

9,10- 디플루오르 -5,6,6a,7,11b- 펜타하이드로인다노 [2,1-c] 이소퀴놀린의 합성

마은숙* · 김민정

대구효성가톨릭대학교 약학대학

(Received October 1, 2000)

Synthesis of 9,10-difluoro-5,6,6a,7,11b-pentahydroindano [2,1-c]isoquinoline

Eun-Sook Ma* and Min-Jung Kim

College of pharmacy, Catholic University of Daegu-Hyosung, Hayang 712-702, Korea

Abstract — The synthesis of pentahydroindanoisoquinoline (**4**) compound has been achieved via the cyclization of 2-(*N*-benzylamino)-5,6-difluoro-1-indanol (**10a**, **10b**), which was prepared by condensation and reduction of 2-amino-1-indanol and benzaldehyde in ethanol. The stereochemistry of H_{6a} and H_{11b} of 9,10-difluoro-5,6,6a,7,11b-pentahydroindano[2,1-c]isoquinoline (**4**) was the *trans* B/C ring fusion.

Keywords □ Indanoisoquinoline, *trans* B/C ring fusion.

도파민(dopamine, **1**)은 인간의 정신활동 및 여러 가지 감정을 조절하는데 필요한 중요한 신경전달물질(neurotransmitter)이다. 만일 중뇌 흑색질의 도파민성 신경세포의 변성과 사멸에 의해 선조체에서 도파민이 결핍되면 운동기능이 상실되는 파킨슨씨병(Parkinson's disease)이 유발된다.¹⁾ 파킨슨씨병의 1차적 증상은 진전, 균형유지장애, 보행장애, 서동증 등이 있고 2차적 증상은 우울증, 언어장애, 침흘림, 구부정한 자세 등이 있다. 파킨슨씨병은 오늘날까지 약물요법으로 증상을 개선시킬 수 있는 몇 안되는 신경 변성적 질환으로 치료약물로 도파민의 전구물질인 levodopa를 사용해 왔으나 장기투여 시에는 약제의 효능감소,²⁾ 이상근육증(dyskinesia)유발,³⁾ 신경독성을 유발⁴⁻⁵⁾하게 된다. 또한 오심, 구토, 식욕감퇴 등의 부작용이 유발되기 때문에 새로운 치료제의 개발이 요구되고 있다. 1980년 중반까지는 도파민 D₂ 수용체가 도파민 효능제, 차단제 모

두에 관여한다고 생각하여 많은 연구를 해온 반면 도파민 D₁ 수용체에 대한 연구는 거의 이루어져 있지 않았다. 그러나 Dihyrexidine(**2**)⁶⁻⁷⁾이 도파민 D₁ 수용체 효능제로 작용하여 파킨슨씨병에 유효함이 밝혀진 이후로 도파민 D₁ 수용체에 선택적으로 작용할 수 있는 효능제 개발에 역점을 두고 있다. 일반적으로 도파민 D₁ 수용체에 대해 활성이 있는 화합물은 phenethylamine을 가지며 또한 phenethylamine의 메타와 파라 위치에 catechol성 OH를 유지하며, phenyl 환은 rigid한 형태로 존재하는 것이 도파민 D₁ 수용체에 대해 선택성이 있으며 염기성 amine이 존재해야 하는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 화합물 **3** 처럼 phenyl ring이 mobile구조를 가진 경우는 도파민 D₁ 수용체에 대해 활성이 없음이 보고되어 있다.¹¹⁾ Dihyrexidine은 2-amino-1-tetranol을 출발물질로 하여 benzaldehyde와 축합하고 Friedel-Craft 반응으로 합성하면 cis체만이 얻어지는데 이는 활성이 없으므로 합성에 이용할 수가 없다. 반면 2-tetralone을 출발로 하여 benzylamine과 반응시키고 photosynthesis시킬 경우에는 dopamine D₁

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

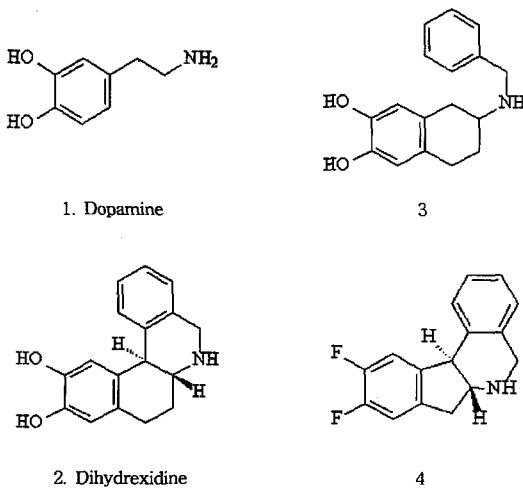


Fig. 1

수용체에 활성이 있는 *trans*체가 생성된다.

그러므로 본 실험실에서는 이처럼 활성에 필요한 구조를 유지하면서 합성이 용이한 화합물을 개발하기 위하여 6원환인 2-tetralone 대신에 5원환으로 바꾸고자 하였다. 5원환으로는 2-amino-1-indanol을 사용하여 benzaldehyde와 축합하고 Friedel-Craft 반응을 이용하여 cyclization을 실시함으로써 6원환에서 *trans*체를 얻기 위해 사용한 photosynthesis에 의한 까다롭고 득률이 낮은 환의 합성방법에서 탈피하고자 하였다. 또한 OH기 대신에 fluoro기를 도입하여 활성의 증감여부를 검토하고자 하였다.

실험방법

합성에 사용된 시약은 Aldrich Chemical Co.에서 구입하여 사용하였고 용매는 필요에 따라 별도의 방법으로 정제 및 건조시켜 사용하였다. 용점 측정은 Thomas-Hoover MelTemp장치로 측정하였으며 온도는 보정하지 않았다. 화합물의 구조는 ¹H-NMR스펙트럼에 의해 결정하였고 Varian-Gemini 200 MHz 분광광도계를 사용하여 tetramethylsilane(TMS)을 내부표준물질로 하여 chemical shift는 δ(ppm)단위로 표시하였고, coupling constant는 Hz단위로 나타내었다. 질량스펙트럼은 Shimadzu QP-5000 WITH GC-17 GC-MS를 사용하여 70 eV 이온화 전압에서 EI로 측정하였다. 또한 FABMS는 Kratos MS50을 사용하였다. 박층크로마토그래피(TLC)는 silica gel(Kieselgel

60F₂₅₄, Merck)를 사용하였고 화합물의 분리 및 정제를 위하여 컬럼크로마토그래피는 silica gel(Kieselgel 60, 230~400, Merck)를 사용하여 화합물을 분리하였고 그 외는 재결정을 이용하여 정제하였다.

3,4-Difluorocinnamic acid(5)의 합성

3,4-Difluorobenzaldehyde(10.5 g, 0.074 mol)을 질소 기류 하에서 malonic acid(14.0 g, 0.135 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.¹²⁻¹³) 194~196°C)

¹H-NMR(acetone-d₆) δ : 6.56(1H, d, *J*=16 Hz, =CH), 7.34~7.47(1H, m, ArH), 7.57(1H, d, *J*=13.4 Hz, =CH), 7.68~7.80(1H, m, ArH)

3,4-Difluorophenylpropanoic acid(6)의 합성

1.3 g의 10% Pd-C에 95% 에탄올 300 ml를 가하고 화합물(5) 6 g(0.033 mol)을 가한 후 Parr hydrogenation 장치에서 3시간 수소접촉환원 시켰다(50 psi). Celite를 사용하여 여과시키고 여액을 감압 하에서 제거하여 백색 결정을 얻었다.

수득량 : 5.5 g(90%), mp : 46~48°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.63(2H, t, CH₂), 2.88(2H, t, CH₂), 6.87~7.09(3H, m, ArH), 7.89(1H, s, COOH)

5,6-Difluoro-1-indanone(7)의 합성

질소 기류 하에서 polyphosphoric acid 100 g을 가하고 80°C 유욕에서 교반시키면서 화합물(4) 5 g(0.027 mol)을 가한 후 90분간 격렬하게 반응시켰다. 반응물질을 실온으로 냉각시키고 얼음을 가한 물 200 ml에 가하였다. 이 수층을 에테르 100 ml로 3회 추출하고 5% KOH와 물로 각각 3회씩 세척하고 유기층을 무수 MgSO₄로 건조시키고 감압 증류하여 미백색의 결정을 얻었다. 이 화합물을 클로르포름과 헥산으로 재결정하여 백색의 침상 결정을 얻었다.

수득량 : 3.75 g(83%), mp : 54~55°C

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.65(2H, t, CH₂), 3.04(2H, t, CH₂), 7.18(1H, t, ArH), 7.45(1H, t, ArH)

5,6-Difluoro-2-hydroxyimino-1-indanone(8)의 합성

Indanone(7) 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(9a, 9b)의 합성**

화합물(8) 1.5 g(7.6 mmol)에 2 g의 10% Pd-C에 95% 에탄올 200 ml를 가하고 수소접촉환원 장치에서 48시간 반응시켰다(60 psi). 촉매를 제거하고 여액을 감압 증류하여 연갈색의 결정을 얻었다. *Cis*체와 *trans*체의 분리는 컬럼 크로마토그래피를 수회 반복 실시하여 얻었다.

수득량 : 1.16 g(82%), mp : 253~254°C(시스체와 트랜스체의 혼합물)

9a(*cis*)의 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ δ : 2.93(1H, dd, $J=5.1$ Hz, 15.4 Hz, CH_2), 3.20(1H, dd, $J=7.2$ Hz, 15.5 Hz, CH_2), 3.99(1H, dd, $J=6.0$ Hz, 12 Hz, CH), 5.05(1H, d, $J=4.4$ Hz, CH), 7.09~7.26(2H, m, ArH)

9b(*trans*)의 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O})$ δ : 2.80(1H, dd, $J=6.3$ Hz, 16.3 Hz, CH_2), 3.32(1H, dd, $J=7.8$ Hz, 16.5 Hz, CH_2), 3.75(1H, dd, $J=6.4$ Hz, 13 Hz, CH), 4.73(1H, d, $J=6.4$ Hz, CH), 7.09~7.26(2H, m, ArH)

FABMS(m/z): 186(M+1)⁺, 168(M+1)⁺-H₂O

***cis*-, *trans*-2-Benzylamino-5,6-difluoro-1-indanol(10a, 10b)의 합성**

화합물 9a, 9b의 혼합물 300 mg(1.62 mmol)에 무수 에탄올과 benzaldehyde(189 mg, 1.78 mmol)을 가하고 질소 기류 하에서 12시간 가열 환류시켰다. 반응혼합물을 냉각시키고 NaBH₄(123 mg, 3.24 mmol)을 가하고 실온에서 12시간 교반 시킨 후 에탄올을 감압 농축하였다. 생성된 잔류물에 에테르를 가하고 1% 초산용액으로 3회 추출하고 진한 염화암모니아수로 염기화 시켰다. 염기화 된 수층을 CH₂Cl₂로 3회 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압 농축하여 얻

어진 조 결정을 CH₂Cl₂/n-hexane으로 재결정 하였다. 또한 두 이성질체의 분리 column chromatography를 이용하여 EtOAc/n-hexane(1:1)를 분리 용매로 사용하여 분리시켰다.

수득량 : 368 mg(83%), mp : 150~152°C(시스와 트랜스의 혼합물)

10a(*cis*)의 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.57(1H, dd, $J=8.0$ Hz, 15.0 Hz, CH_2), 3.17(1H, dd, $J=7.4$ Hz, 15.2 Hz, CH_2), 3.38(1H, dd, $J=7.4$ Hz, 14.8 Hz, CH), 3.92(1H, d, $J=5.2$ Hz, CH_2), 4.88(1H, d, $J=5.0$ Hz, CH), 7.00(1H, t, ArH), 7.12(1H, t, ArH), 7.26~7.34(5H, m, ArH)

10b(*trans*)의 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.78(1H, dd, $J=6.4$ Hz, 15.8 Hz, CH_2), 3.01(1H, dd, $J=6.8$ Hz, 15.4 Hz, CH_2), 3.52(1H, dd, $J=6.4$ Hz, 12.4 Hz, CH), 3.88(2H, s, CH_2), 4.78(1H, d, $J=6.4$ Hz, CH), 6.98(1H, t ArH), 7.18~8.05(6H, m, ArH)

EIMS(m/z): 276(M+1)⁺

9,10-Difluoro-5,6,6a,7,11b-pentahydroindano[2,1-*c*]isoquinoline(4)의 합성

화합물 10a, 10b를 각각 200 mg(0.73 mmol)씩을 완전히 건조시킨 둥근 플라스크에 가하고 thionyl chloride 30 ml를 가하고 3시간 가열 환류시키고 과잉량의 thionyl chloride를 감압 증류시키고 무수 벤젠을 가하여 3회 감압 증류시켜 acid chloride를 얻었다. AlCl₃(292 mg, 2.19 mmol)를 가한 현탁액에 건조시킨 acid chloride의 무수 CH₂Cl₂용액을 서서히 가한 후 3시간 가열 환류시키고 30 g의 얼음물에 c-HCl 2 ml를 가한 물에 붓고 충분히 교반한 후 수층을 5N-NaOH로 염기화 시켰다. 조심스럽게 수층을 ethyl acetate로 3회 추출하고 합한 유기층을 포화 NaCl용액으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조시켰다. 화합물의 분리는 column chromatography를 이용하여 EtOAc/n-hexane(1:2)으로 분리하여 백색 결정을 얻었다.

수득량 : 102 mg(54%), mp : 189~201°C

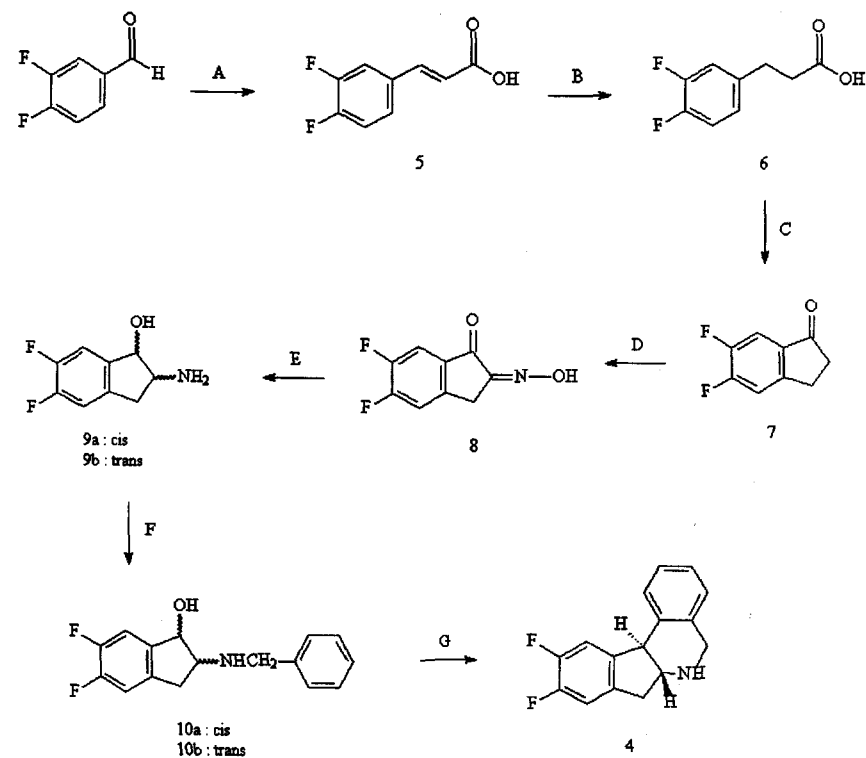
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.18~3.36(2H, m, CH, CH_2), 3.44(1H, dd, $J=7.2$ Hz, 15.4 Hz, CH_2), 4.76(2H, s, CH_2), 5.05(1H, m, CH), 5.86(1H, s, NH), 7.03(2H, t, ArH), 7.47~7.56(3H, m ArH), 7.78(1H, t, ArH)

EIMS (m/z): 258(M+1)⁺

결과 및 고찰

Scheme 1에서와 같이 2-amino-1-indanol의 합성은 3,4-difluorobenzaldehyde를 출발물질로 하여 Knoevenagel 반응을 이용하여 pyridine, piperidine 존재 하에서 malonic acid와 축합시켜 cinnamic acid 유도체(5)를 합성하고 이를 수소접촉환원법으로 환원하여 propanoic acid유도체(6)을 얻고 Friedel-Craft반응으로 cyclization하여 indanone(7)을 합성하였다. 이를 isoamylnitrite로 처리하여 oxime(8)을 합성하고 에탄올 용매 중에서 수소접촉 환원시켜 2-amino-1-indanol(9a,

9b)을 얻었다. 두 이성질체의 생성 비율은 C₁번 수소의 NMR 스펙트럼이 *cis*체는 5.05 ppm에서, *trans*체는 4.73 ppm에서 각각 doublet으로 얻어졌으며, 4.4 Hz의 coupling constant 값을 갖는 *cis*체와 6.4 Hz의 값을 갖는 *trans*체의 integral ratio가 1:1.8로 *trans*체가 1.8배 우세하게 합성되었음을 알 수 있었다. *Cis*체와 *trans*체를 분리하지 않은 혼합물에 benzaldehyde를 가하고 에탄올 용매 중에서 반응시키고 NaBH₄로 환원하여 화합물(10a, 10b)를 얻었다. 구조 확인을 위하여 ¹H NMR 측정 결과 C₁의 수소가 *cis*체는 4.88 ppm에서 doublet으로, 5.0 Hz의 coupling constant의 값



reagents:

- A. malonic acid, pyridine, piperidine, 100°C
- B. 10% Pd-C, EtOH, H₂, 50psi, 3hrs
- C. polyphosphoric acid, 80°C
- D. isoamylnitrite, MeOH, 45°C
- E. 10% Pd-C, EtOH, H₂, 60psi, 48hrs
- F. benzaldehyde, EtOH, NaBH₄
- G. SOCl₂, reflux, AlCl₃, CH₂Cl₂, reflux, 3hrs

Scheme 1 - Synthetic procedures of pentahydroindanoisoquinoline.

을 가지고 있음을 확인하였고, *trans*체에서는 4.78 ppm에서 doublet으로 6.4 Hz의 값을 나타냄으로서 확인하였다. 이들의 integral ratio가 1:1.14로 비슷한 양으로 합성됨을 알 수 있었다. 또한 benzyl의 2개 수소가 *cis*체에서는 3.92 ppm에서 doublet로 나타났으나 *trans*체에서는 3.88 ppm에서 singlet으로 얻어지는 특이한 양상을 볼 수 있었다. **10a**, **10b**를 분리하여 단일물질을 얻어 각각을 확인하였다. 최종생성물은 **10a**, **10b**의 혼합물에 thionyl chloride를 가하고 가열 환류 시키고 과잉량의 thionyl chloride를 증류시켜 제거하고 무수 benzene을 3회 가하고 감압 농축한 후 별도의 정제 없이 그대로 다음 반응에 사용하였다. 생성된 acid chloride에 무수 CH₂Cl₂를 가하여 용해시킨 화합물을, AlCl₃에 무수 CH₂Cl₂를 가한 현탁액에서 서서히 가하고 반응혼합물을 3시간 가열 환류시켜 합성하였다. 화합물의 확인을 위하여 ¹H NMR spectrum을 측정된 결과 aromatic proton이 5개에서 4개로 감소함으로써 phenyl ring이 indan의 C₁에 결합하였음을 확인할 수 있었다. 그러나 C_{11b}의 수소 peak가 multiplet으로 나왔기 때문에 이성질체의 종류를 확인할 수 없었으므로 **10a**, **10b**를 각각 분리하여 cyclization시킨 결과 하나의 화합물만이 얻어졌다. ¹H NMR 스펙트럼 측정 결과, *trans*체인 화합물 **10b**의 benzyl 수소가 singlet으로 나온 것과 동일하게 최종생성물의 C₅번의 benzyl 수소 역시 singlet으로 얻어짐으로서 C_{6a}와 C_{11b}의 입체화학적 *trans*임을 확인할 수 있으므로 B/C ring 이 *trans* ring fusion함을 알 수 있었다. 이러한 방법으로 6원환인 2-aminotetralin-1-ol을 cyclization시킬 경우는 파킨슨씨병에 활성이 없는 *cis*체만이 얻어진 것과는 다른 결과였다. 그러므로 5원환인 2-amino-1-indanol을 출발물질로 사용할 경우는 dihydrexidine 보다 간편한 방법으로 *trans*체의 indanoisoquinoline을 합성할 수 있었다.

결 론

cis, *trans*-2-Amino-1-indanol(**9a**, **9b**)을 benzaldehyde와 작용시켜 1:1.14 비율의 *cis*와 *trans*의 2-(*N*-benzylamino)-1-indanol(**10a**, **10b**)을 합성하고 이를 SOCl₂와 반응시켜 2-(*N*-benzylamino)-1-chloroindan을 얻고 AlCl₃ 존재 하에서 Friedel-Craft반응을 실시하여 목적하는 화합물 (**4**)를 얻었다. 또한 확인을 위하여 *cis*와 *trans*

(**10a**, **10b**)를 각각 출발물질로 사용하여 합성을 실시한 경우에도 단일물질을 얻었다. 이 물질의 NMR 스펙트럼에서 H_{6a}와 H_{11b}가 *trans*로 존재하는 *trans* B/C ring fusion된 화합물이 합성되었음을 확인하였다.

문 헌

- 1) Nelson, M. V., Berchon, R. C., and Lewitt P. A.: Parkinson's disease, *Pharmacotherapy*, Alleton & Lange, NY, 1243 (1996).
- 2) Markham, C. H., and Diamond, S. G.: Evidence to support early levodopa therapy in Parkinson's disease, *Neurology*, **31**, 125 (1981).
- 3) Poewe, W. H.: Clinical aspects of motor fluctuation in Parkinson's disease: Clinical and pharmacological features, *Ann. Neurology*, **23**, 73 (1988).
- 4) Hasting, T. G., Lewis, D. A., and Zigmond H. J.: Role of oxidation in the neurotoxic effects of intrastriatal dopamine injections, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 1956 (1996).
- 5) Spina, M. B., and Cohen, G.: Dopamine turnover and glutathion oxidation: Implications for Parkinson's disease, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 1398 (1988).
- 6) Taylor, J. R., Lawrence, M. S., Redmond, D. E., Elsworth, J. D., Roth, R. H., Nichols, D. E., and Mailman, R. B.: Dihydraxidine, a full dopamine D₁ agonist, reduces MPTP-induced Parkinsonism in monkeys. *Eur. J. Pharmacol.*, **199**, 389 (1991).
- 7) Mottola, D. H., Brewster, W. K., Cook, L. L., Nichols, D. E., and Mailman, R. B.: Dihydraxidine, a novel full efficacy D₁ dopamine receptor agonist, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**, 383 (1992).
- 8) Lovenberg, T. W., Brewster, W. K., Mottola, D. M., Lee, R. C., Riggs, R. M., Nichols, D. E., Lewis, M. H., and Mailman, R. B.: Dihydraxidine, a novel selective high potency full dopamine D₁ receptor agonist. *Eur. J. Pharmacol.*, **166**, 111 (1989).
- 9) Brewster, W. K., Nichols, D. E., Riggs, R. M., Mottola, D. M., Lovenberg, T. W., Lewis, M. H., and Mailman R. B.: *trans*-10,11-Dihydroxy-5,6,6a,7,8, 12b-hexahydrobenzo[a]phenanthridine: a highly potent selective dopamine D₁ full agonist, *J. Med. Chem.*, **33**, 1756 (1990).
- 10) Cannon, J. G., Lee T., Goldman, H. D., Long, J. P., Flynn, J. R., Verimer, T., Costall, B., and Naylor, R.:

- Congeners of the Conformer of Dopamine Derived from *cis*- an *trans*-Octahydrobenzo[*f*]quinoline and *trans*-Octahydro-benzo[*g*]quinoline, *J. Med. Chem.*, **23**, 1 (1980).
- 11) Andersen, P. H., and Jansen, J. A. : Dopamine receptor agonists : Selectivity and dopamine D₁ receptor efficacy, *Eur. J. Pharmacol.*, **188**, 335 (1990).
- 12) 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).
- 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**, 161 (1974).