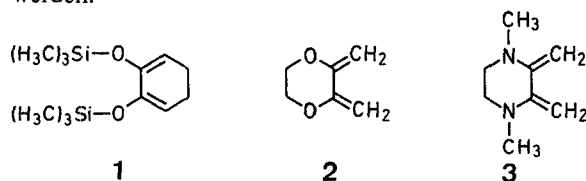


Diels-Alder-Reaktionen mit 1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin; ein einfacher Weg zu Octahydro- und Tetrahydrochinoxalinen

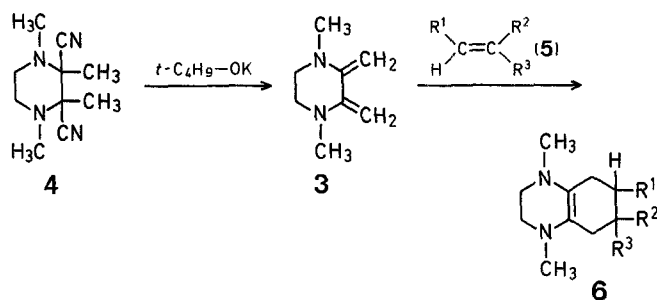
Hubertus AHLBRECHT*, Manfred DIETZ¹, Werner RAAB²

Fachbereich Chemie der Universität Gießen, Institut für Organische Chemie, Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Gießen

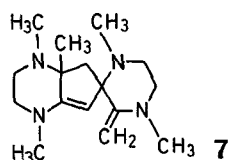
Diels-Alder-Reaktionen mit hetero-substituierten Dienen erlangen zunehmend synthetische Bedeutung³. 2,3-Disubstituierte Vertreter^{4,5,6} zeigen dabei insbesondere dann hohe Reaktivität, wenn die benötigte, aber in diesem Fall sterisch besonders stark behinderte, *s-cis*-Konformation vorliegt. Dies kann erzwungen werden entweder durch Überbrückung des Dien-Systems wie in **1**⁴ oder der Heteroatome wie in **2**⁶. Von den verglichenen *s-cis*-fixierten Dienen zeigte **2** die höchste Reaktivität⁶. Sie sollte beim Übergang zu 1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin (**3**) nochmals deutlich gesteigert werden.



Da das Hexahydropyrazin **3** durch Dehydrocyanierung⁷ des Diaminodinitrils **4** leicht zugänglich ist², haben wir sein Verhalten als Dien-Komponente untersucht¹.

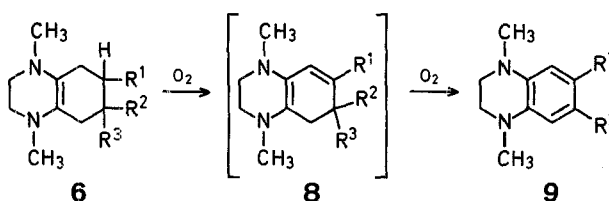


Elektrophile Alkene (**5**) setzen sich mit **3** schon unter sehr milden Bedingungen zu den bisher kaum bekannten⁸ Octahydrochinoxalinen **6** um (Tabelle 1). Nucleophile Alkene wie Cyclohexen reagieren erwartungsgemäß nicht. Aber auch mit weniger elektrophilen Alkenen wie Crotonsäure-ester gelang die Cycloaddition nicht. Die Ursache dafür ist eine Konkurrenzreaktion, durch die die Verwendung von **3** als Dien-Komponente stark eingeschränkt wird: die Dimerisierung von **3** zu **7**. Sie wird immer dann beobachtet, wenn wegen sinkender Reaktivität des Alkens **5** drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Von der Struktur her kann Verbindung **7** als ein Aldolisierungsprodukt angesehen werden, dessen Bildung erwartungsgemäß durch Säure-Katalyse deutlich beschleunigt wird. Andererseits läßt sich die thermische Stabilität von **3** beispielsweise durch Zusatz von Calciumhydrid als Protonen-Fänger deutlich steigern. Die beobachtete „thermische“ Dimerisierung zu **7** dürfte daher auf die katalytische Wirkung eingeschlleppter Säurespuren zurückzuführen sein.



Die Bildung von **6** erfolgt nicht stereospezifisch. Zwar erhält man mit (*E*)-Alkenen ein sterisch einheitliches Cycloaddukt, mit einem (*Z*)-Alken wie Maleinsäure-ester aber ein Gemisch von Stereoisomeren. Verfolgt man einen solchen Ansatz ¹H-N.M.R.-spektroskopisch, beobachtet man die Bildung von Fumarsäure-ester. Dies läßt sich nur durch einen zweistufigen Reaktionsverlauf erklären, dessen erster Schritt reversibel ist⁹.

Alle Cycloadditionen müssen unter strengem Sauerstoff-Ausschluß durchgeführt werden, da die gebildeten Cycloaddukte **6** außerordentlich oxidationsempfindlich sind. Schon durch kräftiges Rühren an der Luft werden sie über die nicht isolierbaren und nur spektroskopisch nachgewiesenen¹ Hexahydrochinoxaline **8** zu den stabilen 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxalinen **9** dehydriert (Tabelle 1).



Bei der Umsetzung von *o*-Nitrostyrol mit **3** erfolgt unter Verlust der Nitro-Gruppe auch bei Abwesenheit von Sauerstoff direkt Aromatisierung zu **9a**.

Versuche, die Endiamin-Funktion in **6** sauer zu hydrolysieren, waren nicht erfolgreich¹.

1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin (**3**):

2,3-Dicyano-1,2,3,4-tetramethylhexahydropyrazin (**4**): *N,N'*-Dimethylethylendiamin (8.8 g, 0.1 mol) wird in Wasser (30 ml) gelöst und diese Lösung mit konzentrierter Salzsäure (20 g) neutralisiert. Dann läßt man unter starkem Rühren Butandion (8.6 g, 0.1 mol) zutropfen und versetzt anschließend mit einer Lösung Kaliumcyanid (13.2 g, 0.2 mol) in Wasser (60 ml). Nach 12 h wird der entstandene farblose Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 12 g (62%) farblose Kristalle; F: 120 °C (Lit.¹⁰, F: 123–124 °C).

Tabelle 1. Hergestellte 1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydrochinoxaline (**6**) und 1,2,3,4-Tetrahydrochinoxaline (**9**)

Pro- dukt	R ¹	R ²	R ³	Solvens ^a	Zeit, Temperatur [°C]	Aus- beute [%]	Kp/torr ^b bzw. F ^c [°C]	Summenformel ^d
6a	—COOC ₂ H ₅	H	—COOC ₂ H ₅	TBME	48 h, —78° → r.t. ^e	78	Kp: 110°/0.01	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ (310.4)
6b^f	—COOC ₂ H ₅	—COOC ₂ H ₅	H	THF	48 h, —78° → r.t. ^e	71	Kp: 110°/0.01	C ₁₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ (310.4)
6c	—COOCH ₃	H	—COOCH ₃	THF	48 h, —78° → r.t. ^e	60	Kp: 110°/0.01	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₄ (282.3)
6d	—CN	H	—CN	THF	48 h, —78° → r.t. ^e	55	F: 107–109° (<i>Z</i>) ^g	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ (216.3)
6e	—COOC ₂ H ₅	H	H	TBME	24 h, r.t.	87	Kp: 90°/0.01	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₂ (238.3)
6f	—CN	H	H	TBME	24 h, r.t.	78	Kp: 85°/0.01	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ (191.3)
6g	—CO—CH ₃	H	H	TBME	1.5 h, 0°	90	Kp: 95°/0.02	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O (208.3)
6h	—CHO	H	H	TBME	spontan, 0°	61	Kp: 85°/0.01	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O (194.3)
9a	C ₆ H ₅	H	—	TBME	0.5 h, 0°	71	Kp: 112°/0.005	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ (238.3)
9b	—COOC ₂ H ₅	H	—	C ₆ H ₆	30 h, r.t.	88	Kp: 105°/0.01	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ (234.2)
9c	—CO—CH ₃	H	—	C ₆ H ₆	30 h, r.t.	84	Kp: 100°/0.01	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O (204.3)
9d	—COOC ₂ H ₅	—COOC ₂ H ₅	—	C ₆ H ₆	26 h, r.t.	76	Kp: 130°/0.01 F: 80° ^h	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (306.4)

^a TBME = *t*-Butyl-methyl-ether.

^b Temperatur des Kugelrohrfens, nach Angaben der Hersteller um ~20 °C über der Siedetemperatur.

^c Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Lindström bestimmt und sind unkorrigiert.

^d Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten gut überein: C, ±0.32; H, ±0.18; N, ±0.35. Ausnahmen: **6c**: C, —0.5; **9a**, **9c**: C, —0.47; **9b**: C, —0.71.

^e Das Reaktionsgemisch wurde im Kältebad langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt.

^f Alle Angaben beziehen sich auf das *cis/trans*-Isomeren-Gemisch.

^g Umkristallisiert aus THF/Petrolether (50–70 °C).

^h Nach der Destillation erhielt man einen Feststoff, der aus Ethanol/Petrolether (50–70 °C) umkristallisiert wurde.

1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin (3): Das Diaminodinitril **4** (19.2 g, 0.1 mol) wird unter Argon in Toluol (400 ml) gelöst, diese Lösung mit Kalium-*t*-butoxid (50 g, 0.4 mol) versetzt und das Gemisch unter intensivem Rühren 48 h zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen (zuletzt im Eisbad), filtriert unter Argon, wäscht den Rückstand mit kaltem Toluol (50 ml), engt die vereinigten Filtrate ein und destilliert im Wasserstrahl-Vakuum; Ausbeute: 9.4 g (69%) hellgelbe, luftempfindliche Flüssigkeit; Kp: 89–92 °C/13 torr.

$C_8H_{14}N_2$ ber. C 69.51 H 10.21 N 20.27
(138.2) gef. 70.00 10.72 19.99

1H -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}): δ = 2.42 (s, 6H, N—CH₃); 2.70 (s, 4H, N—CH₂); 3.82 (s, 2H, =C—H); 4.70 ppm (s, 2H, =C—H).

^{13}C -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}): δ = 40.1 (q, N—CH₃); 51.3 (t, N—CH₂); 83.6 (t, =CH₂); 149.8 ppm (s, N—C=).

1,2,3,4,5,6,7,8-Octahydrochinoxaline (6); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung des Diens **3** (0.7 g, 5 mmol) wird in dem angegebenen Lösungsmittel (20 ml) bei der angegebenen Temperatur tropfenweise mit einer Lösung des Alkens **5** (5 mmol) im gleichen Lösungsmittel (15 ml) versetzt. Nach der in Tabelle 1 angegebenen Zeit wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Vakuum (Kugelrohr) destilliert oder umkristallisiert. [Auf die so erhaltenen analysenreinen Produkte sind die Ausbeuten bezogen.]

1,2,3,4-Tetrahydrochinoxaline (9); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung des Octahydrochinoxalins **6** (5 mmol) in Benzol (10 ml) wird an der Luft stark gerührt. Nach der in Tabelle 1 angegebenen Zeit wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Vakuum (Kugelrohr) destilliert. [Auf die so erhaltenen analysenreinen Produkte sind die Ausbeuten bezogen.]

Spiro[2,5,6-trimethyl-2,5-diazabicyclo[4.3.0]non-9-en-8,2'-(1',4'-dimethyl-3'-methyl)-hexahydropyrazin (7):

Zu einer Lösung von 1,4-Dimethyl-2,3-dimethylenhexahydropyrazin (**3**; 0.7 g, 5 mmol) in *t*-Butyl-methyl-ether (10 ml) gibt man unter Argon eine Lösung von Trifluoroessigsäure (0.028 g, 0.25 mmol) in *t*-Butyl-methyl-ether (2 ml). Das Gemisch wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert (Kugelrohr); Ausbeute: 0.65 g (93%) gelbe, zähe, luftempfindliche Flüssigkeit; Kp: 105 °C/0.01 torr; Isomeren-Gemisch (~1:1).

$C_{16}H_{28}N_4$ ber. C 69.52 H 10.21 N 20.27
(276.4) gef. 69.48 10.34 20.21

1H -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}): δ = 1.20, 1.34 (s, CH₃); 2.04, 2.06, 2.30, 2.32 (s, N—CH₃); 2.40 (s, CH₂); 1.7–3.3 (m, N—CH₂); 3.88, 3.90, 4.28, 4.32, 4.40, 4.44 ppm (s, =CH₂, =CH).

^{13}C -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}): δ = 14.0, 14.4 (q, CH₃); 38.3, 39.1, 40.0, 40.7, 41.1, 48.4, 48.8, 49.0, 49.6, 50.2, 53.3, 53.6 (N—CH₃, N—CH₂, CH₂); 63.6, 64.5, 69.4, 70.4 (s, N—C, N—C—CH₃); 84.6, 85.7 (t, =CH₂); 101.9, 103.1 (d, =CH); 155.5, 156.3, 159.1, 159.5 ppm (s, C=CH₂; C=CH).

Tabelle 2. N.M.R.-Spektren der Verbindungen **6** und **9**

Verbindung	1H -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}) ^a δ [ppm]	^{13}C -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}) ^b δ [ppm]
6a	1.02 (t, CH ₃ , J = 6.9 Hz); 2.22 (s, N—CH ₃); 2.66 (s, N—CH ₂); 2.0–3.2 (m, CH ₂ , CH); 3.98 (q, O—CH ₂ , J = 6.9 Hz)	14.2 (q, CH ₃); 29.8 (t, CH ₂); 40.2 (q, N—CH ₃); 42.6 (d, CH); 48.5 (t, N—CH ₂); 60.3 (t, O—CH ₂); 121.0 (s, N—C=); 174.2 (s, C=O)
6b^c	1.04 (d, CH ₃); 2.34 (s, N—CH ₃); 2.68 (s, N—CH ₂); 1.9–3.2 (m, CH ₂ , CH); 4.0 (q, O—CH ₂)	14.2 (q, CH ₃); 27.4 (t, CH ₂); 40.2 (q, N—CH ₃); 40.8 (d, CH); 48.5 (t, N—CH ₂); 60.2 (t, O—CH ₂); 121.4 (s, N—C=); 172.5 (s, C=O)
6c	2.22 (s, N—CH ₃); 2.62 (s, N—CH ₂); 1.9–3.1 (m, CH ₂ , CH); 3.42 (s, O—CH ₃)	29.6 (t, CH ₂); 40.2 (q, N—CH ₃); 42.4 (d, CH); 48.4 (t, N—CH ₂); 51.4 (q, O—CH ₃); 120.9 (s, N—C=); 174.7 (s, C=O)

Tabelle 2. (Fortsetzung)

Verbindung	1H -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}) ^a δ [ppm]	^{13}C -N.M.R. (C_6D_6/TMS_{int}) ^b δ [ppm]
6d^d	2.02 (s, N—CH ₃); 2.44 (s, N—CH ₂); 1.4–2.5 (m, CH ₂ , CH)	29.0 (t, d, CH ₂ , CH); 40.2 (q, N—CH ₃); 48.3 (t, N—CH ₂); 120.1, 120.4 (s, N—C=, CN)
6e	0.96 (t, CH ₃ , J = 7 Hz); 2.24 (s, N—CH ₃); 2.66 (s, N—CH ₂); 1.4–2.9 (m, CH ₂ , CH); 3.96 (q, O—CH ₂ , J = 7 Hz)	14.3 (q, CH ₃); 26.2, 26.3, 29.6 (t, CH ₂); 40.2, 40.4, 40.6 (2q, d, N—CH ₃ , CH); 48.6, 48.9 (t, N—CH ₂); 59.9 (t, O—CH ₂); 121.2, 121.7 (s, N—C=); 174.7 (s, C=O)
6f	2.16, 2.22 (s, N—CH ₃); 2.62 (s, N—CH ₂); 1.2–2.9 (m, CH ₂ , CH)	24.6, 26.4, 30.1 (t, CH ₂); 25.7 (d, CH); 39.8, 40.3 (q, N—CH ₃); 48.0, 48.8 (t, N—CH ₂); 119.0, 122.0, 122.8 (s, N—C=, CN)
6g	1.78 (s, CH ₃); 2.28 (s, N—CH ₃); 2.68 (s, N—CH ₂); 1.2–3.0 (m, CH ₂ , CH)	25.6, 26.3, 28.8 (t, CH ₂); 27.5 (q, CH ₃); 40.3 (q, N—CH ₃); 48.1 (d, CH); 48.6, 48.9 (t, N—CH ₂); 121.3, 122.7 (s, N—C=); 208.8 (s, C=O)
6h	2.20, 2.22 (s, N—CH ₃); 2.62 (s, N—CH ₂); 1.1–2.8 (m, CH ₂ , CH); 9.20 (s, CHO)	23.1, 25.3, 26.4 (t, CH ₂); 40.1, 40.4 (q, N—CH ₃); 46.8 (d, CH); 48.5, 48.9 (t, N—CH ₂); 120.8, 123.2 (s, N—C=); 202.8 (d, C=O)
9a	2.44 (s, N—CH ₃); 2.82 (s, N—CH ₂); 6.38 (d, 8-H, J = 7.5 Hz); 6.72 (d, 5-H, J = 2.26 Hz); 6.88–7.28 (m, C ₆ H ₅); 7.54 (d/d, 7-H, J = 7.5/2.26 Hz)	38.9 (q, N—CH ₃); 49.7 (t, N—CH ₂); 109.4, 111.0 (d, C-5, C-8); 117.2 (d, C-7); 125.9 (d, C ₆); 126.6 (d, C ₆); 128.7 (d, C ₆); 130.9 (s, C-6); 136.6, 137.1 (s, C-9, C-10); 142.8 (s, C _i)
9b	1.18 (t, CH ₃ , J = 6.8 Hz); 2.48, 2.55 (s, N—CH ₃); 2.6–3.0 (m, N—CH ₂); 4.24 (q, O—CH ₂ , J = 6.8 Hz); 6.28 (d, 8-H, J = 8.3 Hz); 7.39 (d, 5-H, J = 2.26 Hz); 7.72 (d/d, 7-H, J = 8.3/2.26 Hz)	14.7 (q, CH ₃); 38.3, 39.0 (q, N—CH ₃); 48.8, 49.6 (t, N—CH ₂); 59.9 (t, O—CH ₂); 108.8, 111.7 (d, C-5, C-8); 119.2 (s, C-6); 122.2 (d, C-7); 135.9 (s, C-10); 140.9 (s, C-9); 167.2 (s, C=O)
9c^e	2.30 (s, CH ₃); 2.78, 2.82 (s, N—CH ₃); 3.0–3.5 (m, N—CH ₂); 6.18 (d, 8-H, J = 9 Hz); 6.90 (d, 5-H, J = 1.5 Hz); 7.09 (d/d, 7-H, J = 9/1.5 Hz)	25.6 (q, CH ₃); 38.4, 39.1 (q, N—CH ₃); 48.6, 49.6 (t, N—CH ₂); 107.8; 109.2 (d, C-5, C-8); 122.0 (d, C-7); 126.3 (s, C-6); 135.5 (s, C-10); 141.0 (s, C-9); 196.2 (s, C=O)
9d	1.20 (t, CH ₃ , J = 7.3 Hz); 2.40 (s, N—CH ₃); 2.78 (s, N—CH ₂); 4.20 (q, O—CH ₂ , J = 7.3 Hz); 6.76 (s, 5-H, 8-H)	14.4 (q, CH ₃); 38.5 (q, N—CH ₃); 48.8 (t, N—CH ₂); 60.7 (t, O—CH ₂); 110.1 (d, C-5, C-8); 122.8 (s, C-6, C-7); 137.9 (s, C-9, C-10); 168.6 (s, C=O)

^a Gemessen bei 100 MHz mit einem Jeol JNM-MH-100-Spektrometer.

^b Gemessen bei 20 bzw. 25.16 MHz mit einem Varian-CFT-20- bzw. XL-100-Spektrometer. Die angegebenen Multiplizitäten beziehen sich auf „off resonance“-Spektren.

^c Die N.M.R.-Daten wurden aus den Spektren der Isomeren-Gemische entnommen.

^d Das ^{13}C -N.M.R.-Spektrum wurde in THF-*d*₈ gemessen.

^e Das 1H -N.M.R.-Spektrum wurde in CCl₄ gemessen, das ^{13}C -N.M.R.-Spektrum in CDCl₃.

Für finanzielle Unterstützung sind wir dem Fonds der Chemischen Industrie dankbar. Herrn W. Kreiling danken wir für die Aufnahme der N.M.R.-Spektren. Unser besonderer Dank gilt Herrn A. Schönke für die zum Teil schwierige Anfertigung der Mikroanalysen.

Eingang: 28. Oktober 1982

* Korrespondenz-Adresse.

¹ M. Dietz, *Diplomarbeit*, Universität Gießen, 1982.

² W. Raab, *Dissertation*, Universität Gießen, 1980.

³ M. Petrzilka, J. I. Grayson, *Synthesis* **1981**, 753.

⁴ M. Reetz, G. Neumeier, *Chem. Ber.* **112**, 2209 (1979).

⁵ B. M. Trost, W. C. Vladuchick, A. J. Bridges, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3548, 3554 (1980).

⁶ H. D. Scharf, H. Plum, J. Fleischhauer, W. Schleker, *Chem. Ber.* **112**, 862 (1979).

⁷ H. Ahlbrecht, W. Raab, C. Vonderheid, *Synthesis* **1979**, 127.

H. Ahlbrecht, W. Raab, *Synthesis* **1980**, 320.

⁸ Die Grundverbindung wurde beschrieben: P. Duhamel, L. Duhamel, P. Siret, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **276**, 1319 (1973).

⁹ A. Risaliti, E. Valentin, M. Forchiassin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 233.

¹⁰ G. Settimj, F. Frascchetti, S. Chiavarelli, *Gazz. Chim. Ital.* **96**, 749 (1966); *C. A.* **67**, 90782 (1967).