

SINTESIS DE CUMARINAS. III.
Reagrupamiento de Claisen de la
4-Alil-oxi-cumarina y de la 4-(3',3'-Dimetil-alil-oxi)-cumarina

POR

A. G. GONZALEZ y Z. D. JORGE

Instituto Universitario de Química Orgánica. Universidad de la Laguna.
 Tenerife. España

Y

F. RODRIGUEZ LUIS

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

Recibido el 12 de junio de 1982

RESUMEN.—Se realiza el reagrupamiento de Claisen de la 4-alil-oxi-cumarina y de la 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina en distintas condiciones experimentales. Se aíslan e identifican cinco derivados reagrupados. Se discuten los resultados y se hacen algunas aportaciones al estudio de los mecanismos de estos reagrupamientos.

SUMMARY.—Claisen rearrangement of 4-allyl-oxy-coumarin and 4-(3',3'-dimethyl-allyl-oxy)-coumarin was carried out in different experimental conditions. Five rearrangement derivatives were isolated and identified. The results are discussed and contributions to the Claisen rearrangement mechanism are presented.

INTRODUCCION. RESULTADOS Y DISCUSION

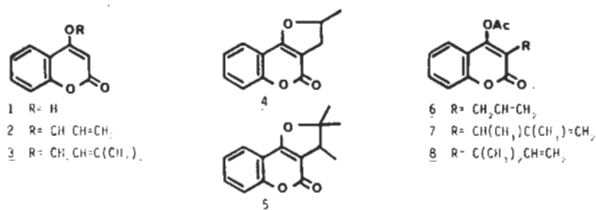
En un trabajo anterior¹ dimos cuenta del estudio de un primer paso para la síntesis biomimética de cumarinas² alquiladas sobre el C₃. En esta comunicación exponemos los resultados obtenidos al reagrupar los éteres alílicos 2 y 3 de la 4-hidroxi-cumarina 1, y de su posible explicación.

Es conocido³⁻⁵ que en los reagrupamientos de Claisen, dependiendo de los sustratos y de las condiciones experimentales, cambia la naturaleza y proporción de los productos obtenidos. Este comportamiento está de acuerdo con los resultados que hemos observado en este trabajo y que se exponen en la Tabla I.

TABLA I

Substrato	Condiciones	Productos (rendimiento)
2	Pirólisis	4
2	DMA, a reflujo	4 (80%)
2	Ac ₂ O, a reflujo	6 (99%)
3	Pirólisis	5
3	DMA, a reflujo	5 (85%)
3	DMA-Ac ₂ O, a reflujo	5 (31%) y 7 (35%)
3	Ac ₂ O, a reflujo	7 (30%) y 8 (60%)
3	Ac ₂ O-AcONa, a reflujo	8 (95%)

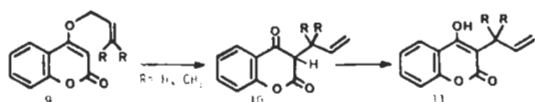
Como se ve, se consiguen resultados similares por sublimación y por reflujo en dimetilnilina (DMA): en ambos casos sólo se aísla un producto de reacción, **4** ó **5** respectivamente, productos ciclados que se denominan generalmente de reagrupamiento anormal de Claisen³⁻⁶.



De acuerdo con nuestro esquema de síntesis biomimética, nos interesa obtener productos alquilados, no ciclados, sobre el C₃; para evitar la ciclación sobre el C₃-C₄ intentamos proteger el hidroxilo enólico sobre el C₄ por esterificación, utilizando Ac₂O en distintas condiciones: cuando el éter **3** se calentó a reflujo en DMA-Ac₂O se obtiene, además del producto ciclado **5**, el derivado no ciclado **7**, mientras que cuando **3** se somete a reflujo en Ac₂O, en ausencia de DMA, no se obtiene **5**, sino los derivados no ciclados **7** y **8** (**7** es también un producto de reagrupamiento anormal, en tanto que **8**, que representa la cadena isoprénica de las cumarinas naturales alquiladas en el C₃⁷, es de reagrupamiento normal). Al someter **3** a reflujo en Ac₂O-AcONa, se obtiene **8** como único producto, y con elevado rendimiento. Del éter **2**, a reflujo en Ac₂O, se obtiene el producto reagrupado **6**, casi cuantitativamente.

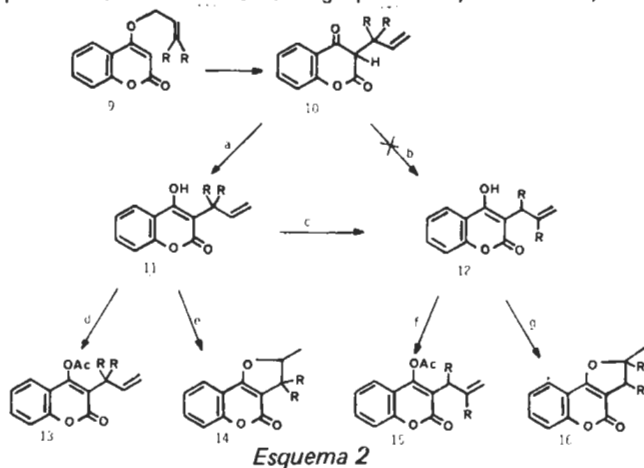
El hecho de que varíe la naturaleza y proporción de los productos obtenidos en las diferentes condiciones parece ser debido a modificaciones en la reactividad de los intermedios.

Actualmente el reagrupamiento de Claisen³⁻⁵ se considera un proceso concertado, análogo al reagrupamiento de Cope. Este planteamiento se expone en el Esquema 1, pero



Esquema 1

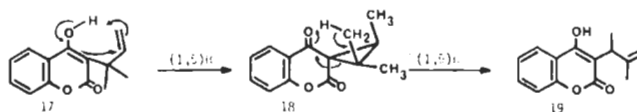
como no hemos conseguido detectar productos de reagrupamiento del tipo de **11** con el OH libre, necesitamos la formulación de un mecanismo diferente que explique la ciclación a cumestano y el origen de los productos de reagrupamiento anormal: a partir de la 2,4-cromandiona **10** (Esquema 2) puede suponerse que se producen dos tipos de productos intermedios de reagrupamiento, no ciclados, **11**



Esquema 2

y **12**, aunque debemos señalar que el paso *b* parece poco probable (loc. cit.); sería más fácil que **12** se origine de **11** por el paso *c*. **11** y **12** nos llevarían a los productos de reagrupamiento no ciclados **13** y **15** (pasos *d* y *f*), y a los derivados ciclados **14** y **16** (pasos *e* y *g*). En el caso de la 4-alil-oxi-cumarina **2** (**9**, R=H) los productos de reagrupamiento normal y anormal coinciden, por lo que el mecanismo lo explicaremos sobre los derivados de la 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina **3** (**9**, R=CH₃).

El mecanismo que conduce a los productos de reagrupamiento anormal (loc. cit.) del **17** (**11**, R=CH₃) al **19** (**12**, R=CH₃) por dos reagrupamientos de hidrógeno homosigmatrópicos [1,5] se expone en el Esquema 3.



Esquema 3

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos al someter otros derivados cumarínicos a reagrupamiento de Claisen⁸⁻¹⁵, se observa que las posibilidades de obtener productos de reagrupamiento anormal son mayores en el caso de la 4-hidroxi-(3',3'-dimetil-alil)-cumarina **3** que cuando la cadena alílica está en otras posiciones. Una explicación es que la considerable polarización del doble enlace $\Delta^{3,4}$ provoque una elevación de la densidad electrónica¹⁶ en el C₃ y una disminución de la misma en el C₄, lo que favorecería el ataque electrónico para pasar del **17** al **18**. Esta explicación que proponemos sería aplicable a otros casos¹⁷ en los que también se ha detectado una alta proporción de productos de reagrupamiento anormal. El que no se aislen los productos de reagrupamiento **17** y **19** y que, en condiciones de sublimación o a reflujo en DMA, no se obtengan los productos de reagrupamiento normal, puede estar relacionado a su fácil transformación en productos ciclados.

La adición de Ac₂O a la DMA hace que parte de **19** (**12**, R=CH₃) sea capturado como derivado acetilado, **7** (**15**, R=CH₃). Al realizarse la reacción en sólo Ac₂O a reflujo sólo hay una transformación parcial de **17** (**11**, R=CH₃) en **19** (**12**, R=CH₃); aquí la elevada concentración de Ac₂O impide la ciclación, por lo que se obtienen los derivados **7** (**15**, R=CH₃) y **8** (**13**, R=CH₃). Con la adición de AcONa al Ac₂O no llega a tener lugar el paso *c*, debido a que se favorece la esterificación (paso *d*) y, por lo tanto, sólo se forma el producto de reagrupamiento normal **8** (**13**, R=CH₃).

Por otra parte, hemos observado que el éter **3** sufre los reagrupamientos más rápidamente que el éter **2**, debido a que el doble enlace en **3** tiene mayor densidad electrónica, con lo que se favorece el estado de transición. Asimismo, cuando los 7-alil-éteres¹⁸ de la cumarina se calientan en Ac₂O a reflujo, no se produce reacción, lo que favorece la idea expuesta de que la polarización del doble enlace $\Delta^{3,4}$ en los derivados 4-oxialquilados de la cumarina¹⁶ pueda ser la responsable de la facilidad del reagrupamiento.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión determinados 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, y se dan las λ_{max} (EtOH), en nm; los de 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 Hz. Los espectros de masas fueron determinados en un Hewlett-Packard 5930A. Se usaron cromatógrafos de gas-líquido (HP 5710 A) y de líquido-líquido (HP 1084 B). Para las cromatografías en capa fina se usó gel de sílice "Merck".

Pirólisis de los 4-alil-éteres 2 y 3.—150 mg de 4-alil-oxi-cumarina **2** se sometieron a pirólisis a 130°C en un aparato de sublimación a una presión de 2 mm durante 3 h. El líquido aceitoso resultante se purificó en columna cromatográfica obteniéndose la 2-metil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, **4**. De la misma manera se operó partiendo de la 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, **3**, obteniéndose la 2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, **5**.

Reagrupamiento de 2 y 3 en dimetil-anilina (DMA) a reflujo.—150 mg de 4-alil-oxi-cumarina, **2**, se trataron con 2,5 ml de DMA a reflujo durante 6 h. Se vertió la mezcla de reacción sobre HCl (10%, v/v) frío, se extrajo con éter etílico, se lavó el extracto con soln. de HCl (10%, v/v) y con soln. saturada de CO_3HNa , se secó el extracto etéreo durante una noche sobre SO_4Na_2 anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. El líquido amarillo aceitoso resultante se purificó en columna, obteniéndose la 2-metil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,3-c)[1]-benzopirán-4-ona, **4** (rend. 80%). De manera similar se operó partiendo de **3** y se obtuvo la 2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, **5** (rend. 85%).

Reagrupamiento en DMA/Ac₂O.—187 mg de 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, **3**, se trataron con 0,5 ml de Ac_2O y 2,5 ml de DMA, a reflujo durante 6 h. Se vertió sobre HCl (10%, v/v) frío, se extrajo con éter etílico, se lavó con disolución de HCl (10%, v/v) y con soln. saturada de CO_3HNa ; se secó durante una noche sobre SO_4Na_2 anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida. Del producto bruto resultante se separaron la 2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, **5** (58 mg, 31%) y la 4-acetoxi-3-(1',2'-dimetil-alil)-cumarina, **7** (78 mg, 35%).

Reagrupamiento de 2 y 3 en Ac₂O a reflujo.—965 mg de 4-alil-oxi-cumarina, **2**, se sometieron a reflujo en 10 ml de Ac_2O durante 6 h. Se vertió la reacción sobre soln. fría de NaOH 1 N, se extrajo con éter etílico, se lavó el extracto con soln. de HCl (10%, v/v) y con soln. saturada de CO_3HNa ; se secó el extracto durante una noche sobre SO_4Na_2 anhidro y se llevó a sequedad a presión reducida, recuperándose un sólido blanco que se purificó por columna, obteniéndose la 4-acetoxi-3-alil-cumarina, **6** (1,15 g, 99%). De la misma manera se operó con **3**, 763 mg de 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, obteniéndose por columna de gel de sílice impregnada de NO_3Ag , la 4-acetoxi-3-(1',2'-dimetil-alil)-cumarina, **7** (275 mg, 30%) y la 4-acetoxi-3-(1',1'-dimetil-alil)-cumarina, **8** (550 mg, 60%).

Reagrupamiento en Ac₂O-AcONa de 3.—230 mg de 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, **3**, se calentaron a reflujo en 5 ml de Ac_2O , al que se le adicionó previamente 1 g de AcONa, durante 1/2 h. Se operó de forma similar al apartado anterior, purificando el producto bruto en columna y obteniéndose un líquido aceitoso que se identificó como la 4-acetoxi-3-(1',1'-dimetil-alil)-cumarina, **8** (258 mg, 95%).

Caracterización de los productos

2-Metil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, 4.—Producto aceitoso. UV, 275(h), 288, 311 y 326; IR, 1.710 (—CO—), 1.640 (arom.), etc.; ¹H-RMN, 7,60-7,10 (señal compleja,

H₅, H₆, H₇ y H₈), 5,20 (señal compleja, —CH—), 2,95 (d, J=7,0, —CH₂—) y 1,55 (d, J=7,0, —CH₃).

2,2,3-Trimetil-2,3-dihidro-4H-furo-(3,2-c)[1]-benzopirán-4-ona, 5.—Producto aceitoso. UV, 276, 288, 311 y 326; IR, 1.710 (—CO—), 1.640 (arom.), etc.; ¹H-RMN, 7,82-7,10 (señal compleja,

H₅, H₆, H₇ y H₈), 3,25 (q, J=7,2, —CH—), 1,53 y 1,50 (ss, —C(CH₃)₂), y 1,29 (d, J=7,2, —CH₃).

4-Acetoxi-3-alil-cumarina, 6.—Pf. 74-76°C. UV, 272, 281, 313 y 328(h); IR, 1.780 (acetato, —CO—), 1.710 (—CO—, lactónico), 1.640, etc.; ¹H-RMN, 7,63-7,15 (señal compleja, H₅, H₆, H₇ y H₈), 2,45 (s, —OCOCH₃), 6,15-5,67 (señal compleja, =CH—), 5,33-5,02 (señal compleja, =CH₂) y 3,27 (d, J=7,0, —CH₂—).

4-Acetoxi-(1',2'-dimetil-alil)-cumarina, 7.—Producto aceitoso. UV, 273, 283, 315 y 330(h); IR, 1.780 (acetato), 1.710 (lactona), 1.650, etc.; ¹H-RMN, 7,80-7,10 (señal compleja, H₅, H₆, H₇ y

H₈), 2,30 (—OCOCH₃), 4,88 (s, =CH₂), 3,69 (q, J=8,5, —CH—), 1,64 (s, =C—CH₃) y 1,35 (d, J=8,5, —C—CH₃).

4-acetoxi-(1',1'-dimetil-alil)-cumarina, 8.—Producto aceitoso. UV, 273, 282(h), 313 y 327; IR, 1.780 (acetato), 1.710 (lactona), 1.640 (aromático), etc.; ¹H-RMN, 7,80-7,18 (señal compleja, H₅, H₆, H₇ y H₈), 2,31 (s, —OCOCH₃), 6,42-6,06 (m, =CH—), 5,14-4,86 (señal compleja, =CH₂) y 1,51 (s, —C(CH₃)₂).

BIBLIOGRAFIA

- GONZALEZ, A. G.; JORGE, Z. D. y RODRIGUEZ LUIS, F.; *Estos Anales*. Comunicación precedente.
- GRUNDON, M. F.; *Tetrahedron*, **34**, 143 (1978).
- JEFFERSON, A. y SCHEINEMANN, F.; *Quat. Rev.*, **22**, 391 (1968).
- FRATER, G.; HABICH, A.; HANSEN, H. J. y SCHMID, H.; *Helv. Chim. Acta*, **52**, 335 (1969).
- RHOADS, S. J. y RAULINS, N. R.; *Org. React.*, **22**, 1 (1975).
- SHAH, R. R. y TRIVEDI, K. N.; *Curr. Sci.*, **44**, 226 (1975).
- MURRAY, R. D. H.; *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **35**, 200 (1978).
- MURRAY, R. D. H. y BALLANTYNE, M. M.; *Tetrahedron*, **26**, 4667 (1970).
- BALLANTYNE, M. M.; McCABE, P. H. y MURRAY, R. D. H.; *Tetrahedron*, **27**, 871 (1971).
- MURRAY, R. D. H.; BALLANTYNE, M. M. y MATHAI, K. P.; *Tetrahedron*, **27**, 1247 (1971).
- MURRAY, R. D. H.; SUTCLIFFE, M. y McCABE, P. H.; *Tetrahedron*, **27**, 4901 (1971).
- MOWAT, D. y MURRAY, R. D. H.; *Tetrahedron*, **29**, 2943 (1973).
- MURRAY, R. D. H.; BALLANTYNE, M. M.; HOGG, T. C. y McCABE, P. H.; *Tetrahedron*, **31**, 2960 (1975).
- MURRAY, R. D. H.; SUTCLIFFE, M. y HASEGAWA, M.; *Tetrahedron*, **31**, 2966 (1975).
- MURRAY, R. D. H. y FORBES, I. T.; *Tetrahedron*, **34**, 1411 (1978).
- PEREL'SON, M. E.; *Rast. Lekar*, **15**, 25 (1969).
- LAUER, W. M. y MOE, O.; *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 289 (1943).
- GONZALEZ, A. G.; JORGE, Z. D. y RODRIGUEZ LUIS; Resultados pendientes de publicación.