

259. Über Pterinchemie

69. Mitteilung [1]

Konformationsanalyse von 5,6,7,8-Tetrahydropteroinsäure und 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure

von Hans-Jürg Furrer, Jost H. Bieri und Max Visconti

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

Herrn Prof. Dr. H. Labhart zum Gedenken

(1. V. 78)

Conformational analysis of 5,6,7,8-tetrahydropteroic acid and 5,6,7,8-tetrahydro-L-folic acid

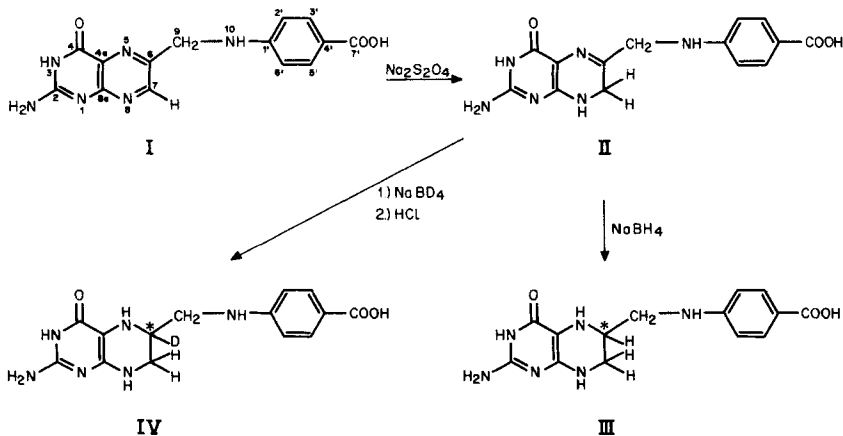
Summary

In the 360-MHz- ^1H -NMR.-spectrum of (6*R*,*S*)-9,9-dideuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroic acid (racemic) (XIII) (*AMX*-System, Fig. 4) and (6*R*,*S*)-9,9-dideuterio-5,6,7,8-tetrahydro-L-folic acid (diastereomeric) (XVI) the $\text{H}_a\text{-C}(6)$ and $\text{H}_a\text{-C}(7)$ show a vicinal coupling constant of 6,7 Hz and the $\text{H}_a\text{-C}(6)$ and $\text{H}_e\text{-C}(7)$ one of 3,2 Hz. The first coupling constant provides evidence for an approximate *trans*-diaxial arrangement of $\text{H}_a\text{-C}(6)$ and $\text{H}_a\text{-C}(7)$, and the second for a *gauche* conformation of $\text{H}_a\text{-C}(6)$ and $\text{H}_e\text{-C}(7)$. The tetrahydropyrazine ring in the racemic 5,6,7,8-tetrahydropteroic acid (III) and in the diastereomeric 5,6,7,8-tetrahydro-L-folic acid (XVII) exists therefore in a half-chair conformation with a pseudo-equatorial position of the side chain at C(6) (Fig. 5).

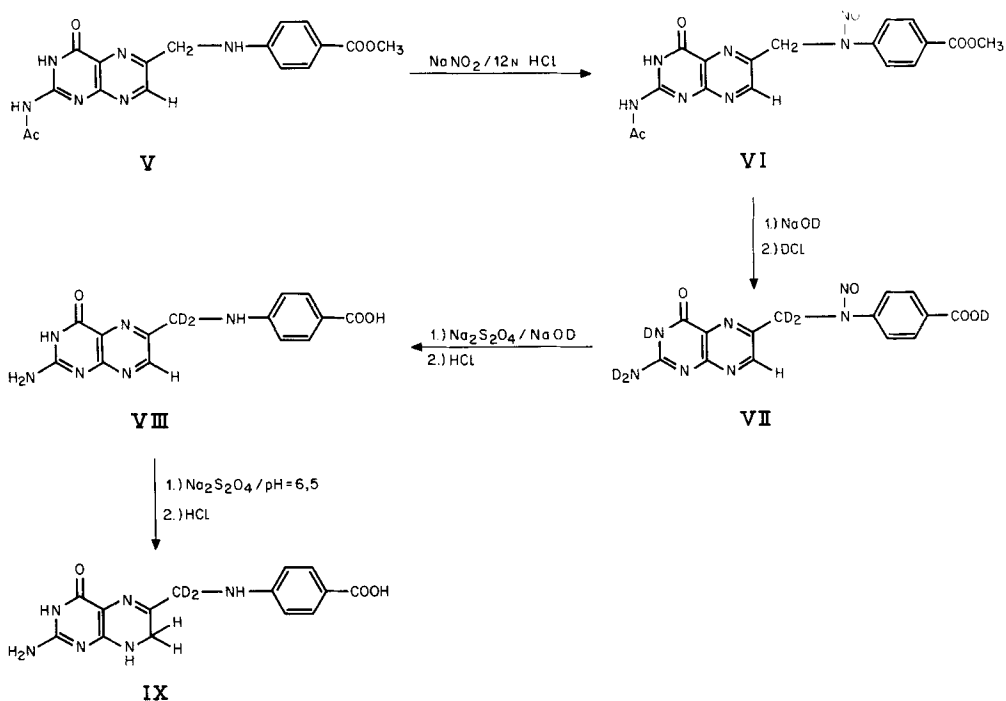
1. Einleitung. - Nachdem mittels ^1H -NMR.-spektroskopischen und röntgenkristallographischen Methoden die Konformation von 6-Methyl-, 5,6-Dimethyl- [2], 6,7-Dimethyl-, 5,6,7-Trimethyl- [3] und 5-Formyl-6,7-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [4] abgeklärt werden konnten, dehnen wir mit der vorliegenden Arbeit unsere Untersuchungen auf 5,6,7,8-Tetrahydropteroinsäure (III) und 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (XVII) aus. Da XVII in der Biogenese zahlreicher Verbindungen als Cofaktor [5] wirkt, ist die Kenntnis ihrer Konformation von besonderer Bedeutung. Aus dem Vergleich der Protonenspektren¹⁾ von racemischer 6-Deuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroinsäure (IV) mit dem Gemisch der diastereomeren 6-Deuterio-5,6,7,8-tetrahydro-L-folsäuren [6] geht hervor, dass die ^1H -Resonanzfrequenzen im Bereich der C(7)- und C(9)-Protonen identisch sind. Damit

¹⁾ Wo nicht weiter vermerkt, handelt es sich um 100-MHz- ^1H -NMR.-Spektren.

Schema 1



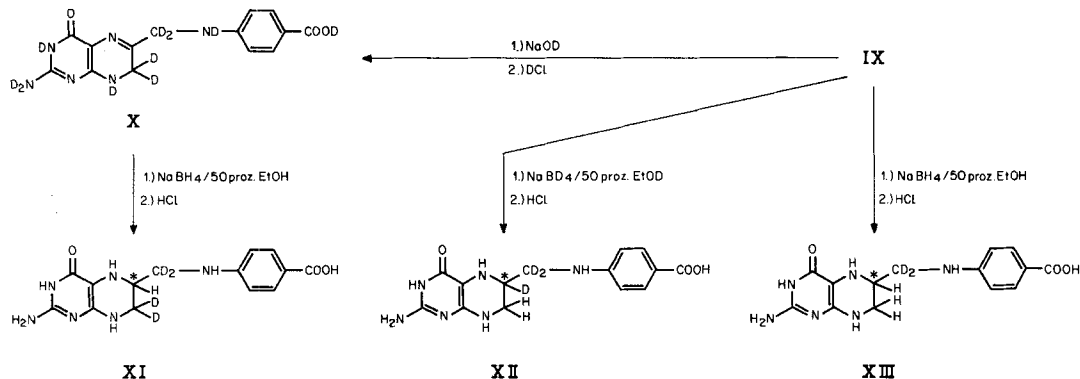
Schema 2



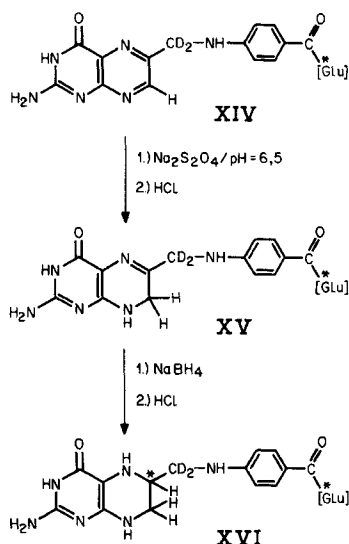
kann angenommen werden, dass Tetrahydropterinsäure **III** und Tetrahydro-L-folsäure **XVII** eine identische Konformation besitzen.

Die Synthese von 5,6,7,8-Tetrahydropterinsäure (**III**), sowie die zu ihrer Konformationsanalyse benötigten deuterierten Verbindungen **XI**, **XII** und **XIII** sind in den *Schemata* 1 bis 3 zusammengestellt. Dabei spielt die regiospezifische

Schema 3



Schema 4



Deuterierung der C(9)-Stellung der N(10)-Nitroso-Verbindung VI eine zentrale Rolle [1]. Die Synthese der deuterierten Verbindung XVI, die zur Konformationsanalyse von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (XVII) benötigt wird, ist im *Schema 4* dargestellt. Diejenige von XVII selbst ist in [7] und [8] beschrieben.

2. Ergebnisse. – Aus dem ¹H-NMR.-Spektrum¹⁾ von XI (*Fig. 1*) kann die chemische Verschiebung von H–C(6) herausgelesen werden (3,70 ppm). Das AB-System der C(7)-Protonen von XII mit δ-Werten von 3,83 und 3,53 ppm sowie |J| = 12 Hz ist aus *Figur 2* ersichtlich. Das ABC-System der Tetrahydropyrazinring-Protonen von XIII zeigt *Figur 3*.

Da zur Konformationsanalyse von III und XVII eindeutig interpretierbare Protonenspektren von XIII und XVI vorliegen müssen (das Spektrum von XIII

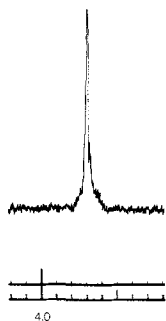


Fig. 1. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR.-Spektrum (100 MHz) von XI im Bereich der Tetrahydropyrazinring-Protonen in 1 N NaOD

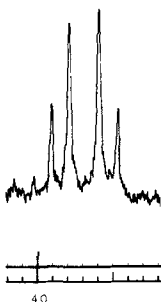


Fig. 2. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR.-Spektrum (100 MHz) von XII im Bereich der Tetrahydropyrazinring-Protonen in 1 N NaOD

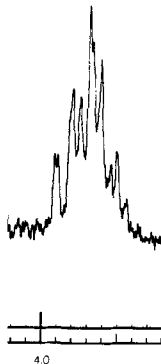


Fig. 3. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR.-Spektrum (100 MHz) von XIII im Bereich der Tetrahydropyrazinring-Protonen in 1 N NaOD

(Fig. 3) z. B. genügt dieser Anforderung nicht), wurden die ^1H -NMR.-Spektren von XIII (Fig. 4) und XVI bei 360 MHz aufgenommen. Diese zeigen AMX -Systeme, aus welchen die zur Konformationsanalyse benötigten geminalen und vicinalen Kopplungskonstanten herausgelesen werden können: $J_{AM} = 3,2$; $J_{AX} = -12$; $J_{MX} = 6,7$ Hz. Das mit den obigen Daten simulierte ^1H -NMR.-Spektrum von XIII ist mit dem experimentellen identisch (Fig. 4). Das 360-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum von XVI stimmt mit demjenigen von XIII im Bereich der Tetrahydropyrazinring-Protonen überein.

Die ^{13}C -NMR.-Daten stehen im Einklang mit den Strukturen von II und III.

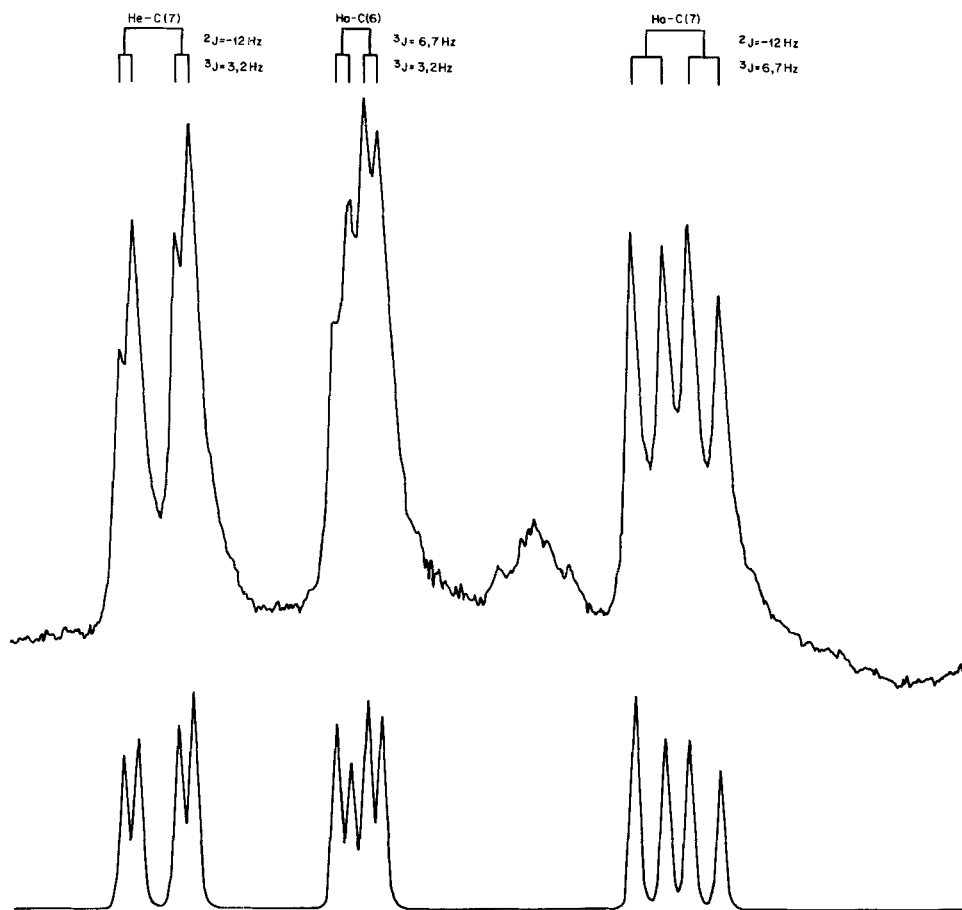


Fig. 4. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR.-Spektrum (360 MHz) von XIII im Bereich der Tetrahydropyrazinring-Protonen in 1 N NaOD mit dem entsprechenden computersimulierten Spektrum (das Multiplett zwischen dem M- und X-Teil zeigt die nicht vollständig gegen Deuterium ausgetauschten Wasserstoffatome in Stellung C(9))

3. Diskussion. – Die diastereotopen Protonen an C(9) im ^1H -NMR.-Spektrum¹⁾ von IV und in der an C(6) entsprechend deuterierten Verbindung von 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure [6] weisen zufällig die gleichen chemischen Verschiebungen auf und erscheinen daher als Singulette. Die vicinalen Kopplungskonstanten in den Verbindungen XIII und XVI von $\text{H}_a\text{-C}(6)$ und $\text{H}_a\text{-C}(7)$ betragen 6,7 Hz und belegen deren angenähert *trans*-diaxiale Anordnung, diejenige von 3,2 Hz die *gauche*-Konformation von $\text{H}_a\text{-C}(6)$ und $\text{H}_e\text{-C}(7)$. Die relativ kleinen Kopplungskonstanten sind auf den Einfluss der Heteroatome in Stellung 5 und 8 zurückzuführen. Daraus resultiert für den Tetrahydropyrazinring in III und XVII eine Halbsessel-Konformation mit pseudo-äquatorialer Stellung des Substituenten an C(6) (Fig. 5). Diese Ergebnisse zeigen, dass 5,6,7,8-Tetrahydropteroinsäure (III)

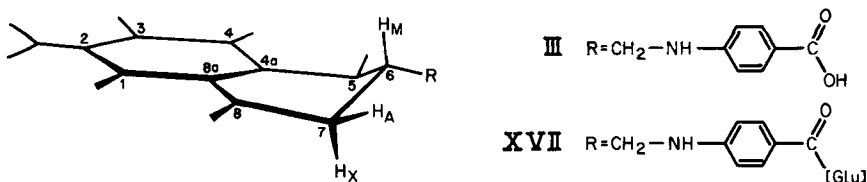


Fig. 5. Räumliche Darstellung der Molekelstrukturen von III und XVII

und 5,6,7,8-Tetrahydro-L-folsäure (XVII) eine analoge Konformation besitzen. Im ^1H -, wie auch im ^{13}C -NMR.-Spektrum von XVII [8] können die wahrscheinlich gebildeten Diastereomeren nicht beobachtet werden.

Wir danken Herrn Dipl.-Chem. W. Schwotzer (Abteilung von Herrn Prof. Dr. W. von Philipsborn) für seine Hilfe bei der Aufnahme und Interpretation der ^{13}C - und ^1H -NMR.-Spektren. Herrn H. Frohofer, Leiter der mikroanalytischen Abteilung unseres Institutes, für die Elementaranalysen und Fräulein V. Konrad für ihre Mitarbeit bei der Herstellung zahlreicher Präparate.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Siehe [1]. Die 360-MHz- ^1H -NMR.-Spektren von XIII und XVI wurden auf einem Bruker-HXS-360-Spektrometer gemessen und die Spektrensimulation mit Hilfe des Simulationsprogrammes SIMEQ auf einem Varian-620L-Computer ausgeführt. Die instrumentellen Daten für die rauschentkoppelten und «Off-resonance»- ^{13}C -NMR.-Spektren finden sich in [9]. Alle NaOD-Proben wurden unter Stickstoff in einem Handschuhkasten hergestellt. Die beschriebenen deuterierten Verbindungen wiesen eine Deuterium-Einbaurate von 92–95% auf.

2. Synthese von 5,6,7,8-Tetrahydropteroinsäure (III). – 2.1. 7,8-Dihydropteroinsäure (II). Die Verbindung wurde nach [10] hergestellt: 9 g Ascorbinsäure wurden in 160 ml sauerstofffreiem Wasser gelöst und das pH mittels 1 N NaOH auf 6,5 eingestellt. Zu dieser Lösung kamen 10 g (57,4 mmol) Natriumdithionit. Darauf wurde eine Lösung von 1 g (3,2 mmol) I [11] in 50 ml 0,2 N NaOH zugetropft, das pH mit 1 N HCl auf 6,5 korrigiert und nach 10 Min. eine weitere Portion von 5 g (28,7 mmol) Natriumdithionit zugegeben. Nach 3 Std. intensivem Rühren wurde das pH der Suspension mit 1 N HCl auf 3,8 gebracht und weitere 30 Min. gerührt. Nach dem Stehenlassen (12 Std., 5°) wurde das blass hellgelbe Produkt II abzentrifugiert und mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen. Nach 6stdg. Trocknen bei 40°/0,01 Torr ergaben sich 740 mg (74%) II. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1,5 N NaOD): 8,14 und 7,0 (A- und B-Teil eines AA'BB'-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 4,29 (s^2 , 2 H-C(7)); 4,14 (s , 2 H-C(9))³. – ^{13}C -NMR. (3 N NaOD)⁴: 176,0 (C(7')); 170,1 (C(4)); 161,7 (C(2)); 155,2, 152,1, 150,9 (C(1'), C(6), C(8a)); 131,5 (C(3'), C(5')); 124,8 (C(4')); 112,4 (C(2'), C(6')); 103,9 (C(4a)); 48,3 (C(9)); 42,9 (C(7)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3$ (314,31) Ber. C 53,50 H 4,49 N 26,74% Gef. C 53,59 H 4,42 N 26,48%

2.2. 5,6,7,8-Tetrahydropteroinsäure-monohydrat (III · H₂O). Die Verbindung wurde nach [7] und [8] hergestellt: 1 g (3,18 mmol) II wurde in 100 ml stickstofffreiem, 50proz. Äthanol aufgeschlämmt. Dazu kamen innerhalb 24 Std. portionenweise 300 mg (7,93 mmol) Natriumborhydrid. Die entstandene Lösung (pH=8,5) wurde auf 50 ml eingeeengt und das pH mittels 6 N HCl auf 4 eingestellt, worauf das farblose III · H₂O ausfiel. Zentrifugieren, Waschen mit Eiswasser, wenig kaltem Äthanol und Äther. Nach 6stdg. Trocknen bei 40°/0,01 Torr resultierten 530 mg (50%) III · H₂O. – ^1H -NMR. (100 MHz,

²) Wie aus der Röntgenstrukturanalyse von 6-Methyl-7,8-dihydropterin hervorgeht [12], sind die H-Atome an C(7) äquivalent. Das Pteringerüst von II liegt daher planar vor.

³) Nach ca. 20 Std. sind an C(9) 50% der Wasserstoffatome gegen Deuterium ausgetauscht.

⁴) Die Zuordnung der Signallagen der ^{13}C -Atome erfolgte durch Vergleich der chemischen Verschiebungen in [9] und [13].

3 N NaOD): 8,25 und 7,10 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 3,95–3,40 (*m*, H–C(6), 2 H–C(7) und 2 H–C(9)). – ^{13}C -NMR. (3 N NaOD) 4): 175,9 (C(7 γ)); 166,8 (C(4)); 157,8 (C(2)); 151,2 (C(1'), C(8a)); 131,4 (C(3'), C(5')); 124,6 (C(4')); 112,4 (C(2'), C(6')); 101,3 (C(4a)); 48,8 (C(6)); 45,4, 43,8 (C(7), C(9)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (334,32) Ber. C 50,26 H 5,40 N 25,12% Gef. C 50,20 H 4,96 N 24,85%

3. Synthesen der deuterierten Verbindungen. – 3.1. *6-Deuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroinsäure* (IV). Die Synthese wurde wie unter 2.2 beschrieben ausgeführt, jedoch unter Verwendung der entsprechenden deuterierten Reagenzien. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1,5 N NaOD): 8,14 und 7,09 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 3,81 und 3,50 (*AB*-System, $|J|=12$ Hz, 2 H–C(7)); 3,58 (*s*, 2 H–C(9)).

3.2. *N*(2')-*Acetyl-N*(10)-*nitroso-pterinsäuremethylestermonohydrat* (VI). Die Verbindung wurde nach [14] hergestellt: 1 g (2,71 mmol) V [11] wurde in 65 ml 12 N HCl bei 0° gelöst und unter Rühren eine Lösung (0°) von 187 mg (2,71 mmol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser zugegeben und das Gemisch 4 Min. weitergerührt. Dazu kamen 130 ml Wasser (0°), wobei VI als farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 1 Std. Stehenlassen bei 5°, Abzentrifugieren, Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther und nach 6stdg. Trocknen bei 40°/0,01 Torr ergaben sich 550 mg (51%) VI. – ^1H -NMR. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 8,94 (*s*, H–C(7)); 8,08 und 7,93 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=8$ Hz, 4 arom. H); 5,57 (*s*, 2 H–C(9)); 3,89 (*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(7')$); 2,20 (*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{N}(2')$).

$\text{C}_{17}\text{N}_7\text{O}_5\text{H}_{15} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (415,33) Ber. C 49,16 H 4,10 N 23,60% Gef. C 49,94 H 4,40 N 23,68%

3.3. *9,9-Dideuterio-N*(10)-*nitroso-pterinsäure* (VII). Die Verbindung wurde nach [1] hergestellt: 1 g (2,41 mmol) VI $\cdot \text{H}_2\text{O}$ wurde in 40 ml 1,5 N NaOD gelöst und 5 Std. stehengelassen. Anschliessend wurde mit 2 N DCl (pH=3) VII ausgefällt. Abzentrifugieren, Waschen mit Äthanol und Äther und 6stdg. Trocknen bei 40°/0,01 Torr ergaben 750 mg (91%) VII. – ^1H -NMR. (60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 8,67 (*s*, H–C(7)); 8,08 und 7,90 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=8$ Hz, 4 arom. H).

3.4. *9,9-Dideuterio-pterinsäure* (VIII). Die Herstellung erfolgte analog [1]: 1 g (2,91 mmol) VII wurde in 60 ml 1,5 N NaOD gelöst, mit 1 g (5,74 mmol) Natriumdithionit versetzt und die Lösung 3 Tage (22°) stehengelassen. Nach nochmaliger Zugabe von 500 mg (2,87 mmol) Natriumdithionit und weiteren 2 Tagen (22°) Stehenlassen wurde auf –3° abgekühlt und durch Zugabe von 12 N HCl (pH=3) VIII ausgefällt. Zentrifugieren, Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther und 6stdg. Trocknen bei 60°/0,01 Torr ergaben 840 mg (92%) VIII. – ^1H -NMR. (60 MHz, 2 N NaOD): 9,02 (*s*, H–C(7)); 8,17 und 7,15 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=8$ Hz, 4 arom. H).

3.5. *9,9-Dideuterio-7,8-dihydropteroinsäure* (IX). Herstellung analog zu 2.1. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1 N NaOD): 8,19 und 7,15 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 4,35 (*s* 2), 2 H–C(7)).

3.6. *7,7,9,9-Tetradeuterio-7,8-dihydropteroinsäure* (X). 1 g (3,16 mmol) IX wurde in 15 ml 5 N NaOD gelöst. 5 Tage stehengelassen und anschliessend mit 12 N DCl (pH=3) ausgefällt. Zentrifugieren, Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther und 6stdg. Trocknen bei 60°/0,01 Torr ergaben 800 mg (79%) X. Zur Erreichung des geforderten Deuterierungsgrades (vgl.[1]) wurde die gesamte oben beschriebene Reaktion wiederholt, was 640 mg (79%) X ergab (Totalausbeute: 64%). – ^1H -NMR. (60 MHz, 1 N NaOD): 8,25 und 7,19 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H).

3.7. *7,7,9,9-Tetradeuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroinsäure-monohydrat* (XI $\cdot \text{H}_2\text{O}$). Synthese analog zu 2.2. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1 N NaOD) (Fig. 1): 8,19 und 7,11 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 3,70 (*s*, H–C(6)).

3.8. *6,9,9-Trideuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroinsäure-monohydrat* (XII $\cdot \text{H}_2\text{O}$). Synthese wie unter 2.2; für die Reduktion jedoch die entsprechenden deuterierten Reagentien verwendet. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1 N NaOD) (Fig. 2): 8,19 und 7,11 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 3,83 und 3,53 (*A*- und *B*-Teil eines *AB*-Systems, $J=12$ Hz, 2 H–C(7)).

3.9. *9,9-Dideuterio-5,6,7,8-tetrahydropteroinsäure-monohydrat* (XIII $\cdot \text{H}_2\text{O}$). Synthese wie unter 2.2. – ^1H -NMR. (100 MHz, 1 N NaOD) (Fig. 3): 8,19 und 7,11 (*A*- und *B*-Teil eines *AA'**BB'*-Systems, $J=9$ Hz, 4 arom. H); 3,95–3,40 (*m*, H–C(6) und 2 H–C(7)); (360 MHz, 1 N NaOD) (Fig. 4): 3,83, 3,71 und 3,54 (*A*-, *M*- und *X*-Teil eines *AMX*-Systems, $J_{AM}=3,2$ Hz, $J_{AX}=-12$ Hz, $J_{MX}=6,7$ Hz, $\text{H}_c-\text{C}(7)$, H–C(6) und $\text{H}_a-\text{C}(7)$).

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, 1,85 N 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(α)); 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, 1 N 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(α)); 4,00-3,39 (m, H-C(β) und 2 H-C(γ)); 2,90-2,30 (m, 2 H-C(β) und 2 H-C(γ')); (360 MHz, 1 N 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(γ), H-C(β) und H_a -C(γ)).

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.
