

ZUR CHEMIE DES MALEINSÄURE-MONOUREIDES—I DIE ISOMERISIERUNG DER MALEINURSÄURE UND IHRER SALZE

H. JUNEK,* K. NORDBERG und H. STERK

Institut für Organische Chemie der Universität Graz und Forschungszentrum der
Vianova Kunstharz AG, Graz, Österreich

(Received in Germany 27 March 1972; Received in the UK for publication 1 May 1972)

Zusammenfassung—Die Isomerisierung von Maleinsäure-monoureid (1) zu Fumarsäure-monoureid (2) in Pyridin wird untersucht. Die Pyridinium- bzw. Chinoliniumsalze von 1 liefern bereits bei Zimmertemperatur in H₂O die *trans*-Säure, der Verlauf der Umwandlung wird mit Hilfe der NMR-Spektroskopie in verschiedenen Lösungen mitteln beschrieben. Weitere Salze von 1 werden dargestellt und beschrieben, sie sind jedoch zur Isomerisierung nicht befähigt.

The Chemistry of N-Carbamoyl-maleamic Acid—I
Isomerisation of N-Carbamoyl Maleamic Acid and its Salts

Abstract—The isomerization of N-carbamoyl-maleamic acid (1) to N-carbamoyl-fumaramic acid (2) in pyridine has been investigated. The pyridinium and quinolinium salts of 1 yield the *trans* acid in aqueous solution at room temperature. The course of isomerisation has been investigated in various solvents by NMR spectroscopy. Some other salts of 1 have been prepared, but no isomerisation to 2 occurs.

MALEINSÄURE-MONOUREID (1)—auch Maleinursäure genannt—wurde erstmals 1897 von Dunlap und Phelps¹ synthetisiert und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung zur Herstellung von Copolymerisaten aus Acryl- und Styrolderivaten bzw. Olefinen gewonnen.^{2–5} Durch den Einbau von 1 in Polymere ergeben sich durch das Vorhandensein der Carboxylgruppe und des Ureidorestes verschiedene Vernetzungsmöglichkeiten; zusätzliche Reaktionen mit Aldehyden, Alkoholen und Aminen sind ebenfalls möglich. Trotz des steigenden technischen Interesses ist der Umfang der Literatur über 1 im Sinne einer erschöpfenden Darstellung der chemischen Eigenschaften eher gering geblieben, abgesehen von der Beschreibung zahlreicher Ester,^{2,3,6} einiger N-substituierter Maleinsäure-ureide,^{3,7} sowie Untersuchungen über die biologischen Aspekte der Verbindung.⁸ Die Darstellung von 1, sowohl im Laboratoriums- als auch im technischen Massstab, erfolgt am besten nach Rauchpütigam⁹ aus Maleinsäure-anhydrid und Harnstoff in Maleinsäure-monobutylester.

Verbindung 1 kann nur bedingt aus H₂O umkristallisiert werden, die Lösung behält stets eine starke Opaleszenz, offenbar von polymeren Anteilen herrührend. Über die Hydrolysevorgänge werden in der Literatur verschiedene Meinungen geäußert (siehe Deghengi¹⁰ bzw. Dudkin¹¹). Tatsächlich finden sich bei längerem Erhitzen in einer konz. wässrigen Lösung von 1 folgende Produkte: neben unverändertem 1 Maleinsäure, Fumarsäure, Fumarsäuremonoureid (2) und Harnstoff.

* Prof. H.-J. Bielig, Universität Saarbrücken, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Die Identifizierung erfolgt mittels Dünnschichtchromatographie und NMR-Spektroskopie (siehe exp. Teil).

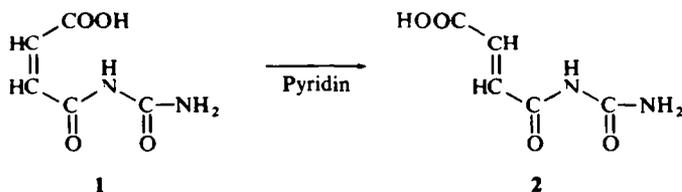
Nach Tawney *et al.*³ soll **1** beim Erhitzen in Essigsäure CO_2 abspalten. Dies kann nicht bestätigt werden, vielmehr finden sich in der essigsäuren Lösung die bereits erwähnten Hydrolyseprodukte von **1**. Wendet man als eines der üblichen Decarboxylierungsverfahren das Erhitzen in Pyridin in Gegenwart von CuO an, so kann wohl eine CO_2 -Entwicklung ab 70° beobachtet werden, es gelingt jedoch nicht mehr als 20% der theoretischen Menge an CO_2 abzuspalten. Tab. 1 gibt dazu eine Übersicht.

Dazu wurde **1** mit CuO vermennt im 6-fach molaren Überschuss von Pyridin suspendiert und unter Rühren durch Durchleiten von N_2 das CO_2 in vorgelegter Barytlauge aufgefangen. Auch bei Zugabe von Hydrochinon als Inhibitor kann jedoch Acrylsäure-monoamid als Decarboxylierungsprodukt nicht nachgewiesen werden, es entstehen nur amorphe Produkte.

TABELLE 1. DECARBOXYLIERUNGSVERLAUF VON **1** IN PYRIDIN/ CuO

Mol CuO /Mol 1	T°	Zeit in Stdn.	CO_2 in % d.Th.
1:0	65	1.5	0
1:0	70	1	7
0:1	80	1	15
0:05	90	2	19
0:05	110	2	20

Als Ursache für die zum Stillstand kommende Decarboxylierung ist die ab 70° einsetzende Isomerisierung zu **2** anzusehen. Fumarsäure-monoamid (**2**) ist als *trans*- α,β -ungesättigte Säure unter diesen Bedingungen nicht zu decarboxylieren. Erhitzt man dagegen **1** ohne CuO in Pyridin, so erfolgt quantitativ die Isomerisierung, womit ein präparativ einfacher Zugang zu **2** möglich ist. Ebenso gelingt es auf diese Weise Maleinsäure-monoamid in Fumarsäure-monoamid umzuwandeln.



Das Protonenresonanzspektrum von **1** liefert in DMSO ein Singulett der beiden *cis*-Protonen bei $\delta = 6.41$ ppm, während die *trans*-olefinischen Protonen des Fumarsäure-monoamides (**2**) im selben Lösungsmittel durch ein AB-System gekennzeichnet sind, dessen Bandenschwerpunkte bei $\delta_1 = 6.7$ bzw. $\delta_2 = 7.14$ ppm liegen ($J_{trans} = 16$ c/s). Damit ist eine eindeutige Identifizierung der beiden geometrischen Isomeren auch im Gemisch möglich. Bei erhöhter Temperatur zeigt das erwähnte Singulett von **1** in DMSO die Tendenz zur Aufspaltung; bringt man **1** in DMF zur Vermessung, so wird bereits bei Raumtemperatur ein AB-System erhalten. Ein

eindeutiger shift, sowie die unterschiedliche Kopplungskonstante unterscheiden jedoch hier ebenfalls die Isomeren **1** und **2**, wie Abb. 1 zeigt.

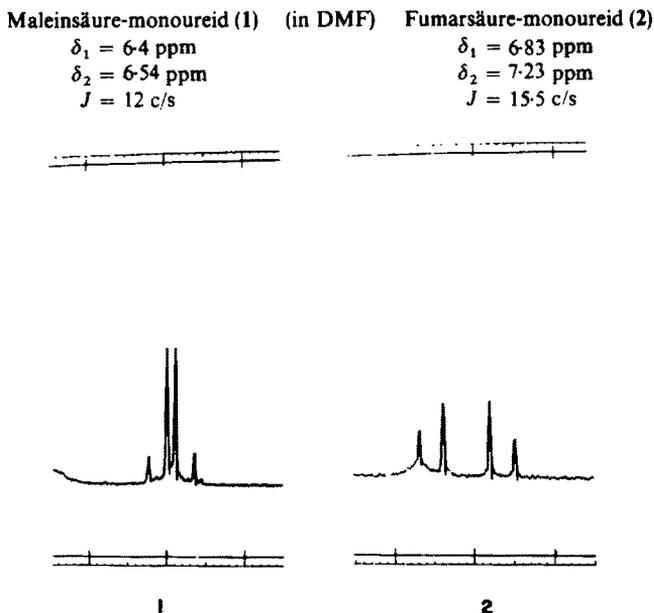


Abb. 1. H-NMR-Spektren von **1** und **2** in D_7 -DMF bei Raumtemperatur und 100 MHz.

Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Malein- bzw. Fumarsäure-monoamid. Die Signale der olefinischen Protonen dieser Verbindungen im NMR-Spektrum entsprechen sehr gut dem von **1** und **2** in DMF erhaltenen Aufspaltungsbild eines AB-Systems.

Maleinsäure-monoamid (in DMF)	Fumarsäure-monoamid
$\delta_1 = 6.30 \text{ ppm}$	$\delta_1 = 6.80 \text{ ppm}$
$\delta_2 = 6.68 \text{ ppm}$	$\delta_2 = 7.04 \text{ ppm}$
$J = 12.5 \text{ c/s}$	$J = 15.5 \text{ c/s}$

Das ebenfalls zur Untersuchung gelangte, leicht wasserlösliche Pyridiniumsalz von **1** liegt, gekennzeichnet durch ein Singulett der olefinischen Protonen im NMR-Spektrum (DMSO, $\delta = 6.4 \text{ ppm}$) im Vergleich mit **1** ebenfalls in der *cis*-Form vor. Längeres Stehen an der Luft bzw. im Vakuum bewirkt einen völligen Verlust des Pyridingehaltes und Rückbildung von **1**; durch Ansäuern einer frischbereiteten, wässrigen Lösung des Pyridiniumsalzes mit HCl wird ebenfalls **1** erhalten. Lässt man jedoch eine wässrige Lösung des Salzes einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, so scheidet sich aus derselben freies Fumarsäure-monoureid (**2**) aus. Erhitzen des Pyridiniumsalzes über den Schmelzpunkt (94°), bzw. Erhitzen in H_2O oder polaren Lösungsmitteln führt innerhalb weniger Minuten zur Bildung von **2**. Dieselben Eigenschaften, wenn auch in etwas abgeschwächtem Masse zeigt auch das Chinoliniumsalz von **1**.

Unter den angegebenen Bedingungen der Hydrolyse des Pyridiniumsalzes fällt das schwer lösliche Fumarsäure-monoureid laufend aus und die Umsetzung ist quantitativ. Bei Verwendung von DMSO als Lösungsmittel ist es jedoch möglich, die beiden geometrischen Isomeren in Lösung zu halten und mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bei verschiedenen Temperaturen die Gleichgewichtskonstanten zu bestimmen. Es wurde die Pyridiniumverbindung, gelöst in DMSO/H₂O (1:1) im Bereich von 60–130°, in DMSO mit 1% H₂O im selben Temperaturbereich und die freie Maleinursäure (1) in DMSO mit einem Pyridinüberschuss bei 60–90° untersucht. Abb. 2 zeigt die Ausschnitte der NMR-Spektren des erstgenannten Versuches (das Pyridiniumsalz wurde zu diesem Zweck mit Pentadeuteriumpyridin hergestellt). Bereits bei 80° stellt sich ein vergleichbares Isomerenverhältnis ein. Jeweils nach 15 Min. sind die weiteren Gleichgewichtslagen, charakterisiert durch das Singulett der *cis*-olefinischen und das AB-System der *trans*-olefinischen Protonen, wiedergegeben. ΔG^\ddagger der Bildung des Fumarsäure-monoureides (2) aus der Pyridiniumverbindung von 1 beträgt 24.6 Kcal/Mol (in DMSO/D₂O), für die Umwandlung von 1 in DMSO mit einem Überschuss an Pyridin 26.5 Kcal/Mol. Abb. 3 zeigt die 3 Korrelationsgeraden für die angeführten Beispiele.

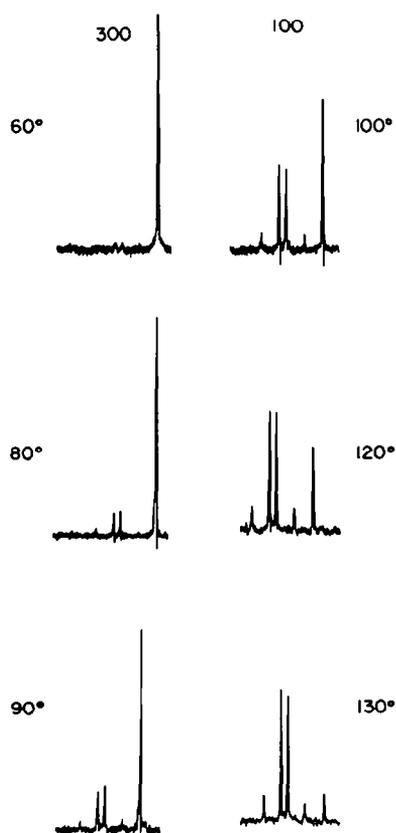


Abb. 2. Temperaturabhängigkeit des Isomerisierungsverlaufes—Pyridiniumsalz von 1 gelöst in DMSO/D₂O (60–130°) zu 2.

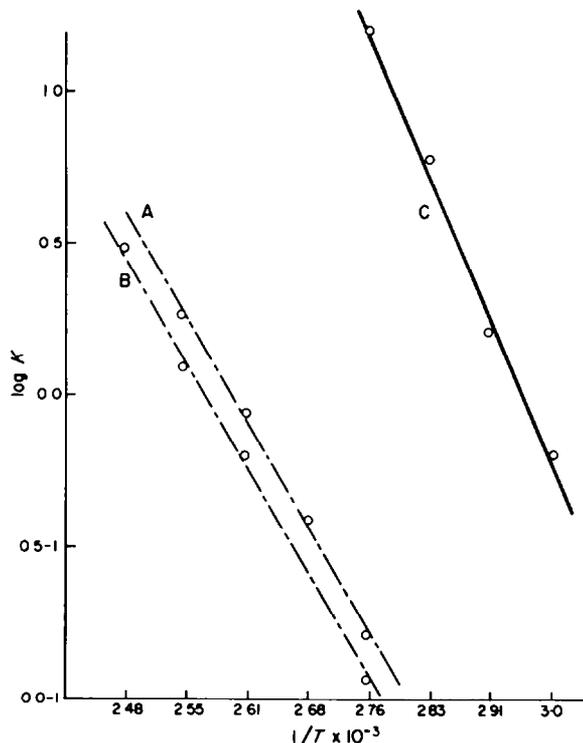


ABB 3. Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten für die Umwandlung des Pyridiniumsalzes in 2: A = Pyridiniumsalz in DMSO/D₂O, B = Pyridiniumsalz in DMSO mit 1% H₂O, C = 1 gelöst in DMSO und Pyridin im Überschuss.

In weiterer Folge sind auch die Na-, K-, NH₄- und Triäthylaminsalze von 1 dargestellt und auf ihre sterische Anordnung und Isomerisierungsfähigkeit hin untersucht worden. Im NMR-Spektrum dieser Salze ist auch in DMSO ein AB-System ersichtlich, die Kopplungskonstanten liegen bei 13–14 c/s. Die Unterschiede zum Pyridiniumsalz, auf welche die erniedrigte Kopplungskonstante schon hinweist, werden besonders deutlich, als es nicht gelingt durch Erhitzen der Lösungen dieser Salze in H₂O bzw. polaren Lösungsmitteln Fumarsäureureid 2 zu erhalten.

Na-Salz in D₂O
 $\delta_1 = 5.90$ ppm, $J = 13$ c/s
 $\delta_2 = 6.51$ ppm

K-Salz in D₂O
 $\delta_1 = 5.90$ ppm, $J = 13$ c/s
 $\delta_2 = 6.51$ ppm

NH₄-Salz in DMSO
 $\delta_1 = 5.97$ ppm, $J = 14$ c/s
 $\delta_2 = 6.53$ ppm

Triäthylaminsalz in DMSO
 $\delta_1 = 6.01$ ppm, $J = 14$ c/s
 $\delta_2 = 6.58$ ppm

Die geschilderte Isomerisierung durch Pyridin ist an die Anwesenheit der freien Carboxylgruppe gebunden, es ist nicht möglich die Methyl-, Äthyl- bzw. Butylester von 1 durch Pyridin in die trans-Form überzuführen. Dies steht in Einklang mit den

Ergebnissen von Nozaki,¹² welcher die Amin-katalysierte Isomerisierung von Maleinsäure-dimethylester untersuchte und fand, dass tert. Amine und Pyridin dazu nicht geeignet sind, während die Isomerisierungsfähigkeit der prim. und sek. Amine von deren Basenstärke abhängig ist. Vergleicht man dazu die Eigenschaften des Pyridiniumsalzes von 1 mit denen der Ammonium- bzw. Triäthylamin- und auch Alkalisalze im Hinblick auf eine mögliche Isomerisierung zu 2, so wird ersichtlich, dass diese nicht in das von Nozaki¹² aufgestellte Schema einzuordnen sind. Die im NMR-Spektrum erkennbare, eindeutige *cis*-Fixierung im Pyridiniumsalz gegenüber den anderen Salzen, sowie die Möglichkeit durch thermische Belastung bzw. Hydrolyse in H₂O die Base abzuspalten und damit direkt das freie Fumarsäuremonou Reid (2) zu erhalten, zeigen diese Unterschiede auf.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer 421 Gerät aufgenommen.

Die chemical shifts der Protonenresonanzspektren, aufgenommen auf einem VARIAN A-60A bzw. HA-100-D Gerät sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf TMS als innerem Standard angegeben.

Angaben zur Dünnschichtchromatographie. Das Substanzgemisch wird in THF/H₂O gelöst aufgetragen und mit Benzol/Eisessig 3:1 als Laufmittelgemisch getrennt. Maleinsäure, Fumarsäure sowie 1 und 2 können durch die Fluoreszenz des Beschichtungsmaterials (Kieselgel HF₂₅₄) im UV-Licht identifiziert werden: zur Sichtbarmachung von Harnstoff wird die von Zigeuner und Fitz¹³ angegebene Methode angewandt.

Maleinsäure-monou Reid (1)	0.23	R_f -Wert
Fumarsäure-monou Reid (2)	0.45	
Maleinsäure	0.18	
Fumarsäure	0.63	
Harnstoff	0.21	

Fumarsäuremonou Reid (2). 3.2 g (0.02 Mol) Maleinsäuremonou Reid werden unter Rühren in 20 ml Pyridin ca 10 Min. auf dem Wasserbad bei 70° erwärmt. Die anfängliche Suspension wird bald durchscheinend, und die Farbe der Lösung geht allmählich nach Rötlichbraun über, wobei sich ein flockiger Niederschlag abscheidet. Zusatz von konz. HCl bis zur stark sauren Reaktion vervollständigt die Fällung. Das abgesaugte Produkt wird gut mit H₂O gewaschen. (Ausb. 2.8 g = 86% d. Th.). Umkristallisieren aus viel Wasser liefert farblose Kristalle von Schmp. 242° (u. Zers.). Ber: C, 37.98; H, 3.82; N, 17.72 C₃H₆N₂O₄ (158.1) Gef: C, 37.96; H, 3.70; N, 17.73%. IR (in KBr): NH₂, NH 3380 u. 3220 K, OH assoz. 3100 bis 2500 K, CO 1720 u. 1690 K.

Pyridiniumsalz des Maleinsäuremonou Reids. 1.6 g (0.01 Mol) Maleinsäuremonou Reid werden in 10 ml THF aufgeschlämmt und 6.4 ml Pyridin zugegeben. Unter Rühren bei Raumtemperatur tritt Lösung ein, und nach kurzer Zeit fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abgetrennt und mit THF/Aceton gewaschen wird. Die Substanz erweicht bei 94°, wird dann wieder fest und zersetzt sich endgültig über 230°, (Ausb. 2.3 g = 97% d. Th.). Ber: C, 50.63; H, 4.67; N, 17.71, C₅H₆N][C₃N₆N₂O₄ (237.2) Gef: C, 50.49; H, 4.49; N, 17.39%, IR (in KBr); NH₂, NH 3380 u. 3200 K, CO 1720 bis 1670 K.

Chinoliniumsalz des Maleinsäure-monou Reids. 1.61 g (0.01 Mol) 1 werden in 10 ml THF aufgenommen und mit 9.5 ml Chinolin versetzt. Unter Rühren tritt nahezu vollständige Lösung auf, nach raschem Abfiltrieren fällt ein Niederschlag aus, der abgetrennt und mit Äther gewaschen wird. Farblose Prismen von Schmp. 135°, Ausb. quantitativ. (Ber: C, 57.72; H, 4.49; N, 14.42. C₉H₈N][C₃H₅N₂O₄ (291.3) Gef: C, 57.91; H, 4.21; N, 14.31%).

Fumarsäuremonoamid. 2.3 g (0.02 Mol) Maleinsäuremonoamid werden in 6.4 ml Pyridin eingetragen und einige Minuten auf 85° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird klar, und noch in der Hitze bildet sich ein Niederschlag, der zur Vollständigkeit der Fällung nach Kühlung mit wenigen Tropfen konz. HCl versetzt wird. Umkristallisieren aus H₂O gibt vierseitige Blättchen vom Schmp. 224° (u. Zers.). (Ausb. 1.9 g = 83% d. Th.). (Ber: C, 41.74; H, 4.38; N, 12.17. C₄H₅O₃ (115.0) Gef: C, 41.51; H, 4.13; N, 12.26%).

Na-Salz des Maleinsäuremonoureides. Man löst 1.6 g (0.01 Mol) Maleinsäuremonoureid in 5 ml 2n NaOH und fällt das Salz mit 50 ml Äthanol. Kleine, in Drusen gelagerte Platten von Schmp. 202° (u. Zers.), die durch Umfällen aus H_2O/C_2H_5OH gereinigt werden, Ausb. quantitativ. (Ber.: C, 30.31; H, 3.56; N, 14.14. $Na C_5H_5N_2O_4 \cdot 1 H_2O$ (178.1) Gef.: C, 30.37; H, 3.23; N, 14.01 %).

K-Salz des Maleinsäuremonoureides. 1.6 g (0.01 Mol) **1** wird in eine Lösung von 0.6 g KOH in 5 ml H_2O eingetragen und das entstandene Salz mit 50 ml Äthanol gefällt. Der Niederschlag wird abgetrennt, mit wenig Alkohol angerieben und zur Reinigung aus H_2O/C_2H_5OH umgefällt. Kleine farblose Nadeln von Schmp. 200° (u. Zers.), quantitative Ausb. (Ber.: C, 28.03; H, 3.29; N, 13.07. $K C_5N_5N_2O_4 \cdot 1 H_2O$ (214.2) Gef.: C, 27.90; H, 3.09; N, 12.85 %).

NH_4 -Salz des Maleinsäuremonoureides. 1.6 g (0.01 Mol) **1** werden mit 10 ml konz. Ammoniak bei 35° unter Vakuum fast zur Trockene gebracht, der entstandene Niederschlag scharf abgesaugt und mit Aceton angerieben. Die Reinigung erfolgt durch Aufnahme der Substanz in wenig H_2O und erneutes Fällen mit Aceton. Farblose Balken vom Schmp. 161° (u. Zers.). (Ber.: C, 34.28; H, 5.18; N, 24.09. $NH_4 C_5H_5N_2O_4$ (179.1) Gef.: C, 34.18; H, 5.01; N, 23.64 %).

Triäthylaminsalz des Maleinsäuremonoureides. 1.6 g (0.01 Mol) **1** werden in 10 ml Triäthylamin aufgenommen, das Lösungsmittel abgedampft, der verbleibende Niederschlag in Aceton digeriert, abgesaugt und aus Aceton umkristallisiert. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Farblose Prismen von Schmp. 109°. (Ber.: C, 50.95; H, 8.16; N, 16.27. $C_6H_{16}N]C_5H_5N_2O_4$ (263.3) Gef.: C, 50.28; H, 8.00; N, 16.32 %).

Danksagung—Dr. H. Rauch-Puntigam von der Vianova Kunstharz AG sei als Initiator und Förderer dieser Arbeit der Dank ausgesprochen. Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich gebührt für die Bereitstellung des 100 MHz Kernresonanzgerätes Dank.

LITERATURVERZEICHNIS

- ¹ F. Dunlap und I. K. Phelps, *Am. Chem. J.* **19**, 492 (1897)
- ² P. O. Tawney, U.S. Pat. 2854438 (1955); *Chem. Abstr.* **50**, 3010 (1957)
- ³ P. O. Tawney, R. H. Snyder, C. E. Bryan, R. P. Conger, F. S. Dowell, R. J. Kelly und C. H. Stiteler, *J. Org. Chem.* **25** (1960)
- ⁴ K. Noma, M. Niwa und A. Kawade, *Kobunshi Kagaku* **24**, 337 (1967); *Chem. Abstr.* **68**, 4013 (1968)
- ⁵ Vianova Kunstharz AG, Österr. Pat. 263175 (1968)
- ⁶ P. O. Tawney, U.S. Pat. 2794012 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 2059 (1958)
- ⁷ R. I. Kelly und C. E. Bryan, U.S. Pat. 2809190 (1957); *Chem. Abstr.* **55**, 14316 (1961)
- ⁸ T. A. Okada und T. Roberts, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **99**, 329 (1958); **126**, 471 (1967); J. Sisken, T. A. Okada und E. Roberts, *Ibid.* **101**, 460 (1959); T. A. Okada und T. Roberts, *Cancer Res.* **23**, 217 (1963)
- ⁹ H. Rauch-Puntigam, Vianova Kunstharz AG, Franz. Pat. 1491831 (1967)
- ¹⁰ R. Deghengi, *Ber.* **90**, 259 (1957)
- ¹¹ M. S. Dudkin, *Zh. Obsch. Khim.* **24**, 1599 (1954); *Chem. Abstr.* **54**, 8629 (1960)
- ¹² K. Nozaki, *J. Am. Chem.* **63**, 2681 (1941)
- ¹³ G. Zigeuner und H. Fritz, *Monatsh. Chem.* **90**, 218 (1959)