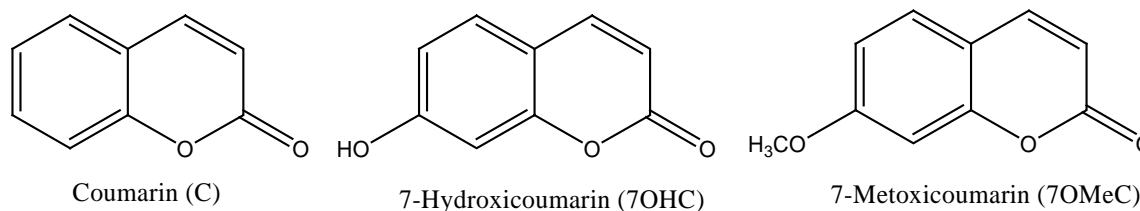
π^* = measure of the solvent polarity–polarizability

α = measure of hydrogen bond donor ability of the solvent

β = measure of hydrogen bond acceptor ability of the solvent

s, a, b = sensitivity coefficient to the corresponding parameter

The solvent effects in the UV–vis absorption spectra of coumarin (C) and 7-hydroxycoumarin (7-OHC) and 7-methoxycoumarin (7-OMeC) were studied in order to elucidate the molecular interactions of these compounds with the media.



The values of ν_{\max} obtained in several solvents are shown in Table 1.⁵

Problem 1: For each coumarin, by using any statistical software, obtain the best multiple regression method to relate the values of ν (Table 1) with the Kamlet and Taft's empirical solvent parameters given in Table 2.

a) Analyzing the found correlations, give your conclusions about the interactions in which each compound could be involved.

b) For each compound, relate the values of the coefficient s in the correlation with the dipole moments shown in Table 3.

Table 1 Frequency absorption maxima (in $\text{kK} = 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$) for 7OHC, 7OMeC, and C in different solvents.

Solute/ solvent	7OHC	7OMeC	C
Dimethyl formamide	31.01	31.35	36.73
Toluene	31.59	31.46	-----
Butanol	30.84	31.35	-----
Dichloromethane	31.68	31.33	36.73
1,2-Dichloroethane	31.72	31.39	36.82
Acetonitrile	31.33	31.38	36.82
Ethyl acetate	31.22	31.47	37.04
Methanol	31.04	31.31	36.78
<i>i</i> -Propanol	30.74	31.38	36.91
Tetrahydrofuran	31.10	31.45	36.73
Chloroform	31.68	31.36	36.91
Carbon tetrachloride	----	----	37.28
Cyclohexane	----	----	37.40
Hexane	----	----	37.22
Ethyl ether	----	----	37.29

Table 2 Kamlet and Taft's solvent empirical parameters.⁶

Solvent	π^*	α	β
Dimethyl formamide	0.88	0.00	0.69
Toluene	0.54	0.00	0.11
Butanol	0.47	0.84	0.84
Dichloromethane	0.82	0.13	0.10
1,2-Dichloroethane	0.81	0.00	0.10

Acetonitrile	0.75	0.19	0.40
Ethyl acetate	0.55	0.00	0.45
Methanol	0.60	0.98	0.66
<i>i</i> -Propanol	0.48	0.76	0.84
Tetrahydrofuran	0.58	0.00	0.55
Chloroform	0.58	0.20	0.10
Carbon tetrachloride	0.28	0.00	0.10
Cyclohexane	0.00	0.00	0.00
Hexane	-0.04	0.00	0.00
Ethyl ether	0.27	0.00	0.47

Table 3 Dipole moments for 7OHC, 7OMeC, and C.

Solute	μ^5
C	4.82
7OHC	3.73
7OMeC	3.83

REFERENCES

1. R. O'Kennedy, R.D. Thornes (Eds.). Coumarins. *Biology, Applications, and Mode of Action*, John Wiley, Chichester (1997)
2. A.H. Lowrey, C.J. Cramer, J.J. Urban, G.R. Famini. *Computers Chem.* **19**, 209 (1995)
3. Goodman and Gilman. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 8th ed. Macmillan, New York.
4. Ch. Reichardt, *Solvents and Solvents Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, Weinheim (1990).
5. Dra. Liliana Giacomelli. Doctoral Thesis, Universidad Nacional de Río Cuarto. Año 1996
6. Y. Marcus. *Chem. Soc. Rev.* 409 (1993).

Profesora Rosa Cattana

rcattana@exa.unrc.edu.ar

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories.

The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. Dr. Rosa Cattana (rcattana@exa.unrc.edu.ar) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.