

**NOTAS**  
**UNA NUEVA SINTESIS DE LA**  
**3-(1',1'-DIMETILALIL)-7-HIDROXI-6-METOXICUMARINA**

POR

BORGES DEL CASTILLO, J. y RODRIGUEZ UBIS, J.C.

Departamento de Química Orgánica. Universidad Autónoma de Madrid.  
Cantoblanco. 28049 Madrid. ESPAÑA

Y

RODRIGUEZ LUIS, F.

Departamento de Química Orgánica. Universidad de Cádiz.  
Puerto Real. Cádiz. ESPAÑA.

*Recibido el 3 de enero de 1984*

*En versión definitiva el 7 de marzo de 1984*

**RESUMEN.**—Protegiendo con iodo el C-8 en la 7-hidroxi-6-metoxicumarina, y por reagrupamientos de Claisen y Cope de su 7-(3',3'-dimetilaliléter), se obtiene con buen rendimiento la 3-(1',1'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina, junto con pequeñas cantidades de 8-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina y 2',3',3'-trimetil-2',3'-dihidro-6-metoxiangelicina.

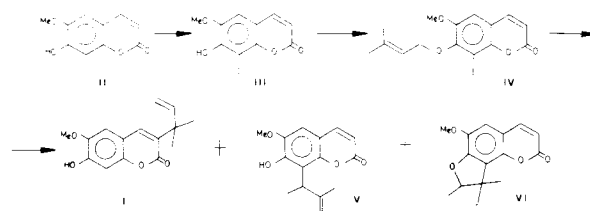
**SUMMARY.**—From 7-hydroxy-6-methoxycoumarin, protecting C-8 with iodine, and through its 7-(3',3'-dimethylallylether), 3-(1',1'-dimethylallyl)-7-hydroxy-6-methoxycoumarin, in a convenient way, was obtained, by Claisen and Cope rearrangements. In addition small amounts of 8-(1',2'-dimethylallyl)-7-hydroxy-6-methoxycoumarin and 2',3',3'-trimethyl-2',3'-dihydro-6-metoxiangelicin have been obtained.

## INTRODUCCION

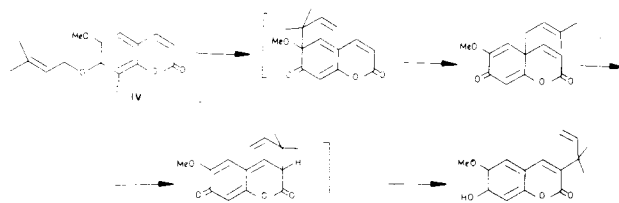
La 3-(1',1'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (I) es una cumarina natural aislada de tejidos de *Ruta graveolens* cultivados en la oscuridad (1) y obtenida por síntesis a partir de la 7-(3',3'-dimetilalil)-6-metoxicumarina por Murray et al, (2), con un rendimiento del 14%. La presencia conjunta de esta cumarina con otras con restos isoprenicos permitió establecer una hipótesis biogenética sobre las 3-(1',1'-dimetilalil)-cumarinas presentes, sobre todo, en especies del género *Ruta* (3).

Protegiendo el C-8 de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (escopoletina) (II) por iodación mediante  $I_2/NH_4OH$ , con el fin de dificultar el reagrupamiento sobre el mismo (4) se obtiene 7-hidroxi-8-iodo-6-metoxicumarina (III). Por reacción de III con HNa en HMPT y bromuro de 3,3-dimetilalilo se obtiene la 7-(3',3'-dimetilaliloxi)-8-iodo-6-metoxicumarina (IV). Disolviendo IV en DMA y calentando a reflujo durante 12 h se obtiene I con un rendimiento sobre los productos de reacción del 78%.

Junto a I se obtiene 8-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (V) (9%) y 2',3',3'-trimetil-2',3'-dihidro-6-metoxiangelicina (VI) (13%) (Esquema I).



El V se puede haber formado por reagrupamiento "anormal" de Claisen sobre el C-8; el VI, por reagrupamiento de Claisen sobre el C-8, seguido de ciclación con el 7-OH (5). El producto I se debe haber originado por reagrupamiento de Claisen de la cadena sobre el C-6, seguido de dos reagrupamientos de Cope, tal como se expone en el Esquema II:



## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 504392 (tipo S) y están sin corregir. Los espectros IR se hicieron en un Pye-Únicam SP 1100, en pastilla de BrK y se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ ; los de  $^1\text{H-RMN}$  en espectrómetros Hitachi Perkin-Elmer R-24 A (60 MHz) y Varian XL-100 (100 MHz) en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ , se expresan en  $\delta$  (ppm), con TMS como referencia interna, las constantes de acoplamiento se dan en Hz. Los espectros de masas se han obtenido en espectrómetros Hewlett-Packard 5995A y 5985A, se expresan en unidades de masa ( $m/z$ ), correspondiendo los valores entre paréntesis a intensidades relativas con respecto al pico base. Las cromatografías analíticas se realizaron en cromatofolios Merck 60F254; las preparativas con gel de sílice Merck F-254. Las cromatografías en columna con gel de sílice Merck 60 (70-230 mesh) y (230-600 mesh). En el texto Pe significa éter de petróleo; Ae, acetato de etilo; DMA, dimetilaniolina, y HMPT, hexametilósfotriamida.

### Iodación de la 7-hidroxi-6-metoxicumarina (II).

Se disuelven 1,5 g de II en 40 ml de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 20% en agua; se le añaden, gota a gota, 1,98 g de  $\text{I}_2$  en disolución de IK. Se agita durante 2 h, a temperatura ambiente, y se vierte sobre  $\text{SO}_4\text{H}_2$  diluido, en frío. El ppdo. se filtra y se lava, con agitación, con una disolución de  $\text{SO}_3\text{HNa}$  al 10% en agua. El sólido resultante se disuelve en EtOH y se decolora con carbón activo. Se evapora el EtOH y se purifica el sólido a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (5:2), obteniendo 0,84 g de 7-hidroxi-8-iodo-6-metoxicumarina (III).

### Formación de la 7-(3',3'-dimetilaliloxi)-8-iodo-6-metoxicumarina (IV).

Se añaden 0,75 g de III a una suspensión de 60 mg de HNa en 5 ml de HMPT; se agita a t ambiente hasta que cese el desprendimiento de hidrógeno; se añaden 0,35 g de 1-bromo-3-metil-2-buteno y se agita durante 15 minutos. Se vierte sobre hielo y el sólido se purifica, se filtra y se lava repetidas veces con agua obteniéndose 0,71 g de IV.

### Trañsposición de Claisen de IV.

Se calientan a reflujo, bajo corriente de  $\text{N}_2$ , 0,6 g de IV en 20 ml de DMA durante 12 h. La mezcla enfriada se disuelve en éter etílico y se lava tres veces con solución acuosa de HCl al 10%. La fase orgánica se lava con una solución concentrada de  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , luego con agua y se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  anhidro. La evaporación del éter deja un residuo aceitoso que se separa por cromatografía en capa fina preparativa, eluyendo con  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (15:1) dando 36 mg de VI, 24 mg. de 8-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (V) y 0,21 g de 3-(1',1'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (I) (53% de rendimiento sobre el IV de partida y 78% sobre los productos de reacción purificados).

### Caracterización de productos.

3-(1',1'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (I).— P.F. 132-134°C ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pe}$ ), bibliografía 132-135°C (6); IR, 3520,

1715, 1615, 1580, etc.  $^1\text{H-RMN}$ , 7,48(s, H, H-4), 6,87(s, H, H-8), 6,83(s, H, H-5), 6,17(dd, H, J=17, J'=10,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 5,09(dd, H, J=10, J'=1,  $\text{CHH}=\text{}$ ), 5,07(dd, H, J=17, J'=1,  $\text{CHH}=\text{}$ ), 3,93(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) y 1,46(s, 6H, gem-diMe). EM, 260(100), 245(89), 231(14), 217(80), 205(93), 192(5), 185(20), 177(11), 157(11), 149(14), etc.

7-hidroxi-8-iodo-6-metoxicumarina (III).— P.F. 187-190°C ( $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ). IR, 3400, 1735, 1620, etc.  $^1\text{H-RMN}$  (acetona  $d_6$ ), 7,82(d, H, J=9,5, H-4), 7,21(s, H, H-5), 6,31(d, H, J=9,5, H-3), 3,92(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ). EM, 318(100), 303(72), 290(52), 275(38), 192(3), 191(5), 177(18), 163(18), 149(17), etc.

7-(3',3'-dimetilaliloxi)-8-iodo-6-metoxicumarina (IV).— P.F. 149-150°C (Ae/Pe). IR, 1735, 1625, 1570, etc.  $^1\text{H-RMN}$ , 7,49(d, H, J=9,5, H-4), 7,00(s, H, H-5), 6,20(d, H, J=9,5, H-3), 5,54(t, ancho, H, J=7,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 4,66(d, ancho, 2H, J=7,  $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ ), 3,92(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) y 1,71(s, ancho, 6H, gem-diMe). EM, 386(9), 371(18), 318(100), 303(76), 290(31), 275(19), 261(3), 247(4), 246(6), 233(1), 218(2), 205(2), etc. Análisis elemental: calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{I}$ : C, 46,63; H, 3,89; I, 32,90. Encontrado: C, 46,90; H, 4,06; I, 32,58.

8-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxi-6-metoxicumarina (V).— P.F. 135-136°C ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pe}$ ), bibl. 135-136°C IR, 3500, 3400, 1720, 1585, etc.  $^1\text{H-RMN}$ , 7,56(d, H, J=9,5, H-4), 6,73(s, H, H-5), 6,49(s, ancho, H, desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ), 6,24(d, H, J=9,5, H-3), 4,96(m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{}$ ), 4,24(c, ancho, H, J=7,  $-\text{CH}-\text{CH}_3$ ), 3,90(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1,69(s, ancho, 3H,  $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}_2$ ) y 1,52(d, 3H, J=7,  $\text{CH}_3-\text{CH}-$ ). EM, 260(100), 245(53), 227(10), 217(28), 204(26), 189(13), 175(12), 159(5), 149(10), 147(10), 135(10), 131(12), etc.

2',3',3'-trimetil-2',3'-dihidro-6-metoxiangelicina (VI).— P.F. 124-127°C ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pe}$ ), bibl. 124°C (7). I.R. 1735, 1610, 1580, etc.  $^1\text{H-RMN}$ , 7,56(H, J=9,5, H-4), 6,73(s, H, H-5), 6,20(d, H, J=9,5, H-3), 4,56(c, H, J=7,  $-\text{CH}-\text{O}-$ ), 3,88(s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 1,54(s, 3H, gem-diMe), 1,44(d, 3H, J=7,  $\text{CH}_3-\text{CH}-$ ) y 1,30(s, 3H, gem-diMe). EM, 260(100), 245(65), 231(7), 230(8), 218(11), 217(26), 213(11), 205(16), 204(14), 189(18), 175(10), 161(6), 149(11), 131(8), etc.

## BIBLIOGRAFIA

- VON BROCKE, W., REINHARD, E., NICHOLSON, G.J., y KÖNIG, W. A.; *Z. Naturforsch.*, **26B**, 1252(1971). C.A. **76**, 110262P (1972).
- BALLANTYNE, M. M., MURRAY, R. D. H., y PENROSE, A. B.; *Tetrahedron Letters*, 4155(1968). MURRAY, R. D. H. y JORGE, Z. D.; *Tetrahedron*, **399**, 3163(1983).
- GRAY, A. I., y WATERMAN, P. G.; *Phytochemistry*, **17**, 845(1978).
- LELE, S. S., y SETHNA, S.; *J. Org. Chem.*, **23**, 1731(1958). LELE, S. S., PATEL, M. G. y SETHNA, S.; *J. Indian Chem. Soc.*, **37**, 775(1960).
- GONZALEZ, A. G., LOPEZ DORTA, H., MEDINA MEDINA, M. C., y RODRIGUEZ LUIS, F.; *An. Quím.* (En prensa).
- BALLANTYNE, M. M., Mc CABE, P. H., y MURRAY, R. D. H.; *Tetrahedron*, **27**, 871(1971).
- STECK, W., BAILEY, B. K., SHYLUK, J. P., y GAMBORG, O. L.; *Phytochemistry*, **10**, 191(1971).