

2-(5,6- 디메톡시-1-인덴닐) 에틸 아민의 합성

정원영 · 마은숙*

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received November 11, 2002; Revised December 11, 2002)

Synthesis of 2-(5,6-dimethoxy-1-indenyl)ethyl amine

Wonyoung Jung and Eunsook Ma*

College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Hayang, 712-702, Korea

Abstract — In order to search the new serotonin bioisoster, 2-(5,6-dimethoxy-1-indenyl)ethyl amine(1) was synthesized. 3,4-Dimethoxybenzaldehyde, as starting material, was condensed with malonic acid in the presence of pyridine and piperidine to form 3,4-dimethoxycinnamic acid(2). Compound 2 was performed catalytic hydrogenation with 10% Pd-C to give propanoic acid derivative 3, which was cyclized by Friedel-Crafts acylation to afford 5,6-dimethoxyindan-1-one(4). Compound 4 was reduced with NaBH₄ in ethanol to obtain 1-indanol 5, and it was dehydrated to give 5,6-dimethoxy-1-indene(6). This compound was lithiated with 2.5M *n*-butyllithium and reacted with 1,2-dibromoethane to give 2-(5,6-dimethoxy-1-indenyl)ethyl bromide(7), and which was treated with anhydrous ammonia to synthesize compound 1.

Keywords □ Serotonin bioisoster, 2-(5,6-dimethoxy-1-indenyl)ethyl amine

불안, 우울증, 정신분열증 등의 정신장애 질환은 중요한 신경 전달물질(neurotransmitter)의 하나인 serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)의 방출이 감소되거나 재흡수가 촉진됨으로서 유발된다^{1,2)}. Serotonin과 같은 효과를 나타내기 위하여 개발된 약물로는 amphetamine계열의 3,4-methylenedioxyamphetamine(MDA), *p*-chloroamphetamine(PCA), 3,4-methylenedioxyamphetamine(MDMA, "ecstasy"), *N*-methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butamine(MBDB) 등이 보고되어 있다³⁻⁷⁾. 그러나 이들 약물은 장기간 복용할 경우 5-HT, 5-HTAA(5-hydroxytryptamine acetic acid)를 비가역적으로 고갈시켜 neurotoxicity를 일으킨다⁸⁻¹¹⁾. 이러한 부작용을 감소시키기 위하여 형태학적으로 rigid한 화합물인 5,6-methylenedioxy-2-aminoindan(MDAI), 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan(MMAI), 5-Iodo-2-aminoindan등의 2-aminoindan 유도체가 합성되었다¹⁰⁻¹²⁾. Nichols등은 5-HT receptor subtype 중에서 5-HT_{2A} receptor에 선택적으로 작용하여 LSI(*d*-lysergic acid *N,N*-diethylamide)나 psilocin(4-hydroxy-*N,N*-dimethyltryptamine)과 같은 hallucinogenic effect를 나타내

는 serotonin의 bioisoster를 찾기 위하여 tryptamine의 indole ring의 phenyl ring 대신에 thiophene을 치환시킨 6-[2-(*N,N*-dimethylamino) ethyl]-4*H*-thieno[3,2-*b*]pyrrole, 4-[2-(*N,N*-dimethylamino) ethyl]-6*H*-thieno[2,3-*b*]pyrrole은 5-HT_{2A} 보다 오히려 5-HT_{1A} receptor에 선택적으로 작용함을 보고하였다¹³⁾. 또한 serotonin의 indole ring의 질소를 황 또는 산소로 치환시킨 경우도 활성이 다소 저하됨을 보고하였다¹⁴⁾. 그러므로 본 실험에서는 5-HT_{2A} receptor에 선택적으로 작용할 수 있는 serotonin bioisoster를 찾기 위하여 indole ring의 benzene moiety는 그대로 유지하면서 질소 대신에 탄소 원자를 가진 5원환의 거의 평면 구조를 가진 indene ring을 선택하여 합성하고자 하였다. 3,4-Dimethoxybenzaldehyde를 출발물질로 사용하여 malonic acid와의 축합반응, 환원, Freidel-Crafts 반응에 의한 cyclization, alcohol의 환원, 탈수반응에 의한 indene의 합성, 그리고 ethylamine기를 도입하여 2-(5,6-dimethoxyl-1-indenyl)ethyl amine을 합성하였다.

실험방법

본 실험에 사용한 시약들은 Aldrich 사와 Fluka 사에서 특급을 구입하여 사용하였고, 각종 용매는 일급을 사용하였다.

*본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3602
(E-mail) masook@cuth.cataegu.ac.kr

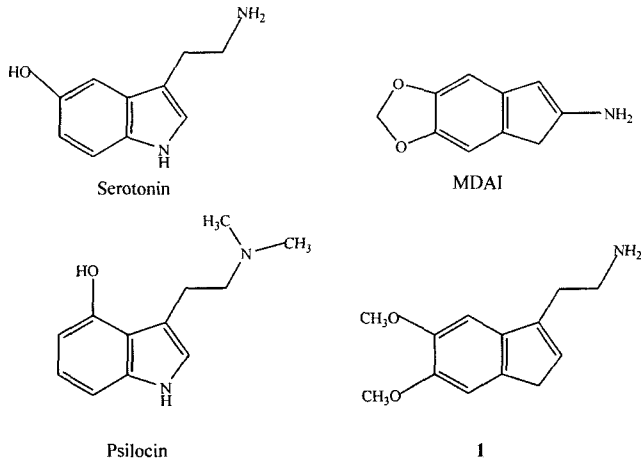


Fig. 1 - Structures of serotonin, MDAI, psilocin, and compound 1.

Methylene chloride, ether와 tetrahydrofuran(THF)는 금속 Na 존재 하에서 24시간 이상 증류하여 수분을 제거하여 사용하였고 다른 용매는 molecular sieve 4Å으로 탈수하여 사용하였다. 용접은 Gallenkamp 595-030G를 사용하여 측정하였으며 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 측정하였다. NMR 스펙트럼은 Varian Gemini 200 MHz spectrometer를 사용하여 tetramethylsilan(TMS)를 내부표준물질로 하여 CDCl₃를 용매로 사용하였으며, chemical shift는 δ(ppm)으로 표시하였고 coupling constant는 Hz로 나타내었다. 질량분석은 Shimadzu QP-5000을 사용하여 측정하였다. TLC plate는 Merck의 Kieselgel 60F₂₅₄(Art. 5715)를 사용하였고, column chromatography용 충전제는 Kieselgel 60(Merck Art. 9385, 230~400 mesh)를 사용하였다.

3,4-Dimethoxycinnamic acid(2)의 합성

둥근 flask에 3,4-dimethoxybenzaldehyde(20 g, 0.12 mol)를 pyridine 60 ml에 용해시키고 malonic acid(22.8 g, 0.22 mol)와 piperidine 4.1 ml를 가하고 질소 기류 하에 100 °C 유욕에서 5시간 반응시켰다. 반응혼합물을 c-HCl 85 ml를 포함한 얼음물 340 ml에 붓고 교반하여 미백색 결정을 석출시킨 후 흡인여과하고 냉수로 수회 세척하고 건조시켰다. Methanol과 H₂O 혼액으로 재결정하여 백색의 광택있는 순수한 결정을 얻었다.

yield : 99% (24.7 g), mp : 181.3~185.1°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 3420(OH), 1682(C=O), ¹H-NMR δ(ppm) : 3.93(6H, s, OCH₃×2), 6.33(1H, d, *J*=15.8 Hz, =CH), 6.88(1H, d, *J*=8.2 Hz, ArH), 7.74(1H, d, *J*=16 Hz, =CH), 7.08~7.16(2H, m, ArH).

3,4-Dimethoxyphenylpropanoic acid(3)의 합성

3,4-Dimethoxycinnamic acid 2 (6.5 g, 0.03 mol), 10% Pd-C 1 g과 95% ethanol 250 ml 을 가하고 수소환원 장치에서 4시간

반응시켰다. TLC로 출발물질이 사라짐을 확인한 후 셀라이트 pad를 이용하여 여과하고 농축하여 미백색의 결정을 얻었다. Ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 백색의 순수한 결정을 얻었다.

yield : 97% (6.35 g), mp : 97.8~98.3°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 3433 (OH), 2924(CH₂), 1700(C=O), ¹H-NMR δ(ppm) : 2.67(2H, t, CH₂), 2.91(2H, t, CH₂), 3.86(3H, s, OCH₃), 3.87(3H, s, OCH₃), 6.74~6.79(3H, m, ArH).

5,6-Dimethoxyindan-1-one(4)의 합성

250 ml 둥근 flask에 3,4-dimethoxyphenylpropanoic acid 3 (5 g, 23.8 mmol), anhydrous benzene 50 ml와 dimethylformamide(DMF) 소량을 가한 현탁액에 질소 기류 하에 oxalyl chloride (3.25 ml, 48.25 mmol)를 30분 동안 0°C에서 서서히 가한다. 실온에서 1시간 반응시킨 후 benzene과 미반응의 oxalyl chloride를 증류시켜내고 무수 benzene 30 ml를 가한 후 다시 한번 더 농축하여 주홍색의 oil상의 물질을 얻었다. High vacuum에서 48시간 건조하여 정제없이 그대로 다음 반응에 사용하였다.

완전히 건조시킨 250 ml 둥근 flask에 AlCl₃(6.3 g, 47.25 mmol)을 칭량하고 무수 methylene chloride 60 ml를 가한 현탁액에 합성한 acid chloride의 무수 methylene chloride 35 ml 용액을 30분간 서서히 가한다. 2 시간동안 실온에서 격렬하게 반응시킨 후 c-HCl 25 ml를 가한 얼음물 250 ml에 반응물을 서서히 교반하면서 붓고 3시간동안 교반 시킨다. 수층을 methylene chloride로 3회 추출하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과한 뒤 rotary evaporator로 농축하여 황갈색의 조결정을 얻었다. 이를 methylene chloride와 *n*-hexane으로 재결정하여 미백색의 순수한 결정을 얻었다.

yield : 66% (3 g), mp : 117~119°C, IR(KBr) ν m⁻¹: 1701 (C=O), ¹H-NMR(ppm) : 2.68(2H, t, CH₂), 3.06(2H, t, CH₂), 3.91(3H, s, OCH₃), 3.97(3H, s, OCH₃), 6.90(1H, s, ArH), 7.27(1H, s, ArH).

5,6-Dimethoxyindan-1-ol(5)의 합성

100 ml 둥근 flask에 5,6-dimethoxyindan-1-one 4 (3 g, 15.63 mmol), anhydrous ethanol 40 ml, NaBH₄ (1.21 g, 31.95 mmol)을 가하고 질소 기류 하에 실온에서 overnight시킨다. TLC로 반응의 종결을 확인한 후 rotary evaporator로 ethanol을 제거하고 남은 잔류물에 물을 가하고 methylene chloride로 3회 추출한 유기층을 무수 MgSO₄로 건조한다. 여과하여 농축하여 얻은 오일상 물질을 column chromatography법(ethyl acetate:*n*-hexane = 1:3)으로 분리하여 순수한 백색 결정을 얻었다.

yield : 88% (2.67 g), mp : 73~75°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 3400 (OH), ¹H-NMR δ(ppm) : 1.97~2.15(1H, m, CH₂), 2.29~2.35(1H, m, CH₂), 2.75~2.83(1H, m, CH₂), 2.93~3.11(1H, m, CH₂),

3.88(3H, s, OCH₃), 3.90(3H, s, OCH₃), 4.88(1H, t, CHOH), 6.77(1H, s, ArH), 6.93(1H, s, ArH), GC-MS(M⁺): 194.

5,6-Dimethoxyindene(6)의 합성

5,6-Dimethoxyindan-1-ol 5 (2 g, 10.3 mmol)에 benzene 30 ml를 넣고 *p*-toluene sulfonic acid(76 mg, 0.4 mmol)를 재빨리 가한 뒤 Dean-Stark 장치를 이용하여 반응시켰다. 반응이 종료 되면 반응혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물을 가하고 ethyl acetate로 3회 추출하고 포화 NaHCO₃, brine, 물 순으로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조한다. 유기층을 여과하여 얻은 여액을 농축하고, 생성된 crude compound를 column chromatography법(ethyl acetate:*n*-hexane = 1:3)으로 분리 정제하였다.

yield: 60%(1.1 g), mp: 110~113°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 1504 (C=C), ¹H-NMR δ (ppm): 3.33~3.36(2H, m, CH₂), 3.90(3H, s, OCH₃), 3.91(3H, s, OCH₃), 6.45(1H, dt, =CH), 6.78~6.81(1H, m, =CH), 6.98(1H, s, ArH), 7.08(1H, s, ArH), GC-MS(M⁺): 176.

2-(5,6-Dimethoxy-1-indenyl)ethyl bromide(7)의 합성¹⁵⁾

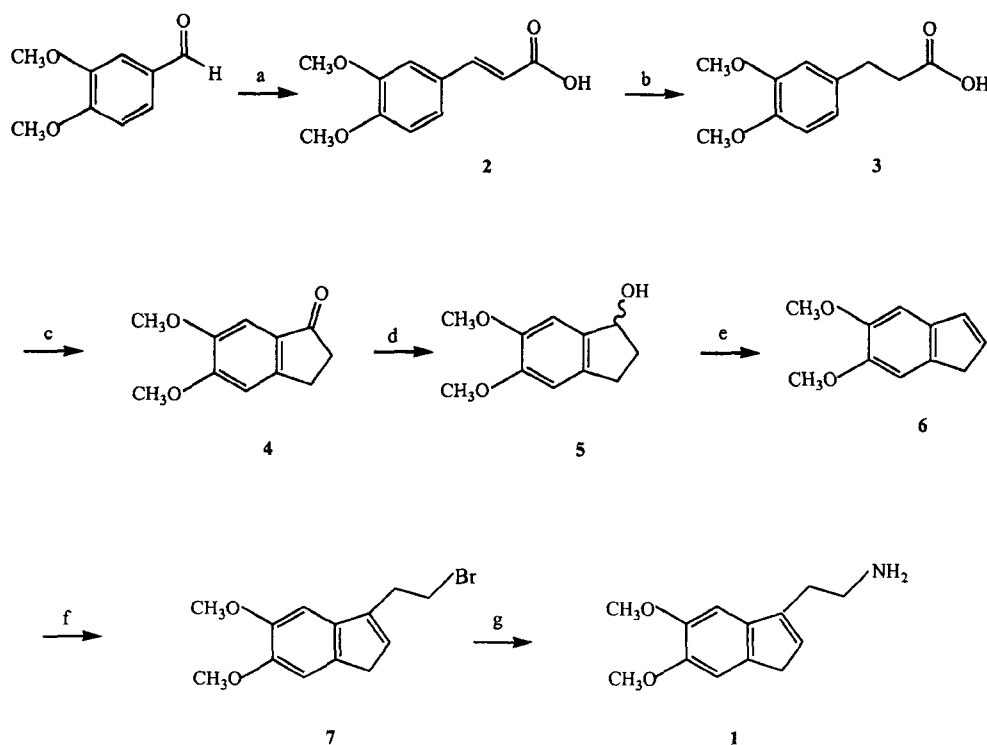
화합물 6(1 g, 5.68 mmol)을 무수 THF 30 ml에 용해시키고 0°C로 반응혼합물을 냉각시키고 2.5 M *n*-butyllithium 2.5 ml를 10분에 걸쳐 가한 후 hexamethylphosphoric triamide(1.1 ml,

6.28 mmol)을 천천히 가하였다. 반응혼합물을 -78°C로 냉각시키고 1,2-dibromoethane(0.92 ml, 10.63 mmol)의 THF 10 ml 용액을 20분간 서서히 가하였다. 반응온도가 실온이 될 때까지 교반시킨 후 다시 0°C로 냉각시키고 포화 NH₄Cl용액 20 ml를 가하고 교반한다. TLC로 반응이 종결되었음을 확인하고 ether로 3회 추출하고 유기층을 물, 포화 CuSO₄ 용액으로 세척한 후 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과, 농축하여 crude compound를 얻었다. 정제는 column chromatography법(ethyl acetate:*n*-hexane=1:3)으로 행하였다.

yield: 53%(852 mg), mp: 135~137°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 2930 (CH₂), 1507(C=C), ¹H-NMR δ (ppm): 1.41(2H, t, CH₂), 1.98(2H, t, CH₂), 3.35~3.38(2H, m, CH₂), 3.91(3H, s, OCH₃), 3.92(3H, s, OCH₃), 6.43(1H, t, =CH), 6.95(1H, s, ArH), 7.04(1H, s, ArH), GC-MS(M⁺): 283.

2-(5,6-Dimethoxy-1-indenyl)ethyl amine(1)의 합성

Three-neck flask에 화합물 7(800 mg, 2.83 mmol), 무수 ether 20 ml를 가하고 mechanical stirrer와 dry ice/acetone condenser, gas inlet 장치를 부착하고 anhydrous ammonia를 반응혼합물 중에 bubbling 하면서 반응시킨다. 출발물질이 모두 사라질 때까지 반응시킨 후 질소 가스로 암모니아를 구축시킨다. 반응혼합물에



a) p-toluenic acid, pyridine, piperidine, 100°C, b) 10% Pd-C, 95% ethanol, rt, c) i) (COCl)₂, anhydrous benzene, DMF, 0°C, ii) AlCl₃, anhydrous CH₂Cl₂, rt, d) NaBH₄, absolute ethanol, rt, e) *p*-toluenesulfonic acid, anhydrous benzene, reflux, f) 2.5 M *n*-BuLi, 0°C, 1,2-dibromoethane, -78°C, anhydrous THF, g) anhydrous ammonia, anhydrous ether.

Scheme 1 – Synthesis of 2-(5,6-dimethoxy-1-indenyl)ethyl amine(1).

물을 가하고 ether로 3회 추출하여 합한 유기층은 물로 세척하고 무수 MgSO₄로 건조, 여과한 후 농축시킨다. 정제는 column chromatography(ethyl acetate : *n*-hexane = 1 : 3)으로 행하였다.

yield : 59%(356 mg), mp : 170~172°C, IR(KBr) ν cm⁻¹: 3350 (NH₂), 1507(C=C), ¹H-NMR δ (ppm): 2.35(2H, t, CH₂), 2.71 (2H, t, CH₂), 3.32~3.35(2H, m, CH₂), 3.90(3H, s, OCH₃), 3.91(3H, s, OCH₃), 6.34(1H, d, J = 5.0Hz, =CH), 6.95(1H, s, ArH), 7.06(1H, s, ArH), GC-MS(M⁺) : 219.

실험결과 및 고찰

본 합성의 전체과정은 scheme 1에 나타내었다. 항우울 작용이 있는 serotonin의 indole ring의 bioisoster로 indene 유도체를 합성하기 위하여 3,4-dimethoxybenz-aldehyde를 출발물질로 사용하여 Knoevenagel 축합반응을 이용하여 3,4-dimethoxy cinnamic acid **2**를 얻었다. 이 화합물은 NMR spectrum의 6.33, 7.74 ppm에서 이중결합에 해당하는 수소 peak가 doublet으로 나타나는 것으로 합성을 확인하였다. 화합물 **2**를 10% Pd-C촉매 하에서 수소 접촉환원을 실시하여 propanoic acid 유도체 **3**를 정량적으로 얻었다. 화합물 **3**을 Friedel-Crafts 반응을 실시하여 5,6-dimethoxyindan-1-one(**4**)을 합성하였고 이는 NMR spectrum에서 방향족 수소가 하나 감소된 것으로 확인하였다. 화합물 **4**를 NaBH₄로 환원시켜 indanol 유도체 **5**를 합성하고 이는 IR spectrum에서 1701 cm⁻¹에서 나타났던 carbonyl 기에 해당하는 band는 사라지고 3400 cm⁻¹에서 OH기에 해당하는 broad한 band가 관찰되었다. 또한 NMR spectrum의 4.85~4.98 ppm에서 indano의 1번 수소에 해당하는 peak가 multiplet 으로 확인되었다. Indene 유도체 **6**의 합성은 *p*-toluenesulfonic acid를 촉매로 사용하여 탈수시켜 얻었고 NMR spectrum에서 6.45, 6.80 ppm에서 이중결합에 해당하는 peak를 얻었으며, IR spectrum에서 3400 cm⁻¹에서 나타났던 OH기에 해당하는 peak가 사라진 것으로 합성되었음을 확인하였다. Indene의 benzylic position을 음이온하고 친핵성 치환반응을 실시하기 위하여 2.5 M *n*-butyllithium을 THE, HMPA용매 중에서 5,6-dimethoxy-1-indene과 반응시켜 lithiation 한 후 -78 °C에서 1,2-dibromoethane과 반응시켜 화합물 **7**을 합성하였다. 화합물의 확인은 NMR spectrum에서 6.80 ppm에서 나타났던 indene ring의 C₁ 수소가 사라지고 1.41, 1.98 ppm에서 ethyl 수소에 해당하는 peak로 확인하였다. 이 화합물을 무수 ether용매 중에서 anhydrous ammonia와 반응시켜 최종생성물 **1**을 얻었으며 IR, NMR, mass spectrum 등으로 합성되었음을 확인하였다.

참고문헌

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) Fuller, R. W., Perry, K. W. and Molly, B. B. : Effect of 3-(*p*-trifluoromethyl phenoxy)-*N*-methyl-3-phenylpropylamine or the depletion of brain serotonin by 4-chloroamphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **193**, 796 (1975).
- 4) Harvey, J. A., McMaster, S. E. and Yunger, L. M. : *p*-chloroamphetamine : selective neurotoxic actions in brain. *Science* **187**, 841 (1975).
- 5) 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).
- 6) 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).
- 7) Nichols, D. E., Hoffman, A. J., Oberlender, 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).
- 8) Nichols, D. E., Lewicka, D. M., Huang, X. and Johnson, M. P. : Novel serotonergic agents. *Drug Design and Discovery* **9**, 299 (1993).
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) Fuller, R. W., Baker, J. C., Perry, K. W. and Molly, B. B. : Comparison of 4-chloro-, 4-bromo-, and 4-fluoroamphetamine in rats : Drug levels in brain and effect on brain serotonin metabolism. *Neuropharmacology* **14**, 483 (1975).
- 12) Fuller, R. W., Snood, H. D., Snood, A. M., Hemrick, S. K., Wong, D. T. and Molly, B. B. : *p*-Iodoamphetamine as a serotonin depletor in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **212**, 115 (1980).
- 13) Blair, J. B., Lewicka, D. M., Kanthasamy, A., Lucaites, V. L., Nelson, D. L. and Nichols, D. E. : Thieno[3,2-*b*] and thieno[2,3-*b*]pyrrole bioisosteric analogues of the hallucinogen and serotonin agonist *N,N*-dimethyltryptamine. *J. Med. Chem.* **42**, 1106 (1999).
- 14) Tomaszewski, Z., Johnson, M. P., Huang, X. and Nichols, D. E. : Benzofuran bioisosteres of hallucinogenic tryptamines. *J. Med. Chem.* **35**, 2061 (1992).
- 15) Collins, S., Kuntz, B. A., Taylor, N. J. and Ward, D. G. : X-Ray structures of ethylenebis(tetrahydroindenyl)-titanium and-zirconium dichlorides : a revision. *J. Organomet. Chem.* **342**, 21 (1988).