

cis-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazine

Kitka Yordanova, Vassilii Shvedov und Damian Dantchev

Institut für Pharmakologie und Pharmazie der Medizinischen Akademie, ul. Dunav 2, 1000 Sofia, Bulgarien
Allunion Chemisch-Pharmazeutisches Forschungsinstitut, Subovskaja 7, G-21 Moskau, UdSSR

Eingegangen am 6. Februar 1989

Durch eine stereoselektive, einstufige Reaktion nach *Leuckart-Wallach*, die mit manchen Besonderheiten abläuft, wurden die cis-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazine **1** als potentielle Antidepressiva aus **2**, sekundären Aminoethanolen **3** und Ameisensäure dargestellt.

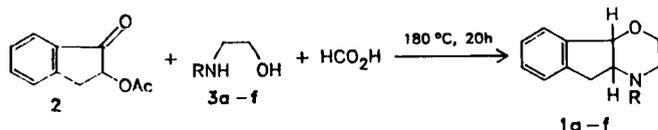
cis-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazines

The title compounds are prepared as potential antidepressants by means of a stereoselective one-step *Leuckart-Wallach* reaction which proceeds with some specific features, starting from **2**, secondary aminoethanols **3**, and formic acid.

Die cis-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazine **1** sind als cyclische Analoga der appetitzügelnden Mittel Phenmetrazin (trans-3-Methyl-2-phenylmorpholin) und Phendimetrazin (trans-3,4-Dimethyl-2-phenylmorpholin) anzusehen. Sie schließen ebenfalls die biologisch aktive Struktur des 2-Aminoindans ein. Zwei dieser Verbindungen, 2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazin und sein 4-Methylderivat werden in einem Patent¹⁾ als Antagonisten des Reserpins mit antidepressiver Wirkung erwähnt. Die Konfiguration der Verbindungen ist nicht angegeben.

In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung der cis-Isomeren nach einer von uns bei der Synthese von 2,4-disubstituierten Morpholinen²⁾ angewendeten Methode mitgeteilt. Der Vorteil dieser Methode liegt in der einstufigen Bildung des Morpholinrings, was eine geeignete Anelierung des Morpholins, z.B. zum bicyclischen Indansystem, gestattet. Die Synthese der Indeno[1,2-b]-1,4-oxazine **1** wurde nach Schema 1 durchgeführt:

Schema 1



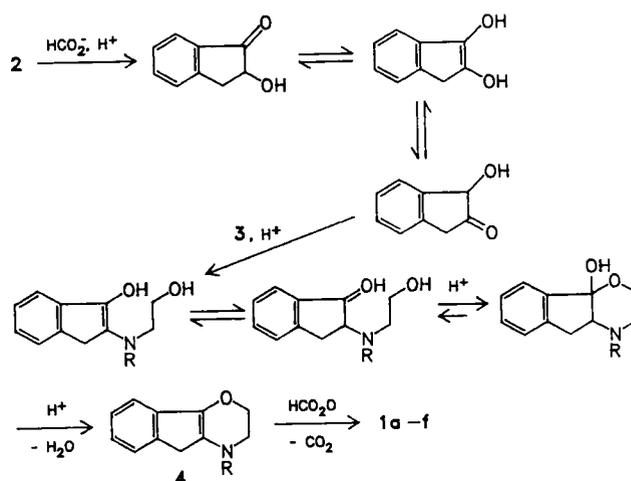
1, 3	R
a	Me
b	Et
c	i-Pr
d	n-Bu
e	C ₆ H ₁₁
f	CH ₂ Ph

Der Morpholinring bildet sich unter den Bedingungen der *Leuckart-Wallach* Reaktion, die mit einigen Besonderheiten abläuft (Schema 2). Wir nehmen an, daß der Verlauf der

^{*)} Zwei dieser Basen wurden durch SC isoliert. Da sich die IR Spektren der basischen Produkte von den IR Spektren von **5** unterscheiden, sind sie keine Produkte der *Leuckart-Wallach* Reaktion.

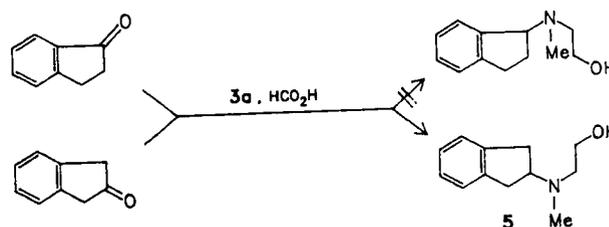
Reaktion dem der zur Darstellung von substituierten Morpholinen analog ist²⁾:

Schema 2



Criegee und *Klonk*³⁾ machen Angaben über das Gleichgewicht der tautomeren Formen des 2-Hydroxy-1-indanons über ein gemeinsames Endiol; das Gleichgewicht stellt sich beim Auflösen von **2** in einem wäßrig-basischen Milieu ein. Weiterhin reagiert nur die 2-Indanonform, was beim Vergleich der Reaktionsfähigkeit von 1- und 2-Indanon bei der *Leuckart-Wallach* Reaktion bestätigt wird: während das 2-Indanon das erwartete Produkt **5** mit 20% Ausbeute gibt, liegt die Ausbeute an basischen Produkten mit 1-Indanon sehr niedrig (2-3%) (Schema 3)^{*)}.

Schema 3



Ein ähnliches Verhalten bei der Reaktion nach *Leuckart-Wallach* zeigt auch α -Acetoxypriophenon, das ebenfalls mit seiner Phenylaceton-tautomeren Form reagiert⁴⁾. Die Tatsache, daß reine *cis*-Indenooxazine **1** erhalten werden, deutet daraufhin, daß nach der stereoselektiven Reduktion der Tetrahydroindenooxazine **4** zu **1** in Gegenwart von Protonen keine Epimerisierung des asymmetrisch substituierten Atoms C-9b auftritt, d.h. es bildet sich kein Kation vom Benzyltyp⁴⁾.

Wird mit Molverhältnissen der Reagenzien 2:sek.- Ethanolamin:Ameisensäure 1:2:2 gearbeitet, ist die Ausbeute von **1a** und **5** niedrig: 20%. Durch Erhöhung des Überschusses von Ameisensäure (Tab. 1) steigt die Ausbeute bedeutend.

Nach Tab. 1 verläuft bei einem molaren Verhältnis von 1:2:5 keine Reaktion. Die übrigen Verbindungen **1** wurden bei einem molaren Verhältnis von 1:2:4 mit 52-68% Ausbeute erhalten.

Tab. 1: Ausbeute von **1a** bei unterschiedlichem Überschuß von Ameisensäure

Molverhältnis 2:3a:HCO ₂ H	Ausbeute (%)	
	99% HCO ₂ H	85% HCO ₂ H
1:2:2	20	
1:2:3	51	
1:2:4	61	50
1:2:5	-	

Die Verbindungen **1** wurden mittels Elementaranalysen und IR-Spektren identifiziert. Die Spektren der Hydrochloride von Indenooxazinen zeigen Banden bei 768-753 cm⁻¹

Tab. 2: *cis*-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazine **1a-f**

Verb.	Sdp. °C/Torr	Ausbeute g(%)	Summen Formel (Molmasse)	Schmp. °C (Umkrist. aus)	Hydrochloride						
					Ber. Gef. C	H	Cl	N	IR (Nujol) cm ⁻¹		
									1,2-disubst. Benzolring	C-O-C	+NH
1a^{a)}	111.5/3.5	4.66(62)	C ₁₂ H ₁₅ NO ^{b)} (189.2)	182-186 (Ethanol- Ether)	76.2 76.2	7.99 7.94		7.4 7.4	760	1080	-
1b	118/2.2	5.08(62)	C ₁₃ H ₁₈ ClNO .2H ₂ O(275.8)	185-187 ^{c)} (Ethanol- Ether)			12.8 12.0	5.1 5.1	765	1094	2498 ^{d)}
1c	125.5/3	5.26(60)	C ₁₄ H ₂₀ ClNO (253.8)	206-207 ^{c)} (Ethanol)			13.9 14.1	5.5 5.3	764	1094	2350- 2290
1d	130.5/3	4.90(53)	C ₁₅ H ₂₂ ClNO (267.8)	201-202 ^{c)} (Ethanol)			13.2 13.3	5.2 5.3	757	1094	3422
1e	183.5/3.5	5.32(52)	C ₁₇ H ₂₄ ClNO (293.8)	238-245 (Subl.) (Ethanol)			12.1 11.6	4.8 4.9	768	1095	2370- 2311
1f^{e)}		8.36(68) ^{d)}	C ₁₈ H ₂₆ ClNO (301.8)	220-222 (Ethanol)			11.7 12.1	4.6 5.0	766	1088	2421

^{a)} ¹H-NMR (CCl₄): δ = 7.20 (m; 4H, arom.), 4.75 (d; 1H, CH-O, J_{4a,9b} = 4 Hz), 3.60 (m; 2H, O-CH₂), 3.20-2.18 (m; 5H, CH₂-N-CH-CH₂), 2.30 (s; 3H, N-CH₃). - MS (20 eV): M⁺ m/z = 189 (67%), (M-1)⁺ = 188 (6), 161 (9), 116 (31), 91 (5), 77 (4), 70 (7), 45 (12), 44 (8), 43 (100), 28 (8). (Lit.¹⁾ nur Maleat, Schmp. 131-3°C). - ^{b)} Elementaranalyse und IR-Spektrum der Base. - ^{c)} Zers. - ^{d)} Und 3476 cm⁻¹ (OH). - ^{e)} Die gereinigte Salzsäurelösung wurde auf 12-15 ml eingeeengt und Ethanol hinzugegeben; die entstandenen Kristalle wurden umkristallisiert. - ^{f)} Des Hydrochlorids.

(1,2-disubstituierter Benzolring), 1095-1088 cm⁻¹ (C-O-C) und 2440-2310 cm⁻¹ (*NH).

Im ¹H-NMR Spektrum von **1a** ist das Signal des Protons an C-9b ein Dublett, mit J_{4a,9b} = 4 Hz, was einer *cis*-Konfiguration entspricht⁵⁾.

Indenooxazine konnten unter denselben Bedingungen aus 2-Brom-1-indanon nicht erhalten werden: es bilden sich schnell Harze, und das gewöhnlich energische Entweichen von CO₂ wird nicht beobachtet. Diese Tatsache stimmt mit manchen Literaturangaben⁶⁾ überein, und zwar, daß keine nukleophile Substitution des Bromatoms stattfindet.

N-Nichtsubstituierte Indenooxazine konnten aus Monoethanolamin ebenfalls nicht erhalten werden.

Experimenteller Teil

IR Spektren: UR-20 (Carl Zeiss, Jena). - ¹H-NMR Spektren: 80 MHz (Tesla BS 487 C), TMS als innerer Standard. - MS: GC-MS LKB 2091.

2-Acetoxy-1-indanon (**2**) wurde nach Lit.⁷⁾ erhalten.

cis-2,3,4,4a,5,9b-Hexahydroindeno[1,2-b]-1,4-oxazine (**1a-f**)

Zu 0.08 Mol sek. Ethanolamin **3**, unter Wasserkühlung mit 7.36 g (0.16 Mol) HCOOH neutralisiert, gibt man 7.61 g (0.04 Mol) **2** und erhitzt 20 h auf 180°C (Salzbad) unter Rückfluß. Weiter behandelt wie unter Lit.²⁾, Methode A.

2-(N-2-Hydroxyethyl-methylamino)indan (**5**)

Zu 5.68 g (0.075 Mol) **3a**, unter Wasserkühlung mit 3.48 g (0.075 Mol) HCOOH neutralisiert, gibt man 5.00 g (0.038 Mol) 1-Indanon (Molverhältnis 2:2:1) und erhitzt 20 h auf 180°C unter Rückfluß. Weiter behandelt man wie Lit.²⁾, Methode A. Ausb. 1.45 g (20%), Schmp. 51-53°C (Hexan). - IR (Nujol): 749 (1,2-disubstituierter Benzolring), 3406 cm⁻¹ (OH, H-Brücke). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.12 (s; 4H, arom.), 3.60 (t; J = 5.5 Hz, 2H, CH₂-

O), 3.31 (m; 1H, CH-N), 2.95 (m; 4H, CH₂-C₆H₄-CH₂), 2.60 (t; J = 5.5 Hz, 2H, CH₂-N), 2.29 (s; 3H, N-CH₃). C₁₂H₁₇NO (191.3) N Ber. 7.3 Gef. 7.1.

Literatur

- 1 H.E. Feith und D.L. Trepanier, U.S. Patent 3,642,789/Feb 15, 1972; C.A. 76, P140845y (1972).
- 2 K. Yordanova, V. Shvedov und D. Dantchev, Chem. Ber. 115, 2635 (1982).
- 3 R. Criegee und K. Klöckl, Liebigs Ann. Chem. 564, 1 (1949).
- 4 K. Yordanova, D. Dantchev, V. Shvedov und T. Karanov, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 41 (1990).
- 5 L.M. Alexeeva, K.P. Yordanova, K.F. Turtchin, D.K. Dantchev, V.I. Shvedov und Y.N. Sheynker, Khim. Get. Soed. 893 (1984); C.A. 101, 190729u (1984).
- 6 W. Treibs und W. Schroth, Liebigs Ann. Chem. 639, 204 (1961).
- 7 F. Ishiwara, J. Prakt. Chem. 108, 195 (1924).

[Ph649]