

## 221. Mechanismus der decarboxylativen Dimerisierung von Maleinsäureanhydrid zu Dimethylmaleinsäureanhydrid unter Einfluss von 2-Aminopyridin

von Marcus E. Baumann<sup>a)</sup>\*, Hans Bosshard<sup>a)</sup>, Werner Breitenstein<sup>a)</sup>, Greta Rihs<sup>b)</sup> und Tammo Winkler<sup>b)</sup>  
 Zentrale Forschungslaboratorien<sup>a)</sup> und Zentrale Funktion Forschung, Physik<sup>b)</sup> der Ciba-Geigy AG,  
 CH-4002 Basel

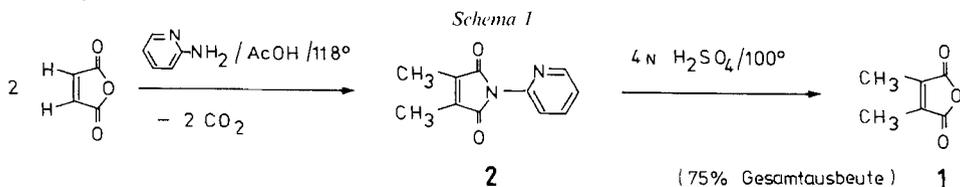
(1.VIII.84)

Mechanism of the Decarboxylative Dimerization of Maleic Anhydride to Dimethylmaleic Anhydride under the Influence of 2-Aminopyridine

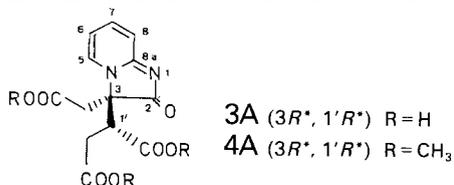
### Summary

The mechanism of the decarboxylative dimerization of maleic anhydride to dimethylmaleic anhydride was investigated. It was shown that imidazo[1,2-*a*]pyridines play an important role as intermediates in this rather unusual transformation, the key step being a *Michael* addition of **5** to maleic anhydride.

**Einleitung.** – Vor einiger Zeit haben wir über eine ergiebige Herstellung von Dimethylmaleinsäureanhydrid (**1**) *via* decarboxylative Dimerisierung von Maleinsäureanhydrid berichtet [1] (*Schema 1*). Da es sich hierbei um eine Reaktion handelt, für welche unseres Wissens keine Präzedenz existiert, haben wir uns eingehend mit der Abklärung des Reaktionsmechanismus beschäftigt, u. a. auch im Hinblick auf eine angestrebte Verallgemeinerung dieser Umsetzung.



**Untersuchungen zum Mechanismus der Bildung von 1.** – Erste Anhaltspunkte über den mechanistischen Verlauf der Reaktion lieferte die Umsetzung von 2-Aminopyridin mit Maleinsäureanhydrid in AcOH bei Raumtemperatur. Dabei wurde in geringer Menge die stereochemisch einheitliche Tricarbonsäure **3A** erhalten<sup>1)</sup>.



<sup>1)</sup> Die zu **3A** diastereomere Säure **3B** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht isoliert werden.

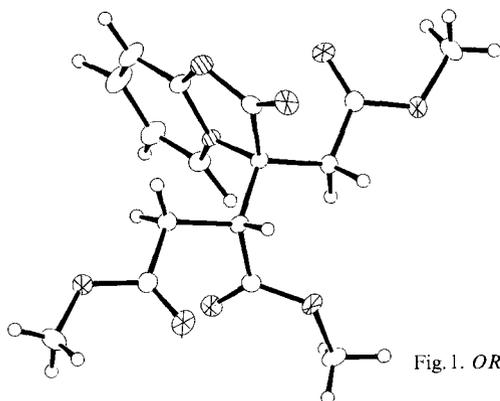
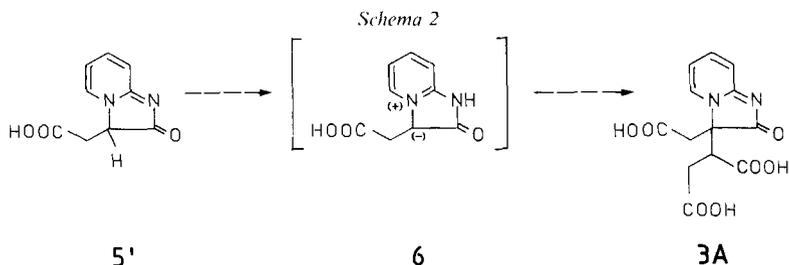


Fig. 1. ORTEP-Zeichnung von **4A** [3].  $\ominus$ : N-Atom,  $\otimes$ : O-Atom.

Die Struktur von **3A** wurde mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie abgeleitet. Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum werden ein *AB*- und ein *ABX*-System mit je einer  $^2J_{AB}$ -Kopplung von 16 Hz beobachtet, entsprechend den isolierten Strukturelementen  $\text{HOOC-CH}_2$ - und  $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}$  <. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erkennt man neben den Signalen eines Pyridinsystems mit exocyclischer Doppelbindung an C(8a) ein  $\text{sp}^3$ -C-Atom bei 67,3 ppm (C(3)) sowie ein Carbonylsignal bei 184,1 ppm (C(2)), welches charakteristisch für das Strukturelement  $-\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{O}$  im Fünfring ist (vgl. z. B. [2]). Die aufgrund dieser Daten abgeleitete Struktur wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse am besser kristallisierenden Methylester **4A** bestätigt, wobei zusätzlich die relative Konfiguration erhalten wurde<sup>2)</sup> (Fig. 1).

Die Isolierung der Säure **3A** ist insofern bedeutungsvoll, als sie sich durch Erhitzen in  $\text{AcOH}$  ( $118^\circ$ ) und anschliessende Hydrolyse glatt in Dimethylmaleinsäureanhydrid (**1**) überführen lässt. Die Konstitution von **3A** lässt vermuten, dass die Verbindung durch *Michael*-Addition eines Imidazopyridiniumderivats **5'** oder einer dazu tautomeren Verbindung an Maleinsäureanhydrid entstanden ist, möglicherweise über ein reaktives Imidazopyridiniumylid der Struktur **6'** (Schema 2).

Zwecks Überprüfung dieser Hypothese wurden Versuche zur Herstellung einer solchen reaktionsfähigen Vorstufe von **3A** unternommen (Schema 3). Die Umsetzung von Maleinsäureanhydrid mit 2-Aminopyridin in Toluol lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute das instabile Amidsäuresalz **7'**, welches anschliessend durch kurzzeitige Behandlung mit  $\text{MeOH}$  in das angestrebte Imidazopyridiniumderivat **5** überführt werden konnte. Dieses liegt im kristallinen Zustand aufgrund der Röntgenstrukturanalyse



<sup>2)</sup> Bei der Veresterung von **3A** wurde keine Epimerisierung festgestellt.

<sup>3)</sup> Über *Michael*-Additionen von Pyridiniumyliden vgl. u. a. [4].

<sup>4)</sup> Die Herstellung der freien Amidsäure nach den in [5] beschriebenen Methoden gelang uns nicht.

Schema 3

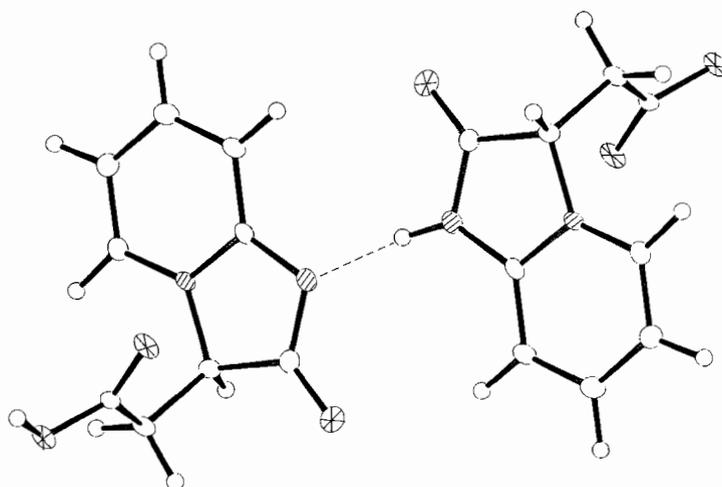
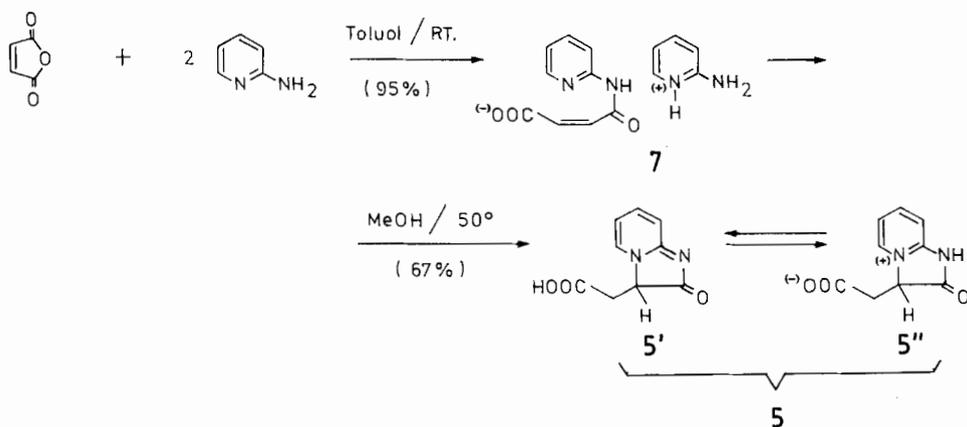
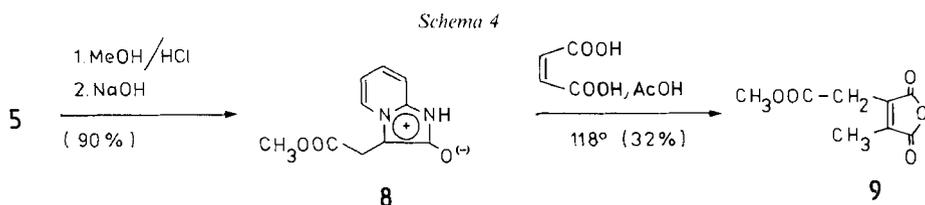
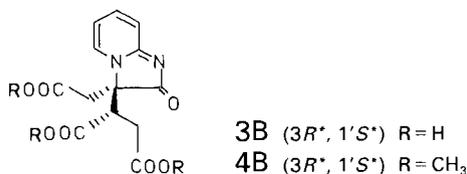


Fig. 2. ORTEP-Zeichnung von 5' und 5'' (Teil der Packung, die beiden Moleküle bilden die Elementarzelle). ⊖: N-Atom, ⊗: O-Atom.

(Fig. 2) als (1:1)-Gemisch der beiden tautomeren Formen 5' und 5'' vor. In der Differenz-Fourier-Synthese konnten sowohl am N-Atom wie auch an der Carboxylgruppe H-Atome lokalisiert werden. Dagegen lässt sich in wässriger Lösung nur die Form 5'' nachweisen, wie aus den <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren folgt.

Wie erwartet erwies sich 5 als ausserordentlich reaktiver Michael-Donor. Beispielsweise führte die Umsetzung von 5 mit Maleinsäureanhydrid in 90% AcOH bei Raumtemperatur zur Tricarbonsäure 3A. Die analoge Reaktion in siedender AcOH ergab nach Hydrolyse in guter Ausbeute Dimethylmaleinsäureanhydrid (1).

Die Michael-Addition von 5 an Fumarsäure bzw. Maleinsäure in wässrigem Medium lieferte mit hoher Diastereoselektivität (> 85% ds) die Tricarbonsäuren 3A bzw. 3B. Die Zuordnung der relativen Konfiguration von 3B basiert auf der Röntgenstrukturanalyse des entsprechenden Methylesters 4B (vgl. Fig. 4 im Exper. Teil).



Ein ähnliches Reaktionsverhalten wie **5** zeigte auch der aus **5** leicht herstellbare Methylester **8**. Bei der Behandlung von **8** mit Maleinsäure in siedender AcOH wurde das unsymmetrisch substituierte Anhydrid **9** gebildet (Schema 4).

Im Unterschied zu **5** liegt der Methylester **8** gemäss Röntgenstrukturanalyse (Fig. 3) im Festkörper in der mesoionischen<sup>5)</sup> Struktur vor. Dafür sprechen insbesondere die Bindungslängen im Imidazolring, deren Werte zwischen den entsprechenden Einfach- und Doppelbindungsabständen [7] liegen (vgl. Tab.). Ferner kann an N(1) ein

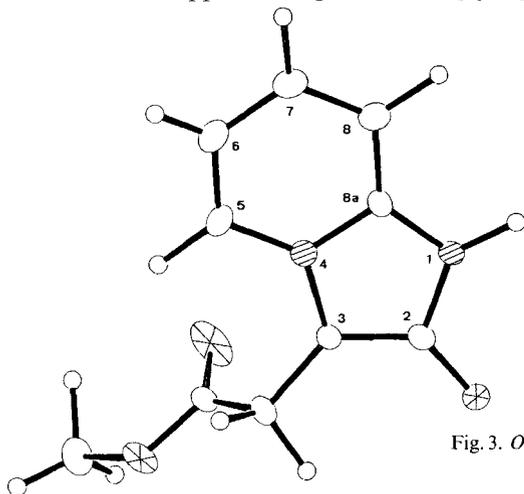


Fig. 3. ORTEP-Zeichnung von **8**.  $\ominus$ : N-Atom,  $\otimes$ : O-Atom.

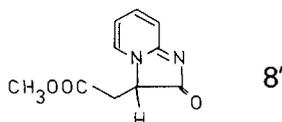
Tabelle. Bindungslängen von **8**

Bindung	Länge [Å] <sup>a)</sup>	Bindung	Länge [Å] <sup>b)</sup>	Bindung	Länge [Å] <sup>b)</sup>
N(1)–C(2)	1,40	C(6)–C(7)	1,41	N(4)–C(8a)	1,38
C(2)–O	1,28	C(8)–C(8a)	1,40	C(5)–C(6)	1,36
C(3)–N(4)	1,40	N(1)–C(8a)	1,35	C(7)–C(8)	1,39
N(4)–C(5)	1,38	C(2)–C(3)	1,39		

<sup>a)</sup> Standardabweichung 0,01 Å.

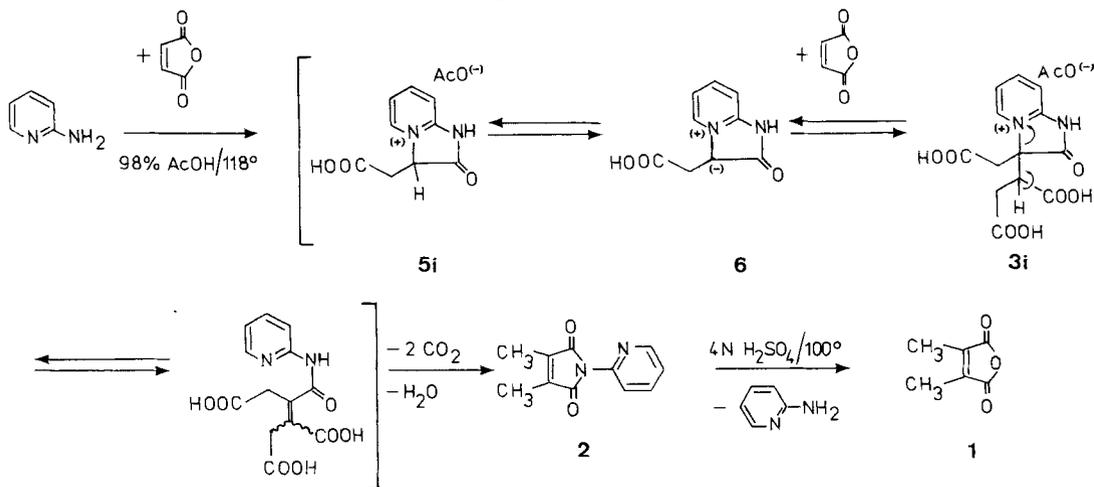
<sup>5)</sup> Für mesoionische Verbindungen vgl. u. a. [6].

H-Atom lokalisiert werden und die Bindungslänge C(2)–O liegt mit 1,28 Å im Bereich einer C–O<sup>⊖</sup>-Bindung. Auch in DMSO-Lösung liegt der Methylester **8** vorwiegend (ca. 70%) in der mesoionischen Form vor. Dies geht u. a. aus einem Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Daten von **8** mit denjenigen von andersartig substituierten Imidazo[1,2-*a*]pyridinen [8] bzw. von mesoionischen Imidazolderivaten [9] hervor. Neben **8** konnte in DMSO-Lösung (19°) auch das Tautomere **8'** zu etwa 30% nachgewiesen werden. Das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **8'** ist vergleichbar mit demjenigen von **3A**. So treten beispielsweise die Signale von C(3) und C(2) bei 60,2 ppm (*d*) bzw. 184,7 ppm auf.



**Diskussion der Resultate.** – Aufgrund der bei den mechanistischen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse schlagen wir für die decarboxylative Dimerisierung von Maleinsäureanhydrid zu Dimethylmaleinsäureanhydrid den in *Schema 5* wiedergegebenen Mechanismus vor. Zunächst wird aus Maleinsäureanhydrid und 2-Aminopyridin das Imidazopyridiniumsalz **5i** gebildet, welches aufgrund seiner hohen Acidität<sup>6)</sup> auch unter den herrschenden sauren Reaktionsbedingungen offensichtlich zum Teil in der an C(3) deprotonierten Form **6** vorliegt. *Michael*-Addition von **6** an Maleinsäureanhydrid führt zur Tricarbonsäure **3i**<sup>7)</sup>. Nachfolgende unter  $\beta$ -Eliminierung eintretende Ringöffnung von **3i**, gefolgt von zweifacher Decarboxylierung und Cyclisierung führt zum Imid **2**, welches nach saurer Hydrolyse das Anhydrid **1**<sup>8)</sup> ergibt.

Schema 5



<sup>6)</sup> Die Titration des zu **5i** analogen Imidazopyridiniumchlorids in Wasser (22°) ergab drei p*K*<sub>a</sub>-Werte von 3,2; 4,8 & 9,3.

<sup>7)</sup> Es ist anzunehmen, dass die bei dieser Sequenz durchlaufenen Anhydridzwischenstufen unter den verwendeten Reaktionsbedingungen mit den entsprechenden Carbonsäurezwischenstufen im Gleichgewicht stehen.

<sup>8)</sup> Es ist nicht auszuschliessen, dass das Imid durch Reaktion von eventuell intermediär gebildetem Anhydrid mit vorhandenem 2-Aminopyridin entsteht.

Das hier beschriebene Eintropfverfahren unterscheidet sich erheblich von den in der Literatur bekannten Synthesemethoden [10] für Dimethylmaleinsäureanhydrid (**1**) und erlaubt die Herstellung von **1** in industriellem Maßstab ausgehend von gut zugänglichen Edukten.

Über die Verallgemeinerung dieser Reaktion, d. h. die Ausnützung des Reaktionsprinzips zur Herstellung neuer, auf herkömmliche Weise nicht oder nur schwer zugänglicher Anhydride, soll in naher Zukunft berichtet werden.

### Experimenteller Teil

(Unter Mitarbeit von Herrn *Hp. Stricker*)

*Allgemeines.* Falls nicht anders angegeben handelt es sich bei den verwendeten Lösungsmitteln und Reagenzien um die Qualitäten *Fluka purum* oder *Fluka puriss.* Die Schmelzpunkte (Schmp.) wurden auf einer Büchschmelzpunktapparatur *SMP-20* bestimmt und sind nicht korrigiert. Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) dienten *Merck-Fertigplatten*, Kieselgel *60 F<sub>254</sub>* bzw. *Fertigplatten Kieselgel SIL G-25 UV<sub>254</sub>* (*Macherey-Nagel*). Zur Aufnahme der Spektren dienten folgende Geräte: UV-Spektren: *Cary 118*; Angabe von  $\lambda_{\max}$  in nm ( $\epsilon$ ). IR-Spektren: *Perkin-Elmer IR 157* oder *Perkin-Elmer IR 298*; Angaben in  $\text{cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: *Varian T-60A*, *HA 100*, *XL 100* oder *XL-300* und *Bruker WM 250*; chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm bzgl. TMS (= 0 ppm); *J* = Kopplungskonstanten in Hz. Die Zuordnung der Signale in den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurde mit Hilfe der protonengekoppelten Spektren getroffen. Massenspektren (MS): *Finigan MAT 212* gekoppelt an *SS 300* Datensystem. Elektronenenergie 70 eV; Angabe von *m/z* (% relative Intensität). Röntgenstrukturanalysen: Die Intensitätsmessungen erfolgten auf einem *Picker-FACS-I* oder einem *Philips PW1100* Diffraktometer. Die Strukturen wurden mit direkten Methoden (Programmsystem *MULTAN 77* [11]) gelöst. Abkürzungen: MA (Maleinsäureanhydrid), RT. (Raumtemperatur), i. V. (im Vakuum), i. HV. (im Hochvakuum).

1. *Dimethylmaleinsäureanhydrid (1)*. In einen Vierhalskolben, versehen mit mechanischem Rührer, Intensivkühler, Thermometer und 500-ml-Tropftrichter wurden 200 ml 98% AcOH vorgelegt und unter Rühren mit 94 g (1,0 mol) 2-Aminopyridin versetzt, wobei die Temp. auf 60° stieg. Anschliessend wurde zum Sieden erhitzt und innert 90 Min. eine Lösung von 196 g (2,0 mol) MA in 300 ml 98% AcOH zugetropft. Dabei trat eine starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung auf. Nach beendetem Eintropfen wurde die Reaktionslösung noch 1 Std. am Rückfluss gehalten, der Intensivkühler durch einen Destillationsaufsatz mit *Liebig*-Kühler ersetzt und das Lösungsmittel innert ca. 45–50 Min. bei Normaldruck abdestilliert. Dabei wurde die Wärmezufuhr im Verlaufe der Destillation so gesteigert, dass die Temp. der Reaktionsmasse gegen Ende 150° betrug. Anschliessend wurde auf 100° abgekühlt, der Rückstand mit 500 ml 4N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und 1 Std. am Rückfluss gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Es wurden 95 g (75%) **1** vom Schmp. 93–94° (lit.: 92–93°) erhalten. IR (KBr): 1860, 1815, 1753, 1680. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,12 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). MS: 126 (62, *M*<sup>+</sup>), 82 (33), 54 (100). Anal. ber. für C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (126,1): C 57,2, H 4,8, O 38,1; gef.: C 56,9, H 5,0, O 38,2.

1.1. *Herstellung von 1 aus 3A*. Ein Gemisch aus 1,0 g (3,2 mmol) **3A** und 20 ml AcOH wurde 3 Std. unter Rückflusskochen erhitzt. Nach Aufarbeitung wie unter *Kap. 1* angegeben wurden 280 mg (69%) **1** vom Schmp. 93–94° erhalten.

2. *3,4-Dimethyl-N-(2-pyridyl)maleinimid (2)*. Zunächst wurde wie unter *Kap. 1* beschrieben vorgegangen. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbliebene Rückstand wurde in 100 ml MeOH aufgenommen und mit 100 ml H<sub>2</sub>O versetzt, wobei das Imid **2** kristallisierte. Nach Filtration wurden 110 g (54%) **2** vom Schmp. 112–113° (115–116° aus (i-Pr)<sub>2</sub>O) erhalten. IR (KBr): 1770, 1710. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,65 (*m*, 1H, H–C(6)); 7,87 (*m*, 1H, H–C(4)); 7,3 (*m*, 2H, H–C(3), H–C(5)); 2,10 (*s*, 6H, CH<sub>3</sub>). MS: 202 (100, *M*<sup>+</sup>), 174 (18), 78 (45), 54 (95). Anal. ber. für C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (202,2): C 65,3, H 5,0, N 13,9; gef.: C 65,2, H 5,0, N 13,8.

3. *{(3R\*)-3-[(1R\*)-1,2-Dicarboxyäthyl]-2-oxo-3H-imidazol-1,2-a}pyridin-3-yl}essigsäure (3A)*. Eine Lösung von 4,7 g (0,05 mol) 2-Aminopyridin und 9,8 g (0,1 mol) MA in 50 ml 98% AcOH wurde 5 Tage bei RT. stehengelassen. Anschliessend wurde mit Et<sub>2</sub>O ausgefällt, der amorphe Niederschlag abfiltriert und in wenig H<sub>2</sub>O gelöst. Nach längerem Stehen schieden sich farblose Kristalle ab, welche abfiltriert und getrocknet wurden. Es resultierten 1,2 g (8%) **3A**, Schmp. 215° (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, (D<sub>2</sub>)DMSO): 12,6 (*br.*, 3H, COOH); 8,24 (*d*, 1H, H–C(5)); 7,77 (*td*, 1H, H–C(7)); 7,06 (*d*, 1H, H–C(8)); 6,83 (*td*, 1H, H–C(6)); 3,26 und 3,12

(*AB*-System,  $J = 16$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,54, 2,38 und 3,23 (*ABX*-System,  $^2J = 16$ ,  $^3J = 3$  und 12,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 184,1 (C(2)); 172,2, 171,2 und 169,1 (COOH); 166,7 (C(8a)); 142,9 (C(7)); 135,9 (C(5)); 114,0 (C(8)); 111,9 (C(6)); 67,3 (C(3)); 47,5 (CH-C(3)); 38,1 ( $\text{CH}_2$ -C(3)); 30,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ). MS: 246 (0,8), 202 (26), 174 (22), 94 (33), 54 (74), 44 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7$  (308,2): C 50,7, H 3,9, N 9,1; gef.: C 50,1, H 4,2, N 8,6.

3.1. *Herstellung von 3A aus (2-Oxo-3H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)essigsäure (5) und MA*. Eine bei 40° bereitete Lösung von 19,2 g (0,1 mol) **5** und 9,8 g (0,1 mol) **MA** in 90% AcOH wurde 14 Std. bei RT. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und mit AcOH und  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Nach dem Trocknen resultierten 18 g (58,5%) **3A** als farblose Kristalle, Schmp. 215° (Zers.).

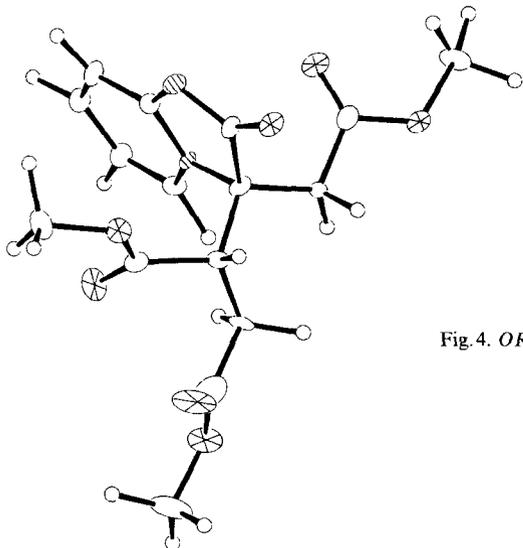
3.2. *Herstellung von 3A aus 5 und Fumarsäure*. Ein Gemisch von 19,2 g (0,1 mol) **5** und 11,6 g (0,1 mol) Fumarsäure in 70 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde während 2,5 Std. bei 70° gehalten und anschliessend 14 Std. bei RT. stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und getrocknet. Es resultierten 18,3 g (59,4%) **3A** als farblose Kristalle, Schmp. 215° (Zers.). Das Filtrat besteht gemäss DC (MeOH/conc.  $\text{NH}_3$  1:1) unter anderem aus einem (2:1)-Gemisch von **3A** und **3B**.

4.  $\{(3R^*)\text{-}3\text{-}[(1S^*)\text{-}1,2\text{-Dicarboxy}^{\text{äthyl}}]\text{-}2\text{-oxo-}3\text{H-imidazo}[1,2\text{-a}]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}$ essigsäure (**3B**). Eine bei 70° hergestellte Lösung von 19,2 g (0,1 mol) **5** und 11,6 g (0,1 mol) Maleinsäure in 70 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde 14 Std. bei RT. stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Es resultierten 25 g (81%) **3B**, Schmp. 180° (Zers.). Das Filtrat besteht gemäss DC (MeOH/conc.  $\text{NH}_3$  1:1) aus einem (1:1)-Gemisch der beiden Epimeren **3A** und **3B**.  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 12,6 (br., 3H, COOH); 8,32 (*d*, 1H, H-C(5)); 7,78 (*ddd*, 1H, H-C(7)); 7,07 (*d*, 1H, H-C(8)); 6,84 (*td*, 1H, H-C(6)); 3,42 und 3,26 (*AB*-System,  $J = 17$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,41, 1,93 und 3,35 (*ABX*-System,  $^2J = 16$ ,  $^3J = 3,5$  und 13,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $(\text{D}_6)\text{DMSO}$ ): 184,3 (C(2)); 172,1, 170,2 und 169,5 (COOH); 166,9 (C(8a)); 142,8 (C(7)); 135,2 (C(5)); 114,3 (C(8)); 112,3 (C(6)); 67,7 (C(3)); 46,9 (CH-C(3)); 37,8 ( $\text{CH}_2$ -C(3)); 30,2 ( $\text{CH}_2\text{CH}$ ). MS: 246 (7), 202 (60), 175 (35), 121 (100), 94 (66), 54 (35), 44 (66). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (327,7): C 47,7, H 4,4, N 8,6, O 39,6,  $\text{H}_2\text{O}$  5,9; gef.: C 47,8, H 4,3, N 8,6, O 39,2,  $\text{H}_2\text{O}$  5,9.

5.  $\{(3R^*)\text{-}3\text{-}[(1R^*)\text{-}1,2\text{-Bis(methoxycarbonyl)äthyl}]\text{-}2\text{-oxo-}3\text{H-imidazo}[1,2\text{-a}]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}$ essigsäure-methylester (**4A**). Eine Suspension von 10,3 g (33 mmol) **3** in 100 ml MeOH wurde bei 0-5° mit trockenem HCl-Gas gesättigt und 14 Std. bei RT. belassen. Anschliessend wurde i.V. eingedampft und der Rückstand aus MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  kristallisiert. Das so erhaltene **4A**·HCl (11,0 g) wurde in 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst und tropfenweise bis zur schwach alkalischen Reaktion mit ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt, wobei das Produkt ausfällt. Nach Filtrieren und Trocknen wurden 6,5 g (56%) **4A** als farblose Kristalle vom Schmp. 170-172° erhalten, wobei der epimere Ester **4B** im Filtrat nicht nachgewiesen werden konnte; DC (AcOEt/PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  6,5:2,5:1). Die Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden aus MeOH gewonnen.  $^1\text{H}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,96 (*dm*, 1H, H-C(5)); 7,68 (*ddd*, 1H, H-C(7)); 7,18 (*dm*, 1H, H-C(8)); 6,69 (*td*, H-C(6)); 3,78 und 3,57 (je *s*, 9H,  $\text{CH}_3$ ); 2,50 und 3,53 (*ABX*-System,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ); 3,24 und 3,15 (*AB*-System,  $J = 17$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ). MS: 350 (25,  $M^+$ ), 319 (12), 291 (100), 277 (59), 259 (8), 207 (20), 121 (35), 78 (18). Röntgenstrukturanalyse (Kristalldaten):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ , triklin  $P_{1,a}$   $a = 6,719$ ,  $b = 14,036$ ,  $c = 10,103$  Å,  $\alpha = 110,93$ ,  $\beta = 76,18$ ,  $\gamma = 103,33$ °,  $Z = 2$ . 2379 beobachtete Reflexe, 297 Parameter,  $R$ -Faktor = 0,050. Anal. ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$  (350,3): C 54,9, H 5,2, N 8,0; gef.: C 54,5, H 5,2, N 8,0.

6.  $\{(3R^*)\text{-}3\text{-}[(1S^*)\text{-}1,2\text{-Bis(methoxycarbonyl)äthyl}]\text{-}2\text{-oxo-}3\text{H-imidazo}[1,2\text{-a}]\text{pyridin-}3\text{-yl}\}$ essigsäure-methylester (**4B**). Eine Suspension von 5,0 g (16,6 mmol) **3A** in 50 ml MeOH wurde bei 0-5° mit trockenem HCl-Gas gesättigt und 14 Std. bei RT. stehengelassen. Anschliessend wurde i.V. eingedampft, der Rückstand in 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, mit ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung phenolphthaleinalkalisch gestellt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Das nach dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Entfernen des Lösungsmittels verbliebene Rohprodukt (4,2 g) wurde aus AcOEt kristallisiert. Es resultierten 2,9 g (50%) **4B** als farblose Kristalle, Schmp. 161-163°. Der epimere Ester **4A** konnte in der Mutterlauge nicht nachgewiesen werden; DC (AcOEt/PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  6,5:2,5:1). Die Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus MeOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  gewonnen.  $^1\text{H}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,04 (*dm*, 1H, H-C(5)); 7,66 (*ddd*, 1H, H-C(7)); 7,16 (*dm*, 1H, H-C(8)); 6,70 (*td*, 1H, H-C(6)); 3,73, 3,63 und 3,59 (je *s*, 9H,  $\text{CH}_3$ ); 3,40 und 3,08 (*AB*-System,  $J = 17$ ,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 2,82, 2,24 und 3,75 (*ABX*-System,  $^2J = 17$ ,  $^3J = 4$  und 11,  $\text{CHCH}_2\text{CO}$ ). MS: 350 (39,  $M^+$ ), 318 (50), 291 (100), 277 (89), 259 (71), 121 (85), 78 (90). Röntgenstrukturanalyse (Kristalldaten):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$ , monoklin,  $P_{2_1/c}$ ,  $a = 11,215$ ,  $b = 12,444$ ,  $c = 12,452$  Å,  $\beta = 95,55$ °,  $Z = 4$ . 1395 beobachtete Reflexe, 297 Parameter,  $R$ -Faktor = 0,075.

7. *Herstellung von 5*. Das Salz **7** (276 g, 0,965 mol) wurde in 300 ml MeOH unter Erwärmen auf 50-60° gelöst. Nach dem Abkühlen wurde der gebildete Niederschlag abfiltriert, wobei 124 g (67%) **5** als gelbliche Kristalle vom Schmp. 220° (Zers.) erhalten wurden. Die Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse wurden aus  $\text{H}_2\text{O}$  gewonnen.  $^1\text{H}$ -NMR (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 8,41 (*dm*, 1H, H-C(5)); 8,20 (*ddd*, 1H, H-C(7)); 7,40 und 7,38 (*m*,

Fig. 4. ORTEP-Zeichnung von **4B**.  $\ominus$ : N-Atom,  $\otimes$ : O-Atom.

2H, H-C(8), H-C(6)); 3,24 und 3,18 (AB-System,  $J = 17$ , CDCH<sub>2</sub>CO). <sup>13</sup>C-NMR (25 MHz, D<sub>2</sub>O): 176,4 (C(2)); 175,1 (COO), 155,0 (C(8a)), 148,0 (C(7)); 137,9 (C(5)); 120,4 (C(6)); 112,6 (C(8)); 63,9 (*t*,  $J_{CD} = 23$ , C(3)); 37,7 (CH<sub>2</sub>). MS: 192 (19,  $M^+$ ), 147 (80), 120 (21), 94 (46), 78 (74), 44 (100). Röntgenstrukturanalyse (Kristalldaten): C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, triklin,  $P_1$ ,  $a = 9,437$ ,  $b = 8,499$ ,  $c = 5,170$  Å,  $\alpha = 100,71$ ,  $\beta = 86,82$ ,  $\gamma = 96,35^\circ$ ,  $Z = 2$ . 1614 beobachtete Reflexe, 162 Parameter,  $R$ -Faktor = 0,051. Anal. ber. für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (192,2): C 56,3, H 4,2, N 14,6; gef.: C 56,0, H 4,6, N 14,7.

8. 2-Aminopyridinium-N-(2-pyridyl)maleamat (**7**). Zu einer Lösung von 94 g (1,0 mol) 2-Aminopyridin in 400 ml Toluol wurde inert 30 Min. unter Rühren bei RT. eine Lösung von 49 g (0,5 mol) MA in 500 ml Toluol getropft. Nach 2 Std. wurde der gebildete Niederschlag abgenutscht und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Es wurden 136 g (95%) **7** als gelbliche Kristalle vom Schmp. 102–103° erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Kation: 7,95 (*dm*, 1H, H-C(6)); 7,59 (*ddd*, 1H, H-C(4)); 6,67 (*m*, 2H, H-C(3), H-C(5)); 6,0–8,0 (br., alle NH). Anion: 13,7 (br. *s*, 1H, NH); 8,34 (*dm*, 1H, H-C(3)); 8,25 (*dm*, 1H, H-C(6)); 7,67 (*ddd*, 1H, H-C(4)); 6,99 (*ddd*, 1H, H-C(5)); 6,36 und 6,16 (AB-System,  $J = 13$ , 2H, Vinyl-H). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (286,3): C 58,7, H 4,9, N 19,6; gef.: C 58,4, H 5,0, N 19,5.

9. 3-(Methoxycarbonylmethyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridinium-2-olat (**8**). Eine Suspension von 192 g (1,0 mol) **5** in 2 l MeOH wurde unter Rühren und schwachem Durchleiten von trockenem HCl-Gas 6 Std. am Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde i.V. eingedampft, der Rückstand mit 300 ml Aceton aufgeköcht und abgenutscht, wobei 210 g **8**·HCl vom Schmp. 198–200° erhalten wurden. Das Salz wurde in 2,5 l H<sub>2</sub>O gelöst und bei RT. unter Rühren tropfenweise mit 435 ml 2N NaOH versetzt. Nach 2 Std. wurden die ausgefallenen Kristalle abgenutscht und mit kaltem H<sub>2</sub>O gewaschen. Es resultierten 160,5 g (66%) Dihydrat von **8**, Schmp. 179–180°. UV (EtOH): 211 (12200), 250 (10100), 307 (3200), 348 (6100). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): **8**: 8,13 (*dm*, 1H, H-C(5)); 7,29 (*dm*, 1H, H-C(8)); 7,15 (*tm*, 1H, H-C(7)); 6,86 (*tm*, 1H, H-C(6)); 3,91 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,61 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>). **8'**: 8,20 (*dm*, 1H, H-C(5)); 7,75 (*tm*, 1H, H-C(7)); 7,06 (*dm*, 1H, H-C(8)); 6,77 (*tm*, 1H, H-C(6)); 3,56 (*s*, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,29; 3,13 und 4,74 (ABX-System,  $^2J = 17$ ,  $^3J = 5$  und 5, H-C(3)–CH<sub>2</sub>–). <sup>13</sup>C-NMR (62,5 MHz, (D<sub>6</sub>)DMSO): **8**: 170,1 (Ester-CO); 155,3 (C(2)), 138,0 (C(8a)); 123,3 (C(5)); 122,5 (C(7)); 112,9 (C(8)); 111,7 (C(6)); 95,3 (C(3)); 51,7 (CH<sub>3</sub>); 27,2 (CH<sub>2</sub>). **8'**: 184,7 (C(2)); 169,6 (Ester-CO); 167,7 (C(8a)); 142,4 (C(7)); 135,9 (C(5)); 114,1 (C(8)); 111,5 (C(6)); 60,2 (*d*, C(3)); 51,7 (CH<sub>3</sub>); 34,0 (CH<sub>2</sub>). MS: 206 (23,  $M^+$ ), 147 (100), 119 (6), 78 (23). Röntgenstrukturanalyse (Kristalldaten): C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O, monoklin  $C_{2/c}$ ,  $a = 23,181$ ,  $b = 4,541$ ,  $c = 22,842$  Å,  $\beta = 102,24^\circ$ ,  $Z = 8$ . 1354 beobachtete Reflexe, 209 Parameter,  $R$ -Faktor = 0,060. Anal. ber. für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O (241,7): C 49,7, H 5,8, N 11,6, O 32,9, H<sub>2</sub>O 14,7; gef.: C 49,6, H 5,9, N 12,0, O 32,7, H<sub>2</sub>O 14,7.

10. 3-(Methoxycarbonylmethyl)-4-methylmaleinsäureanhydrid (**9**). Ein Gemisch aus 21 g (0,1 mol) **8**, 14 g (0,12 mol) Maleinsäure und 150 ml 98% AcOH wurde 3 Std. am Rückfluss gekocht, wobei eine starke CO<sub>2</sub>-

Entwicklung auftrat. Anschliessend wurde i.V. zur Trockene eingedampft und der Rückstand zwischen Et<sub>2</sub>O und H<sub>2</sub>O verteilt. Die org. Phase wurde mit H<sub>2</sub>O und mit verd. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 9,5 g Öl erhalten. Destillation i.H.V. (Sdp. 79–84°/0,04 Torr) lieferte 5,8 g (32%) **9** als farblose Flüssigkeit. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). MS: 176 (21), 152 (40), 125 (18), 112 (29), 59 (100). Anal. ber. für C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (184,2): C 52,2, H 4,4, O 43,4; gef.: C 52,7, H 4,6, O 42,7.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *M.E. Baumann & H. Bosshard*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2751 (1978); b) *M. Baumann & H. Bosshard (Ciba-Geigy AG)*, U.S. Pat. 3,833,619 (1971); c) *M. Baumann & H. Bosshard (Ciba-Geigy AG)*, U.S. Pat. 3,818,050 (1971).
- [2] a) *R. Prewo, J.H. Bieri, U. Widmer & H. Heimgartner*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 1515 (1981) und dort angegebene Literatur; b) *L.I. Spiessens & M.J.O. Anteuinis*, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **92**, 965 (1983).
- [3] *C.K. Johnson*, «ORTEP», Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (1965).
- [4] a) *F. Kröhnke & W. Zecher*, *Angew. Chem.* **74**, 811 (1962); b) *I. Zugrăvescu & M. Petrovanu*, «N-Ylid-Chemistry», Mc Graw-Hill, New York 1976; c) *A.W. Johnson*, «Ylid Chemistry», in «Organic Chemistry», a series of monographs, Vol. 7, Part 2, Ed. A.T. Blomquist, Academic Press, New York-London, 1966; d) *R.A. Abramovitch, S.S. Mathur, D.W. Saunders & D.P. Vanderpool*, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 705.
- [5] a) *L. Schmid & H. Mann*, *Monatsh. Chem.* **85**, 864 (1954); b) *K.-C. Liu, T.-B. Chen, H.-J. Jan & C.-Y. Shih*, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)* **20**, 163 (1973); *Chem. Abstr.* **79**, 104718n (1973); c) *S. El-Zanfally & S. El-Basil*, *Egypt. J. Pharm. Sci.* **17**, 53 (1976); *Chem. Abstr.* **90**, 120619p (1979); d) *N. Kh. Maksudov*, *Uzb. Khim. Zh.* **1976**, 39; *Chem. Abstr.* **86**, 16610k (1977); e) *A.P. Momenko, I.B. Tevelev, L.G. Fatkulina & M.Z. Yampol'skii*, *Sint. Anal. Strukt. Org. Soedin.* **1977**, 47; *Chem. Abstr.* **90**, 6291a (1979); f) *Koppers Co., Inc.*, *Brit. Pat.* 728,605 (1955); *Chem. Abstr.* **50**, 582b (1956).
- [6] a) *C.A. Ramsden*, in «Comprehensive Organic Chemistry», Vol. 4, Ed. P.G. Sammes, Pergamon Press, Oxford, 1979, S. 1171; b) *W.D. Ollis & C.A. Ramsden*, *Adv. Heterocycl. Chem.* **19**, 1 (1976); c) *Ch.G. Newton, W.D. Ollis & D.E. Wright*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1** **1984**, 69.
- [7] «Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules and Ions», *Spec. Publ.-Chem. Soc.* **18** (1965).
- [8] a) *G. Maury & C. Pigière*, *Tetrahedron* **37**, 83 (1981); b) *J.-C. Teulade, R. Escalé, G. Grassy, J.-P. Girard & J.-P. Chapat*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **II** **1979**, 529.
- [9] *Y. Tarumi & T. Atsumi*, *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 875 (1983).
- [10] a) *A. Michael & G. Tissot*, *J. Prakt. Chem.* **46**, 285 (1892); b) *E. Ott*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 2124 (1928); c) *R. Anschütz*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **461**, 155 (1928); d) *P.D. Harkes (Unilever Ltd.)*, *Brit. Pat.* 870,681 (1961); *Chem. Abstr.* **56**, 3360d (1962); e) *H. Plieninger & G. Ege*, *Chem. Ber.* **94**, 2095 (1961); f) *A.T. Blomquist & R.A. Vierling*, *Tetrahedron Lett.* **1961**, 655; g) *G. Lardelli, G. Dijkstra, P.D. Harkes & J. Boldingh*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **85**, 43 (1966); h) *J.W. Kang, S. McVey & P.M. Maitlis*, *Can. J. Chem.* **46**, 3189 (1968); i) *K. Morita & T. Kobayashi*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**, 2732 (1969); j) *T. Kobayashi & K. Morita*, *Japan Pat.* 6920,736 (1966); *Chem. Abstr.* **72**, 42843u (1970); k) *I.L. Belostotskaya, B.L. Moldarskii & G.D. Belyaeva*, *Neftekhimiya* **10**, 677 (1970); *Chem. Abstr.* **74**, 41850y (1971); l) *A. Kh. Sharipov, Yu.V. Kirichenko, R.M. Masagutov, A.A. Podterebkova, N.M. Beksheneva, M.F. Khabibullin & B.G. Sharipov*, *Zh. Org. Khim.* **7**, 2236 (1971); *Chem. Abstr.* **77**, 100659e (1972); m) *M.S. Newman & W.M. Stalick*, *J. Org. Chem.* **38**, 3386 (1973); n) *H. Pichler & A.Z. El Deen*, *DOS* 2,206,713 (1972); *Chem. Abstr.* **79**, 125875b (1973); o) *P. Markov, L. Dimitrova & C. Ivanov*, *J. Organomet. Chem.* **81**, 1 (1974); p) *L. Janitschke & W. Kreiser*, *Synthesis* **1976**, 314; q) *A. Herrera & H. Hoberg*, *Synthesis* **1981**, 831; r) *G. Burkhart & H. Hoberg*, *Angew. Chem.* **94**, 75 (1982).
- [11] *P. Main, L. Lessinger, M.M. Woolfson, G. Germain & J.-P. Declercq*, Dept. of Physics, University of York (England) 1977: «A system of computer programmes for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data».