

3.10. 9,9-Dideuterio-7,8-dihydro-L-folsäure (XV). Synthese von XV, ausgehend von 9,9-Dideuterio-folsäure (XIV) [1], nach [10]. - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, 1,85N NaOD) [6]: 8,18 und 7,23 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 4,94-4,76 (*m*, H-C(*a*)); 4,43 (s^2 , 2 H-C(γ)): 3,00-2,40 (*m*, 2 H-C(β) und 2 H-C(γ')).

3.11. 9,9-Dideuterio-5,6,7,8-tetrahydro-L-folsäure (XVI). Synthese von XVI wie unter 3.9, jedoch unter Verwendung von Wasser als Lösungsmittel. - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, 1N NaOD): 8,10 und 7,17 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 4,85-4,64 (*m*, H-C(*a*)); 4,00-3,39 (*m*, H-C(6) und 2 H-C(7)); 2,90-2,30 (*m*, 2 H-C(β) und 2 H-C(γ')); (360 MHz, 1N NaOD): 3,83, 3,71 und 3,54 (*A*-, *M*- und *X*-Teil eines *AMX*-Systems, $J_{AM}=3,2$, $J_{AX}=-12$ Hz, $J_{MX}=6,7$ Hz, H_c -C(7), H-C(6) und H_a -C(7)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 68. Mitt.: E. Khalifa, H.-J. Furrer, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 61, 2739 (1978).
 [2] R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 58, 1772 (1975).
 [3] R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 59, 2379 (1976); J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 60, 1926 (1977).
 [4] J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 57, 1651 (1974); *ibid.* 60, 447 (1977).
 [5] R. L. Blakley, 'The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines', Wiley, New York 1969.
 [6] W. Frick, Dissertation, Universität Zürich 1975.
 [7] C. K. Mathews & F. M. Huennekens, *J. biol. Chemistry* 238, 4005 (1963).
 [8] W. Frick, R. Weber & M. Viscontini, *Helv.* 57, 2658 (1974).
 [9] G. Müller & W. v. Philipsborn, *Helv.* 56, 2680 (1973).
 [10] S. Futtermann, *J. biol. Chemistry* 228, 1031 (1957); R. L. Blakley, *Nature* 188, 231 (1960).
 [11] E. Khalifa, P. K. Sengupta, J. H. Bieri & M. Viscontini, *Helv.* 59, 242 (1976).
 [12] J. H. Bieri, *Helv.* 60, 2303 (1977).
 [13] U. Ewers, H. Günther & L. Jaenicke, *Chem. Ber.* 106, 3951 (1973); W. Frick, 'Chemistry and Biology of Pteridines', Proc. of the 5th International Symposium, Walter de Gruyter, Berlin, New York 1975, p. 695.
 [14] D. B. Cosulich & J. M. Smith, Jr., *J. Amer. chem. Soc.* 71, 3574 (1949).

260. Eine decarboxylative Dimerisierung von Maleinsäureanhydrid zu Dimethylmaleinsäureanhydrid

Vorläufige Mitteilung

von Marcus E. Baumann und Hans Bosshard

Zentrale Forschungslaboratorien, Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. Guido Schetty gewidmet

(6.IX.78)

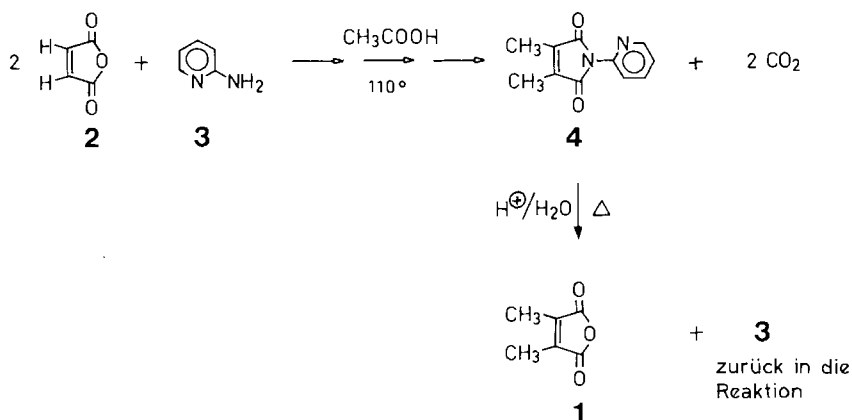
Decarboxylative Dimerization of Maleic Anhydride to Dimethylmaleic Anhydride

Summary

We have found a simple synthesis of dimethylmaleic anhydride (**1**). Treatment of maleic anhydride (**2**) in boiling acetic acid in presence of 2-aminopyridine gives, with decarboxylation, **1** in a one-pot reaction in good yield.

Dimethylmaleinsäureanhydrid (**1**) ist eine hinsichtlich ihres reaktiven Verhaltens interessante Substanz, deren Eigenschaften stark von denjenigen des Maleinsäureanhydrids (**2**) abweichen. Wie aus [1-11] zu ersehen ist, existiert zwar eine grössere Anzahl verschiedenartiger Synthesen für **1**, welche aber entweder aus Gründen der Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe oder wegen der ungenügenden Ausbeuten präparativ unbefriedigend erscheinen.

Schema



Wir möchten nun über eine von uns gefundene [12-13] neue Synthese für **1** berichten, die das einfach zugängliche Maleinsäureanhydrid (**2**) als Ausgangsstoff benützt. Diese überraschende Reaktion lässt sich mit guter Ausbeute in einem Eintopfverfahren durchführen, indem man 2 mol **2** mit 1 mol 2-Aminopyridin (**3**) in siedender Essigsäure reagieren lässt und das gebildete *N*-(2-Pyridyl)-dimethylmaleinimid (**4**) mit einer verdünnten wässrigen Säure (z. B. Schwefelsäure) zu **1** hydrolysiert (*Schema*).

Experimentell wurde bisher folgendes festgestellt:

- Auf 1 mol **2** wird 1 mol CO_2 abgespalten;
- Anstelle von **3** lassen sich auch andere 2-Amino-*N*-heterocyclen verwenden wie z. B. 2-Amino-thiazol, 2-Amino-benzthiazol, 2-Amino-pyrimidin, 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin, 2-Amino-5,7-dimethyl-1,8-naphthyridin, sym. Triamino-triazin. Die genannten Heterocyclen lassen sich auch in Form ihrer 2-Monoalkyl-amino-Derivate verwenden [13]¹⁾. Wesentlich für die Eignung ist die Tautomerie-fähigkeit des 2-Amino-heterocyclus;
- Als Ausgangsstoff für die Reaktion kann ausser dem Maleinsäureanhydrid (**2**) auch Maleinsäure oder Fumarsäure verwendet werden;
- Das Lösungsmittel kann innert weiter Grenzen variiert oder sogar ganz weggelassen werden (Schmelze). Vorteilhaft wird jedoch ein Lösungsmittel ver-

¹⁾ In diesem Falle bildet sich anstelle eines Imids vom Typus **4** als Zwischenprodukt eine entsprechende, leicht hydrolysierbare Amidcarbonsäure.

wendet, welches eine für die Decarboxylierung günstige Temperatur von ungefähr 110° ohne Überdruck erreichen lässt. Es muss hierbei beachtet werden, dass Maleinsäureanhydrid (2), z. B. mit 2-Aminopyridin (3), ohne protisches Medium (wie z. B. Eisessig) sehr leicht zu undefinierten dunklen, polymeren Produkten reagiert. Diese Umsetzung verläuft unter grosser Wärmetönung und kann im Falle eines Zusammenschmelzens der Verbindungen 2 und 3 explosionsartig verlaufen. Maleinsäure oder Fumarsäure reagieren dagegen bedeutend langsamer und können auch in nichtprotischem Lösungsmittel oder in Schmelze zu 4 bzw. 1 umgesetzt werden.

Ein typisches Beispiel für die Durchführung der Synthese von 1 gibt folgende Vorschrift:

In eine siedende Lösung von 3 (1 mol) in 200 ml Eisessig wird die Lösung von 2 (2 mol) in 300 ml Eisessig getropft (Dauer ca. 90 Min.; CO₂-Entwicklung). Die Lösung wird noch 1 Std. unter Rückfluss gehalten. Sodann wird bei Normaldruck das Lösungsmittel abdestilliert (Endtemperatur der Reaktionsmasse ca. 150°). Das Imid 4 (Destillationsrückstand) wird mit 500 ml 4N H₂SO₄ 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlung auf RT. werden 95 g (75% d. Th.) Dimethylmaleinsäureanhydrid (1, Smp. 93-94°, abfiltriert²). Hochreines 1 kann durch Wasserdampfdestillation, durch Sublimation oder durch Vakuumdestillation erhalten werden (Sdp. 117-119°/20 Torr).

Die vorliegende unter Decarboxylierung verlaufende Dimerisierung von Maleinsäureanhydrid zu Dimethylmaleinsäureanhydrid stellt eine ungewöhnliche Reaktion dar, für welche uns keine näher vergleichbaren Beispiele bekannt sind. Über deren Mechanismus soll demnächst in dieser Zeitschrift ausführlich berichtet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Michael, J. prakt. Chem. 46, 298 (1892).
- [2] E. Ott, Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 2131 (1928).
- [3] D. S. Tarbell & P. D. Bartlett, J. Amer. chem. Soc. 59, 407 (1937).
- [4] P. D. Harkes (Unilever), US. Pat. 3.017.417 (1958).
- [5] A. K. Shapiro, Y. V. Kirichenko, R. M. Masagutov, A. A. Podterebkova, N. M. Belesheneva, M. F. Khabibullin & B. G. Sharinov, Z. Org. Chim. 7, 2236 (1971) und dort zitierte Lit.
- [6] J. L. Belostockaja, B. L. Moldavskij & G. D. Beljaeva, Neftechimija 10, 677 (1970) und dort zitierte Lit.
- [7] H. Pichler & E. Amin Zein (Pichler), BRD. Pat. 2.206.713 (1972).
- [8] L. Ianitschke & W. Kreiser, Synthesis 1976, 314.
- [9] M. S. Newmann & W. M. Stalick, J. org. Chemistry 38, 3386 (1973).
- [10] P. Markov, L. Dimitrova & C. Ivanov, J. organometal. Chemistry 81, 1 (1974).
- [11] F. Canziani, M. C. Malatesta & G. Longoni, Chem. Commun. 1975, 267.
- [12] M. E. Baumann & H. Bosshard (Ciba-Geigy), US. Pat. 3.833.619 (1971).
- [13] M. E. Baumann & H. Bosshard (Ciba-Geigy), US. Pat. 3.818.050 (1971).

²) Das 2-Aminopyridin lässt sich aus dem sauren Filtrat durch Neutralisation mit Natronlauge fast quantitativ zurückgewinnen und wieder in die Reaktion einsetzen.