

Synthesis of Coumarin Derivatives

Synthese von Coumarinderivaten

Ibrahim Zeid*, Abdel-Moneim El-Torgoman, Salah El-Kousy, and Ahmed Khattab

Faculty of Science, Menoufia University, Shibin El-Koam, Egypt

Received January 4, 1991

Many coumarin derivatives show remarkable biological activity¹. We aimed to prepare some new compounds containing a coumarin residue in order to evaluate their biological activity against *Biomphalaria alexandrina* snails, the intermediate host of *Schistosoma mansoni* in Egypt and specially in Menoufia governorate.

Coumarin-2-hydrazone (1), prepared from coumarin-2-thion with hydrazine hydrate², reacts with phenyl isocyanate giving the corresponding coumarin-2-hydrazino-phenyl carbamate (2a). Similarly, the reaction of 1 with phenyl- and methyl isothiocyanate yielded coumarin-2-hydrazino-phenyl thiocarbamate (2b) and coumarin-2-hydrazino-methyl thiocarbamate (2c), respectively.

Azine derivatives (3) could be prepared by condensing 1 with *p*-benzoquinone. When one mole of 1 was allowed to react with one mole of *p*-benzoquinone *N*¹-*p*-benzoquinonylidene-*N*²-2-coumarinylidene-azine (3a) was obtained. Two moles of the hydrazone led to the corresponding *p*-benzoquinonylidene-bis-2-coumarinylidene-diazine (3b). Propane sultone-(1,3) reacts with 1 to yield colourless crystals which are easily soluble in water and show remarkable acidity toward NaHCO₃ solution. This product was found to be 3-(coumarin-2-hydrazino)-propan-1-sulphonic acid (4). The structures of 2a-c, 3a-b, and 4 have been confirmed, besides analytical data, by IR-³ and ¹H-NMR-⁴spectroscopy.

Coumarin-2-thione reacts readily with malononitrile and ethyl cyanoacetate, in the presence of yellow HgO, to give 2*H*-1-benzopyran-Δ²,α-malononitrile (5a) and 2*H*-1-benzopyran-Δ²,α-cyanoacetic ester (5b), respectively². α,β-Un-

saturated nitriles afford five and six membered heterocycles when reacted with hydrazine⁵, cyanoacetamide, and acetylacetone⁶. In the present investigation, 5a and 5b react with hydrazine hydrate, yielding spiro-derivatives of coumarin, namely the 4-cyano- and 4-carbomethoxy-5-amino pyrazoles 6a and 6b, respectively.

Reaction of 5a with cyanoacetamide gave the piperidine derivative 7, while the same reaction with 5b under the same condition gave the pyrano derivative 8.

The pyrano derivative 9 was obtained from 5a and acetylacetone in ethanol and in the presence of a catalytic amount of piperidine.

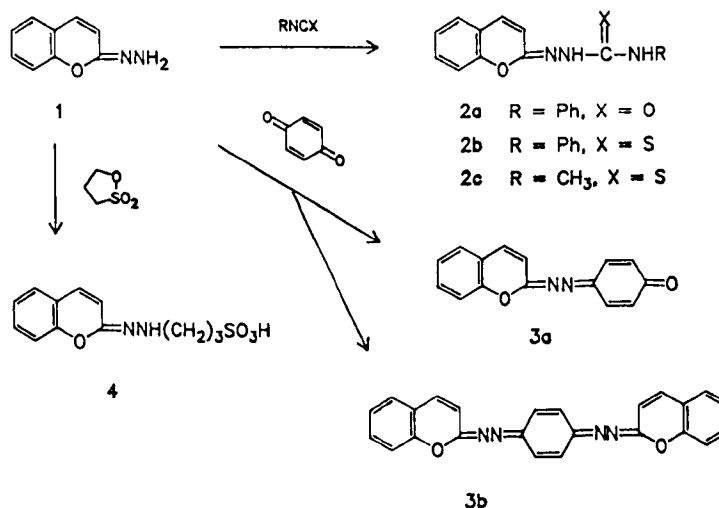
The structures of 6a, 6b, 7, 8, and 9 have been confirmed, besides analytical data, by IR-³ and ¹H-NMR-⁴spectroscopy.

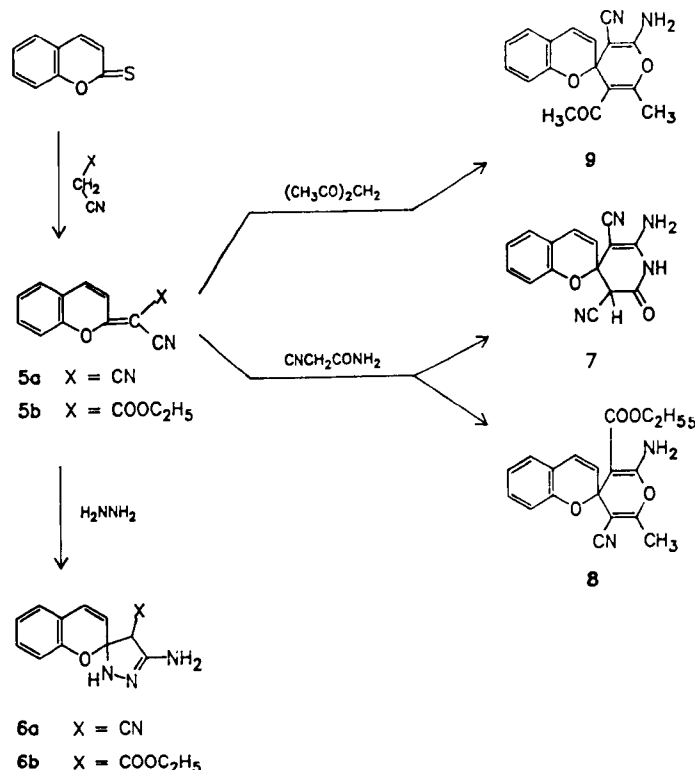
Experimental Part

Melting points: uncorrected.- Analytical data: Analytical unit at Cairo University.- IR spectra: KBr, Perkin-Elmer 598 spectrometer.- ¹H-NMR spectra: EM-360 60 MHz NMR spectrometer.

Coumarin-2-hydrazino-phenyl carbamate (2a)

0.8 g (5 mmol) of coumarin-2-hydrazone (1) in 20 ml dry benzene and 1 ml (9 mmol) phenyl isocyanate were heated under reflux for 3 h. The yellow solid formed was crystallized from acetone to give 0.5 g (36%) of yellow crystals of 2a, m.p. 174°C.- IR: 3400-3300; 1680-1600 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 8.6 (s; 1H, NH), 8.8 (s; 1H, NH), 7-7.7 (m; 11H, aromatic, olefinic).- C₁₆H₁₃N₃O₂ (279.3) Calcd. C 68.8 H 4.7 N 15.1 Found C 68.6 H 4.5 N 14.9.





Coumarin-2-hydrazino-phenylthiocarbamate (2b)

0.8 g (5 mmol) of **1** and 0.7 ml (6 mmol) phenyl isothiocyanate in 20 ml dry benzene were heated under reflux for 3 h. The mixture was treated as described to obtain **2b** as yellow crystals, m.p. 170°C (benzene), yield 1 g (70%).- IR: 3350-3300; 1640; 1590 cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 9.6 (s; 1H, NH), 6.8-7.7 (m; 11H, aromatic, olefinic).- $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (295.4) Calcd. C 65.1 H 4.4 N 14.2 S 10.4 Found C 65.2 H 4.5 N 13.9 S 10.5.

Coumarin-2-hydrazino-methylthiocarbamate (2c)

0.8 g (5 mmol) of **1** was treated with 0.5 ml (6 mmol) of methyl isothiocyanate as described to give **2c** as yellow crystals, m.p. 156°C (acetone), yield 0.6 g (50%).- IR: 3400-3220; 3100-3000; 1590 cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3 (d; J = 5 Hz, 3H, CH_3), 8.2-8.4 (q; J = 5 Hz, 1H, NHCH_3), 9.4 (s; 2H, NH-CS-NH), 7.0-7.9 (m; 6H, aromatic, olefinic).- $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ (233.3) Calcd. C 56.6 H 4.8 N 18.0 S 13.7 Found C 56.4 H 4.5 N 17.9 S 13.5.

*N*¹-*p*-Benzoquinonylidene-*N*²-2-Coumarinyldene-azine (**3a**) and *N*¹-*p*-Benzoquinonylidene-bis-*N*²-2-Coumarinyldene diazine (**3b**)

0.6 g (5.5 mmol) of *p*-benzoquinone was added to a solution of 0.8 g (5 mmol) of **1** in 20 ml absol. EtOH. The reaction took place at room temp. The mixture was heated under reflux for 2 h to complete the reaction. The dark brown solid formed was crystallized from benzene as deep brown crystals of **3a**, m.p. 183°C, yield 0.9 g (72%).- IR: 1680; 1640-1620 cm^{-1} .- $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (250.3) Calcd. C 71.99 H 4.0 N 11.2 Found C 71.6 H 4.1 N 10.8.

When only 0.3 g (2.7 mmol) of *p*-benzoquinone reacted with 0.8 g (5 mmol) of **1** in a similar manner, **3b** was obtained as deep violet crystals, m.p. 222°C, yield 0.9 g (90%).- $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ (392.4) Calcd. C 73.5 H 4.1 N 14.3 Found C 73.4 H 4.1 N 13.9.

3-(Coumarin-2-hydrazino)-propan-1-sulphonic acid (**4**)

0.2 g (1.25 mmol) of **1** in 20 ml absol. alcohol and 0.15 g (1.25 mmol) of propane sultone-(1,3) were heated under reflux for 4 h. It was then filtered off while hot, concentrated and cooled. The solid formed was crystallized

from ethanol to give **4** as colourless crystals, m.p. 181°C, yield 0.15 g (43%).- IR: 3310; 3100-3000; 1150; 1090 cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 1.8 (t; J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$), 2.4-2.6 (m; 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.9-3.2 (m; 2H, CH_2NH), 8-8.1 (t; J = 4 Hz, 2H, NH), 7.3-7.8 (m; 6H, aromatic, olefinic).- $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (282.4) Calcd. C 51.1 H 4.9 N 9.9 S 11.4 Found C 50.9 H 4.7 N 9.5 S 10.8.

2-(4-Cyano-5-aminopyrazolino)benzopyran (**6a**)

The solution of 1.6 g (8 mmol) of 2*H*-1-benzopyran Δ^2 - α -malononitrile²⁾ (**5a**) in 20 ml absol. alcohol and 0.5 ml (10 mmol) of hydrazine hydrate were heated under reflux, in the presence of a few drops of piperidine, for 4 h. The mixture was concentrated and cooled when a buff precipitate was formed. It was filtered, crystallized from ethanol to give **6a** as buff crystals, m.p. > 300°C, yield 0.8 g (45%).- IR: 3340-3225; 3100-2500; 2220; 1870 cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 2.5 (s; 1H, CH pyrazol), 6.8-7.3 (m; 6H, aromatic), 7.5 (s; 2H, NH_2), 7.8 (s; 1H, NH).- $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (226.2) Calcd. C 63.7 H 4.5 N 24.8 Found C 63.2 H 4.5 N 24.6.

2-(4-Carboethoxy-5-aminopyrazolino)benzopyran (**6b**)

1.2 g (5 mmol) of 2*H*-1-benzopyran- Δ^2 , α -cyanoacetic ester (**5b**) were mixed with 0.25 ml (5 mmol) of hydrazine hydrate in 20 ml absol. EtOH in the presence of piperidine. The mixture was treated as described to give **6b** as brown crystals, m.p. > 300°C (ethanol), yield 0.7 g (45%).- IR: 3340-3325; 3100-3000; 1630 cm^{-1} .- $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (315.2) Calcd. C 66.6 H 4.8 N 13.3 Found C 66.5 H 4.8 N 13.1.

2-(2-Amino-3,5-dicyano-1,3-dihydropyridin-6-one)benzopyran (**7**)

1.7 g (9 mmol) of **5a** and 0.7 g (10 mmol) of cyanoacetamide in 20 ml absol. EtOH were refluxed for 3 h in the presence of a catalytic amount of piperidine. An orange precipitate was formed when hot; it was crystallized from EtOH-acetone mixture to give **7** as orange crystals, m.p. > 300°C, yield 1.5 g (65%).- IR: 3450-3100; 2220; 1680 cm^{-1} .- $^1\text{H-NMR}$: δ (ppm) = 3.3 (s; 1H, CH-CN), 6.8 (broad, 1H, NH), 7.0-7.6 (m; 6H, aromatic, olefinic), 8.4 (s; 2H, NH_2).- $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (278.3) Calcd. C 64.7 H 3.6 N 20.1 Found C 64.5 H 3.5 N 20.1.

2-(3-Carboxy-5-cyano-2,6-diamino-1,4-pyrano)benzopyran (8)

1.2 g (5 mmol) of 5b and 0.4 g (5.7 mmol) of cyanoacetamide in 20 ml absol. EtOH were refluxed in the presence of piperidine for 8 h. The solution was poured onto ice-cold water and stirred. A yellowish-green precipitate was formed which was crystallized from EtOH-water to give 8, m.p. > 300°C, yield 0.8 g (50%).- IR: 3400-3250; 2210; 1680 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.2-1.4 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃), 2.5 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂), 7-7.5 (m; 6H, aromatic, olefinic), 8.2-8.4 (m; 4H, NH₂).- C₁₇H₁₅N₃O₄ (325.3) Calcd. C 62.8 H 4.6 N 12.9 Found C 62.5 H 4.4 N 12.7.

2-(3-Acetyl-6-amino-5-cyano-2-methyl-1,4-pyrano)benzopyran (9)

The solution of 1.7 g (9 mmol) of 5a in 20 ml absol. EtOH and 1 ml (10 mmol) of acetylacetone were heated under reflux for 4 h in the presence of a few drops of piperidine. The solid formed was crystallized from MeOH to give 9 as orange crystals, m.p. > 300°C, yield 1.3 g (50%).- IR: 3390-

3200; 3100-3000; 2220; 1660 cm⁻¹.- ¹H-NMR: δ (ppm) = 1.6 (s; 3H, CH₃), 1.8 (s; 3H, CH₃CO), 7-7.8 (m; 6H, aromatic, olefinic), 8.1 (s; 2H, NH₂).- C₁₇H₁₄N₂O₃ (294.3) Calcd. C 69.4 H 4.8 N 9.5 Found C 69.1 H 4.5 N 9.5.

References

- 1 M.E. Brokk and B.E. Christensen, J. Org. Chem. 23, 289 (1958).
- 2 N. Latif and I. Fathy, J. Org. Chem. 27, 1633 (1962).
- 3 L.J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, 3rd ed., Chapman and Hall Ltd., London 1975.
- 4 N.F. Chamberlain, The Practice of NMR Spectroscopy with Spectra-Structure Correlation for ¹H, Plenum, New York 1974.
- 5 C.L. Dickinson, J.K. Williams, and B.C. McKusik, J. Org. Chem. 29, 1915 (1964).
- 6 A.M. El-Torgoman, S.M. El-Kousy, and Z.E. Kandeel, Z. Naturforsch. 42b, 107 (1987). [KPh559]

Buchbesprechungen

Handbook of Enzyme Inhibitors, H. Zollner, 440 S., 194,- DM, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1989

Die moderne Pharmazeutische Chemie bezieht Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und körpereigenen Enzymen als biochemische Begründung der Arzneimittelwirkungen ein. Von daher gewinnen entspr. enzymologische Untersuchungen an Bedeutung, und ein Handbuch, das Auskunft gibt über Enzyme und ihre Inhibitoren, ist auch für Pharmazeutische Chemiker nützlich. - H. Zollner, Graz, hat Informationen über etwa 1000 Enzyme und 5000 Inhibitoren tabellarisch zusammengestellt.

Das Buch besteht aus zwei großen (Enzyme → Inhibitor List; Inhibitor → Enzyme List) und zwei kleinen Abschnitten (Common name → systematic inhibitors names; EC-Numbers). - Der erste große Abschnitt ist der wichtigste, denn dort wird die weiterführende Literatur zitiert. Das System des Buches ist schnell zu erfassen: in der 1. Spalte jeder Seite steht das fragliche Enzym mit seinen Inhibitoren, in Spalte 2 ein Symbol für den Hemmtyp, in Spalte 3 die effektive Inhibitorkonzentration in uneinheitlichen Angaben, so wie sie der Literatur entnommen wurden, in Spalte 4 das zugehörige Substrat und die Herkunft des Enzyms, in Spalte 5 sind Literatur-Nummern aufgeführt, die in Spalte 1 unter den Inhibitoren als Literaturzitate ausgedruckt sind. Weit über 2000 Literaturangaben wurden verarbeitet!

Der 2. große Abschnitt sagt, welche Substanz welches Enzym hemmt, die entspr. Literatur findet man im 1. Abschnitt bei dem fraglichen Enzym. Dieser Abschnitt ist dreispaltig geordnet: Auf den Substanznamen mit den gehemmten Enzymen (Spalte 1) folgen das Kürzel für den Hemmtyp (Spalte 2) und die wirksamen Konzentrationen, ggf. mit Prozentangaben der Hemmwirkung, bzw. K_i-Werten (Spalte 4). - Der Abschnitt "Common name ..." ist wichtig, denn dort findet man die Übersetzung vieler biochemischer Kurzbezeichnungen. Über "Common" kann man streiten: mal werden Warenzeichen (Aspirin), mal Freinamen (Chlorpromazine) aufgeführt.

Der Autor ist sich bewußt, daß eine solche Kompilation von Daten lückenhaft bleiben muß: er erbittet entspr. Hinweise von Fachkollegen. Gerade pharmazeutisch interessante Wirkstoffe sind noch spärlich behandelt im Vergleich zu dominant biochemisch interessanten Aspekten: sicher gibt es einmal eine Neuauflage, schon wegen der täglich wachsenden Erkenntnis gerade auf diesem Gebiet, so daß dann auch Medikamente als In-

hibitoren bzw. Suicid-Substrate eingehender besprochen werden können. Der Benutzerkreis könnte damit wachsen und der erstaunlich hohe Preis des Buches so vielleicht gesenkt werden. - Wer mit Enzymen arbeitet, wird aus diesem Buch Nutzen ziehen. [B172]

W. Wiegand, Regensburg

Sulphur-Containing Drugs and Related Organic Compounds Volume 3: Part A and Part B, Metabolism and Pharmacokinetics of Sulphur-Containing Drugs; Herausgeber: L.A. Damani, King's College London, University of London; Verlag: Ellis Horwood Ltd., Chichester; Preis: je Teilband 35 Pfund Sterling.

Der kürzlich erschienene Teilband 3A der obigen Reihe über "Schwefelhaltige Arzneistoffe und verwandte organische Verbindungen" ist in 7 Kapitel gegliedert.

1. In Kapitel 1 beschreibt B.W. Burt den Gebrauch von elementarem Schwefel als Laxans, Keratolytikum und Antiparasitikum. Von diesen historischen Indikationsgebieten ist heute praktisch nur der Gebrauch in der Dermatologie übrig geblieben. - 2. Hier diskutiert S.C. Mitchell Phenothiazine als Antipsychotika. Dabei geht er ausführlich auf ihre Bestimmung in Körperflüssigkeiten, ihre Pharmakokinetik und ihren Metabolismus ein. - 3. In diesem Kapitel beschäftigen sich M. Mitchard, R.L. Mc Isaac und J.A. Bell mit den H₂-Rezeptor-Antagonisten Cimetidin, Ramitidin, Famotidin und Nizatidin. Dabei gehen sie auf Struktur-Wirkungsbeziehungen, Analytik, Pharmakokinetik und Metabolismus ein. - 4. Kapitel 4 von R.H. Waring, ist den Mukolytika N-Acetylcystein, S-Carboxymethyl-L-cystein und S-Methylcystein gewidmet. Alle drei Verbindungen werden über die S-Oxidation letztlich zu harngängigem Sulfat abgebaut. - 5. Phenothiazine, Thiabendazol und verwandte Verbindungen als Anthelmintika werden von P. Galtier referiert. Die Strukturvielfalt der eingesetzten Verbindungen erschwert Aussagen über Struktur-Wirkungsbeziehungen. - 6. Kapitel 6 von K. Wilson ist einer einzigen Substanz gewidmet: Chlormethiazol als Antikonvulsivum, Hypnotikum und Anxiolytikum. Es wird über N- und S-Oxidation abgebaut und liefert eine Vielzahl von Metaboliten; bisher wurden 25 identifiziert. - 7. Im letzten Kapitel diskutieren A.G. Renwick, H.A. Strong und C.F. George zwei Sulfoxide, Sulphinpyrazon als Uriconikum und Sulindac als Antirheumatikum.

Der Teilband 3B umfaßt 8 Kapitel:

1. In Kapitel 1 gibt L. Lennard einen Überblick über cytotoxische Arzneistoffe wie 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin und Azathioprin, die als