

SINTESIS DE CUMARINAS. II. ALQUILACION DE 4-HIDROXI-CUMARINAS. RESULTADOS Y MECANISMOS

POR

A. G. GONZALEZ y Z. D. JORGE

Instituto Universitario de Química. Universidad de La Laguna.
Tenerife. España

Y

F. RODRIGUEZ LUIS

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias.
Universidad de Cádiz. Cádiz. España

Recibido el 16 de junio de 1982

RESUMEN.—Se estudian reacciones de alquilación en medio básico de la 4-hidroxi-cumarina en función del disolvente, temperatura, grupo alquílico y halógeno, discutiéndose el efecto de las distintas variables. Se identifican trece derivados de la 4-hidroxi-cumarina. Se propone un posible mecanismo para la reacción de alquilación y se discuten sus ventajas con respecto a un planteamiento clásico.

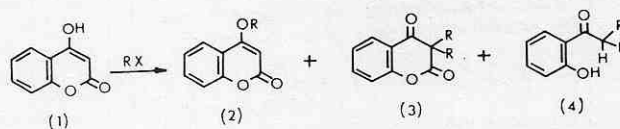
SUMMARY.—The effect of solvent, temperature, alkyl group and halide on the alkylation reaction in basic medium of 4-hydroxy-coumarin has been investigated and the effect of different factors is discussed. Thirteen derivatives of 4-hydroxy-coumarin are identified. A possible mechanism for the alkylation, based in the formation of ionic pairs, is proposed and its advantages as opposed to a classical approach are discussed.

INTRODUCCION

En una comunicación anterior¹ se estudiaron algunos derivados de la 4-(3',3'-dimetilalilo)-cumarina **8** y se planteaba una ruta hacia la síntesis de cumarinas alquiladas en el C₃; en esta comunicación damos cuenta de los resultados obtenidos en reacciones de alquilación de 4-hidroxi-cumarina **1** en distintas condiciones experimentales. Los bajos rendimientos señalados en la bibliografía^{2,3} nos llevaron a estudiar esta reacción con más detenimiento con el objeto de encontrar las condiciones óptimas para la obtención del éter **2**. El método elegido fue la adición de un derivado halogenado (RX), donde "R" puede ser un grupo alquilo o alilo, y "X" cloro o bromo, a la 4-hidroxi-cumarina **1** en un medio moderadamente básico. Las variables seguidas en este estudio son R, X, el disolvente y la temperatura.

DISCUSION

Durante este estudio se han aislado e identificado los productos del **5** al **17**, dándose en el Esquema 1 una idea general de los resultados obtenidos. Además del éter deseado **2**, dependiendo de las condiciones experimentales, se obtiene la 2,4-cromandiona **3** y la o-hidroxi-acetofenona

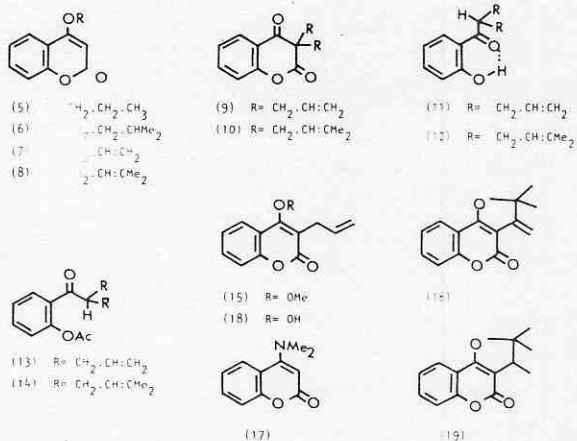


Esquema 1

4. Los resultados están resumidos en la Tabla I, y de ella se pueden derivar las orientaciones que las distintas variables provocan en el curso de la reacción.

Los disolventes poco polares (dioxano, tolueno, éter etílico, THF) desfavorecen la reacción y, si ésta tiene lugar, se favorece la C-alquilación, con la formación de **3** y **4**. En disolventes dipolares apróticos (acetona, HMPT) se favorece la O-alquilación, siempre que la temperatura se mantenga baja. Estos resultados están de acuerdo con los observados en otras reacciones de alquilación⁴⁻¹⁰.

En la temperatura se pueden observar dos efectos diferentes: a) cuando es superior a los 100°C se obtiene la o-hidroxi-acetofenona **4** en lugar de la 2,4-cromandiona **3**; y b) el aumento de la temperatura desfavorece la formación de los productos de O-alquilación en el caso de los haluros de alilo, a la vez que hace disminuir el rendimiento para los haluros del alquilo. La influencia de la tempera-



tura sobre la alquilación parece ser específica para cada reacción en particular^{9,11}.

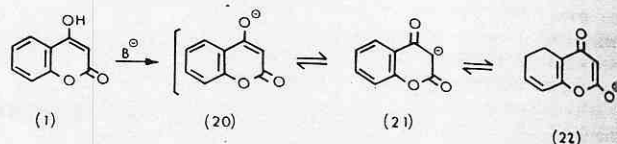
Con respecto al haluro, podemos observar que el bromo favorece, frente al cloro, la C-alquilación, también de acuerdo con las referencias bibliográficas^{4-6,9,12}.

La naturaleza de los productos obtenidos a partir de los haluros de alilo difiere de la de aquéllos que se obtienen de los haluros de alilo: los haluros de alilo conducen exclusivamente al éter 2, mientras que los haluros de alilo producen, además, los productos de doble alquilación 3 y 4. Por otra parte, el grupo isoprenilo, $\text{CH}_2\text{CH:C}(\text{CH}_3)_2$, favorece la formación del producto de doble alquilación en C₃ respecto al grupo alilo $\text{CH}_2\text{CH:CH}_2$. Este último resultado parece ir en contra de que un impedimento estérico dificulte la entrada de dos cadenas en el C₃.

Resumiendo, las consideraciones deducidas de la Tabla I parecen indicar que las condiciones óptimas para la obtención de los éteres son: a) el empleo de disolventes apróticos; b) trabajar a temperaturas relativamente suaves, y c) utilizar como agentes alquilantes los cloruros con preferencia a los bromuros.

CONSIDERACIONES MECANISTICAS

Si suponemos que los productos de alquilación se originan a partir de aniones de tipo ambifuncional^{4,5,13,14} debemos formular las especies aniónicas del Esquema 2.

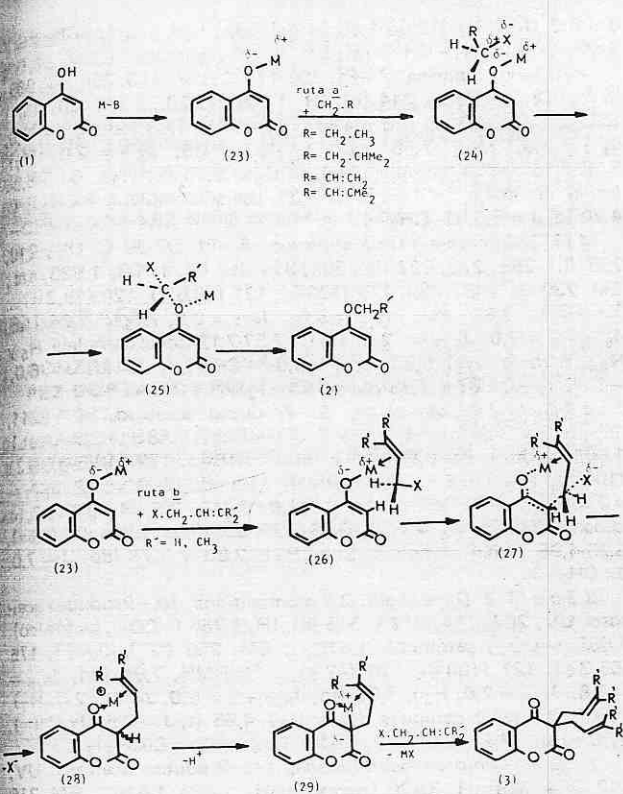


Esquema 2

Esta posibilidad está en desacuerdo con los resultados experimentales y los estudios teóricos: a) Perel'son encuentra que los resultados obtenidos por OM-CLOA, aproximación de Hückel, y por estudio de datos espectroscópicos, conducen a que la especie más estable, como anión libre, de la 4-hidroxicumarina 1 es la 22. Los valores de los pK_a apoyan estas conclusiones¹⁶. Todo ello nos llevaría a esperar que el producto principal debería ser la 2-alquil-oxi-cromona, derivado que no ha sido detectado en este proceso. b) La especie aniónica 21 contribuye muy poco al equilibrio de los aniones^{15,16} lo que no explica la

TABLA I

RX	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Productos	Rendimiento (%)	Relación 2:3
Cl.CH ₂ .CH:CH ₂	Acetona	reflujo	4 h	Trazas de 2	—	—
"	HMPT	ambiente	3 h	2 y 3	67	15
"	"	"	5 h	2 y 3	98	15
"	"	50°C	4 h	2 y 3	46	10
"	"	150°C	4 h	4	96	—
"	Tolueno	ambiente	4 h	no reacciona	—	—
"	Eter etílico	"	4 h	"	—	—
"	THF	"	4 h	"	—	—
"	Dioxano	50°C	2 h	"	—	—
"	Dioxano	reflujo	4 h	4	70	—
Br.CH ₂ .CH:CH ₂	Acetona	"	4 h	2 y 3	90,5	4
"	HMPT	ambiente	6 h	2 y 3	56	10
"	Eter etílico	"	4 h	no reacciona	—	—
"	THF	"	4 h	"	—	—
Br.CH ₂ .CH:CHMe ₂	Acetona	reflujo	4 h	2 y 3	95,5	0,90
"	HMPT	0°C	7 h	2 y 3	91	1
"	"	ambiente	6 h	2 y 3	93	0,88
"	"	50°C	6 h	2 y 3	90	0,62
"	Tolueno	ambiente	4 días	2 y 3	80	0,17
Br.CH ₂ .CH ₂ .CH ₃	HMPT	"	4 h	2	87	—
"	Eter etílico	"	4 días	no reacciona	—	—
"	THF	"	4 días	no reacciona	—	—
Br.CH ₂ .CH ₂ .CH(CH ₃) ₂	Acetona	reflujo	4 h	2	67	—
"	HMPT	ambiente	4 h	2	89	—
"	"	100°C	4 h	2	75	—



Esquema 3

elevada proporción de los productos de alquilación obtenidos en el C₃. c) Un mecanismo a través de estos intermediarios no explicaría por qué los haluros de alquilo no dan la C-alquilación, y d) tampoco hay una explicación de por qué se produce la doble alquilación con preferencia a la monoalquilación sobre el C₃.

En esta comunicación se propone un mecanismo alternativo basado en la formación de pares iónicos⁸, tal como se indica en el Esquema 3.

La O-alquilación se explicaría, tanto en el caso de los haluros de alquilo como en el de los de alilo, por un acercamiento de la especie atacante al intermedio 23 tal como se señala en la ruta a. En la ruta b se precisa la formación de un complejo de transferencia de carga o complejo π, entre el metal del par iónico y el doble enlace del agente atacante, por lo que sólo tendría lugar en los haluros de alilo. En estas condiciones el agente alquilante puede sufrir un ataque nucleofílico provocado por la elevada densidad electrónica en el C₃, pasándose por un intermedio cíclico de seis eslabones 27. La salida del haluro conduciría al intermedio 28 en el que el metal está "ocluído". Este complejo π, 28, evolucionaría, por eliminación del protón en el C₃ y posterior alquilación sobre el mismo carbono.

El mecanismo propuesto explicaría los resultados experimentales: a) Los haluros de alquilo conducen solamente al éter 2, en tanto que los de alilo dan, además, productos de doble alquilación en el C₃. b) Los pares iónicos se forman mejor en los disolventes apróticos dipolares que en los disolventes no polares, por lo que las reacciones que los impliquen deben estar favorecidas en los primeros. c) Los disolventes poco polares favorecen la doble alquilación, ya que no solvatan de forma efectiva el metal del par iónico, con lo que facilitan la formación de los complejos π intermedios. d) El aumento de la temperatura favorece la formación de los derivados C-alquilados, ya que se

dificultad el ataque del agente alquilante sobre el átomo interior del par iónico, el oxígeno. e) Los agentes alquilantes con mayor densidad electrónica sobre el doble enlace favorecen la formación del complejo π y, por lo tanto, la doble alquilación: el 1-bromo-3-metil-2-buteno da mayor proporción de producto dialquilado 3 que el bromuro de alilo, lo contrario de lo que sería de esperar por razones estéricas de suponer una alquilación directa.

Una prueba adicional al mecanismo formulado es la captura del intermedio monoalquilado (la 4-metoxi-3-alil-cumarina, 15) por adición de diazometano al medio de reacción, que señalaría la existencia de un enol monoalquilado intermedio.

Las o-hidroxi-acetofenonas 11 y 12 podrían originarse de las 2,4-cromandionas 9 y 10, que se descarboxilarían en medio básico, por una reacción característica de los β-cetoésteres. Estas descarboxilaciones se probaron calentando 9 y 10 en medio básico. Cuando 9 y 10 se dejaron en contacto con gel de sílice a la temperatura ambiente también se produjo la descarboxilación.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión fueron determinados en un Kofler y están sin corregir. Los IR se hicieron en un Perkin-Elmer 257; los UV, en un PE 402; los ¹H-RMN, en un PE R-12B y en un PE R-32B, con TMS como referencia interna; los desplazamientos químicos se dan en δ y las constantes de acoplamiento en cps. Los espectros de masas fueron determinados en un Hewlett-Packard 5930 A. Las cromatografías de gas-líquido se hicieron en un HP 5710 A y las de líquido-líquido en un HP 1084 B. Las capas finas se eluyeron con mezclas de éter de petróleo de fracción ligera y acetato de etilo (Pe:Ae).

Reacciones en acetona. Se calentaron a reflujo 162 mg (1 mmol) de 4-hidroxi-cumarina y 138 mg (1 mmol) de CO₃K₂ en 12 ml de acetona durante 1 h. Se le añadieron 2 mmol del correspondiente haluro (RX) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Se secó a presión reducida, se vertió sobre agua y se extrajo con éter sulfúrico; el extracto se lavó con una solución acuosa de HCl (10%, v/v) y con una solución saturada de SO₄Na₂, se evaporó a presión reducida, dando un residuo. La mezcla de los productos de la reacción se separó en una columna cromatográfica usando Pe:Ae (95:5) como eluyente, evaporando rápidamente las fracciones con la ayuda de presión reducida, para evitar la posible transformación de los productos. Los resultados están en la Tabla I.

Reacciones en hexametilsfosotriamida (HMPT) a temperaturas inferiores a 100°C.—1 mmol de 4-hidroxi-cumarina y un mmol de CO₃K₂ en 12 mmol de HMPT se agitaron durante 1 h a la temp. deseada. Se añadieron 2 mmol de RX y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante el tiempo indicado en la Tabla I. La reacción se vertió sobre una solución de HCl (10%, v/v), prosiguiendo de la manera usual. Los resultados se dan en la Tabla I.

Reacciones en HMPT a temperaturas superiores a 100°C.—Las condiciones de las reacciones fueron similares a las anteriores, solamente que la temperatura se mantuvo por debajo de los 100°C hasta la adición del haluro RX, siguiéndose entonces la reacción en un baño de aceite a la temp. deseada.

Reacciones en tolueno, éter etílico, THF y dioxano.—1 mmol de 4-hidroxi-cumarina y 1 mmol de CO₃K₂ disueltos en 12 ml de cada disolvente se agitaron a la temp. deseada durante 1 h. Se le añadieron 2 mmol de haluro y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante el tiempo indicado en la Tabla I. La extracción y la separación de productos se realizó en la manera usual.

Cuando se usaron cantidades de materiales de partida mayores de las indicadas, se respetaron las proporciones y los resultados obtenidos fueron comparables.

Descarboxilación de las 2,4-cromandionas 9 y 10.—a) Se calentaron las 2,4-cromandionas 9 ó 10 (50 mg) con una solución de NaOH 1N durante 3 h. Se neutralizó con solución de HCl 1N y se extrajo con éter etílico. Los extractos se dejaron secar sobre sulfato sódico anhidro durante la noche, se evaporó el disolvente a

presión reducida y se obtuvo un líquido aceitoso que contenía 11 ó 12. b) Se obtuvieron los mismos resultados cuando se trataron las 2,4-cromandionas con exceso de H_4AlLi . c) Cuando las 2,4-cromandionas 9 y 10, disueltas en Pe:Ae, se mantuvieron en contacto con gel de sílice durante más de un día a la temperatura ambiente, también se produjo una descarboxilación cuantitativa.

Acetilación de las o-hidroxi-acetofenonas 11 y 12.—Se trataron 35 mg de 11 con 2,5 ml de anhídrido acético y 0,5 ml de piridina durante 24 h. La reacción se neutralizó con NaOH 1N, se extrajo con éter etílico, procediendo de la manera usual. Se obtuvieron 46,5 mg de 13 como un líquido aceitoso. De la misma forma se trataron 156 mg de 12 para dar 146 mg de 14.

Obtención de productos minoritarios

a) 4-Metoxi-3-alil-cumarina, 15.—2,54 g de 1 se agitaron con 2,12 g de CO_3K_2 en HMPT (15 ml) durante 1 h a la temp. ambiente. Se le añadieron 4,5 g de cloruro de alilo y la reacción se dejó estar a la misma temperatura durante 7 días. Se le añadió entonces una solución etérea de diazometano y se agitó la mezcla durante unos minutos. Se vertió la mezcla de la reacción sobre agua y se extrajo con éter, procediendo de la manera usual. Por separación cromatográfica se obtuvo una pequeña cantidad de 4-alil-oxi-cumarina, 15.

Preparación de 15 por metoxilación de 18.—Se metilaron 100 mg de 18 (4-hidroxi-3-alil-cumarina) con solución etérea de diazometano. Después de evaporar a presión reducida, se obtuvieron 40 mg de 4-metoxi-3-alil-cumarina 15 y 55 mg de 2-metoxi-3-alil-cromona.

b) 2,2-dimetil-3-metilén-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, 16.—Se calentaron a reflujo 2,34 g de 1 y 2,75 g de CO_3K_2 en 30 ml de acetona durante 1 h. Se le añadieron 40 mmol de 1-bromo-3-metil-2-buteno y se dejó estar la reacción durante 4 h en las mismas condiciones. Después de evaporar a presión reducida, el residuo se vertió sobre agua y se extrajo por el procedimiento usual. Se separaron 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, 8 (45%), 2,4-cromandiona, 10 (50%) y 2,2-dimetil-3-metilén-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, 16 (1,5%).

Hydrogenación de 16.—Se dejaron estar 22,6 mg de 16 en 30 ml de etanol bajo presión de 1 atm. de H_2 durante 10 h, en presencia de 2,2 mg de C:Pd (10%), durante 10 h. Después de filtrada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida y se recuperó el producto de partida. La reacción se repitió en presencia de 21 mg del mismo catalizador (C:Pd al 10%) y, después de 30 minutos, se obtuvieron 22,5 mg de 2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-2-ona, 19, como un producto de aspecto aceitoso.

c) 4-(N,N-dimetil-amino)-cumarina, 17.—Se agitaron durante 1 h, 162 mg de 4-hidroxi-cumarina, 1, y 138 mg de CO_3K_2 en 10 ml de HMPT a 150°C. Se vertió la reacción sobre agua fría y se extrajo con éter etílico de la manera usual. Se obtuvo una mezcla de productos, de la que se aisló, por separación cromatográfica, con un rendimiento de un 17%, la 4-(N,N-dimetilamino)-cumarina.

Caracterización de los productos obtenidos

4-Hidroxi-cumarina, 1.—Pf. 230-232°C. UV. λ máx. EtOH, 211, 256(h), 268, 279, 294 (h), 303 y 315 (h); IR, ν máx. Cl_3CH , 3.360, 2.720 (—OH), 1.700-1.620 (—CO—), 1.600,....; EM, 162 (M^+) (98%), 121 (58%), 120 (100%),....; 1H -RMN, 7,91 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,64 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,45-7,23 (señal compleja, H_6 y H_8) y 5,75 (s, H_3).

4-n-Propil-oxilcumarina, 5.—Pf. 112-114°C. UV, 210, 254 (h), 265, 276, 291 (h), 303 y 314 (h); IR, 1.690 (—CO—), 1.610 (arom.),....; EM, 204 (M^+) (3,8%), 121 (37,4%), 120 (100%),....; 1H -RMN, 7,84 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,58 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,2$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,38-7,18 (señal compleja, H_6 y H_8), 5,68 (s, H_3), 4,12 (t, $J = 7,0$, $O-CH_2-$), 1,96 (m, $J = 7,0$, $-CH_2-$) y 1,10 (t, $J = 7,0$, $-CH_3$).

4-(3'-Metil-butil-oxi)-cumarina, 6.—Pf. 87-89°C. UV, 213, 255 (h), 265, 275, 292 (h), 303, 314 (h); IR, 1.695, 1.615,....; EM, 232 (M^+) (4,7%), 121 (36,4%), 120 (100%),....; 1H -RMN, 7,85 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,57 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,39-7,17 (señal compleja, H_6 y H_8), 5,69 (s, H_3), 4,19 (t,

$J = 6,0$, $O-CH_2-$), 2,00-1,65 (señal compleja, $-CH_2-CH-$) y 1,00 (d, $J = 6,0$, $-CH(CH_3)_2$).

4-Alil-oxi-cumarina, 7.—Pf. 109-111°C. UV, 213, 254 (h), 265, 275, 292 (h), 303 y 314 (h); IR, 1.705, 1.620,....; EM, 202 (M^+) (33%), 121 (100%), 120 (64%),....; 1H -RMN, 7,83 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,56 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,38-7,16 (señal compleja, H_6 y H_8), 5,70 (s, H_3), 6,32-5,85 (señal compleja, $-CH=$) 5,61-5,31 (señal compleja, $=CH_2$), y 4,70 (d, $J = 5,6$, $O-CH_2-$).

4-(3',3'-Dimetil-alil-Oxi)-cumarina, 8.—Pf. 97-99°C. UV, 210, 255 (h), 265, 276, 292 (h), 303, 314 (h); IR, 1.708, 1.620, etc.; EM, 230 (M^+) (57,7%), 175 (100%), 121 (36,5%), 120 (19,3%),....; 1H -RMN, 7,83 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,54 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,37-7,13 (señal compleja, H_6 y H_8), 5,70 (s, H_3) 5,53 (t, $J = 6,0$, $-CH=$), 4,72 (d, $J = 6,0$, $-O-CH_2-$), 1,87 y 1,83 (ss, $=C(CH_3)_2$).

3,3-Dialil-2,4-cromadiona, 9.—Producto aceitoso. UV, 211, 255, 312 y 348 (h); IR, 1.765 (—CO—, lact.), 1.683 (—CO—, cet.), 1.605 (arom.), etc.; EM, 242 (M^+) (0,15%), 122 (16,5%), 121 (100%), 120 (10,5%),....; 1H -RMN, 7,93 (dd, $J_{5,6} = 7,8$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,68 (td, $J_{6,7;7,8} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,40-7,14 (señal compleja, H_6 y H_8), 5,86-5,37 (señal compleja, $2x-CH=$), 5,25-4,95 (señal compleja, $2x=CH_2$), 2,80 y 2,78 (dd, $J = 7,0$, $2x-CH_2-$).

3,3-bis-(3',3'-Dimetil-alil)-2,4-cromadiona, 10.—Producto aceitoso. UV, 207, 254, 312 y 349 (h); IR, 1.765 (—CO—, lactónico), 1.685 (—CO—, cetónico), 1.610,....; EM, 298 (M^+) (0,4%), 175 (55,3%), 121 (100%), 120 (42%),....; 1H -RMN, 7,94 (dd, $J_{5,6} = 7,8$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,66 (td, $J_{6,7;7,8} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,38-7,09 (señal compleja, H_6 y H_8), 4,95 (t, $J = 7,5$, $2x-CH=$), 2,78 (d, $J = 7,5$, $2x-CH_2-$), 1,61 y 1,52 (ss, $2x=C(CH_3)_2$).

1,1-Dialil-O-hidroxi-acetofenona, 11.—Producto aceitoso. UV, 213, 254, 328; IR, 3.420 (ancha, —OH), 1.630, 1.610,....; EM, 216 (M^+) (1,8%), 121 (100%), 120 (5,5%),....; 1H -RMN, 7,80 (dd, $J_{5,6} = 7,8$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,48 (td, $J_{6,7;7,8} = 8,0$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,09-6,81 (señal compleja, H_6 y H_8), 12,5 (s, —OH), 6,02-5,54 (señal compleja, $2x-CH=$), 5,20-4,92 (señal compleja, $2x=CH_2$), 3,63 (m, $J = 6,7$, $-CO-CH-$) y 2,77-2,14 (señal compleja, $2x-CH_2-$).

1,1-bis-(3',3'-Dimetil-alil)-o-hidroxi-acetofenona, 12.—Producto aceitoso. UV, 208, 255 y 326; IR, 3.400 (ancha, OH), 1.630, 1.610,....; EM, 272 (M^+) (0,1%), 122 (6,1%), 121 (100%), 120 (10,25%),....; 1H -RMN, 7,77 (dd, $J_{5,6} = 7,8$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,48 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,8$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,08-6,69 (señal compleja, H_6 y H_8), 12,62 (s, —OH), 5,10 (t, $J = 7,5$, $2x-CH=$), 3,50 (m, $J = 6,4$, $-CO-CH-$), 2,68-2,24 (señal compleja, $2x-CH_2-$), 1,62 y 1,99 (ss, $2x=C(CH_3)_2$).

1,1-Dialil-O-hidroxi-acetofenona, 13.—Producto aceitoso. UV, 208, 239, 288 y 327 (h); IR, 1.766 (—CO—, acetato), 1.687 (—CO—, cetona), 1.605,....; EM, 258 (M^+) (0,1%), 122 (9,1%), 121 (100%), 120 (5,5%),....; 1H -RMN, 7,66 (dd, $J_{5,6} = 7,6$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,50 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,6$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,34-7,05 (señal compleja, H_6 y H_8), 2,28 (s, —OCOCH₃), 6,00-5,44 (señal compleja, $2x-CH=$), 5,18-4,89 (señal compleja, $2x-CH-$) y 2,62-1,99 (señal compleja, $2x-CH_2-$).

1,1-bis-(3',3'-Dimetil-alil)-o-acetoxi-acetofenona, 14.—Producto aceitoso. UV, 204, 238, 280 y 320 (h); IR, 1.760, 1.685, 1.605,....; EM, 314 (M^+) (0,15%), 122 (9,5%), 121 (100%), 120 (5,3%),....; 1H -RMN, 7,65 (dd, $J_{5,6} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_5), 7,50 (td, $J_{6,7;7,8} = 7,5$, $J_{5,7} = 2,0$, H_7), 7,40-7,05 (señal compleja, H_6 y H_8), 2,03 (s, —OCOCH₃), 5,08 (t, $J = 7,5$, $2x-CH=$), 3,25 (m, $J = 6,5$, $-CH-$), 2,59-1,95 (señal compleja, $2x-CH_2-$), 1,63 y 1,57 (ss, $2x=C(CH_3)_2$).

4-Metoxi-3-alil-cumarina, 15.—Producto aceitoso. UV, 206, 273, 283, 306 (h), 311, 325 (h); IR, 1.710, 1.610,....; EM, 218 (M^+) (20%), 128 (76%), 122 (83%), 115 (100%),....; 1H -RMN, 7,85-7,10 (señal compleja, H_5 , H_6 , H_7 y H_8), 6,37-5,87 (señal compleja, $-CH=$), 5,37-4,95 (señal compleja, $=CH_2$), 3,40 (d, $J = 7,0$, $-CH_2-$) y 4,03 (s, OCH_3).

2,2-Dimetil-3-metilén-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, 16.—Producto aceitoso. UV, 212, 240, 249, 259, 293 (h), 307, 320 (h), 329, 345 y 356 (h); IR, 1.720, 1.625,....; EM, 228 (M^+) (11,8%), 122 (12,7%), 121 (100%), 120 (27,3%),....; 1H -RMN, 7,90-7,10 (señal compleja, H_5 , H_6 , H_7 y H_8), 5,77 y 4,90 (ss, $=CH_2$) y 1,60 (s, $2x-CH_3$).

4-(N,N-Dimetil-amino)-cumarina, 17.—Producto aceitoso. UV, 212, 233, 256 (h) y 306; IR, 1.675, 1.600,....; EM, 189 (M^+) (20%), 118 (89%), 63 (100%),....; 1H -RMN, 7,73 (dd, $J_{5,6} = 8,0$,

$J_{5,7} = 7,38-7,1$
—N(CH₃)₂
4-H
319 (h)
202
7,80-
a, —C
—CH₂—

BIBLIC

1. GO
- PEZ
- 63
2. SH/
3. BOI
- 106
4. HOI
- Ben

δ = 2,0, H₅), 7,47 (td, J_{6,7;7,8} = 7,5, J_{5,7} = 2,0, H₇), 7,13 (señal compleja, H₆ y H₈), 5,55 (s, H₃) y 3,03 (s, N(CH₃)₂).

4-Hidroxi-3-alil-cumarina, 18.—Pf. 137-138° C. UV, 273, 307 y 319 (h); IR, 3.300 (ancha, —OH), 1.680 (—CO—), 1.620... EM, 302 (M⁺)... ¹H-RMN, 7,99 (dd, J_{5,6} = 8,0, J_{5,7} = 2,0, H₅), 7,15 (señal compleja, H₆, H₇ y H₈), 6,38-5,60 (señal compleja, —CH=), 5,33-4,82 (señal compleja, =CH₂) y 3,40 (d, J = 7,0, —CH₂—).

BIBLIOGRAFIA

- GONZALEZ, A. G.; DIAZ CHICO, E.; JORGE, Z. D., LOPEZ DORTA, H. y RODRIGUEZ LUIS, F.; *Estos Anales*, **77**, 63 (1981).
- SHAH, R. R. y TRIVEDI, K. N.; *Curr. Sci.*, **44**, 226 (1975).
- BOHLMANN, F.; ZDERO, C. y FRANKE, H.; *Chem. Ber.*, **106**, 382 (1973).
- HOUSE H O. "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed. Benjamin-Cumming Menlo Park, California, p. 492 (1972).
- BARTON, D. y OLLIS, W. D.; "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon, Oxford, 1979, vol. 2, p. 805.
- KURTZ, A. L.; BELETSKAYA, I. P.; MACIAS, A. y REUTOV, O. A.; *Tetrahedron Letters*, 3679 (1968).
- KORNBLUM, N.; BERRIGAN, P. J. y LE NOBLE, W. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1141 (1963).
- KORNBLUM, N.; SELTZER, R. y HABERFIELD, P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1148 (1963).
- BRIEGER, G. y PELLETIER, W. M.; *Tetrahedron Letters*, 3555 (1965).
- HOBBS, C. F.; McMILLIN, C. K.; PAPADOPOULOS, E. P. y WERF, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 43 (1962).
- RHOADS, S. J. y HOLDER, R. W.; *Tetrahedron*, **25**, 5443 (1969).
- LE NOBLE, W. J. y PUERTA, J. E.; *Tetrahedron Letters*, 1087 (1966).
- GOMPER, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **3**, 560 (1964).
- GOMPER, R. y WAGNER, H. U.; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **15**, 321 (1976).
- PEREL'SON, M. E.; *Rast. Lekar.*, **15**, 25 (1969).
- VANHAELLEN, M. y VANHAELLEN-FASTRE, R.; *Pharm. Acta Helv.*, **51**, 307 (1976).