Journal of the Korean Chemical Society
2002, *Vol. 46, No. 5*
Printed in the Republic of Korea

단 신

새로운 Coumarin 유도체들의 합성

金正煥* · **李恩貞**
영남대학교 이과대학 화학과
(2002. 3. 29 접수)

Synthesis of New Coumarin Derivatives

Jung-Hwan Kim* and Eun-Jung Lee
Department of Chemistry, Yeungnam University, Gyongsan 712-749, Korea
(Received March 25, 2002)

주제어: 쿠마린, *N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)hydrazine

Keywords: Coumarine, *N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)hydrazine

Coumarin은 잘 알려진 천연물로서 약 50종의 coumarin 유도체들이 자연에 분포되어있다. coumarin자체는 tonka 콩과 lavender oil 그리고 sweet clover 등에 존재하며 vanilla향과 유사한 향기를 가지고 있다. 따라서 초기에는 3,4-dihydrocoumarin과 6-methylcoumarin 등이 향수의 원료로 사용되었다.[1] 그 후 소의 출혈이 멎지 않는 sweet clover 질병을 야기시키는 umbelliferone이 항응고제로 혈우병 치료에 사용되면서 dicumarol과 phenprocoumon 그리고 warfarin 등의 coumarin 유도체들이 항응고제로 개발되었다.[2]

한편 1911년 Kopp와 Joseph 등에 의하여 coumarin의 3번과 7번 위치에 조색단이 존재할 경우 형광물질이 될 수 있음을 밝혔으며, 또 1929년 독일 섬유 연구소의 Krais가 coumarin유도체인 esculin을 이용하여 형광증백의 원리를 처음으로 발견한 후 coumarin계열의 형광증백제(C.I. fluorescent brightener 52)와 형광염료(C.I. disperse yellow 232)등이 개발되었다.[3]

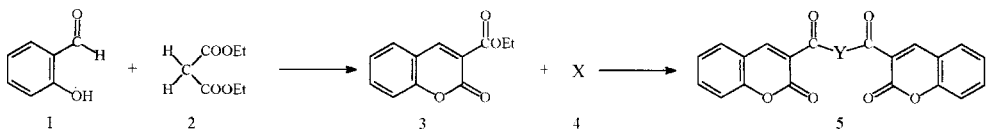
최근에는 3-amino coumarin이 antibacterial agent로 작용한다는 보고가 있으며,[4] 특히 에이즈 치료에 사용되는 bioactive coumarin 즉 anti-HIV-1 active calophyllum coumarin 합성에 많은 연구가 이루어지고 있다.[5,6] 이밖에 photoluminescence와 electroluminescence에 적합한 coumarin 유도체들을 이용한 polymer의 합성과[7] laser dye 개발에도 많은 연구가 진행되고 있다.[8] 이와같이 coumarin의 4, 5, 6, 7번 그리고 8번 위치에 필요한 작용기가 도입된 화합물들은 많은 분야에서 다양하게 이용되고 있다. 따라서 본 연구에서는 coumarin 유도체들의 합성에 필요한 새로운 구조의 화합물 **5**를 합성하였다.

화합물 **3**은 알려진 합성방법인 Knoevenagel condensation으로 얻었다.[9,10] 또 화합물 **5**의 합성에서는 일반적인 amide 합성 방법으로는 수율이 매우 좋지 않았다. 즉 piperidine과 같은 센 염기촉매에서 뿐만 아니라 질소 기류속에서의 실험에서도 낮은 수율을 나타내었다. 따라서 본 실험에서는 barbituric acid의 합성 방법을 이용한 결과 40% 이상의 수율을 얻을 수 있었다. 화합물 **5**의 합성에 필요한 화합물 **4**는 diaminoalkane 류와 diaminobenzene류 그리고 amidine류 등으로 분류하여 사용하였으며, 모두 Aldrich 제품들이다.

이렇게 합성된 화합물 **5**는 두 개의 coumarin 화합물이 여러 가지 diamino 화합물들에 의하여 연결된 구조의 화합물들이다. 따라서 필요한 기능성 작용기가 도입된 diamino 화합물들과 앞에서 언급된 4, 5, 6, 7번 그리고 8번 위치에 작용기들이 도입된 coumarin 유도체들을 연결시킨 새로운 화합물들의 합성이 가능할 것으로 생각된다.

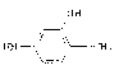
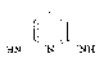
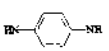
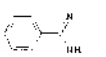
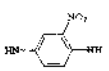
실 험

^{1}H NMR 스펙트럼은 Bruker AM-300, mass 스펙트



1 2 3 4 5

4	X	4	X
(a)	hydrazine	(g)	2,4-diaminoanisole
(b)	ethylene diamine	(h)	2,6-diaminopyridine
(c)	1,4-diaminobutane	(i)	formamidine
(d)	1,4-phenylenediamine	(j)	acetamidine
(e)	1,3-phenylenediamine	(k)	benzamidine
(f)	2-nitro-1,4-phenylenediamine		

5	Y	Yield(%)[a]	5	Y	Yield(%)[a]
(a)	HNNH	47	(g)		40
(b)	$HNCH_2CH_2NH$	64	(h)		69
(c)	$HNCH_2CH_2CH_2CH_2NH$	45	(i)		48
(d)		41	(j)		51
(e)		57	(k)		47
(f)		41			

[a]Yields of isolated product(s)

Scheme 1.

럼은 Shimadzu GCQP-100, 원소분석은 FISONS의 EA1108을 사용하여 얻었으며 녹는점 측정은 Electrothermal 1A 9100을 사용하였다.

2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(3)의 합성. Salicyl aldehyde(26.18 g, 0.25 mol)와 diethyl malonate(31.17 ml, 0.27 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 가한 후 piperidine 2.5 g과 아세트산 0.2 g을 넣고 100 °C에서 3시간 동안 반응시켰다. 수득량: 39.15 g(72%); mp 92.0-94.0 °C; ^{1}H NMR($CDCl_3$): δ 8.52(s, 1H, H4), 7.76(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.63(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.47-7.39 (m, 2H, H6 and H8), 4.16(q, *J*=7.1 2H, OCH_2CH_3), 1.21(t, *J*=7.1, 3H, OCH_2CH_3).

***N*,*N*'-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-hydrazine(5a)의 합성.** Sodium(0.57 g, 0.025 mol)을 50 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(4.10 g, 0.019 mol)와 hydrazine hydrochloride(0.43 g, 0.0062 mol)를 넣고 100 °C에서 6시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에

반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 1.10 g(47%): mp 204.0-205.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 376(M^+, 15), 240(41), 223(36), 212(18), 147(28), 121(69), 93(60), 77(41), 65(100): ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 11.07(br, s, 2H, 2NH), 8.99(s, 1H, H4), 7.70(d, J=7.8, 1H, 1I5), 7.43(t, J=7.8, 1H, 1I7), 7.05-6.95(m, 2H, H6 and 1I8): Anal. caled for $C_{20}H_{12}N_2O_6$: C, 63.83; H, 3.21; N, 7.44. Found: C, 63.81; H, 3.28; N, 7.48.

***N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-ethylenediamine(5b)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 ethylenediamine(0.83 g, 0.012 mol)를 넣고 100 °C에서 6시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 3.23 g(64%): mp 226.0-228.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 404(M^+, 18), 298(10), 255(62), 229(65), 213(57), 201(41), 173(38), 147(100), 118(50), 101(65), 86(72), 75(63), 63(78); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 9.38(s, 1H, H4), 7.71(br, s, 2H, 2NH), 7.54(d, J=7.8, 1H, H5), 7.12(t, J=7.8, 1H, H7), 6.72-6.57(m, 2H, H6 and H8), 1.22-1.04(m, 4H, -C_2H_4-): Anal. Caled for $C_{22}H_{16}N_2O_6$: C, 65.35; H, 3.99; N, 6.93. Found: C, 65.38; H, 4.05; N, 6.90.

***N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-1,4-diaminobutane(5c)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 1,4-diaminobutane(1.26 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 6시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.35 g(45%): mp 196.0-198.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 432(M^+, 12), 268(21), 254(23), 229(30), 213(32), 201(18), 190(35), 173(52), 147(60), 146(76), 120(39), 118(71), 91(50), 89(69), 70(100), 63(74): ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.33(s, 1H, H4), 7.85(br, s, 2H, 2NH), 7.57(d, J=7.8, 1H, 1I5), 7.18(t, J=7.8, 1H, 1I7), 6.74-6.59(m, 2H, 1I6 and 1I8), 1.80-1.37(m, 4H, -NHC$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$NH-), 1.27-1.05(m, 4H, -NHCH$_2$C$\underline{H_2}$C$\underline{H_2}$CH$_2$NH-): Anal. Caled for $C_{24}H_{20}N_2O_6$: C, 66.66; H, 4.66; N, 6.48. Found: C, 66.65; H, 4.69; N, 6.47.

***N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-1,4-diaminobenzene(5d)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 1,4-diaminobenzene(1.35 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.30 g(41%): mp 197.0-199.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 452(M^+, 12), 410(23), 384(30), 316(32), 280(39), 212(45), 146(80), 131(51), 118(100), 91(47), 90(55), 89(67), 77(40), 65(63), 63(81): ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 9.62(br, s, 2H, 2NH), 8.36(s, 1H, H4), 7.54(d, J=7.8, 1H, H5), 7.38(t, J=7.8, 1H, H7), 7.19-7.05(m, 2H, H6 and 1I8), 6.97-6.68(m, 6H, 1I6, 1I8, and 4H, Phenylene): Anal. Caled for $C_{26}H_{16}N_2O_6$: C, 69.02; H, 3.56; N, 6.19. Found: C, 69.08; H, 3.60; N, 6.14.

***N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-1,3-diaminobenzene(5e)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 1,3-diaminobenzene(1.35 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 3.21 g(57%): mp 190.0-191.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 452(M^+, 16), 429(18), 410(22), 281(38), 212(32), 207(43), 173(40), 146(52), 131(69), 117(60), 108(91), 94(100), 91(62), 77(48), 65(74), 63(58), 51(52): ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.58(br, s, 2H, 2NH), 8.41(s, 1H, H4), 7.52-7.41(m, 2H, H5 and H7), 7.25-7.13(m, 2H, H6 and H8), 6.92-6.65(m, 4H, Phenylene): Anal. Caled for $C_{26}H_{16}N_2O_6$: C, 69.02; H, 3.56; N, 6.19. Found: C, 69.03; H, 3.59; N, 6.21.

***N,N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-2,5-diaminonitro-benzene(5f)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 2,5-diaminonitrobenzene(1.91 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.54 g(41%): mp 193.0-195.0 °C: MS(70 eV): m/z(%) 497(M^+, 13), 410(18), 325(22), 289(23), 257(39), 153(68), 146(98), 131(69), 118(100), 107(68), 91(40), 90(53), 89(65), 77(65), 77(54), 73(69), 63(91), 57(76), 51(78): ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 10.24(br, s, 2H,

2NH), 8.67(s, 1H, H4), 8.24(s, 1H, Phenylene), 7.61(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.29~7.14(m, 2H, H7 and 1H, Phenylene), 6.92~6.70(m, 3H, H6, H8 and 1H, Phenylene); Anal. Calcd for $C_{26}H_{15}N_3O_8$: C, 62.78; H, 3.04; N, 8.45. Found: C, 62.74; H, 3.09; N, 8.46.

***N*,*N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-2,4-diaminoanisole(5g)의 합성.** Sodium(0.86 g, 0.037 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-benzopyran-3-carboxylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 2,4-diaminoanisole(1.73 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.41 g(40%); mp 197.0-199.0 °C; MS(70 eV): m/z(%) 482(M^+, 15), 441(27), 398(32), 382(34), 356(37), 266(40), 173(47), 146(47), 131(100), 123(68), 118(48), 91(49), 89(50), 77(61), 63(57), 51(67); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 9.73(br, s, 2H, 2NH), 8.37(s, 1H, H4), 7.62(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.48(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.21~7.14(m, 2H, H6 and H8), 6.92~6.73(m, 3H, Phenylene), 3.84(s, 3H, OCH_3); Anal. Calcd for $C_{27}H_{18}N_2O_7$: C, 67.22; H, 3.76; N, 5.81. Found: C, 67.25; H, 3.81; N, 5.83.

***N*,*N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-2,6-diaminopyridine(5h)의 합성.** Sodium(1.15 g, 0.05 mol)을 100 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonxlic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 2,6-diaminopyridine(1.36 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 3.91 g(69%); mp 146.0-148.0 °C; MS(70 eV): m/z(%) 453(M^+, 13), 327(21), 281(31), 255(24), 240(27), 197(26), 173(36), 146(57), 131(62), 118(50), 109(100), 107(34), 94(38), 91(48), 89(41), 77(46), 66(39), 63(45); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 11.17(br, s, 2H, 2NH), 8.73(s, 1H, H4), 7.58(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.46(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.24~7.05(m, 3H, H6, H8 and 1H of pyridine ring), 6.76(d, *J*=7.6, 2H, H3 and H5 of pyridine ring); Anal. Calcd for $C_{25}H_{15}N_3O_6$: C, 66.22; H, 3.33; N, 9.27. Found: C, 66.27; H, 3.39; N, 9.28.

***N*,*N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-formamidine(5i)의 합성.** Sodium(1.15 g, 0.05 mol)을 50 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 formamidine hydrochloride(1.01 g, 0.012 mol)를 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.34 g(48%); mp 273.0-275.0 °C; MS(70 eV): m/z(%) 388(M^+, 14), 359(18), 330(19), 316(22), 290(31), 276(25), 253(27), 214(100), 186(37), 158(30), 119(52), 103(42), 91(69), 76(48), 62(36); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): 12.98-12.82(br, s, 2H, NH and CH), 8.57(s, 1H, H4), 8.31(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.76(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.42(m, 2H, H6 and H8); Anal. Calcd for $C_{21}H_{12}N_2O_6$: C, 64.95; H, 3.11; N, 7.21. Found: C, 64.94; H, 3.17; N, 7.23.

***N*,*N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-acetamidine(5j)의 합성.** Sodium(1.15 g, 0.05 mol)을 50 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonylic acid ethylester(8.19 g, 0.037 mol)와 acetamidine hydrochloride(1.18 g, 0.012 mol)을 넣고 100 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 2.59 g(51%); mp 294.0-296.0 °C; MS(70 eV): m/z(%) 402(M^+, 13), 290(22), 253(27), 228(100), 187(32), 146(77), 118(89), 91(68), 90(62), 89(64), 76(46), 63(88), 51(40); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): δ 12.95(br, s, 1H, NH), 8.35(s, 1H, H4), 7.78(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.43(s, 3H, $-CH_3$), 7.28(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.06(m, 2H, H6 and H8); Anal. Calcd for $C_{22}H_{14}N_2O_6$: C, 65.67; H, 3.51; N, 6.96. Found: C, 65.69; H, 3.56; N, 6.98.

***N*,*N'*-bis(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonyl)-benzamidine(5k)의 합성.** Sodium(0.57 g, 0.025 mol)을 50 ml 무수 ethanol에 용해시킨 다음 2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carbonylic acid ethylester(4.10 g, 0.019 mol)와 benzamidine hydrochloride(0.98 g, 0.0062 mol)을 넣고 110 °C에서 5시간 동안 반응시켰다. 아세트산 수용액에 반응물을 부어 결정화 한 다음 DMF로 재결정하였다. 수득량: 1.36 g(47%); mp 286.0-288.0 °C; MS(70 eV): m/z(%) 464(M^+, 18), 214(100), 186(35), 158(31), 119(46), 103(43), 91(76), 77(58), 69(30), 61(31); ^{1}H NMR(DMSO-d_6): 13.21(br, s, 1H, NH), 8.57(s, 1H, H4), 8.34(d, *J*=7.8, 1H, H5), 7.887.76(m, 3H, H2, H4 and 1H, Phenylene), 7.58(t, *J*=7.8, 1H, H7), 7.43~7.31(m, 4H, H6, H8, and 2H, Phenylene); Anal. Calcd for $C_{27}H_{16}N_2O_6$: C, 69.83; H, 3.47; N, 6.03. Found: C, 69.81; H, 3.53; N, 6.04.

인 용 문 헌

1. Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *The Natural Coumarins*; John Wiley & Sons Ltd: **1982**. 1.
2. Brogden, P. J.; Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Pergamon Press Ltd: Vol 3. 881.
3. Gold, H. *The Chemistry of Synthetic Dyes*; Academic Press New York, U. S. A. **1971**. *5*. 590.
4. Redighero, G.; Antonello, C. *Bull. Chim. Farm.* **1958**. *97*. 592.
5. Ishikawa, T.; Oku, Y.; Tanaka, T.; Kumamoto, T. *Tetrahedron Letters*. **1999**. *40*. 3777.
6. Estevez-braun, A.; Gonzalez, A. G. *Natural product Reports*. **1997**. 465.
7. Fomine, S.; Rivera, E.; fomina, L.; Ortiz, A.; Ogawa, T. *Polymer*. **1998**. *39*. 3551.
8. Taneja, L.; Sharma, A. K.; Singh, R. D. *Journal of Luminescence*. **1995**. *63*. 203.
9. Blatt, A. H. *Organic Synthesis Coll*. Vol. 3. 165.
10. Ayyangar, N. R.; Srinivasan, K. V.; Daniel, T. *Dyes & Pigments*. **1990**. *13*. 301.