

(S)-5-요오드 -2-아미노인단 · 염산염의 합성

마 은 숙[#]

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received October 11, 2001; Revised November 20, 2001)

Synthesis of (S)-5-iodo-2-aminoindan · HCl

Eun-Sook Ma[#]

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

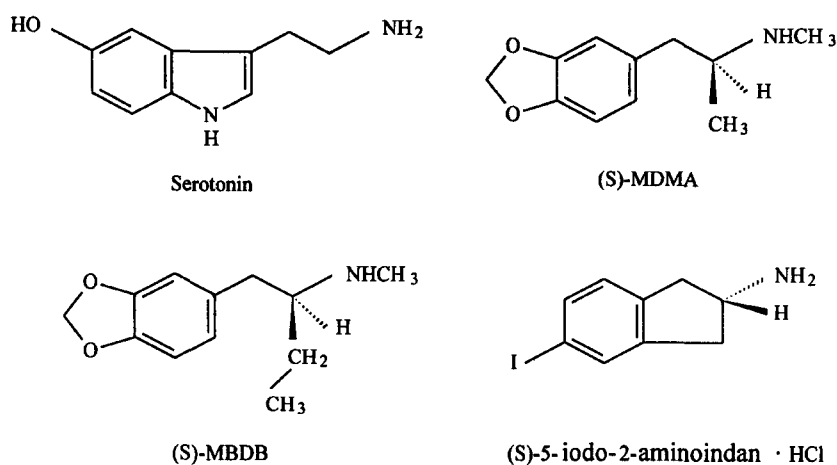
Abstract — (S)-5-Iodo-2-aminoindan · HCl (**7**) was synthesized for developing a serotonergic agent. (S)-Phenylalanine was protected with trifluoroacetyl group and compound **2** was prepared by direct iodination in acetic acid and in the presence of I₂, KIO₄, and sulfuric acid. Compound **3** was cyclized by Friedel-Crafts reaction and reduced with NaBH₄ to form 5-iodo-2-(*N*-trifluoroacetyl)aminoindan-1-ol (**4**). This compound was reduced to indan derivative **5** using the triethylsilane and BF₃ · Et₂O. It was basified with K₂CO₃ solution and treated with saturated HCl in ethyl ether to isolate compound **7**.

Keywords □ (S)-5-Iodo-2-aminoindan · HCl, serotonergic agent, iodination

Serotonin(5-hydroxytryptamine, 5-HT)는 중요한 신경전달물질로서 결핍 시에는 불안, 우울증, 정신분열 증 같은 정신 장애 질환을 유발하게 된다.^{1,2)} Serotonin 과 유사한 작용을 하는 약물로는 3,4-methylenedioxy-amphetamine(MDA), *p*-chloroamphetamine(PCA), 3,4-methyl enedioxymethamphetamine(MDMA, “ecstasy”), 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylamino) butane(MBDB) 등³⁻⁷⁾이 있다(Fig. 1). 그러나 이들 약물은 장기간 복용할 경우 비가역적으로 5-HT, 5-HIAA(5-hydroxy-indoleacetic acid)를 고갈시켜 neurotoxicity를 일으킨다. 이러한 부작용을 감소시키기 위하여 형태학적으로 rigid한 화합물인 5,6-methylenedioxy-2-amino indan (MDAI), 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan(MMAI), 6,7-methylenedioxy-2-amino tetralin(MDAT) 등^{8,9)}이 합성되었으나 이들은 독성이 감소됨과 동시에 활성이 저하되는 단점이 있다. *p*-Halogenated amphetamine 계열의 화합물 중에서 *p*-iodoamphetamine(PIA)은 활

성이 우수한 PCA와 조직분포, 반감기, monoamine oxidase에 의한 분해 저해 능력 등 여러 가지 측면에서 유사성이 있으며, 또한 PCA와 유사한 neurotoxicity도 가지고 있음이 보고되었다.¹⁰⁻¹²⁾ 특히 PIA는 5-HT uptake 저해 능력이 PCA보다 2배 증가되므로 이를 유지하면서 부작용은 감소될 수 있는 화합물의 합성이 요구되므로, 형태학적으로 rigid한 화합물인 5-iodo-2-aminoindan의 라세미체가 합성되었으나 이 화합물도 PCA보다 활성이 저하되었다. Nichols 등은 MDMA, MBDB 등의 라세미 혼합물 중에는(R) conformer보다 (S) conformer가 우수한 활성을 가지고 있음을 보고하였다.¹³⁾ 그러므로 본 실험에서는 활성의 증가를 위하여 라세미체가 아닌 (S)체를 선택적으로 합성하고, 또한 화합물의 rigid한 형태를 유지시켜 부작용이 감소된 새로운 serotonergic agent를 개발하고자 하였다. (S)-Phenylalanine을 출발물질로 사용하여 amino기를 protection시키고 Friedel-Crafts 반응을 이용하여 indanone유도체를 합성하고 이를 환원시켜 목적하는 입체선택성이 있는 화합물인 (S)-5-iodo-2-aminoindan · HCl(Scheme 1)을 합성하였다.

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



Scheme 1

실험방법

본 실험에 사용한 시약은 Aldrich사와 Fluka사의 특급 및 일급 시약을 사용하였으며 용매는 필요에 따라 별도의 방법으로 정제 및 건조시켜 사용하였다. IR spectrum은 Jasco FT-IR 300E spectrophotometer를 사용하여 측정하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼은 Varian VXR-500s(300 MHz) 분광광도계를 사용하여 측정하였고 chemical shift는 tetramethylsilane (TMS)을 내부표준물질로 사용하여 $\delta(\text{ppm})$ 단위로 표시하였고 coupling constant는 Hz로 나타내었다. 질량스펙트럼은 Kratos MS 50을 이용하여 확인하였고 원소분석은 Purdue의 원소분석실험실에서 측정하였으며, 용점은 Thomas-Hoover Meltemp장치로 측정하였으며 온도 보정은 하지 않았다. 박층 크로마토그래피(TLC)는 silica gel plate(Merck, 60F₂₅₄)를 사용하였고 화합물의 정제는 silica gel(Merck 9385, 230~400 mesh)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피법으로 하거나 재결정법으로 실시하였다.

(S)-N-Trifluoroacetylphenylalanine (1)의 합성

500 ml 둥근플라스크에 (S)-phenylalanine(20 g, 0.12 mol)과 메탄올 100 ml를 가하고 반응혼합물을 0°C의 빙욕 중에 넣고 질소 기류 하에서 교반시켰다. Triethylamine(17 ml, 0.12 mol), ethyltrifluoroacetate (18.4 ml, 0.15 mol)을 30분간에 걸쳐 천천히 가하였다. 적하가 끝나면 실온에서 아미노산이 다 용해할 때까지 반응시킨 후 반응혼합물을 10°C로 냉각하고

Dowex 50 resin H⁺ 24.24 g을 가하고 20분간 교반한 후 여과, 여액을 농축하여 황색침전물을 얻었다. 이를 에테르로 용해시키고 1M-HCl, brine, 물 순으로 세척한 후 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 다시 여과하고 여액을 감압 농축하여 미황색의 결정을 얻었다. 화합물의 정제는 benzene/cyclohexane 으로 재결정하여 흰색 침상결정을 얻었다.

수득량 : 28.4 g(90%), mp : 122~123°C, IR(KBr) vcm^{-1} : 1700

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.14~3.36(2H, m, CH₂), 4.87~4.98(1H, m, CH), 6.72(1H, d, $J=8.3$ Hz, NH), 6.91(2H, q, ArH), 7.23~7.37(3H, m, ArH)

(S)-4-Iodo-N-trifluoroacetylphenylalanine (2)의 합성

250 ml three-neck 플라스크에 기계식 교반기와 질소가스 흡입장치를 하고 (S)-N-trifluoroacetylphenylalanine 1(10 g, 38.3 mmol)과 초산 40 ml, 진한 황산 5 ml, 요오드 분말 3.86 g과 산화제로서 KIO₄ (1.86 g, 8 mmol)을 가하였다. 반응혼합물을 80°C 유욕에서 10시간 동안 격렬하게 교반하였다. 반응혼합물을 35°C 수욕 중에서 전체 양의 반이 될 때까지 진공 농축시키고 실온으로 냉각한 후 350 ml의 얼음물에 부어 결정을 석출시켰다. 생성된 결정은 에테르로 용해시키고 5% NaHCO₃, brine, 물의 순으로 중화, 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 진공 농축하여 조결정을 얻었다. 화합물의 정제는 ethyl acetate/n-hexane으로 재결정하여 순수한 흰색결정을

얻었다.

수득량 : 10.4 g(70%), mp : 150~151°C, IR(KBr) vcm^{-1} : 1702

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.12~3.33(2H, m, CH_2), 4.87~4.98(1H, m, CH), 6.72(1H, d, $J=8.6\text{Hz}$, NH), 6.90(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, ArH), 7.63(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$, ArH)

(R)-5-Iodo-2-(N-trifluoroacetyl)amino-1-indanone (3)의 합성

(S)-4-Iodo-N-trifluoroacetylphenylalanine 2(5 g, 0.129 mol)에 무수벤젠 100 ml와 dimethylformamide 소량을 가하고 실온에서 oxalyl chloride(2.45 g, 0.1935 mol)를 서서히 가하였다. 적하가 끝나면 반응혼합물을 실온에서 1시간 교반시켰다. 반응혼합물을 감압 농축하여 미반응의 oxalyl chloride를 제거하고 무수 벤젠을 가하여 2회 더 감압 증류시킨 후 별도의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. 무수 염화알루미늄의 methylene chloride 현탁액에 100 ml의 methylene chloride를 가하여 용해시킨 산 염화물을 실온에서 서서히 가한 후 2시간 반응시켰다. 반응혼합물을 묽은 염산 산성의 얼음물 중으로 붓고 2시간 교반시키고 methylene chloride로 3회 추출, 무수 황산마그네슘으로 건조한 후 진공 농축하여 결정을 얻었다. 재결정용 ethyl acetate/n-hexane을 사용하여 순수한 백색결정을 얻었다.

수득량 : 3.1 g(65%), mp : 190~192°C, IR(KBr) vcm^{-1} : 1750, 1700

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.02(1H, dd, $J=16.8, 4.3\text{ Hz}$, CH of CH_2), 3.80(1H, dd, $J=16.8, 7.6\text{ Hz}$, CH of CH_2), 4.54~4.64(1H, m, CH), 7.01(1H, br s, NH), 7.27(1H, d, $J=12.6\text{ Hz}$, ArH), 7.88(1H, dd, $J=13.0, 3.6\text{ Hz}$, ArH), 8.14(1H, s, ArH)

(R)-5-Iodo-2-(N-trifluoroacetyl)amino-1-indanol (4)의 합성

화합물 3(2 g, 5.4 mmol)을 90 ml 무수 에탄올에 용해시키고 반응혼합물을 0°C의 빙욕 중에 두고 NaBH_4 (102 mg, 2.67 mmol)을 가한 후 30분간 교반하였다. 반응이 완료되면 물을 조심스럽게 가한 후 1시간 동안 교반시키고 감압 농축하여 에탄올을 제거하고 남은 여액을 ethyl ether로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과, 감압 농

축하여 백색의 침전물을 얻었다. 이를 ethyl ether/n-hexane으로 재결정하여 정제하였다.

수득량 : 1.7 g(85%), mp : 159~161°C, IR(KBr) vcm^{-1} : 3200, 1698

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.79(1H, dd, $J=15.0, 8.4\text{ Hz}$, CH of CH_2), 3.42(1H, dd, $J=15.0, 8.1\text{ Hz}$, CH of CH_2), 4.30~4.40(1H, m, CH), 5.14(1H, d, $J=6.2\text{ Hz}$, CH), 6.71(1H, br s, NH), 6.98(1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$, ArH), 7.62(1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$, ArH), 7.76(1H, s, ArH)

(S)-5-Iodo-2-(N-trifluoroacetyl)aminoindan (5)의 합성

화합물 4(1 g, 2.67 mmol)을 순수한 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (7.63 g, 54 mmol)에 가하고 triethylsilane(1.25 g, 10.75 mmol)을 서서히 가하였다. 반응혼합물을 70°C 유욕 중에서 24시간 질소 기류 하에서 반응시키고 10% NaHCO_3 로 처리하고 ethyl ether로 수회 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 유기층을 여과시킨 후 감압 농축하여 미백색의 결정을 얻었으며 이를 column chromatography를 실시하여 정제하였다.

수득량 : 590 mg(62%), mp : 114~116°C, IR(KBr) vcm^{-1} : 1703

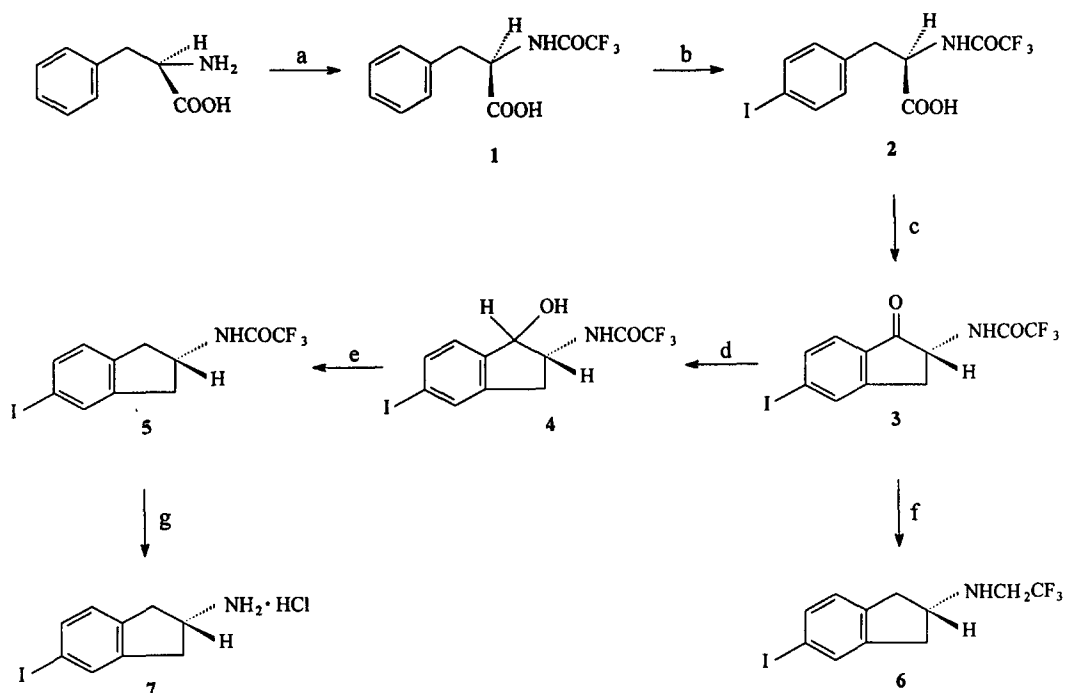
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.79~2.89(2H, m, CH_2), 3.27~3.39(2H, m, CH_2), 4.68~4.77(1H, m, CH), 6.45(1H, br s, NH), 7.04(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$, ArH), 7.56(1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$, ArH), 7.64(1H, s, ArH)

(S)-5-Iodo-N-(2,2,2-trifluoroethyl)aminoindan (6)의 합성

AlCl_3 (700 mg, 4.05 mmol)를 methylene chloride 30 ml에 현탁시키고 0°C로 반응액을 냉각시키고 질소 기류 하에서 $t\text{-BuNH}_2 \cdot \text{BH}_3$ (504 mg, 8.1 mmol)를 가하고 교반하면서 화합물 5(500 mg, 1.35 mmol)을 가하였다. 실온에서 24시간 반응시킨 후 묽은 염산으로 반응을 종료시키고 반응혼합물이 맑아질 때까지 교반하였다. 생성물은 methylene chloride으로 3회 추출하고 건조시킨 후 column chromatography를 실시하여 순수한 액상물질을 얻었다.

수득량 : 344 mg(72%)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.76~2.85(2H, m, CH_2), 3.13~3.31(4H, m, CH_2 , NHCH_2CF_3), 3.73~3.82(1H, m,



reagents : a) $\text{CF}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, CH_3OH , 0°C , 90%, b) CH_3COOH , H_2SO_4 , KIO_4 , I_2 , 80°C , 70%
 c) i) $(\text{COCl})_2$, benzene, $\text{HCON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, rt, ii) AlCl_3 , anhydrous CH_2Cl_2 , rt, 65%
 d) NaBH_4 , absolute $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, rt, 85%, e) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 70°C , 72%
 f) i) K_2CO_3 , CH_3OH , H_2O , ii) absolute $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, HCl (in ether), 65%
 g) $t\text{-BuNH}_2 \cdot \text{BH}_3$, AlCl_3 , anhydrous CH_2Cl_2 , rt

Scheme 1 – Synthetic pathway of (S)-5-iodo-2-aminoindan · HCl.

CH), 6.98(1H, d, $J=7.9$ Hz, ArH), 7.50(1H, d, $J=7.9$ Hz, ArH), 7.57(1H, s, ArH)

(S)-5-Iodo-2-aminoindan hydrochloride (7) 의 합성

화합물 5(500 mg, 1.4 mmol)을 메탄올 50 ml, H_2O 30 ml 용액 중에 potassium carbonate(1 g, 7.235 mmol)을 가하고 실온에서 4시간동안 교반시켰다. 메탄올의 대부분은 감압 증류하여 제거하고 잔류액을 methylene chloride로 3회 추출한 후 물로 세척하고 K_2CO_3 로 건조하고 여과하여 여액을 감압 농축하여 2-aminoindan의 염기 형태로 얻었다. 염기화합물을 무수 에탄올로 희석시키고 saturated HCl in ethyl ether를 서서히 가하여 산성화시켜 결정을 생성시켰다. 염산염의 재결정은 에탄올과 에테르를 사용하여 실시하여 순수한 백색결정을 얻었다.

수득량 : 270 mg(65%)

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ : 2.65~2.67(2H, m, CH_2), 3.06~

3.17(2H, m, CH_2), 3.77~3.83(1H, m, CH), 6.94(1H, d, $J=7.9$ Hz, ArH), 7.45(1H, d, $J=8.0$ Hz, ArH), 7.53(1H, s, ArH)

Mass spectrum (FAB, M^+) : 259($\text{M}^+ - \text{HCl}$)

Anal. cald. for : C(36.67%), H(3.75%), I(42.93%), N(4.74%), Cl(11.96%)

found : C(36.49%), H(3.74%), I(42.96%), N(4.61%), Cl(11.88%)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (c 1, ethanol) : +6.2

실험결과 및 고찰

(S)-배열을 가지는 5-iodo-2-aminoindan을 합성하기 위하여 출발물질로서 (S)-phenylalanine(L-phenylalanine)을 사용하여 아미노기를 trifluoroacetyl기로 protection하여 화합물 1을 합성하였다. para 위치에 요오드가 치환된 화합물 2를 얻기 위하여 여러 가지 방법을 시도하였으나 수득률이 저조하였다. 본 실험에

서는 Lei 등¹⁴⁾의 방법으로 취급하기 편리하고 저렴한 시약을 사용하여 직접적으로 요오드화 할 수 있는 방법을 선택하였다. 황산 촉매 조건에서 초산을 용매로, KIO_4 를 산화제로 사용하여 I_2 를 가하고 $80^\circ C$ 유욕 중 에서 요오드의 자색이 사라지는 때를 종말점으로 하여 화합물 2를 합성하였다. 이때 산화제로서 Lei 등이 사용한 $NaIO_3$ 보다 KIO_4 가 훨씬 수득률이 높았다. 생성물의 합성은 NMR spectrum에서 aromatic proton peak 한 개가 감소한 것으로 확인 가능하였으며, 또한 최종 화합물인 7을 원소 분석하여 요오드의 도입을 확인하였다. 화합물 3은 oxalyl chloride를 사용하여 acid chloride로 합성한 후 $AlCl_3$ 존재 하에서 Friedel-Crafts 반응을 실시하여 R stereomer인 5-iodo-2-(N-trifluoroacetyl)amino-1-indanone (3)을 얻었다. Indanone의 carbonyl기를 benzyl기로 one step반응으로 환원하고자 여러 가지 방법을 적용하였으나 -CHOH로의 환원에 그쳤다. 그러나 $t-BuNH_2 \cdot BH_3$ 와 $AlCl_3$ 를 사용하여 환원시킨 결과 IR spectrum에서 1750 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} 에서 나타났던 carbonyl기에 해당하는 2개의 흡수 band가 사라졌으며, NMR spectrum에서도 3.13~3.31 ppm에서 indan의 CH_2 proton peak 이외에 CH_2 peak 2개가 추가된 4개의 수소 peak를 보였다. 이는 indanone의 carbonyl기가 benzyl로 환원됨과 동시에 -NHCOCF₃의 carbonyl기도 환원되어 NHCH₂CF₃를 가진 화합물 6으로 되었음을 나타내었다. 그러므로 indan으로의 환원은 두 단계 반응으로 합성을 시도하였다. 먼저 $NaBH_4$ 로 -CHOH로 환원시켜 indanol (4)을 합성하였다. 이 화합물의 배열은 R 이며, NMR spectrum에서 5.14 ppm에서 doublet peak가 나타난 것으로 OH기의 생성을 확인하였다. 이 indanol을 triethylsilane과 $BF_3 \cdot Et_2O$ 으로 환원하고 NMR spectrum을 측정한 결과 5.14 ppm의 수소 peak가 사라진 것으로 indan유도체 (5)가 합성되었음을 확인하였다. 화합물 5을 K_2CO_3 염기로 처리하여 trifluoroacetyl기를 제거하여 amine 염기를 얻고 이를 염산 염으로 합성하여 화합물 7을 얻었다.

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) Fuller, R. W., Perry, K. W., and Molly, B. B. : Effect of 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine on 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. : Methylenedioxymphetamine (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-aminopropane 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) Nichols, D. E., Dimpfel, W. and Spuler, M. : Hallucinogenic and stimulatory amphetamine derivatives; Fingerprinting DOM, DOI, DOB, MDMA, and MBDB by spectral analysis of brain field potentials in the freely moving rat (tele-stereo-EEG), *Psychopharmacology* **98**, 297 (1989).
- 14) Lei, H., Stoakes, M. S., Herath, K. P. B., Lee, J. H. and Schwabacher, W. : Efficient Synthesis of a phosphite bis-amino and its use in the construction of amphiphilic peptides, *J. Org. Chem.* **59**, 4206 (1994).