

## 5,6-디플루오르-2-아미노인단 · 염산염의 합성

마 은 숙

대구효성가톨릭대학교 약학대학  
(Received August 6, 1999)

## Synthesis of 5,6-difluoro-2-aminoindan · HCl

Eun-Sook Ma

College of Pharmacy, Catholic University of Taegu-Hyosung, Hayang 712-702, Korea

**Abstract** — 3,4-Difluoroamphetamine · HCl and 5,6-difluoro-2-aminoindan · HCl were synthesized as serotonergic agents. 3,4-Difluorobenzaldehyde was condensed with nitroethane and reduced with  $\text{LiAlH}_4$  to obtain 3,4-difluoroamphetamine. And 5,6-difluoro-2-aminoindan · HCl was synthesized through reactions of condensation with malonic acid, 10% Pd-C reduction, cyclization with polyphosphoric acid, oximation and catalytic hydrogenation.

**Keywords** □ 3,4-Difluoroamphetamine, 5,6-Difluoro-2-aminoindan, Serotonergic agents.

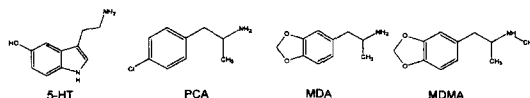
Serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)는 신경전달 물질의 일종으로 식욕, 편두통, 성욕, 불안, 우울증 등에 관여하는 물질이다.<sup>1-2)</sup> 5-HT 수용체는 5-HT<sub>1</sub>에서 5-HT<sub>7</sub> 까지 있으며 또한 각각의 subtype이 몇 개씩 존재한다는 것이 알려져 있다.<sup>3)</sup> 최근 우울증 환자가 증가함에 따라 이를 위한 치료제 개발에 관심이 집중되고 있다. 우울증 치료에 효과를 나타내는 세로토닌성 약물로는 *p*-chloroamphetamine(PCA),<sup>5-6)</sup> 3,4-methylenedioxyamphetamine(MDA), 3,4-methylenedioxy-methamphetamine(MDMA)<sup>6-7)</sup> 등이 개발되었으나 이들 화합물은 활성은 좋으나 세로토닌의 지속적인 고갈을 유발하는 부작용이 있다. 이러한 부작용을 감소시키기 위하여 개발된 화합물로는 *p*-methylthioamphetamine<sup>8)</sup>, S-(+)-*N*-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butamine(S-MBDB)<sup>9)</sup>와 이들 암페타민 유도체의 rigid form인 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan(MMAI), 5-iodo-2-aminoindan(IAI)<sup>10-13)</sup>이 있다. 그러나 이들은 독성은 감소되었으나 효력은 PCA보다 감소되었다.

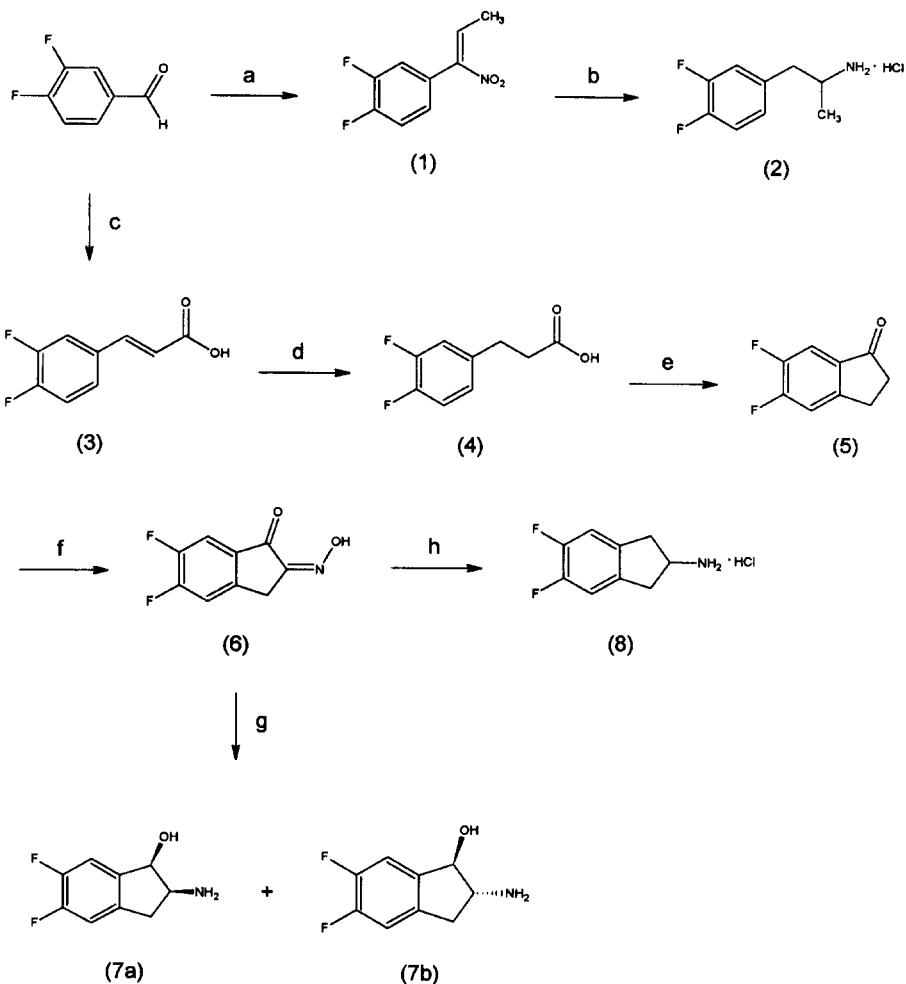
그러므로 활성에 효과가 있다고 생각되는 할로젠 원자 중에서 클로르기 대신에 플루오르기를 가진 화합물을 선택하여 3,4-difluoroamphetamine을 합성하였으며 또한 활성의 증가와 부작용의 감소를 비교할 목적으로 rigid form인 5,6-difluoro-2-aminoindan을 합성하였다.

### 실험방법

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich사와 Fluka사의 특급 및 일급 시약을 사용하였으며 용매는 필요에 따라 별도의 방법으로 정제 및 건조시켜 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 Varian VXR-500s(300 MHz) 분광광도계를 사용하여 측정하였고 chemical shift는 tetramethylsilane을 내부표준물질로 사용하여 δ 단위로 표시하였다. 질량스펙트럼은 Kratos MS 50을 이용하여 확인하였고 원소분석은 Purdue의 원소분석실

# 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3621





reagents : a)  $C_2H_5NO_2$ ,  $(CH_3)_2NH$ , toluene, 74%, b)  $LiAlH_4$ , dioxane, THF, 80%, c)  $CH_3(COOH)_2$ , pyridine, piperidine,  $100^\circ C$ , 98%, d) 10% Pd-C, ethanol, e) Polyphosphoric acid,  $80^\circ C$ , 83%, f)  $(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2ONO$ , c-HCl, MeOH,  $45^\circ C$ , g) 10% Pd-C,  $H_2$ ,  $H_2SO_4$ , HOAc, 24 hrs, rt, 82%, h) 10% Pd-C,  $H_2$ ,  $H_2SO_4$ , HOAc, 24 hrs,  $80^\circ C$ , 68%

**Scheme 1** – Synthetic route to 5,6-difluoro-2-aminoindan.

험실에서 측정하였으며, 융점은 Thomas-Hoover Meltemp장치로 측정하였으며 온도 보정은 하지 않았다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 Kieselgel F<sub>254</sub>를 사용하였고 화합물의 정제는 silica gel (Merck, 230~400 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피법으로 하거나 재결정법으로 실시하였다.

**1-(3,4-Difluorophenyl)-2-nitropropene(1)의 합성** – 3,4-Difluorobenzaldehyde 2.842 g(0.02 mol), dimethylamine · HCl 3.262 g(0.04 mol), nitroethane 13 ml (0.18 mol), KF 195 mg(2.985 mmol), toluene 12 ml 를 가하고 Dean-Stark장치를 사용하여 18시간 교반

환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고 여과하여 여액을 감압 농축하여 얻어진 잔류물에 염화메틸렌을 가하여 희석시키고 brine과 물로 세척하고  $MgSO_4$ 로 건조시키고 감압 하에 용매를 제거하였다. 화합물의 재결정은 hexane과 에탄올을 사용하여 황색 소침상의 순수한 결정을 얻었다. 수득량 : 2.74 g(74%), mp. :  $45.6 \sim 47.7^\circ C$ ,  $^1H-NMR(CDCl_3)$   $\delta$ : 2.47(3H, s,  $CH_3$ ), 7.21~7.39 (3H, m, ArH), 8.01(1H, s, =CH)

**3,4-Difluoroamphetamine·HCl(2)의 합성** –  $LiAlH_4$  2 g(0.01 mol)에 dioxane과 THF(4:1)의 용매 150 ml 를 가한 현탁액에 dioxane과 THF(4:1)의 용매

100 ml에 용해시킨 화합물 **1**을 2시간에 걸쳐 가한 후 70°C에서 1시간 반응시켰다. 반응혼합물을 THF와 물의 혼합액 중에 가하고 에테르를 가하여 15분간 교반한 후 여과하고 열 에테르와 열 헥산으로 세척하고 여액을 감압 농축하여 오일 형태의 물질을 얻었다. 이를 에탄올로 희석하고 1.0M 포화HCl 에테르 용액을 가하여 백색결정을 생성시켰다. 에탄올과 에테르로 재결정하여 백색의 순수한 결정을 얻었다. 수득량 : 1.38 g(80%), mp.: 162~164°C,  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.88(3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.52(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.14~3.28(1H, m, CH), 6.60~6.90(3H, m, ArH), MS(m/z): 172( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

**3,4-Difluorocinnamic acid(3)의 합성<sup>11,13)</sup>** - 3,4-Difluorobenzaldehyde(10.5 g, 0.074 mol)을 질소 기류하에서 malonic acid(14.0 g, 0.1345 mol), pyridine 35 ml, piperidine 2.5 ml를 가하여 유욕에서 3시간 교반 환류시켰다. 반응혼합물을 40 ml의 염산을 가한 물 200 ml에 부어 결정을 생성시키고 여과, 물로 수회 세척한 후 메탄올과 물로 재결정하여 백색의 순수한 결정을 얻었다. 수득량 : 13.35 g(98%), mp.: 196~198°C (lit. 194~196°C),  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 6.52~6.60(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ , =CH), 7.34~7.47(1H, m, ArH), 7.60~7.68(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ , =CH), 7.53~7.68(1H, m, ArH)

**3,4-Difluoropropanoic acid(4)의 합성** - 1.3 g의 10% Pd-C에 95% 에탄올 300 ml를 가하고 화합물 **3** 6 g(0.033 mol)을 가한 후 Parr hydrogenation 장치에서 3시간 수소접촉환원 시켰다(50 psi). Celite를 사용하여 여과시키고 여액을 감압하에서 제거하여 백색 결정을 얻었다. 수득량 : 5.5 g(90%), mp.: 46~48°C,  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.61~2.66(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 2.86~2.91(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 6.87~7.09(3H, m, ArH), 7.89(1H, s, COOH)

**5,6-Difluoro-1-indanone(5)의 합성<sup>14-15)</sup>** - 질소 기류하에서 polyphosphoric acid 100 g을 가하고 80°C 유욕에서 교반시키면서 화합물 **4** 5 g(0.027 mol)을 가한 후 90분간 격렬하게 교반하였다. 반응물질을 실온으로 냉각시키고 얼음을 가한 물 200 ml에 가였다. 이 수층을 에테르 100 ml로 3회 추출하고 5% KOH와 물로 각각 3회씩 세척하고 유기층을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 감압 증류하여 미백색의 결정을 얻었다. 이 화합물을 클로르포름과 헥산으로 재결정하여 백색의 침상

결정을 얻었다. 수득량 : 3.75 g(83%), mp.: 54~55°C,  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.63~2.67(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 3.02~3.06(2H, t,  $\text{CH}_2$ ), 7.16~7.21(1H, t, ArH), 7.42~7.47(1H, t, ArH)

**5,6-Difluoro-2-hydroxyimino-1-indanone(6)의 합성** - Indanone **5** 3 g(0.0179 mol)을 메탄올 105 ml에 용해시키고 45°C로 가온 시킨 후 사용 전에 증류시킨 isoamylnitrite 2.615 g(0.022 mol)을 가한 후 진한 염산 1.5 ml를 서서히 가하였다. 이때 반응 온도가 45°C를 넘지 않도록 주의해서 반응시켜야 한다. 반응혼합물을 150 ml의 물에 붓고 미황색의 결정을 얻었으며, 이를 여과, 건조하였다. 화합물은 별도의 정제 없이 에테르와 차가운 메탄올로 수회 세척하여 다음 반응에 그대로 사용하였다.

**Cis-, trans-5,6-difluoro-2-amino-1-indanol(7a, 7b)의 합성** - 화합물 **6** 1.5 g(7.6 mmol)에 2 g의 10% Pd-C, 빙초산 150 ml, 진한 황산 5 ml를 가하고 수소 접촉환원장치에서 24시간 반응시켰다(55 psi). 촉매를 제거하고 95% 에탄올로 수회 세척하였다. 여액을 감압 증류하여 남은 잔류액을 물로 희석하고 에틸아세테이트와 에테르로 각각 3회 세척한 후 수층을 25% NaOH 용액으로 염기화 시키고 염화메틸렌으로 3회 추출한 후 건조, 감압 하에서 용매를 제거하였다. 남은 오일상 물질은 에탄올로 희석하고 진한 염산과 차가운 에테르를 가하여 결정을 석출시켰다. Cis체와 trans체의 분리는 컬럼 크로마토그래피를 수회 반복 실시하여 얻었다. 수득량 : 1.16 g(82%), mp.: 253~254°C(시스체와 트란스체의 혼합물), **7a**의  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O})$   $\delta$ : 2.90~2.97(1H, dd,  $J=5.1\text{Hz}$ , 15.4Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.17~3.22(1H, dd,  $J=7.2\text{Hz}$ , 15.5Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.96~4.02(1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ , 12Hz, CH), 5.16~5.18(1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ , CH), 7.09~7.26(2H, m, ArH)

**7b**의  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O})$   $\delta$ : 2.78~2.83(1H, dd,  $J=6.3\text{Hz}$ , 16.3Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.28~3.36(1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 16.5Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.69~3.7(1H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ , 13Hz, CH), 5.04~5.09(1H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ , CH), 7.09~7.26(2H, m, ArH), MS(m/z): 186( $\text{M}^+$ ), 168( $\text{M}^+ - \text{HCl}$ )

**5,6-Difluoro-2-aminoindna·HCl(8)의 합성** - 10% Pd-C 2 g에 빙초산 50 ml, 진한 황산 1.65 ml를 가한다 여기에 화합물 **7** 500 mg(2.53 mmol)을 가하고 수소 접촉환원장치(60 psi)에서 80°C의 온도를 유지하면서

48시간 반응시켰다. 화합물의 처리 방법은 화합물 7과 동일하게 하였다. 수득량 : 354 mg(68%), mp.: 250°C (decomp.),  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$ : 2.80~2.90(2H, dd,  $J=5\text{Hz}$ , 11Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.20~3.31(2H, dd,  $J=6.7\text{Hz}$ , 15.6Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.00~4.15(1H, m CH), 7.01~7.14(2H, t, ArH), MS(m/z): 170( $\text{M}^+-\text{HCl}$ ), Anal. Calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ : C, 52.57%; H, 4.90%; Cl, 17.04%; F, 18.43%; N, 6.84%, Found: C, 52.42%; H, 4.62%; Cl, 17.03%; F, 18.20%; N, 6.74%

### 실험결과 및 고찰

우울증 치료제로서 부작용은 적으면서 활성이 우수한 세로토닌성 약물은 개발하기 위하여 중건의 PCA 구조와 유사한 3,4-difluoroamphetamine과 이 화합물의 rigid form인 5,6-difluoro-2-aminoindan 화합물을 합성하였다. 3,4-Difluoroamphetamine은 3,4-difluorobenzaldehyde를 출발물질로 사용하여 Knoevenagel 축합 반응을 이용하여 nitroethane과 반응시켜 화합물 1을 합성하고, 이를  $\text{LiAlH}_4$ 로 환원시켜 해당 아민을 얻고 이를 0.1M HCl 포화 에테르 용액으로 처리하여 염산염 2을 합성하였다. 동일한 출발 물질을 사용하여 malonic acid와 Knoevenagel 축합 반응으로 cinnamic acid 유도체 3를 얻었다. 이 화합물의 두 개의 methylene 수소 NMR 피크는 6.50~6.60, 7.60~7.68 ppm에서 각각 doublet으로 downfield되어 나타남으로서 확인할 수 있었다. 화합물 3을 수소접촉환원법으로 화합물 4를 고득률로 얻고 이를 polyphosphoric acid로 고리화시켜 부산물 생성 없이 간편한 방법으로 1-indanone 5을 합성하였다. 이를 isoamylnitrite와 반응시켜 oxime 6체를 합성하고 이를 10% Pd-C와 빙초산, 진한황산 조건하에서 실온으로 반응시켰을 경우에는 의도하지 않았던 2-amino-1-indanol의 cis와 trans 이성질체의 혼합물을 얻었다. 이 화합물의 확인은 NMR spectrum에서 2-aminoindan에서는 볼 수 없는 1번 수소의 OH기에 의한 downfield된 peak를 5.04-5.09, 5.16~5.18 ppm에서 확인함으로써 가능하였다. 또한 이들 두 peak의 integral비를 측정된 결과 coupling constant의 값이 5.0Hz인 cis체 7a와 5.7Hz인 trans체 7b를 각각 2.6 대 1의 비율로 얻게 되었다. 그러나 같은 조건하에서 온도를 80°C를 유지하면서 반응시킨 경우는 1번 위치의 keto기가 모두 환원된 5,6-

difluoro-2-aminoindan 8의 합성이 가능하였다.

### 문 헌

- 1) Page, I. H.: The discovery of serotonin, *Perspect. Biol. Med.*, **20**, 1 (1976).
- 2) Glennon, R. A.: Central serotonin receptors as targets for drug research, *J. Med. Chem.*, **30**, 1 (1987).
- 3) Hoyer, D., Clarke, D. E., Fozard, J. R., Hartig, P. R., Martin, G. R., Mylecharane, E. J., Saxena, P. R., and Humphrey, P. P. A.: International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin), *Pharmacol. Rev.*, **46**, 157 (1994).
- 4) Fuller, R. W., Perry, K. W., and Molly, B. B.: Effect of 3-(p-trifluoromethyl-phenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine on the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **193**, 796 (1975).
- 5) Harvey, J. A., McMaster, S. E. and Yunger, L. M.: p-chloroamphetamine: selective neurotoxic actions in brain, *Science*, **187**, 841 (1975).
- 6) O'Hearn, E., Battaglia, G., De Souza, E. B., Kuhar, M. J., and Molliver, M. E.: Methylenedioxyamphetamine(MDA) and methylenedioxymethamphetamine (MDMA) cause selective ablation of serotonergic axon terminals in forebrain: Immunocytochemical evidence for neurotoxicity, *J. Neurosci.*, **8**, 2788 (1988).
- 7) Battaglia, G., Yeh, S. Y., and De Souza, E. B.: MDMA-induced neurotoxicity: parameters of degeneration and recovery of brain serotonin neurons, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **29**, 269 (1987).
- 8) Huang, X., Lewicka, D. M., and Nichols, D. E.: p-Methylthioamphetamine is a potent new non-neurotoxic serotonin-releasing agents, *Eur. J. Pharmacol.*, **229**, 31 (1992).
- 9) Nichols, D. E., Hoffman, A. J., Oberlander, R., Jacob, P., and Sulgin, A. T.: Derivatives of 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamine: Representatives of a novel therapeutic class, *J. Med. Chem.*, **29**, 2009 (1986).
- 10) Nichols, D. E., Lewicka, D. M., Huang, X., and Johnson, M. P.: Novel serotonergic agents, *Drug Design and Discovery*, **9**, 299 (1993).

- 11) Johnson, M. P., Frescas, S. P., Oberlender, R., and Nichols, D. E. : Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-amino-propane and 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan : Similarities to 3,4-(methylenedioxy)-methamphetamine(MDMA), *J. Med. Chem.*, **34**, 1662 (1991).
- 12) Nichols, D. E., Johnson, M. P., and Oberlender, R. : 5-Iodo-2-aminoindan, a nonneurotoxic analogue of *p*-iodoamphetamine, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **38**, 135 (1991).
- 13) Nichols, D. E. and Barknecht, C. F. : Potential psychomimetics 2. Rigid analogs of 2,5-dimethoxy-4-methylphenylisopropylamine(DOM, STP), *J. Med. Chem.*, **17**(2), 161 (1974).
- 14) Novak, J. and Salemink, C. A. : Cannabis Part 25. Synthesis of cannabisperone-B and its 5,7-difluoroanalogue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2403 (1982).
- 15) Piccolrovazzi, N., Pino, P., Sironi, A., and Moret, M. : Electronic effects in homogeneous indenylzirconium Ziegler-Natta catalysts, *Organometalics*, **3**, 3098 (1990).