

**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

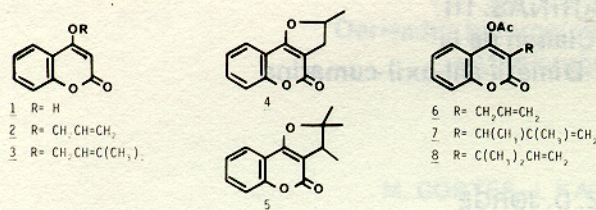
En un trabajo anterior<sup>1</sup> dimos cuenta del estudio de un primer paso para la síntesis biomimética de cumarinas<sup>2</sup> alquiladas sobre el C<sub>3</sub>. En esta comunicación exponemos los resultados obtenidos al reagrupar los éteres alílicos 2 y 3 de la 4-hidroxi-cumarina 1, y de su posible explicación.

Es conocido<sup>3-5</sup> 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 <sub>2</sub> O, a reflujo	6 (99%)
3	Pirólisis	5
3	DMA, a reflujo	5 (85%)
3	DMA-Ac <sub>2</sub> O, a reflujo	5 (31%) y 7 (35%)
3	Ac <sub>2</sub> O, a reflujo	7 (30%) y 8 (60%)
3	Ac <sub>2</sub> O-AcONa, a reflujo	8 (95%)

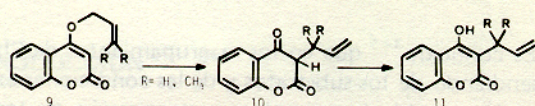
Como se ve, se consiguen resultados similares por sublimación y por reflujo en dimetilaniлина (DMA): en ambos casos sólo se aísla un producto de reacción, 4 ó 5 respectivamente, productos ciclados que se denominan generalmente de reagrupamiento anormal de Claisen<sup>3-6</sup>.



De acuerdo con nuestro esquema de síntesis biomimética, nos interesa obtener productos alquilados, no ciclados, sobre el C<sub>3</sub>; para evitar la ciclación sobre el C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> intentamos proteger el hidroxilo enólico sobre el C<sub>4</sub> por esterificación, utilizando Ac<sub>2</sub>O en distintas condiciones: cuando el éter 3 se calentó a reflujo en DMA-Ac<sub>2</sub>O se obtiene, además del producto ciclado 5, el derivado no ciclado 7, mientras que cuando 3 se somete a reflujo en Ac<sub>2</sub>O, 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 isoprenica de las cumarinas naturales alquiladas en el C<sub>3</sub><sup>7</sup>, es de reagrupamiento normal). Al someter 3 a reflujo en Ac<sub>2</sub>O-AcONa, se obtiene 8 como único producto, y con elevado rendimiento. Del éter 2, a reflujo en Ac<sub>2</sub>O, se obtiene el producto reagrupado 6, casi cuantitativamente.

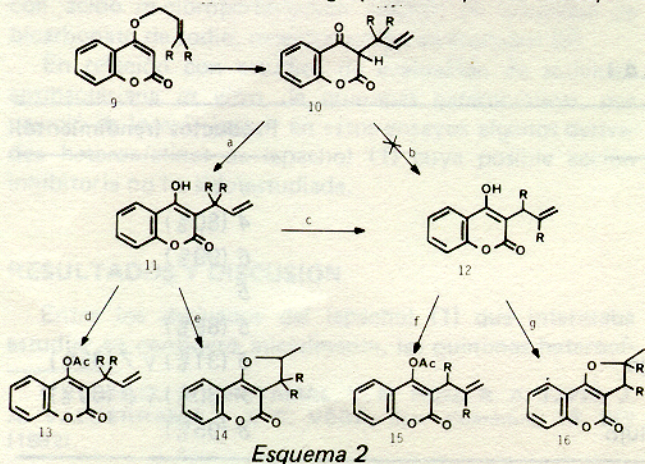
El hecho de que varíe la naturaleza y proporción de los productos obtenidos en las diferentes condiciones parece ser debido a modificaciones en la reactividad de los intermedios.

Actualmente el reagrupamiento de Claisen<sup>3-5</sup> se considera un proceso concertado, análogo al reagrupamiento de Cope. Este planteamiento se expone en el Esquema 1, pero



Esquema 1

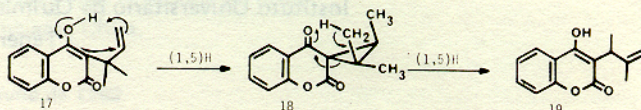
como no hemos conseguido detectar productos de reagrupamiento del tipo de 11 con el OH libre, necesitamos la formulación de un mecanismo diferente que explique la ciclación a cumestano y el origen de los productos de reagrupamiento anormal: a partir de la 2,4-cromandiona 10 (Esquema 2) puede suponerse 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=CH<sub>3</sub>).

El mecanismo que conduce a los productos de reagrupamiento anormal (loc. cit.) del 17 (11, R=CH<sub>3</sub>) al 19 (12, R=CH<sub>3</sub>) 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 Claisen<sup>8-15</sup>, 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 electrónica<sup>16</sup> en el C<sub>3</sub> y una disminución de la misma en el C<sub>4</sub>, lo que favorecería el ataque electrónico para pasar del 17 al 18. Esta explicación que proponemos sería aplicable a otros casos<sup>17</sup> 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 Ac<sub>2</sub>O a la DMA hace que parte de 19 (12, R=CH<sub>3</sub>) sea capturado como derivado acetilado, 7(15, R=CH<sub>3</sub>). Al realizarse la reacción en sólo Ac<sub>2</sub>O a reflujo sólo hay una transformación parcial de 17 (11, R=CH<sub>3</sub>) en 19 (12, R=CH<sub>3</sub>); aquí la elevada concentración de Ac<sub>2</sub>O impide la ciclación, por lo que se obtienen los derivados 7 (15, R=CH<sub>3</sub>) y 8 (13, R=CH<sub>3</sub>). Con la adición de AcONa al Ac<sub>2</sub>O 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=CH<sub>3</sub>).

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-éteres<sup>18</sup> de la cumarina se calientan en Ac<sub>2</sub>O 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 cumarina<sup>16</sup> 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<sup>-1</sup>; los de UV, en un PE 402, y se dan las  $\lambda_{max}$  (EtOH), en nm; los de <sup>1</sup>H-RMN, en un PE R-12B y en un PE

R-32B, con TMS como referencia interna; los desplazamientos químicos se dan en  $\delta$  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  $\text{CO}_3\text{HNa}$ , se secó el extracto etéreo durante una noche sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  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/ $\text{Ac}_2\text{O}$ .**—187 mg de 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, 3, se trataron con 0,5 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  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  $\text{CO}_3\text{HNa}$ ; se secó durante una noche sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  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  $\text{Ac}_2\text{O}$  a reflujo.**—965 mg de 4-alil-oxi-cumarina, 2, se sometieron a reflujo en 10 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$  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  $\text{CO}_3\text{HNa}$ ; se secó el extracto durante una noche sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  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  $\text{NO}_3\text{Ag}$ , 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  $\text{Ac}_2\text{O}$ - $\text{AcONa}$  de 3.**—230 mg de 4-(3',3'-dimetil-alil-oxi)-cumarina, 3, se calentaron a reflujo en 5 ml de  $\text{Ac}_2\text{O}$ , al que se le adicionó previamente 1 g de  $\text{AcONa}$ , 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 ( $-\text{CO}-$ ), 1,640 (arom.), etc.;  $^1\text{H-RMN}$ , 7,60-7,10 (señal compleja,

$\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$  y  $\text{H}_8$ ), 5,20 (señal compleja,  $-\text{CH}-$ ), 2,95 (d,  $J=7,0$ ,  $-\text{CH}_2-$ ) y 1,55 (d,  $J=7,0$ ,  $-\text{CH}_3$ ).

**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 ( $-\text{CO}-$ ), 1,640 (arom.), etc.;  $^1\text{H-RMN}$ , 7,82-7,10 (señal compleja,

$\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$  y  $\text{H}_8$ ), 3,25 (q,  $J=7,2$ ,  $-\text{CH}-$ ), 1,53 y 1,50 (ss,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), y 1,29 (d,  $J=7,2$ ,  $-\text{CH}_3$ ).

**4-Acetoxi-3-alil-cumarina, 6.**—P.f. 74-76°C. UV, 272, 281, 313 y 328(h); IR, 1,780 (acetato,  $-\text{COO}-$ ), 1,710 ( $-\text{CO}-$ , lactónico), 1,640, etc.;  $^1\text{H-RMN}$ , 7,63-7,15 (señal compleja,  $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$  y  $\text{H}_8$ ), 2,45 (s,  $-\text{OCOCH}_3$ ), 6,15-5,67 (señal compleja,  $=\text{CH}-$ ), 5,33-5,02 (señal compleja,  $=\text{CH}_2$ ) y 3,27 (d,  $J=7,0$ ,  $-\text{CH}_2-$ ).

**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.;  $^1\text{H-RMN}$ , 7,80-7,10 (señal compleja,  $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$  y  $\text{H}_8$ ), 2,30 ( $-\text{OCOCH}_3$ ), 4,88 (s,  $=\text{CH}_2$ ), 3,69 (q,  $J=8,5$ ,  $-\text{CH}-$ ), 1,64 (s,  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ) y 1,35 (d,  $J=8,5$ ,  $-\text{CH}_3$ ).

**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.;  $^1\text{H-RMN}$ , 7,80-7,18 (señal compleja,  $\text{H}_5, \text{H}_6, \text{H}_7$  y  $\text{H}_8$ ), 2,31 (s,  $-\text{OCOCH}_3$ ), 6,42-6,06 (m,  $=\text{CH}-$ ), 5,14-4,86 (señal compleja,  $=\text{CH}_2$ ) y 1,51 (s,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

### 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.