

## 2-Aminoindan 및 *cis*-(±)-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one의 효율적 합성

김민우 · 마은숙<sup>#</sup>

대구가톨릭대학교 약학대학

(Received November 24, 2006; Revised December 6, 2006)

### Efficient Synthesis of 2-Aminoindan and *cis*-(±)-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one

Minwoo Kim and Eunsook Ma<sup>#</sup>

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

**Abstract** — 1-Amino-5,6-dimethoxyindan hydrochloride was synthesized from 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid by intramolecular Friedel-Crafts acylation, oximation with hydroxylamine, and reduction with an overall yield of 74%. 2-Amino-5,6-dimethoxyindan hydrochloride was synthesized from 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid by intramolecular Friedel-Crafts acylation, oximation with isoamyl nitrite, reduction in NaOH and reaction with HCl to form 5,6-dimethoxy-2-indanone, which was reacted with hydroxylamine and reduced with an overall yield of 42%. 5,6-Dimethoxyindan-1,2-dione-2-oxime, which was catalytically hydrogenated to afford *cis*-, and *trans*-1-amino-5,6-dimethoxyindan-1-ol as 3 : 1 ratio. This mixture was treated with Li and reacted with chloroacetyl chloride. *Cis* isomer was acylated and cyclized to synthesize *cis*-(±)-7,8-dimethoxy-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one, but *trans* isomer was just acylated to form amide.

**Keywords** □ 5,6-Dimethoxy-1-indanone, 1-Aminoindan, 2-Aminoindan, *cis*-(±)-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one

Dopaminergic system은 운동조절, 성기능, 심혈관계의 형평성 유지, 내분비 조절 및 인지능력 등을 포함하여 다양한 기능에 관여한다. 이 시스템이 파괴되면 schizophrenia, Parkinson's disease 및 Huntington's chorea와 같은 신경장애와 관련된 질환이 유발된다.<sup>1)</sup> Dopamine(1, DA) 수용체는 adenylate cyclase에 대한 활성에 따라 D<sub>1</sub>과 D<sub>2</sub> 수용체로 나누었다.<sup>2)</sup> 그러나 최근 분자생물학적 기술의 발전으로 새로운 DA 수용체가 발견되면서 D<sub>1</sub>-type과 D<sub>2</sub>-type으로 분류하였고 D<sub>1</sub>-type에는 D<sub>1</sub> 및 D<sub>5</sub> 수용체가, D<sub>2</sub>-type에는 D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 및 D<sub>4</sub> 수용체가 포함되어 있다.<sup>3-6)</sup>

최근 고령화 사회로 접어들면서 뇌의 병변에 의한 질환이 증가하고 있으며, 특히 DA 결핍으로 인한 질환이 다발하고 있으나 부작용 없는 선택적인 약효를 지닌 치료제 개발이 어려운 실정이다.

DA와 유사한 free rotation 가능한 구조인 *p*-chlorophenethylamine(PCA), 3,4-dimethylenedioxyamphetamine(MDA), 3,4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA) 등은 활성은 좋으나 신경 독성을 유발하는 부작용이 있으므로 이를 개선하기 위하여 Cannon 등은 conformationally restricted congeners로서 2-aminoindan 유도체를 합성하였다.<sup>7-9)</sup> 5,6-Dihydroxy-2-aminoindan은  $\alpha$ -adrenergic activities 나타내며,<sup>10)</sup> 5,6-dimethoxy-2-aminoindan은 진통작용이 있음을 보고하였다. 5,6-Dimethoxy-2-(*N,N*-di-*n*-propyl)-aminoindan(2, PNU-99194A)는 동물 모델에서 선택적인 dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist로서 antipsychotic 작용이 있음을 보고하였다.<sup>11-14)</sup>

R-(+)-*N*-propargyl-1-aminoindan(3)은 매우 선택적이고 효과적으로 MAO-B 저해함으로써 Parkinson's disease 치료제로 사용되고 있다.<sup>15)</sup> 1-Aminoindan-1,5-dicarboxylic acid(AIDA)은 metabotropic glutamate receptors(mGluRs)에 길항 작용을 나타내는 rigid한 (carboxyphenyl)glycine 유도체이다.<sup>16)</sup>

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 053-850-3621 (팩스) 053-850-3602  
(E-mail) masook@cu.ac.kr

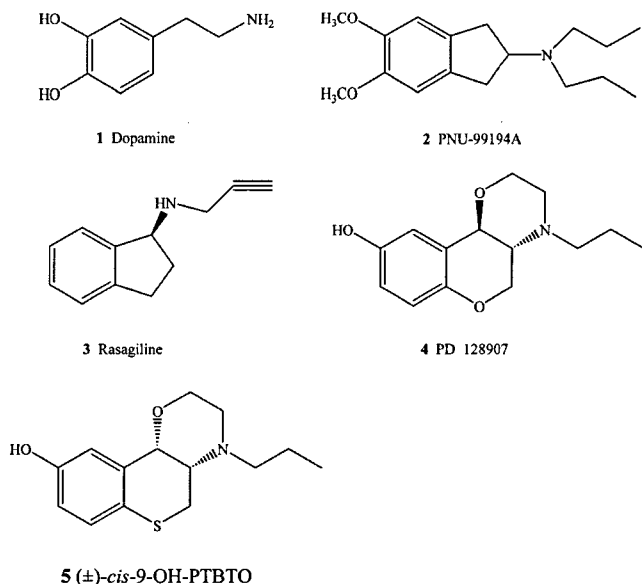


Fig. 1 - Chemical structures of dopamine, U-99194A, rasagiline, PD 128907, and (±)-cis-9-OH-PTBTO.

Oxazine 고리를 갖고 있는 PD 128907(4)는 benzopyran-oxazine계열의 화합물로 추체외로 부작용이 감소된 선택적인 DA D<sub>3</sub> receptor agonist로 작용하여 Parkinson's disease 치료에 효과적임이 보고되었다.<sup>17)</sup> 또한 hexahydronaphthoxazine 유도체 (PHNO, N-0500)도 선택적인 DA D<sub>2</sub> receptor agonist로 Parkinson's disease 치료 작용이 있다.<sup>18)</sup>

이상에서와 같이 다양한 약리활성을 나타내는 화합물의 key structure로 aminoindan이 중요한 작용을 하는 것으로 생각되어 이들의 효율적인 합성 방법 모색과 dopaminergic activity를 가지는 새로운 골격 구조를 얻기 위하여 aminoindan과 oxazine ring이 hybrid된 구조인 indenoxazinone moiety를 합성하고자 하였다.

Cannon 등은 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid(6)로부터 6단계를 거쳐 38% 득률로 5,6-dimethoxy-2-aminoindan(13) 합성하였으며,<sup>7)</sup> Göksu 등은 상업적으로 이용할 수 있는 indan-2-ol로부터 7 단계를 거쳐 48% 득률로 13을 합성한 바 있다.<sup>19)</sup>

본 연구에서는 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid로부터 5,6-dimethoxy-1-aminoindan(9)과 5,6-dimethoxy-1-aminoindan(13)을 합성 단계는 줄이면서 득률은 증가시킬 수 있는 방법으로 합성하고자 하였다. 또한 indenoxazine의 합성은 5,6-dimethoxyindan-1-one으로부터 5,6-dimethoxyindan-1,2-dione-2-oxime(10)을 합성하고 수소 접촉환원 하여 *cis*-, *trans*-(±)-2-amino-5,6-dimethoxy-1-indanol(14a, 14b)를 얻고, 이를 mixture 상태로 염기 조건하에서 chloroacetyl chloride와 반응시켜 *cis*-(±)-7,8-dimethoxy-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2*H*)-one(16) 유도체를 합성하고자 하였다.

## 실험 방법

### 시약 및 기기

모든 무수 반응은 사용하기 전에 별도의 방법으로 정제 및 건조하여 사용하였으며 합성에 필요한 시약은 Aldrich, Fluka, 및 Sigma사의 특급 및 일급을 사용하였다. 용점 측정은 Thomas-Hoover 용점측정기를 사용하였고 온도 보정은 하지 않았다. <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR 및 NOESY spectrum은 Varian 400 MHz spectrometer를 사용하였고 용매는 CDCl<sub>3</sub>와 DMSO-d<sub>6</sub>를 사용하였으며 chemical shift는 tetramethylsilane를 내부표준물질로 사용하여 δ(ppm) 단위로 표시하였고 coupling constant값은 Hz로 나타내었다. IR spectrum은 Jasco FT-IR 300E spectrometer를 사용하여 측정하였고 Mass spectrum은 Kratos MS 50를 이용하여 확인하였다. 박층크로마토그래피(TLC)는 silica gel plate(Merck, 60F254)를 사용하였고 화합물의 정제는 silica gel(Merck 9385, 230~400 mesh)을 이용하여 column chromatography법으로 하거나 재결정으로 하였다.

## 합 성

### 5,6-Dimethoxy-1-indanone(7)

Cannon 등의 방법<sup>7)</sup>에 준하여 화합물 6(5 g, 23.8 mmol), 무수 benzene 50 ml과 dimethylformamide 소량을 가한 현탁액에 oxalyl chloride(3.25 ml, 48.25 mmol)을 10분에 걸쳐 가하고 실온에서 반응시켰으며 다음 조작은 문헌과 동일하게 실시하여 미백색의 순수한 결정을 얻었다.

Yield : 4 g(88%), mp : 118~120°C(117~119°C<sup>7)</sup>), IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1701, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.68(2H, t, *J*=4.4 Hz, H-3), 3.06(2H, t, *J*=4.4 Hz, H-2), 3.91(3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.97(3H, s, CH<sub>3</sub>O), 6.90(1H, s, ArH), 7.29(1H, s, ArH), EIMS(M<sup>+</sup>) : 192.

### 5,6-Dimethoxy-1-indanone-1-oxime(8)

화합물 7(2 g, 8.42 mmol)을 ethanol 30 ml에 용해시키고, 실온에서 hydroxylamine hydrochloride(944 mg, 13.6 mmol)을 가하였다. 반응혼합물을 10°C로 냉각시키고 5 M NaOH 6 ml를 5분 동안 가한 후 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응혼합물에 물을 가하고 ethyl acetate로 추출하고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과시키고 진공 농축하여 crude oil을 얻었다. 이를 column chromatography를 이용하여 ethyl acetate/*n*-hexane(1:3)으로 분리하여 순수한 백색 결정을 얻었다.

Yield : 2 g(93%), mp : 191~192°C, IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1504, 1350, 1262, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.76(2H, t, *J*=4.0 Hz, H-3), 2.90(2H, t, *J*=4.0 Hz, H-2), 3.76(3H, s, CH<sub>3</sub>O), 3.77(3H,

s, CH<sub>3</sub>O), 6.93(1H, s, ArH), 7.00(1H, s, ArH), <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 161.9(C=NOH), 151.7(C<sub>5</sub>), 149.2(C<sub>6</sub>), 129.0(C<sub>3a</sub>), 108.8(C<sub>7b</sub>), 103.4(C<sub>4</sub>), 56.3(OCH<sub>3</sub>), 56.2(OCH<sub>3</sub>), 28.6(C<sub>2</sub>), 27.0(C<sub>3</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>): 207.

#### 1-Amino-5,6-dimethoxyindan HCl(9)

10% Pd-C 300 mg과 95% ethanol 30 ml 가한 용액에 화합물 8(1 g, 4.83 mmol)을 가하고 Parr hydrogenation 장치에서 55 psi 조건으로 5시간 반응시킨 후 TLC 반응의 종결을 확인하였다. 반응혼합물을 celite pad에서 여과시킨 후 감압 농축하여 미백색의 화합물을 얻었다. 이를 ethanol에 용해시키고 hydrochloric acid 포화 ethyl ether를 가하여 흰색 침전물을 석출시키고 이를 여과하여 침전물을 취하였다. 이 화합물을 hot ethanol에 용해시키고 cold ethyl ether를 가하여 재결정시켜 순수한 무정형 백색 물질을 얻었다.

Yield : 940 mg(85%), mp : 218~219°C(dec.), IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3420, 2534, 1602, 1508, 1350, 1332, 1269, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.65~3.05(2H, m, H-2), 3.34~3.55(2H, m, H-3), 3.74(6H, s, 2×OCH<sub>3</sub>), 6.70(1H, s, ArH), 7.44(1H, s, ArH), <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 150.5(C<sub>5</sub>), 148.6(C<sub>6</sub>), 136.6(C<sub>3a</sub>), 131.3(C<sub>7b</sub>), 109.6(C<sub>4</sub>), 108.6(C<sub>7</sub>), 56.5(OCH<sub>3</sub>), 56.4(OCH<sub>3</sub>), 55.7(C<sub>1</sub>), 31.3(C<sub>2</sub>), 30.7(C<sub>3</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>+HCl): 229.5.

#### 5,6-Dimethoxyindan-1,2-dione-2-oxime(10)

화합물 7(5 g, 26.0 mmol)을 methanol 160 ml에 용해시키고 isoamylnitrite(3.3 g, 28.0 mmol)을 가한 후 반응혼합물의 온도를 45°C 이하로 유지하면서 진한 염산 2.6 ml를 천천히 가하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 얼음물 150 ml에 가하여 미백색의 결정을 석출시키고 여과하고 얼음물로 수회 세척하였다. 얻어진 조결정은 hot methanol에 용해시키고 얼음물로 재결정하였다.

Yield : 5.46 g(95%), mp : 224°C(dec.), IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.62(2H, s, H-3), 3.80(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.86(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 7.14(1H, s, ArH), 7.14(1H, s, ArH), <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 188.2(C=O), 156.6(C=NOH), 155.4(C<sub>5</sub>), 150.0(C<sub>6</sub>), 143.1(C<sub>3a</sub>), 131.2(C<sub>7b</sub>), 109.2(C<sub>4</sub>), 105.1(C<sub>7</sub>), 56.8(OCH<sub>3</sub>), 56.3(OCH<sub>3</sub>), 28.5(C<sub>3</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>): 221.

#### 5,6-Dimethoxyindan-2-one(11)

Panetta<sup>20</sup>의 방법에 준하여 화합물 10(3 g, 13.5 mmol)에 진한 염산 12 ml와 H<sub>2</sub>O 60 ml를 가하여 용해시키고 시간 동안 환류시킨 후 TLC 반응의 종결을 확인하고 실온으로 냉각시켰다. 반응혼합물을 chloroform으로 3회 추출, 건조 및 농축하여 crude solid를 얻었다. 화합물의 정제는 column chromatography(ethyl

acetate/*n*-hexane=1:3)를 실시하여 백색 결정으로 얻었다.

Yield : 1.8 g(70%), mp : 111~112°C, IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1707, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.47(4H, s, H-1, H-3), 3.80(6H, s, CH<sub>3</sub>O), 6.73(2H, s, ArH), <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 215.2(C=O), 150.1(C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 127.4(C<sub>1a</sub>, C<sub>3a</sub>), 109.2(C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub>), 55.7(CH<sub>3</sub>O), 41.8(C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>): 192.

#### 5,6-Dimethoxy-2-indanone-2-oxime(12)

화합물 11(1 g, 5.2 mmol)을 methanol 15 ml에 용해시키고 hydroxylamine hydrochloric acid(472 mg, 6.8 mmol)를 가하고 출발물질이 사라질 때까지 반응시켰다. 반응의 workup 방법은 화합물 8과 동일하게 실시하였다.

Yield : 915 mg(85%), mp : 154~155°C : IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.77(2H, s, B part of AB system), 3.81(2H, s, A part of AB system), 3.93(6H, s, 2×OCH<sub>3</sub>), 6.81(2H, s, ArH), <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 160.9(C-2), 148.5(C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 132.7(C<sub>1a</sub>, C<sub>3a</sub>), 114.9(C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub>), 56.0(CH<sub>3</sub>O), 39.1(C<sub>3</sub>), 31.7(C<sub>1</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>): 207.

#### 2-Amino-5,6-dimethoxyindan • HCl(13)

10% Pd-C 500 mg을 95% ethanol 30 ml에 가한 현탁액에 화합물 12(1 g, 4.83 mmol)을 가하고 수소환원장치에서 55 psi 조건에서 5시간 동안 반응시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인하고 반응혼합물의 workup을 화합물 9와 동일하게 실시하였다.

Yield : 886 mg(80%), mp : 285~288°C(lit mp 288~290°C), IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 3482, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.93(2H, B part of AB system, dd, *J*=16.0, 3.4 Hz), 3.32(2H, A part of AB system, dd, *J*=15.9, 7.0 Hz), 3.80(6H, s, 2CH<sub>3</sub>O), 4.26(1H, tt, *J*=7.4, 3.6 Hz, H-2), 6.96(s, 2H, H-4, H-7), <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 150.1(C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>), 136.2(C<sub>1a</sub>, C<sub>3a</sub>), 112.2(C<sub>4</sub>, C<sub>7</sub>), 60.5(C<sub>2</sub>), 55.9(CH<sub>3</sub>O), 42.0(C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>), EIMS(M<sup>+</sup>): 229.5.

#### Cis, trans-(±)-2-Amino-5,6-dimethoxyindan-1-ol(14a, 14b)

10% Pd-C 1 g에 95% ethanol 60 ml를 가한 현탁액에 화합물 10(3 g, 13.4 mmol)을 가하고 수소 환원장치에서 24시간 환원시켰다. TLC로 반응의 종결을 확인하였으며 workup 방법은 HCl salt를 만드는 것을 제외하고 화합물 9와 동일하게 처리하여 14a와 14b의 혼합물로 얻었다. 정제는 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane과 5% MeOH)를 이용하여 2.2 g(80%)의 득률로 얻었다. mp(mixture) : 142~143°C.

14a(cis isomer) : IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3170, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.43(1H, dd, *J*=15.0, 7.5 Hz, H-3), 3.05(1H, dd, *J*=15.0, 7.5 Hz, H-3), 3.36(1H, q, H-2), 3.79(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.80(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.68(1H, d, *J*=5.6 Hz, H-1), 6.60(1H, s, ArH), 6.81

(1H, s, ArH), EIMS(M<sup>+</sup>) : 209

**14b**(*trans* isomer) : IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 3340, <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.38(1H, dd, *J*=15.2, 7.6 Hz, H-3), 2.94(1H, dd, *J*=15.5, 7.6 Hz, H-3), 3.21(1H, q, H-2), 3.79(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.80(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.48(1H, d, *J*=6.4 Hz, H-1), 6.76(1H, s, ArH), 6.81(1H, s, ArH).

**Trans-(±)-2-Chloroacetamido-5,6-dimethoxyindan-1-ol (15), Cis-(±)-7,8-dimethoxy-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2H)-one(16)**

**14a**와 **14b**의 혼합물(500 mg, 2.4 mmol)를 무수 methylene chloride 40 ml와 methyl alcohol 2 ml를 가하여 용해시키고 반응혼합물을 실온에서 Li 금속을 가하 3시간 교반시켜 반응혼합물이 혼탁해지면 chloroacetyl chloride(350 mg, 2.88 mmol)를 천천히 가하였다. 반응혼합물을 실온에서 2시간 반응시키고 TLC 관찰 결과 두개의 spot이 생성되었음을 알 수 있었다. 반응혼합물에 H<sub>2</sub>O를 가하여 반응을 종결시키고 methylene chloride로 3회 추출시켰다. 추출한 유기층을 brine과 물로 세척한 후 무수 MgSO<sub>4</sub>, 건조시키고 감압 농축하여 crude한 유상물질을 얻었다. 이를 column chromatography(ethyl acetate/*n*-hexane=1:1와 10% methanol)를 실시하여 화합물 **15**와 **16**을 순수하게 분리하였다.

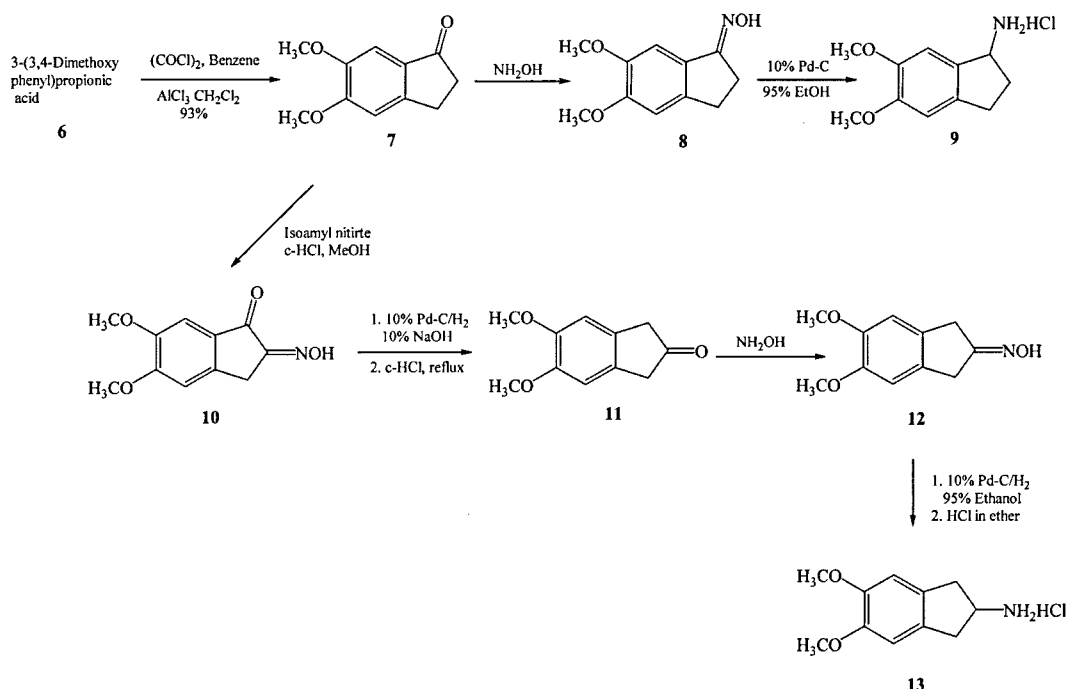
**15** : mp : 173~175°C, IR(KBr) cm<sup>-1</sup> : 1680, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.77(1H, dd, *J*=16.0, 8.2 Hz, H-3a), 3.38(1H, dd,

*J*=16.0, 8.2 Hz, H-3b), 3.87(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.88(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.14(2H, d, *J*=4.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.28~4.34(1H, m, H-2), 5.07(1H, d, *J*=6.0 Hz, H-1), 6.71(1H, s, ArH), 6.94(1H, s, ArH), 6.97(1H, br d, *J*=4.0 Hz, NH), <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 163.2, 148.8, 146.8, 139.7, 137.0, 114.7, 104.7, 65.1, 56.3, 56.2, 48.5, 42.7, 31.1, EIMS(M<sup>+</sup>) : 285.5.

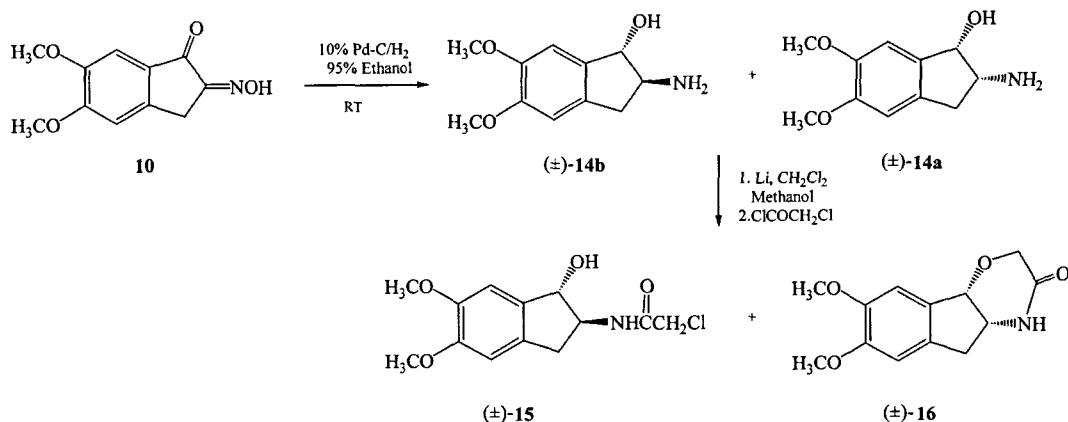
**16** : mp : 130~132°C, IR (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1678, <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 2.87(1H, d, *J*=16.0 Hz, H-3a), 3.51(1H, dd, *J*=16.0, 6.4 Hz, H-3b), 3.79(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.84(2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.06~4.12(1H, m, H-2), 4.45(1H, d, *J*=3.4 Hz, H-1), 6.79(1H, s, ArH), 6.93(1H, s, ArH), 6.95(1H, s, NH), <sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 166.1, 150.4, 148.5, 133.5, 132.0, 114.7, 108.2, 72.1, 65.1, 56.5, 56.3, 52.7, 31.2, EIMS(M<sup>+</sup>) : 249.

### 결과 및 고찰

화합물의 전체 합성 방법은 Scheme 1과 2에 나타내었다. 5,6-Dimethoxy-1-indanone(**7**)은 Cannon 등이 합성한 방법<sup>7)</sup>에 준하여 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid(**6**)를 출발로 사용하여 intramolecular Friedel-Crafts 반응으로 93% 득률로 얻었다. 화합물 **7**은 염기 조건에서 hydroxylamine과 반응시켜 5,6-dimethoxy-1-indanone-1-oxime(**8**)을 합성하였고, 이를 parr hydrogenation 장치에서 수소화시켜 1-amino-5,6-dimethoxyindan hydrochloride(**9**)를 화합물 **6**으로부터 74% 얻었다. 화합물 **8**의



Scheme 1 – Synthesis of 1-amino-5,6-dimethoxy- and 2-amino-5,6-dimethoxyindan · HCl (**9** and **13**).



Scheme 2 – Synthesis of *cis*-(±)-7,8-dimethoxy-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]-oxazin-3(2H)-one (16).

확인은 IR spectrum에서 indanone의 carbonyl group에 해당하는 흡수 band가 관찰되지 않음으로서 확인하였고 <sup>1</sup>H-NMR spectrum 측정 결과 H-2 와 H-3에 해당하는 peak가 2.76과 2.90 ppm에서 각각 확인되었다. 화합물 9의 확인은 IR spectrum에서 oxime이 환원됨으로서 얻어진 amino group에 해당하는 흡수 band를 3420 cm<sup>-1</sup>에서 확인할 수 있었다.

화합물 7을 염산 산성 조건 하에서 isoamyl nitrite과 반응시켜 5,6-dimethoxy-1,2-indan-1-dione-2-oxime(10)을 95% 득률로 얻었다. 화합물 10의 확인은 <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 H-3 peak를 3.62 ppm에서 singlet으로 확인할 수 있었다. 화합물 10을 에탄올에 용해시키고 10% NaOH 용액을 가하고 10% Pd-C 촉매 하에서 반응시키고, HCl 산성에서 장시간 가열 환류하여 dehydration과 deamination시켜 5,6-dimethoxyindan-2-one(11)을 70% 득률로 합성하였다. 11의 <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 H-1, H-3의 4개의 수소가 3.47 ppm에서 singlet로 관찰되었으며 이는 화합물의 구조가 대칭구조임을 반영하는 것이다. <sup>13</sup>C-NMR spectrum에서도 symmetrical carbon peaks들이 나타남을 알 수 있었다. 화합물 11을 hydroxylamine과 반응시켜 5,6-dimethoxyindan-2-one-2-oxime(12)을 85% 득률로 합성하였다. 이 화합물을 10% Pd-C촉매 하에 수소 환원시키고 이를 소량의 ethanol에 용해시키고 saturated HCl(in ethyl ether)를 가하여 5,6-dimethoxy-2-aminoindan hydrochloride(13)을 80% 득률로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 2.93과 3.32 ppm에서 AB system의 B part 수소 peak와 A part 수소 peak를 특징적으로 확인할 수 있었다. 화합물 6으로부터 13까지 5단계 반응의 전체 수득률은 42%였다.

화합물 10을 10% Pd-C 촉매 하에서 환원시켜 *cis*-와 *trans*-(±)-2-aminoindan-1-ol(14a, 14b)의 혼합물을 얻었다. *Cis* 체의 <sup>1</sup>H-NMR spectrum에서 H-1 수소가 4.68 ppm에서 doublet으로 나타났으며  $J_{H1,H2}$  값이 5.6 Hz, *trans*체는 4.48 ppm에서 doublet으로 나타났으며  $J_{H1,H2}$  값은 6.4 Hz로 측정되었다. 또한 14a와

14b의 stereochemistry는 NOESY spectrum으로 확인하였다. *Cis* 체는 H-1과 H-2 수소 간의 correlation에 해당하는 cross peak가 확인되었으며, *trans* 체는 cross peak가 관찰되지 않았다. *Cis*-와 *trans*-isomer의 생성비율은 3:1이었으며 <sup>1</sup>H-NMR spectrum의 H-1 peak integral 비로 결정하였다. 14a, 14b의 IR spectrum에서는 *cis* isomer의 OH stretching frequency가 3170 cm<sup>-1</sup>에서, *trans* isomer는 3340 cm<sup>-1</sup>에서 확인 되었으며, 이는 *cis* isomer의 경우 intramolecular hydrogen bond가 가능하므로 낮은 값을 갖는 것으로 생각되었다. 14a, 14b의 혼합물을 그 다음 반응에 분리 없이 그대로 사용하였다. 혼합물을 무수 methylene chloride와 소량의 methanol에 용해시키고 금속 Li를 가하여 dilithiation시킨 후 chloroacetyl chloride와 반응시킨 결과 *cis* isomer는 one pot으로 acylation과 cyclization된 화합물인 *cis*-(±)-7,8-dimethoxy-4,4a,5,9b-tetrahydroindeno[1,2-b][1,4]oxazin-3(2H)-one(16)이 합성되었으며, <sup>1</sup>H-NMR spectrum의 4.45 ppm에서 H-1의 peak를 얻었으며 coupling constant 값이 3,2 Hz인 것으로 *cis* isomer임을 확인하였다. 또한 3.84 ppm에서 CH<sub>2</sub> 수소 peak에 해당하는 chemical shift 값을 확인할 수 있었다. *Trans* isomer는 acylation 반응만 진행된 화합물인 *trans*-(±)-2-chloroacetamido-5,6-dimethoxyindan-1-ol(15)이 생성되었음을 확인하였다.

## 결론

다양한 활성을 가진 화합물의 골격 구조로 예상되는 1-aminoindan, 2-aminoindan을 효율적으로 합성하기 위하여 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionic acid를 출발로 5,6-dimethoxyindan-1-one(7)을 합성하고 이를 사용하여 2단계를 거쳐 화합물 9를 74%, 4단계를 거쳐서 화합물 13을 42% 득률로 각각 합성하였다. 또한 oxazine 유도체를 합성하기 위하여 5,6-dimethoxyindan-1-one을 isoamyl nitrite로 oxime을 합성하고 수소 접촉하여 2-

amino-1-indanol의 *cis* isomer와 *trans* isomer를 3 : 1 혼합물로 얻고 이를 Li를 이용하여 dithiation 시키고 chloroacetyl chloride와 반응시켜 *cis* isomer로부터 acylation과 cyclization된 화합물인 화합물 16을 합성하였다. *Trans* isomer는 acylation된 화합물 15를 얻었다.

### 감사의 말씀

본 연구는 대구가톨릭대학교의 지원에 의해 수행되었기에 감사드립니다.

### 참고문헌

- Jackson, D. M. and Westland-Danielsson, A. : Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. *Pharmacol. Ther.* **64**, 291 (1994).
- Kebabian, J. W. and Calne, D. B. : Multiple receptors for dopamine. *Nature* **277**, 93 (1979).
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M., Bouthene, M. and Schwarz, J. : Molecular cloning and characterization of novel dopamine receptor D<sub>3</sub> as a target for neuroleptics. *Nature* **347**, 146 (1990).
- Van Tol, H. H. M., Bunzow, J. R., Guan, H. C., Sunhara, R. K., Man, P., Niznik, H. B. and Civelli, O. : Cloning of the gene for human dopamine D<sub>4</sub> receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* **350**, 610 (1991).
- Sunhara, R. K., Guan, H. C., O'Dowd, B. F., Seeman, P., Laurier, L. G., George, S. R., Torchia, J., Van Tol, H. H. M. and Niznik, H. B. : Cloning of the gene for a human dopamine D<sub>5</sub> receptor with higher affinity for dopamine than D<sub>1</sub>. *Nature* **350**, 614 (1991).
- Civelli, O., Bunzow, J. R. and Grandy, D. K. : Molecular diversity of the dopamine receptor. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **32**, 281 (1993).
- Cannon, J. G., Perez, J. Z., Bhatnager, R. K., Long, J. P. and Sharabi, F. M. : Conformationally restricted congeners of dopamine derived from 2-aminoindan. *J. Med. Chem.* **25**(12), 1442 (1982).
- Cannon, J. G., Dushin, R. G., Long, J. P., Ilhan, M., Jones, N. D. and Schwarzendruber, J. K. : Synthesis and dopaminergic activity of (R)- and (S)-4-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino)indan. *J. Med. Chem.* **28**(4), 515 (1985).
- Ma, S. X., Long, J. P., Flynn, J. R., Leonard, P. A. and Cannon, J. G. : Dopaminergic structure-activity relationships of 2-aminoindan and cardiovascular action and dopaminergic activity of 4-hydroxy-5-methyl-2-di-*n*-propylaminoindan (RD-211). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **256**(2), 751 (1991).
- Gray, A. P., Kreifels, S. E. and Li, J. A. : Conformational requirements for direct adrenergic stimulation. *J. Med. Chem.* **16**, 1023 (1973).
- Haadsma-Svensson, S. R., Cleek, K. A., Dinh, D. M., Duncan, J. N., Haber, C. L., Huff, R. M., Lajiness, M. E., Nichols, N. F., Smith, M. W., Svebsson, K. A., Zaya, M. J., Carlsson, A. and Lin, C. H. : Dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonists. 1. Synthesis and structure-Activity relationships of 5,6-dimethoxy-*N*-alkyl- and *N*-alkylaryl-substituted 2-aminoindans. *J. Med. Chem.* **44**, 4716 (2001).
- Gendreau, P. L., Petitto, J. M., Schnauss, R., Frantz, K. J., Van Hartesveldt, C., Garipey, J. L. and Lewis, M. H. : Effects of the putative D<sub>3</sub> dopamine receptor antagonist PNU-99194A on motor behavior and emotional reactivity in C57BL/6J mice. *Eur. J. Pharmacol.* **337**, 147 (1997).
- Sterling, J., Veinberg, A., Lerner, D., Goldenberg, W., Levy, R., Youdim, M. and Finberg, J. : (R)-( $\pm$ )-*N*-Propargyl-1-aminoindan (rasagiline) and derivatives : highly selective and potent inhibitors of monoamine oxidase B. *J. Neural Transm. Suppl.* **52**, 301 (1998).
- Klodzinska, A., Tatarczynska, K. and Stachowicz, E. : 1-Aminoindan-1,5-dicarboxylic acid (AIDA), a rigid (carboxyphenyl)glycine derivative acting on metabotropic glutamate receptors (mGluRs) antagonist. *Pharmacology* **281**(2), 721 (1997).
- Carr, K. D., Yamamoto, N., Omura, M., Cabeza de Vaca, S. and Krahn, L. : Effects of the D<sub>3</sub> dopamine receptor antagonist, U99194A, on brain stimulation and d-amphetamine reward, motor activity, and *c-fos* expression in ad libitum fed and food-restricted rats. *Psychopharmacology* **163**, 76 (2002).
- Baker, L. E., Svensson, K. A., Garner, K. J. and Goodwin, A. K. : The dopamine D<sub>3</sub> receptor antagonist PNU-99194A fails to block (+)-7-OH-DPAT substitution for *d*-amphetamine or cocaine. *Eur. J. Pharmacol.* **358**, 101(1998).
- Akunne, H. C., Towners, P., Ellis, G. J., Dijkstra, D., Wikstrom, H., Heffner, T. G., Wise, L. D. and Pugsley, T. A. : Characterization of binding of [<sup>3</sup>H]PD 128907, a selective dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist ligand, to CHO-K1 cells. *Life Sci.* **57**, 1401 (1995).
- Dijkstra, D., Hazelhoff, B., Mulder, T. B. A., de Vries, J. B., Wynberg, H. and Horn, A. S. : Synthesis and pharmacological activity of the hexahydro-4*H*-naphth[1,2-*b*][1,4]oxazines: a new series of potent dopamine receptor agonists. *Eur. J. Med. Chem.* **20**, 247 (1985).
- Göksu, S. and Secen, H. : Concise syntheses of 2-aminoindans via indan-2-ol. *Tetrahedron* **61**, 6801 (2005).
- Panetta, C. A., Sha, D., Torres, E., He, Z., Hussey, C. L., Fang, Z. and Heimer, N. E. Tetracyano-4,7-indanquinodimethanes: The first TCNQs with an indan nucleus. *Synthesis* **9**, 1085 (1997).