

SINTESIS DE CUMARINAS. IV. PRODUCTOS DE TRANSPOSICION DE LA 7-(3,3'-DIMETILALILOXI)-CUMARINA

POR

A. G. GONZALEZ, H. LOPEZ DORTA y M. C. MEDINA MEDINA

Departamento de Química Orgánica. Universidad de La Laguna.
La Laguna. Tenerife. ESPAÑA

Y

F. RODRIGUEZ LUIS

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

Recibido el 5 abril de 1983

En versión definitiva el 26 de mayo de 1983

RESUMEN.—Por transposición de la 7-(3,3'-dimetilaliloxi)-cumarina, en DMA a diferentes temperaturas, se han obtenido 6-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxycumarina, 6-(1',1'-dimetilalil)-7-hidroxycumarina, 8-(1',2'-dimetilalil)-7-hidroxycumarina, 2',3',3'-trimetil-2',3'-dihidroangelicina y 2',2',3'-trimetil-2',3'-dihidroangelicina.

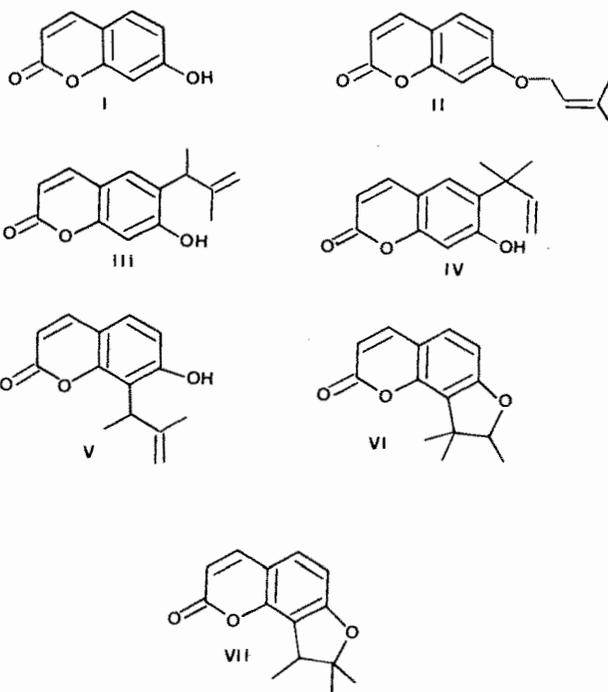
SUMMARY.—By rearrangement from 7-(3,3'-dimethylallyloxy)-coumarin, at several temperatures, in DMA solution, 6-(1',2'-dimethylallyl)-7-hydroxycoumarin, 6-(1',1'-dimethylallyl)-7-hydroxycoumarin, 8-(1',2'-dimethylallyl)-7-hydroxycoumarin, 2',3',3'-trimethyl-2',3'-dihydroangelicin and 2',2',3'-trimethyl-2',3'-angelicin, have been obtained.

PARTE TEORICA

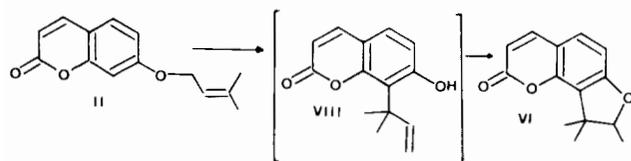
Con objeto de estudiar la alquilación con cadenas isoprenílicas del sistema de la cumarina, hemos introducido un resto de 3,3-dimetilalilo sobre la umbeliferona (I), para preparar la 7-(3,3'-dimetilalil)-cumarina (II). Sometido a diferentes condiciones se obtuvieron 6-(1',2'-dimetilalil)-umbeliferona (III), 6-(1',1'-dimetilalil)-umbeliferona (IV), 8-(1',2'-dimetilalil)-umbeliferona (V), 2',3',3'-trimetil-2',3'-dihidroangelicina (VI) y 2',2',3'-trimetil-2',3'-dihidroangelicina (VII).

Tratando la umbeliferona (I) con bromuro de 3,3-dimetilalilo (1) se obtuvo II con un rendimiento del 97%. El éter II se calentó en N,N-dimetilanilina (DMA), a diferentes temperaturas, para provocar reordenamientos de Claisen, sin que se obtuvieran rendimientos apreciables en productos de transposición a temperaturas inferiores a 170°C.

A 170°C se detectaron seis productos, de los que se pudieron identificar el producto de partida (II) y la dihidrofurocumarina angular VI. Este compuesto se podría haber formado a partir de II por transposición de Claisen sobre el C-8, para dar la 8-(1',1'-dimetilalil)-umbeliferona (VIII) —que no se aisló— y posterior reacción del 7-OH



con el doble enlace terminal de la cadena isoprenílica, con adición del hidrógeno sobre el metileno.



Calentando la solución de II en DMA a 180°C se obtuvieron II, III, V, VI y VII. La dihidrofurocumarina angular VII se habría formado por un camino análogo al expuesto para VI, a partir de la 8-(1',2'-dimetilalil)-umbeliferona (V) que, a su vez, procedería de una transposición "anormal" de Claisen (2) del éter II. La mezcla de VI y VII no se pudo separar y se identificaron a partir de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de mezclas de ambos, de los cuales también se calculó su proporción relativa.

Cuando la disolución de II en DMA se calentó a reflujo, a 190°C, se obtuvo una mezcla de II, III, IV, V, VI y VII. Podemos observar que se identifica, por primera vez en esta reacción, la 6-(1',1'-dimetilalil)-umbeliferona (IV), procedente de II por reordenamiento normal sobre el C-6, aunque con rendimiento muy bajo (6%). Es de destacar que no se obtuvieron productos de ciclación de los compuestos de transposición sobre el C-6, lo que parece poner de manifiesto una menor reactividad de éstos con respecto a los derivados correspondientes en el C-8.

Los productos II-VI fueron identificados por espectroscopía UV, IR, RMN y EM y, en su caso, por los acetatos de los 7-hidroxiderivados. VII se identificó por RMN.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se hicieron en un Kofler y están sin corregir. Los espectros de IR se hicieron en un Perkin-Elmer 257, y se dan en cm^{-1} ; los de UV, en un PE 402, en EtOH, y se dan en nm; los de H-RMN, en un PE R-12B y en un PE R-32B, en CDCl_3 y con TMS como referencia interna, los desplazamientos químicos se dan en δ y las constantes de acoplamiento en Hz; los espectros de masas fueron determinados en un Hewlett-Packard 5.930 A. Las cromatografías en capa fina se hicieron en Kieselgel G de "Merck". Las cromatografías en columna se eluyeron en éter de petróleo de fracción ligera (Pe) y mezclas de Pe y acetato de etilo (Ae).

Preparación de 7-(3',3'-dimetilaliloxi)-cumarina, II

2,07 g de umbeliferona (I) y 1,7 g de CO_3K_2 se calientan a reflujo, con agitación en 60 ml de acetona anhidra durante 1/4 de h, se le añaden 2 ml de $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$ y se continúa el reflujo durante 8 h, hasta que la reacción no progresa más, incluso después de añadir otros 0,2 ml de bromuro de 3,3-dimetilalilo. Se deja enfriar, se vierte sobre agua se extrae en Ae, se lava con solución acuosa de NaOH al 5% y con salmuera hasta neutralidad. Se seca sobre SO_4Na_2 y se lleva a sequedad a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Se obtuvieron 2,85 g de II (rendimiento del 97%).

Reagrupamiento de Claisen de 7-(3',3'-dimetilaliloxi)-cumarina, II

Se hicieron varios intentos de reagrupamientos a diferentes temperaturas sin que se observaran rendimientos apreciables en

productos diferentes al de partida, a temperaturas inferiores a 170°C. Los ensayos se siguieron por cromatografía en capa fina.

Ensayo a 170°C.—125 mg del éter II se disolvieron en 2,5 ml de DMA y se calentaron, con agitación, a 170°C durante 5 h. La mezcla de reacción fría se neutralizó con ClH , también frío, se extrajo en Ae, se secó sobre SO_4Na_2 , se filtró y llevó a sequedad. Se obtuvieron 69 mg de una mezcla de seis productos de los que sólo se pudieron identificar el de partida (II) y otro menos polar, del que se obtuvieron 26 mg (VI). El resto no se pudo identificar por encontrarse en pequeñas cantidades. (Rendimiento en VI, 21%).

Ensayo a 180°C.—Se partió de 125 mg de II. En condiciones similares a las descritas anteriormente se obtuvo una mezcla de productos que se identificaron como II, mezcla de VI + VII, de la que se pudo separar VI, pero no VII, y mezcla de III y V, que se separaron por cromatografías sucesivas. (Rendimiento total del 80%: 22% de III, 16% de V y 40% de VI + VII).

Ensayo a reflujo.—1,6 mg del éter II se disolvieron en 15 ml de DMA; se calentaron a reflujo con agitación durante 6 h. Por el proceso descrito se obtuvieron 1,38 g de mezcla de productos que se identificaron como II, III, IV, V y VI + VII. (Rendimiento total del 86%: 17% de III, 6% de IV, 33% de V y 21% de VI + VII).

Caracterización de los productos

7-(3',3'-dimetilaliloxi)-cumarina (III).—PF 76-77°C (Ae/Pe); Pm, por EM, 230; UV, 206, 221 (h), 243 (h), 253 (h), 295 (h), 324 y 342 (h); IR, en Cl CH, 3.020, 2.960, 2.900, 2.840, 1.705, 1.605, 1.500, 1.465, 1.450, 1.420, 1.400, 1.385, 1.370, 1.350, 1.280, 1.265, 1.250, 1.230, 1.195, 1.150, 1.125, 1.110, 1.005, 985, 950, 890, 830, 805, 780 y 760; RMN, 6,25 (H, d, J=9,2), 7,66 (H, d, J=9,2), 7,38 (H, d, J=8,4), 6,88 (H, dd, J=8,4; J=2,5), 6,82 (H, s), 5,46 (H, t, J=5,4), 4,54 (2H, d, J=5,4) y 1,75 (6H, s).

7-hidroxi-6-(1',2'-dimetilalil)-cumarina (III).—PF 127-129°C (Ae/Pe); Pm, por EM, 230; UV, 205, 222, 250 (h), 260 (h), 285 (h), 335 y 350 (h); IR, en BrK, 3.380-3.040 banda ancha, 2.960, 1.695, 1.620, 1.570, 1.450, 1.390, 1.275, 1.250, 1.225, 1.140, 925, 895, 870, 850 y 820; RMN, 7,66 (H, d, J=9,6), 7,22 (H, s), 7,08 (H, s), 6,28 (H, d, J=9,6), 4,97 (2H, s), 3,79 (H, q, J=8,4), 1,64 (3H, s) y 1,46 (3H, d, J=8,4).

Acetato de III.—UV, 204, 223 (h), 278, 287 (h) y 319; IR, en film, 2.980, 2.945, 1.770, 1.740, 1.645, 1.630, 1.570, 1.490, 1.455, 1.430, 1.380, 1.265, 1.245, 1.215, 1.125, 1.065, 1.050, 1.015, 910 y 830; RMN, 7,67 (H, d, J=9,6), 7,34 (H, s), 7,07 (H, s), 6,38 (H, d, J=9,6), 4,89 (2H, s), 3,65 (H, q, J=8,4), 2,30 (3H, s), 1,58 (3H, s) y 1,33 (3H, d, J=8,4).

7-hidroxi-6-(1',1'-dimetilalil)-cumarina (IV).—PF 169-171°C; Pm, por EM, 230; UV, 205, 224 (h), 259 (h), 334 y 350 (h); IR, en BrK, 3.270, 2.870, 1.690, 1.635, 1.615, 1.600, 1.570, 1.430, 1.390, 1.370, 1.280, 1.260, 1.230, 1.200, 1.150, 1.120, 915, 890, 860 y 820; RMN, 7,66 (H, d, J=9,6), 7,34 (H, s), 6,88 (H, s), 6,22 (H, d, J=9,6), 6,00-6,47 (H, compleja), 5,10-5,42 (2H, compleja) y 1,47 (6H, s).

Acetato de IV.—PF 116-118°C; UV, 207, 213, 272 y 319; IR, en BrK, 2.980, 2.970, 2.930, 1.780, 1.730, 1.625, 1.570, 1.490, 1.475, 1.420, 1.380, 1.365, 1.260, 1.230, 1.200, 1.150, 1.115, 1.065, 1.020, 1.010, 910, 890, 865 y 830; RMN, 7,69 (H, d, J=9,6), 7,49 (H, s), 7,03 (H, s), 6,38 (H, d, J=9,6), 5,78-6,24 (H, compleja), 4,81-5,10 (2H, compleja), 2,22 (3H, s) y 1,43 (6H, s).

7-hidroxi-8-(1',2'-dimetilalil)-cumarina (V).—PF 119-121°C; Pm por EM, 230; UV, 206, 221 (h), 244 (h), 261 (h), 329 y 348 (h); IR, en cloroformo, 3.420, 3.080, 3.000, 2.985, 2.930, 2.880, 1.720, 1.640, 1.600, 1.575, 1.495, 1.450, 1.420, 1.410, 1.380, 1.360, 1.330, 1.290, 1.270, 1.175, 1.120, 1.090, 1.080, 1.030, 990, 980, 940, 915 y 840; RMN, 7,68 (H, d, J=9,6), 7,28 (H, d, J=9,0), 6,81 (H, d, J=9,0), 6,28 (H, d, J=9,6), 5,18 (2H, s), 4,29 (H, q, J=8,4), 1,71 (3H, s) y 1,44 (3H, d, J=8,4).

Acetato de V.—UV, 208, 287 y 317; IR, en BrK, 3.100, 2.990, 2.945, 1.770, 1.735, 1.600, 1.575, 1.505, 1.495, 1.420, 1.410, 1.375, 1.300, 1.210, 1.170, 1.130, 1.100, 1.070, 1.040, 1.010, 990, 975, 905, 850 y 805; RMN, 7,69 (H, d, J=9,6), 7,38 (H, d, J=9,0), 6,96 (H, d, J=9,0), 6,40 (H, d, J=9,6), 4,90 (2H, s), 4,16 (H, q, J=8,4), 2,23 (3H, s), 1,58 (3H, s) y 1,45 (3H, d, J=8,4).

2',3',3'-trimetil-dihidroangelicina VI.—PF, 114-115°C; Pm, por EM, 230; UV, 207, 219 (h), 262 (h), 329 y 349 (h); IR, en BrK, 3.065, 2.980, 2.880, 1.705, 1.600, 1.560, 1.460, 1.440, 1.395, 1.380, 1.360, 1.330, 1.265, 1.235, 1.215, 1.150, 1.110, 1.100, 1.075, 1.045, 980, 940, 870 y 840; RMN, 7,64 (H, d, J=9,6), 7,25

(H, d, J=9,0), 6,70 (H, d, J=9,0), 6,20 (H, d, J=9,6), 4,51 (H, q, J=8,4), 1,58 (3H, s), 1,40 (3H, d, J=8,4) y 1,30 (3H, s).

2',2',3'-trimetil-2',3'-dihydroangelicina VII.—RMN, las señales de los protones cumarínicos en C-3 y C-4, así como las de los bencénicos sobre los C-5 y C-6, son superponibles con las correspondientes al compuesto VI; el H-2' se presenta como un cuadruplete de J=7,2 centrado a 2,85; las señales de los metilos en 2', 2' y 3' están superpuestas a las de los metilos en 2', 3' y 3' de VI y son indistinguibles. El máximo enriquecimiento en VII conseguido fue de aproximadamente 1/1, con VI.

BIBLIOGRAFIA

1. HLUBUCEK, J.; RITCHIE, E. y TAYLOR, W. C.; *Tetrahedron Letters*, 1369 (1969); MURRAY, R. D. H.; BALLANTYNE, M. M. y MATHAI, K. P.; *Tetrahedron Letters*, 243 (1970).
2. GONZALEZ, A. G.; JORGE, Z. D. y RODRIGUEZ LUIS, F.; *An. Quím.* (En prensa).