

Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit charakteristischer IR-Absorptionen, 7. Mitt.:

Zur Isomerie von Lävulinsäurederivaten

Von

H. Sterk

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 2. Mai 1968)

Die Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit des Lävulinsäure—Butyrolactongleichgewichtes wurde mit Hilfe IR- und NMR-spektroskopischer Methoden aufgezeigt.

IR and NMR spectroscopy have been used to demonstrate the existence of an equilibrium between levulinic acid and butyrolactone. The temperature and solvent dependence has been studied.

Die Strukturisomerie von Lävulinsäurederivaten ist bereits Gegenstand zahlreicher Arbeiten^{1, 2, 3, 4} gewesen, doch ist es bisher nur beim Lävulinsäureester gelungen, das Vorhandensein zweier Isomere^{5, 6} aufzuzeigen. Der lineare Ester ist dabei durch die übliche Veresterung der Säure, das Äthoxybutyrolacton durch Umsetzen des Säurechlorids mit Äthanol dar-

¹ N. Hellstrom, Kgl. Lantbruks Hogskol Ann. **28**, 93 (1962); Chem. Abstr. **58**, 12 089 (1963).

² I. S. Trubnikov, R. B. Teblinskaya, Y. A. Pentin, N. P. Shusherina und R. Y. Levina, Zhur. Obsheei Khim. **33**, 1210 (1963); Chem. Abstr. **59**, 12 309 (1963).

³ C. Pascual, D. Wegmann, U. Graf, R. Scheffold, P. F. Sommer und W. Simon, Helv. chim. Acta **47**, 213 (1964).

⁴ L. D. Miroshnichenko, R. P. Evstiqeva und N. A. Preobrazhenskii, Zhur. Obsheei Khim. **30**, 2533 (1960); Chem. Abstr. **55**, 12 039 (1961).

⁵ D. P. Langlois und H. Wolff, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2624 (1948).

⁶ R. L. Frank, P.-G. Arvan, J. W. Richter und C. L. Vannemann, J. Amer. Chem. Soc. **66**, 4 (1944).

gestellt worden. Bei Lävulinsäure, -säurechlorid und -säureamid fehlen noch Angaben über beobachtete Isomerisierungen. Aussagen über Strukturveränderungen auf Grund von Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit können — wie schon in früheren Arbeiten⁷ erwähnt — mit Hilfe IR-spektroskopischer Methoden gemacht werden.

In der vorliegenden Arbeit ist versucht worden, auf Grund der unterschiedlichen Carbonylgruppenabsorption von Lävulinsäure und Butyrolactonderivaten die Temperatur- bzw. Lösungsmittelabhängigkeit der Cyclisierung aufzuzeigen. Neben IR-spektroskopischen Messungen sind auch kernresonanzspektroskopische Untersuchungen bei variabler Temperatur zur Strukturermittlung vorgenommen worden. *Schmid* und *Weiler*⁸ haben am Lävulinsäureester beobachtet, daß die offenkettige Form ein symmetrisches AA'BB'-Signal der zwei CH₂-Gruppen aufweist, während das Butyrolactonderivat ein asymmetrisch stark aufgespaltenes ABCD-Signal hervorruft. Dieser Absorptionsunterschied ist ebenso wie die verschiedenartige Lage der CH₃-Gruppe (in der Lactolform um etwa 0,5 ppm zu höherem Feld verschoben) bei den übrigen Lävulinsäurederivaten zu beobachten und hat bei den erwähnten Kernresonanzuntersuchungen zur Unterscheidung der einzelnen Formen gedient.

Die IR- und NMR-Spektren (erstere zeigen wegen der stark unterschiedlichen C=O st.-Frequenz die Veränderung besonders deutlich) lassen erkennen, daß die untersuchten Lävulinsäurederivate bei Temperaturerhöhung eine Isomerisierung erfahren. Über Richtung und Grad derselben gibt Tab. 1 Auskunft.

Tabelle 1. Prozentanteil an 5-OH-Butyrolactonform

Lävulinsäurederivate	IR			NMR		
	20°	80°	130°	20°	80°	130°
Säurechlorid 1790, 1720—1790	80	90	—	85	90	—
Säureester (offen) 1740, 1720—1760	0	5	15	0	—	10
Säure 1700—1745	0	0	10	0	0	10
Säureamid <i>DMSO</i> ** 1720, 1660—1670	90	80	65	90	80	70
	Standardabweichg. 15%			Standardabweichg. 10%		

** Prozentanteil an 5-Hydroxypyrrolidon

⁷ H. Sterk, Z. Naturforsch. **23 b**, 113 (1968).

⁸ G. H. Schmid und L. S. J. Weiler, Canad. J. Chem. **43**, 1242 (1965).

Wie ersichtlich, liegen Lävulinsäure und -ester bei 20° in der offenen Form vor. Temperaturerhöhung führt zur Bildung des 5-Hydroxybutyrolactons bzw. des 5-Äthoxybutyrolactons. Eine ausgeprägte Lösungsmittelabhängigkeit ist für diese beiden Verbindungen nicht beobachtbar. Das bei erhöhter Temperatur vorliegende Äthoxybutyrolacton wandelt sich beim Abkühlen wieder in die offene Form um.

Das 5-Hydroxybutyrolacton ist hingegen sehr instabil und geht zunächst bemerkenswerter Weise unter Wasserabspaltung nicht in das α -, sondern in das β -Angelicalacton über (vgl. *L. Wolff*⁹). Bestätigt wird diese Tatsache durch das IR-Spektrum, welches ein relativ starkes Auftreten einer Carbonylbande bei 1760 K bis 1750 K zeigt, und durch den im NMR-Spektrum ausgewiesenen geringen asymmetrischen Signalanteil des 5-OH-Butyrolactons. Nach einiger Zeit (15—30 Min.) tritt die Absorption der C=O-Gruppe des α -Angelicalactons bei 1800 K auf.

Wie Tab. 2 zeigt, weist das Lävulinsäureamid eine starke Temperatur- und Lösungsmittelabhängigkeit auf. Es liegt — mit Ausnahme von CHBr_3 — in den angeführten Lösungsmitteln bei 20° vorwiegend in der Pyrrolidonstruktur (2) vor. Auffallend ist, daß bei Temperaturerhöhung ein Übergang in die Säureamidform (1) beobachtet wird.

Tabelle 2. %-Anteil an 5-OH-Pyrrolidon-Struktur

Lösungsmittel	IR			NMR		
	20°	50°	100°	20°	50°	100°
CCl_4	95	95	—	95	95	—
CHCl_3	95	75	—	95	75	—
CHBr_3	40	25	10	40	20	10
<i>DMSO</i>	90	80	65	90	80	70
Diäthylenglycol	90	85	80			
Nitrobenzol				30	20	10

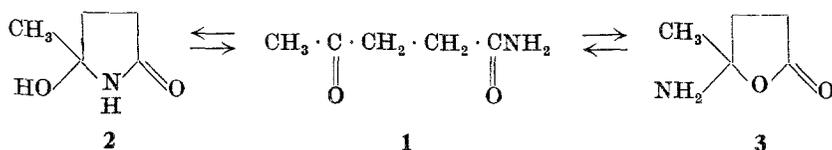
Standardabweichg. 15⁰/₀ Standardabweichg. 10⁰/₀

Der Nachweis der offenen Form kann nur durch das Vorhandensein beider C=O-Absorptionen (1720 K und 1680 K) oder durch die symmetrische Absorption der beiden CH_2 -Gruppen im NMR erbracht werden. Bei den durch Temperaturerhöhung hervorgerufenen Veränderungen handelt es sich durchwegs um reversible Vorgänge. Das in der Literatur¹⁰ postulierte überwiegende Auftreten der Säureamidstruktur (1) in Chloroform auf Grund einer einzigen Absorption bei 1680 K ist nicht zutreffend.

⁹ *L. Wolff*, Ann. Chem. **229**, 249 (1885).

¹⁰ *K. E. Schulte* und *J. Reisch*, Arch. Pharmaz. **292**, 125 (1959).

Eigene Versuche haben erbracht, daß in CHCl_3 (50°) Banden bei 1720 K und 1680 K auftreten. Die in Analogie zum Lävulinsäurechlorid bzw. -ester zu erwartende 5-Aminobutyrolactonstruktur (3) scheint stark unterdrückt zu sein, doch zeigt sich, daß durch Erhitzen in *DMSO* auf 120° bis 150° im IR-Spektrum bei 1745 K eine Absorption auftritt, deren Intensität mit steigender Temperatur zunimmt. Da NMR-spektroskopische Untersuchungen unter denselben Bedingungen das Auftreten ungesättigter Lactonstrukturen (NH_3 -Abspaltung) ausschließen, dürfte die beobachtete Absorption bei 1745 K, welche nach Abkühlen der Lösung wieder verschwindet, auf die $\text{C}=\text{O}$ -Streckschwingung des 5-Aminobutyrolactons (3) zurückzuführen sein.



Die bevorzugte Bildung des 5-Hydroxypyrrolidons-(2) (2) macht die Annahme wahrscheinlich, daß die Isomerisierungen über verschiedene Mechanismen verlaufen. So müßte beim Lävulinsäureamid (1) die Wanderung eines Protons der NH_2 -Gruppe unter Aminallbildung eintreten, während sich das Lävulinsäurechlorid unter anionischer Ablösung des Chlors und gleichzeitigem nucleophilen Angriff des Ketocarboxyls am Säurechloridcarbonyl cyclisieren sollte. Das Zutreffen von zwei verschiedenen Mechanismen zur Cyclisierung würde auch bei den Phthalidderivaten¹¹ den Schluß für das Vorhandensein mehrerer Reaktionswege zulassen. Ergänzend soll erwähnt werden, daß das 5-Hydroxypyrrolidon-(2) (2) auch durch *UV*- bzw. Sonnenbestrahlung langsam in die Säureamidform (1) übergeht.

Das Lävulinsäurechlorid liegt überwiegend in der Butyrolactonform vor (s. Tab. 1!). Temperaturerhöhung führt zunächst zu einer Zunahme an ringgeschlossener Struktur, ab 90° setzt jedoch eine immer heftiger werdende HCl -Entwicklung ein, die zur Bildung von β -Angelicalacton führt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Ziegler für sein Interesse an dieser Arbeit und für die damit verbundenen wertvollen Anregungen.

Die *IR*-Spektren sind auf einem Perkin Elmer 421-Spektralphotometer, die *NMR*-Aufnahmen auf einem Varian A 60 gemessen worden.

¹¹ H. Sterk, Mh. Chem. 99, im Druck.